

# TRABAJO DE FIN DE GRADO

## IMPACTO DE LA ENFERMEDAD DE PEQUEÑO VASO CEREBRAL SOBRE LA CIRCULACIÓN COLATERAL EN ICTUS ISQUÉMICO AGUDO POR OCLUSIÓN DE GRAN ARTERIA

Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid.

Curso 2021-2022



---

**Universidad de Valladolid**

**Facultad de Medicina**

Autora: Silvia Rodríguez Ferradas

Director: Juan Francisco Arenillas Lara

Codirectora: María Esther Ramos Araque

Hospital Clínico Universitario de Valladolid

Servicio de Neurología

## ÍNDICE

1. RESUMEN.....	3
2. INTRODUCCIÓN.....	4
3. PACIENTES Y MÉTODOS .....	6
3.1. Diseño del estudio .....	6
3.2. Selección de los pacientes .....	6
3.3. Protocolo clínico .....	6
3.4. Protocolo de neuroimagen .....	7
3.5. Variables basales .....	8
3.6. Variables pronósticas .....	9
3.7. Análisis estadístico .....	9
4. RESULTADOS .....	10
4.1. Análisis descriptivo de las variables basales .....	10
4.2. Análisis de las variables pronósticas .....	10
5. DISCUSIÓN .....	12
6. CONCLUSIONES .....	13
7. TABLAS Y FIGURAS .....	14
8. BIBLIOGRAFÍA .....	19
9. ANEXOS .....	21

## 1. RESUMEN

**Objetivos:** investigar la influencia de la enfermedad de pequeño vaso cerebral sobre la circulación colateral y su relación con el pronóstico funcional de los pacientes con ictus isquémico agudo con oclusión de gran vaso.

**Métodos:** estudio prospectivo en el que se incluyeron pacientes consecutivos con ictus isquémico agudo y oclusión de gran vaso tratados con terapias de reperfusión endovascular. Como aspecto de la enfermedad de pequeño vaso cerebral se cuantificaron las lesiones isquémicas crónicas de sustancia blanca, mediante la escala de Fazekas con Resonancia Magnética Cerebral. Se determinaron como variables pronósticas el grado de circulación colateral medido con el *Hypoperfusion Intensity Ratio (HIR)* y el pronóstico funcional a los tres meses evaluado con la escala de Rankin modificada (mRS).

**Resultados:** se incluyeron 60 pacientes, de los cuales 36 (60%) fueron mujeres, la media de edad fue 73,5 ( $\pm 12,5$ ) años y la mediana de NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) basal de 18 (11-22). La presencia de hiperintensidades de sustancia blanca en grado moderado severo [OR 0.244 (0.009-0.204),  $p=0,033$ ] se asoció con mala circulación colateral. En el modelo de regresión logística, la enfermedad de pequeño vaso cerebral [OR 8.01 (1.98-32.46),  $p=0,004$ ] y la escala de ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score) [OR 2.03 (1.36-3.56),  $p=0,001$ ] fueron predictores de mala circulación colateral. La interacción de la circulación colateral con grado de leucoaraiosis es un predictor independiente del pronóstico funcional de los pacientes a los tres meses [OR 10.81 (1.07-108.76),  $p=0,043$ ].

**Conclusiones:** la enfermedad de pequeño vaso cerebral, manifestada como lesiones isquémicas crónicas de sustancia blanca, es un predictor de mala circulación colateral en pacientes con ictus isquémico agudo por oclusión de gran arteria. Se ha detectado un efecto sinérgico entre la cc y la leucoaraiosis como determinante de mal pronóstico funcional a 3 meses.

## 2. INTRODUCCIÓN

El término ictus hace referencia a cualquier trastorno de la circulación cerebral que produce un déficit neurológico focal de comienzo brusco. La alteración circulatoria puede ser consecuencia de la interrupción de flujo sanguíneo (ictus isquémico) o de la rotura de una arteria (ictus hemorrágico), siendo más frecuentes los isquémicos (85%) [1].

El ictus es un grave problema sociosanitario, representa la segunda causa de muerte en la mujer y la tercera en el hombre en España, según datos del Instituto Nacional de Estadística en 2020 [2]. Según la Sociedad Española de Neurología, el ictus supone la principal causa de reducción de esperanza de vida, la primera de discapacidad y la segunda causa de demencia en el adulto por detrás de la enfermedad de Alzheimer [3].

La historia natural del ictus ha cambiado en los últimos años gracias al desarrollo de las terapias de reperfusión, que incluye la trombólisis intravenosa con activador tisular del plasminógeno (rt-PA) y el tratamiento endovascular (TEV), que desde el año 2015 se estableció como el patrón de oro de reperfusión en ictus isquémico por oclusión de gran arteria [4]. Sin embargo, hoy en día el porcentaje de pacientes que puede acceder a estas terapias sigue siendo bajo, principalmente por estar fuera de ventana temporal [5], aun cuando diversos estudios han demostrado su beneficio hasta 9 horas desde el inicio de los síntomas para trombólisis intravenosa [6] y 24 horas para TEV [7].

En el ictus isquémico, debido a la interrupción de flujo sanguíneo sobre un área determinada, cesan el aporte de glucosa y oxígeno, desencadenando una compleja cascada de señalización celular denominada “cascada isquémica” que culmina con la muerte neuronal [8,9]. Rápidamente, se genera un área de muerte celular o “core” [10]. En su periferia se encuentra la “penumbra isquémica”, un área de tejido potencialmente rescatable si se reestablece el flujo sanguíneo en una ventana terapéutica determinada. Sobre esta área actúan los tratamientos de reperfusión mencionados anteriormente.

Tras una oclusión arterial, la extensión del core y el mantenimiento de la penumbra están modulados por la circulación colateral (cc), el elemento clave que marca el ritmo del proceso isquémico [11]. La cc es una red subsidiaria de conexiones arterio-arteriales dependientes de las arterias del círculo de Willis, vasos leptomeníngeos y anastomosis de ramas de la arteria carótida externa-interna, cuya función es mantener el flujo cerebral cuando se interrumpe en las arterias principales [12], y aportar vascularización a la penumbra isquémica. El funcionamiento de la cc tiene una gran variabilidad interindividual y depende de varios mecanismos hemodinámicos, metabólicos y genéticos, aún no esclarecidos [13,14].

La cc se puede evaluar de forma no invasiva en el estudio neurovascular urgente mediante angio-TAC (angiografía por tomografía axial computarizada) utilizando escalas visuales [15], además existen parámetros de perfusión cerebral que permiten inferir el grado de cc [16]. Se ha demostrado que la cc juega un papel determinante en la eficacia de las terapias de reperfusión [17]; una cc robusta mejora las tasas de recanalización, se asocia a menor tamaño de infarto y a un mejor pronóstico funcional de los pacientes tras trombólisis intravenosa [18] y TEV [4]. En un metaanálisis de estudios de TEV, un buen grado de cc pre-tratamiento se asoció con mejor pronóstico funcional de los pacientes a los tres meses, menor tasa de transformación hemorrágica sintomática y mortalidad [19]. Pacientes con mala cc y mayor tiempo total de isquemia hasta la reperfusión, presentaron peor pronóstico funcional que pacientes con buena cc aun alcanzando el mismo grado de reperfusión tras el TEV [17]. Este elemento parece ser clave en el desarrollo de terapias destinadas a mejorar la cc en pacientes que precisan derivación a centros terciarios de ictus para recibir tratamiento de reperfusión, ya que el tiempo total de isquemia es mayor. Un peor grado de cc se ha considerado predictor independiente del desarrollo de infarto maligno tras terapias de reperfusión cerebral [20].

El grado de cc está determinado por diversos factores, uno de los cuales puede ser el sustrato vascular previo, entre los cuales se encuentra, la enfermedad de pequeño vaso cerebral. Recientemente, se ha descrito que la capacidad vasodilatadora de las arteriolas puede determinar el reclutamiento y mantenimiento de la cc leptomeníngea [11]. El endotelio vascular tiene funciones en la regulación del tono vascular y mecanismos inflamatorios, vía de fibrinólisis endógena y en procesos de angiogénesis [21,22]. Los pacientes con enfermedad de pequeño vaso cerebral presentan disfunción endotelial crónica; por lo tanto, su cc sería menos efectiva al estar alteradas las funciones del endotelio y en consecuencia tendrían menor tolerancia a la isquemia. Uno de los principales marcadores radiológicos de enfermedad de pequeño vaso cerebral es la leucoaraiosis, visualizada como lesiones de sustancia blanca en tomografía axial computarizada (TAC) y resonancia magnética cerebral (RMN), hasta ahora se desconoce el impacto real de estas lesiones en la eficacia de la cc.

Nuestro objetivo es estudiar la relación entre la leucoaraiosis y el grado de cc, así como su impacto sobre el pronóstico funcional en pacientes con ictus isquémico secundario a oclusión de gran arteria.

### **3. PACIENTES Y MÉTODOS**

#### **3.1. Diseño del estudio**

Estudio unicéntrico, observacional y prospectivo de pacientes consecutivos con ictus isquémico agudo y oclusión de gran arteria sometidos a terapias de reperfusión en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV), en el período comprendido entre junio de 2021 y enero de 2022. Se realizó seguimiento longitudinal a los 3 meses.

Los datos clínicos y radiológicos se han almacenado de manera prospectiva y anonimizada en el registro de reperfusión cerebral, que se muestra en el ANEXO 1.

Este estudio fue aprobado por el comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) del HCUV Código CEIm: PI: PI 21-2240 (ANEXO 2). Los datos fueron tratados cumpliendo con la Ley Orgánica 3/2018 de Protección de datos de Carácter Personal. El estudio se diseñó respetando los principios éticos de investigación clínica con pacientes según la Declaración de Helsinki y el convenio de Oviedo.

#### **3.2. Selección de los pacientes.**

##### Criterios de inclusión:

En el estudio se incluyeron todos aquellos pacientes que cumplieron los siguientes criterios de inclusión:

1. Edad mayor a 18 años.
2. Ictus isquémico agudo con oclusión de gran vaso [porción terminal de la arteria carótida interna (TICA), segmentos M1 y M2 de la arteria cerebral media (ACM)] demostrada por angio-TAC dentro de las primeras 24 horas del inicio de los síntomas.
3. Independencia funcional previa al ictus mediante la escala de Rankin modificada (mRS) 0-2.
4. Ausencia de contraindicación para realización de resonancia magnética cerebral.
5. Obtención de consentimiento para terapia de reperfusión endovascular, inclusión en el registro de reperfusión cerebral y participación en el estudio.

#### **3.3. Protocolo clínico.**

Los pacientes incluidos en el estudio fueron atendidos siguiendo los protocolos de ictus establecidos en el HCUV, basados en guías clínicas internacionales para el diagnóstico y tratamiento del ictus [23].

Tras la activación del “código ictus” extra o intrahospitalariamente el paciente fue atendido de forma urgente por neurología. El grado de afectación neurológica inicial se evaluó mediante la National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) (ANEXO 3) y el grado de dependencia funcional previo mediante la mRS (ANEXO 4). A continuación, se indicó tratamiento endovascular en aquellos pacientes candidatos. El procedimiento fue realizado por neurorradiólogos acreditados, bajo sedación consciente o mediante anestesia general en casos de agitación o necesidad de asegurar la vía aérea. Posteriormente, los pacientes ingresaron hasta extubación en la unidad de reanimación (si se empleó anestesia general) y luego en la unidad de ictus, el resto de los casos ingresaron en la unidad de ictus y fueron manejados de acuerdo con los protocolos médicos y de enfermería mencionados anteriormente.

El pronóstico funcional a los tres meses se determinó mediante la escala mRS, considerando una puntuación de 0-2 como buen pronóstico. La evaluación se practicó por neurólogos vasculares certificados en dicha escala, presencialmente en la consulta de neurovascular o telefónicamente y de forma ciega al resto de las variables del estudio.

### **3.4. Protocolo de neuroimagen.**

#### **Protocolo de neuroimagen urgente y variables radiológicas basales:**

Todos los pacientes fueron evaluados de forma urgente mediante un protocolo de neuroimagen multimodal urgente que incluyó: TC simple, angio-TC y TC perfusión. Las imágenes se obtuvieron mediante el equipo General Electric Revolution CT de 128 cortes o en un General Electric Light Speed de 64 cortes.

#### Variables radiológicas basales:

- Extensión de los signos precoces de infarto cerebral mediante la puntuación ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score) (0-10).
- Lugar de oclusión arterial intracraneal: arteria carótida interna intracraneal, M1 o M2.
- Mapas de perfusión cerebral evaluados cuantitativamente mediante un software automatizado, obteniéndose los volúmenes basales de core (rCBF<40%) y tejido hipoperfundido (Tmax>6 seg).
- Grado de cc pretratamiento evaluada con parámetros de perfusión cerebral mediante el *Hypoperfusion Intensity Ratio (HIR)*. Este índice se obtiene a partir de las imágenes de perfusión y se define como la relación entre Tmax > 10 segundos y Tmax > 6 segundos, de forma que un HIR bajo (<0,4) se asocia a un estado colateral favorable y un HIR alto (≥0,4) a un estado colateral desfavorable. El HIR

se asocia con la gravedad de ictus y un valor bajo se ha relacionado en diferentes estudios con un crecimiento más lento del infarto y un menor volumen final del infarto [16,24,25]. (ANEXOS 5 y 6).

#### Variables de neurointervencionismo:

- Trombectomía mecánica (primaria o de rescate), dispositivos utilizados.
- Grado de recanalización mediante la escala Thrombolysis in Cerebral Infarction modificada (TICIm), considerando un grado igual o superior a 2b (2b, 2c y 3) como recanalización completa.

Seguimiento a las 24 horas o en caso de deterioro neurológico precoz mediante TAC:

- Volumen del infarto en ml.
- Transformación hemorrágica según los criterios ECASS: a) No transformación hemorrágica. b) Infarto hemorrágico 1 (IH1): petequias de pequeño tamaño en los márgenes del infarto. c) Infarto hemorrágico 1 (IH2): petequias confluentes en el interior del infarto sin efecto de masa. d) Hemorragia parenquimatosa tipo 1 (PH-1): hemorragia en menos del 30% del área del infarto con leve efecto de masa. e) Hemorragia parenquimatosa tipo 2 (PH-2): hemorragia en más del 30% del área del infarto con efecto de masa importante.

#### **Estudio mediante Resonancia Magnética cerebral (RMN) cerebral para cuantificar la enfermedad de pequeño vaso cerebral:**

A los pacientes se les practicó una resonancia magnética cerebral de 1.5 teslas durante el ingreso para cuantificar la enfermedad de pequeño vaso cerebral. Se practicaron las siguientes secuencias: axial diffusion-weighted imaging (DWI), T2-weighted, fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR), SWAN, y sagital T1.

La RMN cerebral fue evaluada mediante la escala FAZEKAS en la secuencia T2 FLAIR, (ANEXO 7) por dos evaluadores independientes ciegos al resto de variables del estudio. Se trata de una escala cualitativa ordinal que determina la magnitud de las lesiones de la sustancia blanca (carga total de enfermedad de pequeño vaso), clasificando como grado 0 la ausencia de lesiones; grado 1, la presencia de lesiones focales; grado 2, al comienzo de confluencia de las lesiones y grado 3 a las lesiones grandes confluentes.

#### **3.5. Variables basales.**

Clínicas: variables demográficas (edad, sexo), factores de riesgo vascular (hipertensión arterial, tabaquismo, diabetes dislipemia), ictus previo, medicación previa. Gravedad clínica del ictus mediante la escala NIHSS (al ingreso, tras tratamiento endovascular, cada 12 horas en la unidad de ictus y al alta) así como la evolución clínica precoz.



Etiología del ictus: de acuerdo con la clasificación TOAST (aterotrombótico, cardioembólico, lacunar, de causa inusual e indeterminado).

Temporales: los tiempos de atención y de reperusión cerebral:

- Tiempo entre el inicio de los síntomas y la llegada del paciente a urgencias.
- Tiempo puerta-ingle (desde la llegada del paciente a urgencias hasta el inicio del tratamiento endovascular),
- Tiempo ingle-última serie (desde el inicio del proceso intervencionista hasta que este finaliza con la reperusión de la arteria ocluida).

Radiológicas: puntuación ASPECTS al ingreso en la TAC, lugar de oclusión arterial en angiografía por angio-TAC. Capacidad de la cc evaluada mediante TAC perfusión.

### **3.6. Variables pronósticas.**

Grado de cc evaluado mediante el Hipoperfusion Intensity Ratio.

Pronóstico funcional a los 3 meses evaluado mediante la escala modificada de Rankin.

### **3.7. Análisis estadístico.**

El análisis estadístico se realizó empleando el paquete estadístico IBM SPSS Inc (Chicago, Illinois, USA) versión 26. En el análisis descriptivo de las variables basales se calculó la media, mediana, desviación estándar y rangos. Las variables continuas se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar o como mediana y rango intercuartílico, según la distribución normal o no. Las variables discretas se expresaron como número de casos (n) y porcentaje. Mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov se evaluó la normalidad de la distribución de las variables.

Se realizaron análisis bivariados con las variables basales para evaluar su asociación con la variable pronóstica principal (grado de circulación colateral) y las secundarias. En los análisis bivariados se utilizó el test chi cuadrado para variables cualitativas, t-student para variables cuantitativas con distribución normal y la U de Mann Whitney para variables cuantitativas no normales. El grado circulación colateral se analizó como variable continua y dicotomizada. La hipótesis principal se testó mediante modelos de regresión logística multivariante y regresión lineal, incluyendo el grado de cc, como variable dependiente principal, ajustada por las variables que alcanzaron una  $p < 0.1$  en los análisis univariantes. Como otra variable pronóstica se estudió la autonomía funcional al tercer mes. Los resultados de los modelos de regresión logística multivariante se expresaron como razón de probabilidades (odds ratio, OR) con sus intervalos de confianza (IC) al 95%. En caso de existir asociación independiente de la variable principal cc 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 principal en un nuevo modelo de regresión. En todos los casos, un valor de  $p < 0,05$  se consideró estadísticamente significativo.

#### **4. RESULTADOS**

Desde el 01-06-2021 hasta el 01-01-2022, 176 pacientes con ictus isquémico se sometieron a tratamiento de reperfusión, de estos pacientes 127 presentaban oclusiones del segmento M1, M2 de la ACM o TICA, 120 pacientes fueron tratados mediante tratamiento endovascular primario o combinado. De estos 120 pacientes se excluyeron 60 por no disponer de estudio de perfusión y/o resonancia magnética cerebral quedando una muestra final de 60 pacientes.

##### **4.1. Análisis descriptivo de las variables basales:**

Las características basales de la cohorte se resumen en la TABLA 1. La media de edad de los pacientes fue de 74 años, el 60% fueron mujeres. La mediana del NIHSS basal fue de 18 (rango intercuartílico 11-22). La mediana de la escala ASPECTS fue de 8 (rango intercuartílico 7-9). La etiología más frecuente fue la cardioembólica en un 58% de los casos, la oclusión arterial más frecuente fue la arteria cerebral media segmento M1 en 31 pacientes (52%).

Se obtuvo reperfusión completa (TICI 2b-3) en 55 (92%), y un efecto de primer pase en el 40% de los pacientes.

Respecto al grado de cc 35 pacientes (58%) presentaban buena cc. Al evaluar la enfermedad de pequeño vaso cerebral mediante la escala Fazekas 37 pacientes tenían una puntuación de 0-1 (62%), frente a 23 pacientes con una puntuación 2-3 (38%).

##### **4.2. Análisis de las variables pronósticas**

###### **a) Relación entre la enfermedad de pequeño vaso cerebral y la cc.**

El análisis bivariado entre las variables basales y el grado de cc se muestra en la TABLA 2. Se observa que hay una asociación estadísticamente significativa entre el grado de cc con la edad ( $p=0,045$ ), la puntuación basal en la escala NIHSS ( $p=0,006$ ), ASPECTS ( $p < 0,001$ ), y el grado de leucoaraiosis evaluado mediante la escala Fazekas ( $p=0,007$ ). Se exploró la relación entre el grado de leucoaraiosis dicotomizando en 0-1, 2-3 la puntuación de la escala Fazekas y evaluando el HIR como variable continua, FIGURAS

1 y 2. Se observa que a mayor grado de leucoaraiosis mayor es la puntuación de HIR, y, por tanto, peor es la cc.

Se realizó un modelo de regresión lineal tomando como variable dependiente el HIR y se demostró que las siguientes variables: un mayor NIHSS al ingreso [OR 0.30 (0.002-0.017),  $p=0,013$ ], un peor ASPECTS [OR -0.294 (0.68- -0.068),  $p=0,014$ ] y un mayor grado de Fazekas [OR 0.244 (0.009-0.204),  $p=0,033$ ] se asociaron de forma independiente con una peor cc. TABLA 3.

A su vez, el modelo de regresión logística, en el que se ha dicotomizado la variable empleando el punto de corte de 0,4 definido en la literatura, determinó como predictores de mala cc un peor ASPECTS [OR 2.03 (1.36-3.56),  $p=0,001$ ] y una mayor puntuación en la escala Fazekas 2-3 [OR 8.01 (1.98-32.46),  $p=0,004$ ]. Estos datos se reflejan en la TABLA 4.

Una vez obtenidos los resultados del modelo de regresión logística, se realizó una curva ROC entre el HIR y el grado de leucoaraiosis (Fazekas 2-3), FIGURA 3. A pesar de observarse un área bajo la curva significativa (AUC 0.679,  $p=0.021$ ) no se pudo identificar un punto de corte para dicotomizar la variable de interés.

#### **b) Impacto sobre el mal pronóstico funcional.**

El análisis bivariado entre las variables basales y el pronóstico funcional a los tres meses se muestra en la TABLA 5. Como variables asociadas a un peor pronóstico la edad ( $p=0,001$ ), la fibrilación auricular ( $p=0,03$ ), la anticoagulación previa ( $p=<0,001$ ), el Rankin previo ( $p=0,003$ ), la atención en un hospital previo ( $p=0,023$ ), el NIHSS basal ( $p=<0,001$ ), el ASPECTS ( $p=0,045$ ), el tiempo inicio-punción arterial ( $p=0,022$ ), el tiempo ingle-última serie ( $p=0,006$ ), el efecto de primer pase ( $p=0,03$ ) y la ratio de hipoperfusión ( $p=0,03$ ).

El modelo de regresión logística crudo demuestra que la cc [OR 0.33 (0.11-0.96),  $p=0,043$ ] es predictor de mal pronóstico funcional a los tres meses.

Al ajustar el modelo de regresión logística por la edad y NIHSS al ingreso, no identificó una asociación significativa entre la cc y el pronóstico funcional a los tres meses [OR 2.15 (0.23-3.77),  $p=0,935$ ]. TABLA 6.

Mediante un modelo de regresión logística se demuestra interacción del HIR con el grado de leucoaraiosis como predictor de mal pronóstico funcional a los tres meses [OR 10.81 (1.07-108.76),  $p=0,043$ ]. En la FIGURA 4 se observa de forma gráfica la interacción entre ambas variables.

## 5. DISCUSIÓN

Nuestro estudio de 60 pacientes consecutivos con ictus isquémico de circulación anterior y tratados mediante reperfusión endovascular demuestra que un mayor grado de leucoaraiosis se asocia a peor grado de cc leptomeníngea. Entre los pacientes con escala de Fazekas (0-1), el 77% presentaban buena cc frente al 40% de pacientes con el mismo grado de leucoaraiosis y mala cc. Un grado avanzado de leucoaraiosis (Fazekas 2-3) se asoció a buena cc solo en el 23% de los casos. En el análisis multivariante un mayor grado de leucoaraiosis fue un predictor independiente de mala cc. Estos hallazgos sugieren que la enfermedad de pequeño vaso cerebral puede afectar el desarrollo o la capacidad de la cc. Dado que la leucoaraiosis es el resultado de enfermedad de pequeño vaso de distintos orígenes y que el sistema de colaterales leptomeníngeas está formado por pequeñas arterias y arteriolas se puede explicar que procesos que afecten las arteriolas de la sustancia blanca puedan tener implicación en la capacidad de la cc. Por lo tanto, nuestros resultados apoyan la hipótesis de que la leucoaraiosis es un marcador de disfunción vascular cerebral. Estudios previos han estudiado la influencia de la enfermedad de pequeño vaso cerebral en la cc arrojando resultados diversos. En tres de ellos se demostró que pacientes con enfermedad de pequeño vaso cerebral tenían menor reclutamiento de cc [13,26]. Sin embargo, otros estudios no han demostrado dicha asociación [27]. Cabe mencionar que se trata de estudios en su mayoría retrospectivos, unicéntricos, heterogéneos y con importantes limitaciones metodológicas a la hora de medir el grado de cc y la enfermedad de pequeño vaso cerebral. Nuestro estudio difiere de los estudios previos en varios aspectos. Primero, hemos utilizado parámetros de TAC perfusión para evaluar la cc lo cual aporta una visión cuantitativa del grado de cc y elimina la variabilidad interobservador por métodos de inspección visual como se ha hecho en estudios previos. Por otro lado, hemos medido la enfermedad de pequeño vaso cerebral en RM que aporta una estimación más precisa del grado de leucoaraiosis frente al TC.

Respecto al pronóstico funcional observamos que la cc es un predictor independiente de mal pronóstico funcional a los tres meses, resultados en línea con estudios previos [4], aunque al ajustar el modelo de regresión logística por edad y NIHSS basal esta asociación desaparece probablemente por insuficiente tamaño muestral. Un hallazgo interesante es la interacción del grado de cc con la enfermedad de pequeño vaso cerebral como predictor de mal pronóstico funcional, lo cual demuestra un efecto sumatorio de ambas variables, esto pudiese inspirar vías de investigación en el futuro mediante estrategias de neuroprotección en aquellos pacientes con leucoaraiosis para mejorar la eficacia de la cc.

Queremos destacar otros resultados interesantes derivados de nuestro estudio. En cuanto a la cc, hemos observado que la edad [28], una puntuación basal elevada en la escala NIHSS [29] y un ASPECTS bajo se asocian a peor cc [11], descrito en estudios previos. Como predictores de mal pronóstico observamos la edad, fibrilación auricular previa, rankin previo, la puntuación basal en la NIHSS, ASPECTS y los tiempos de atención, en línea con estudios previos [30].

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. El tamaño muestral es bajo, aunque el estudio sigue en fase de reclutamiento. Se ha empleado la RM cerebral para cuantificar la enfermedad de pequeño vaso cerebral, lo que supone un sesgo ya que hay pacientes a los que no se les pudo hacer RM por la gravedad clínica o incompatibilidades con la prueba (marcapasos, etc). Al ser el hospital centro de referencia regional para el tratamiento del ictus, se reciben pacientes de otras provincias que son derivados a sus lugares de origen antes de poder realizarse la RM. Para limitar este sesgo, se evaluará la escala Fazekas en la TAC basal de todos los pacientes y está previsto un análisis de sensibilidad para comprobar que no hay diferencias significativas entre los pacientes incluidos y los excluidos.

Finalmente, la significación clínica de los resultados de este estudio está limitada por la ausencia de un punto de corte en la curva ROC para el HIR que tenga un valor predictivo positivo y negativo suficiente para poder aplicarlo en la práctica clínica.

El conocimiento de factores que mejoren la cc abre un abanico de potenciales intervenciones personalizadas. Todo ello permitiría el diseño de ensayos clínicos en fase aguda del ictus, encaminados a mejorar la respuesta a los tratamientos de reperusión y desde una visión preventivista, incidiendo en factores modificables que aumenten la cc nativa.

## **6. CONCLUSIONES**

La enfermedad de pequeño vaso cerebral es un predictor de mala cc en los pacientes con ictus isquémico agudo por oclusión de gran arteria, y se asocia con mal pronóstico funcional a los tres meses. Pero la leucoaraiosis no se asocia de forma independiente con el pronóstico funcional. Se ha detectado un efecto sinérgico entre la cc y la leucoaraiosis para determinar el pronóstico a largo plazo, de manera que el peor pronóstico se observa en pacientes con enfermedad de pequeño vaso y malas colaterales. Son necesarios estudios con un mayor tamaño muestral para poder aumentar la aplicabilidad clínica de estos hallazgos.

## 7. TABLAS Y FIGURAS

**Tabla 1. Distribución de las variables demográficas, clínicas y radiológicas en la muestra global (n=60).**

	<b>Cohorte completa (n=60)</b>
Edad, media ± DS	73.5±12.5
Sexo (mujer), n (%)	36 (60)
Hipertensión, n (%)	35 (58)
Diabetes mellitus, n (%)	8 (13)
Dislipemia, n (%)	25 (42)
Fibrilación auricular, n (%)	34 (57)
Cardiopatía isquémica, n (%)	5 (8)
Ictus previo, n (%)	5 (8)
Tabaquismo, n (%)	9 (15)
Anticoagulación previa, n (%)	18 (30)
Antiagregación previa, n (%)	7 (12)
Rankin previo (0-1), n (%)	54 (90)
Inicio conocido, N (%)	36 (60)
NIHSS basal, mediana (IQR)	18 (11-22)
ASPECTS basal, mediana (IQR)	8 (7-9)
TOAST (Cardioembólico), n (%)	35 (58)
<b>Tiempos, mediana (IQR) min</b>	
Tiempo inicio-puerta	223 (99-366)
Tiempo inicio-punción arterial	310 (185-465)
Tiempo inicio-última serie	367 (223-513)
Efecto de primer pase, n (%)	24 (40)
Anestesia general, n (%)	29 (48)
Oclusión ACM-M1, n (%)	31 (52)
Reperusión completa (TICI 2b-3), n (%)	55 (92)
<b>Circulación colateral</b>	
Mala	25 (41)
Buena	35 (58)
<b>Fazekas</b>	
0-1	37 (62)
2-3	23 (38)

NIHSS: National institute of Health Stroke Scale. TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Registry. ASPECTS: Alberta Stroke Programme Early CT Score. ACM: Arteria Cerebral Media. TICI: Thrombolysis in Cerebral Infarction. ACM: arteria cerebral media; IQR, rango intercuartílico.

**Tabla 2. Análisis bivariado entre las variables basales y el grado de circulación colateral**

	<b>Mala cc (n=25)</b>	<b>Buena cc (n=35)</b>	<b>P Valor</b>
Edad, media ± DS	78 ± 9.2	70.46±13.6	<b>0.045</b>
Sexo (mujer), n (%)	14 (56)	22 (63)	0.606
Hipertensión, n (%)	(62)	59 (73)	1.000
Diabetes mellitus, n (%)	3 (12)	5 (14)	1.000
Dislipemia, n (%)	10 (40)	15 (60)	1.000
Fibrilación auricular, n (%)	17 (66)	17 (38)	0.254
Cardiopatía isquémica, n (%)	2 (8)	3 (9)	1.000
Ictus previo, n (%)	1 (2)	4 (11)	0.299
Tabaquismo, n (%)	4 (16)	5 (14)	0.623
Anticoagulación previa, n (%)	9 (36)	9 (26)	0.409
Antiagregación previa, n (%)	4 (16)	3 (9)	0.436
Rankin previo (0-1), n (%)	21 (84)	33 (94)	0.84
Inicio conocido, N (%)	15 (60)	21 (60)	1.000
NIHSS basal, mediana (IQR)	20 (17-24)	16 (9-19)	<b>0.006</b>
ASPECTS basal, mediana (IQR)	7 (6-8)	9 (8-10)	<b>&lt;0.001</b>
TOAST (Cardioembólico), n (%)	17 (68)	18 (51)	0.638
<b>Tiempos, mediana (IQR) min</b>			
Tiempo inicio-puerta	140 (98-339)	300 (85-524)	0.227
Tiempo inicio-punción arterial	267 (187-402)	375 (185-503)	0.336
Tiempo inicio-última serie	315 (223-481)	402 (227-588)	0.291
Efecto de primer pase, n (%)	10 (40)	14 (45)	0.789
Anestesia general, n (%)	14 (58)	15 (54)	0.785
Oclusión ACM-M1, n (%)	15 (60)	16 (46)	0.167
Reperusión completa (TICI 2b-3), n (%)	24 (96)	31 (88)	0.253
<b>Fazekas</b>			<b>0.007</b>
0-1	10 (40)	27 (77)	
2-3	15 (60)	8 (23)	

NIHSS: National institute of Health Stroke Scale. TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Registry. ASPECTS: Alberta Stroke Programme Early CT Score. ACM: Arteria Cerebral Media. TICI: Thrombolysis in Cerebral Infarction. ACM: arteria cerebral media; IQR, rango intercuartílico.

**Tabla 3. Modelo de regresión lineal: Predictores de mala circulación colateral**

	<b>Coficiente Beta</b>	<b>P Value</b>
<b>NIHSS al ingreso</b>	0.30 (0.002-0.017)	0.013
<b>ASPECTS</b>	-0.294 (0.68- -0.068)	<b>0.014</b>
<b>Fazekas</b>	0.244 (0.009-0.204)	<b>0.033</b>

NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale; ASPECTS: Alberta Stroke Program Early CT Score.

**Tabla 4. Modelo de regresión logística: Predictores de mala circulación colateral**

	OR (IC 95%)	P Valor
<b>ASPECTS</b>	2.03 (1.36-3.56)	<b>0.001</b>
<b>Fazekas</b>	8.01 (1.98-32.46)	<b>0.004</b>

En esta tabla se ha dicotomizado la variable empleando el punto de corte de 0,4 definido en la literatura. ASPECTS: Alberta Stroke Program Early CT Score.

**Tabla 5. Análisis bivariado entre las variables basales y el pronóstico funcional a los tres meses.**

	Buen pronóstico (n=31)	Mal pronóstico (n=29)	P Valor
Edad, media ± DS	68.2 ± 13.2	81±8.7	<b>0.001</b>
Sexo (mujer), n (%)	17 (55)	19 (65)	0.44
Hipertensión, n (%)	16 (52)	19 (66)	0.306
Diabetes mellitus, n (%)	3 (10)	5 (17)	0.46
Dislipemia, n (%)	15 (47)	10 (35)	0.306
Fibrilación auricular, n (%)	13 (42)	21 (72)	<b>0.03</b>
Cardiopatía isquémica, n (%)	4 (7)	1 (2)	0.355
Ictus previo, n (%)	1 (2)	4 (7)	0.188
Tabaquismo, n (%)	5 (16)	4 (14)	0.62
Anticoagulación previa, n (%)	3 (10)	15 (52)	<b>&lt;0.001</b>
Antiagregación previa, n (%)	6 (19)	1 (2)	0.062
Rankin previo (0-1), n %	31 (100)	23 (79)	<b>0.003</b>
Inicio conocido, n (%)	22 (71)	14 (48)	0.113
Atención en hospital previo, n (%)	12 (39)	20 (69)	<b>0.023</b>
NIHSS basal, mediana (IQR)	11 (7-19)	19 (17-23)	<b>&lt;0.001</b>
ASPECTS basal, mediana (IQR)	8 (7-10)	7 (6-9)	<b>0.045</b>
TOAST (Cardioembólico), n (%)	15 (48)	20 (69)	0.22
<b>Tiempos, mediana (IQR) min</b>			
Tiempo inicio-puerta	152 (54-384)	300 (106-360)	0.182
Tiempo inicio-punción arterial	216 (150-435)	389 (247-470)	<b>0.022</b>
Tiempo ingle-última serie	245 (200-452)	418 (295-544)	<b>0.006</b>
Efecto de primer pase, n (%)	16 (59)	8 (28)	<b>0.03</b>
Anestesia general, n (%)	11 (46)	18 (64)	0.263
Oclusión ACM-M1, n (%)	14 (45)	17 (59)	0.343
Reperusión completa (TICI 2b-3)	27 (69)	28 (70)	0.6
Hypoperfusion Intensity Ratio, mediana (IQR)	0.3 (0.1-0.4)	0.4 (0.2-0.6)	<b>0.03</b>
<b>Fazekas</b>			0.184
0-1	22 (71)	15 (52)	
2-3	9 (29)	14 (48)	

NIHSS: National institute of Health Stroke Scale. TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Registry. ASPECTS: Alberta Stroke Programme Early CT Score. ACM: Arteria Cerebral Media. TICI: Thrombolysis in Cerebral Infarction. ACM: arteria cerebral media; IQR, rango intercuartílico. DS: desviación estándar. Hypoperfusion Intensity Ratio (HIR).

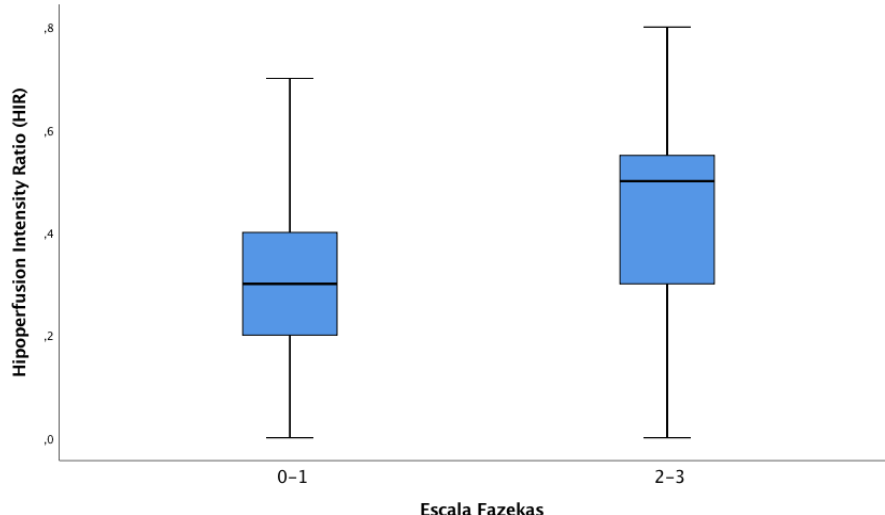


**Tabla 6. Modelo de regresión logística ajustado: Predictores de mal pronóstico funcional a los 3 meses de toda la cohorte.**

	OR (IC 95%)	P Valor
<b>Edad</b>	1.10 (1.02-1.19)	0.007
<b>NIHSS al ingreso</b>	1.23 (1.07-1.4)	0.002
<b>Circulación colateral</b>	2.15 (0.23-3.77)	<b>0.935</b>

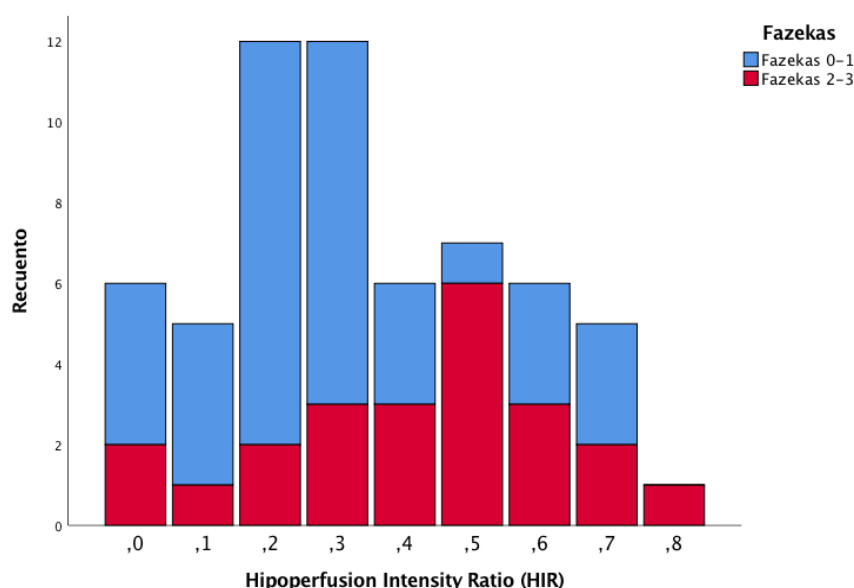
NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale

**Figura 1. Asociación entre el grado de leucoaraiosis y el Hipoperfusion Intensity Ratio.**



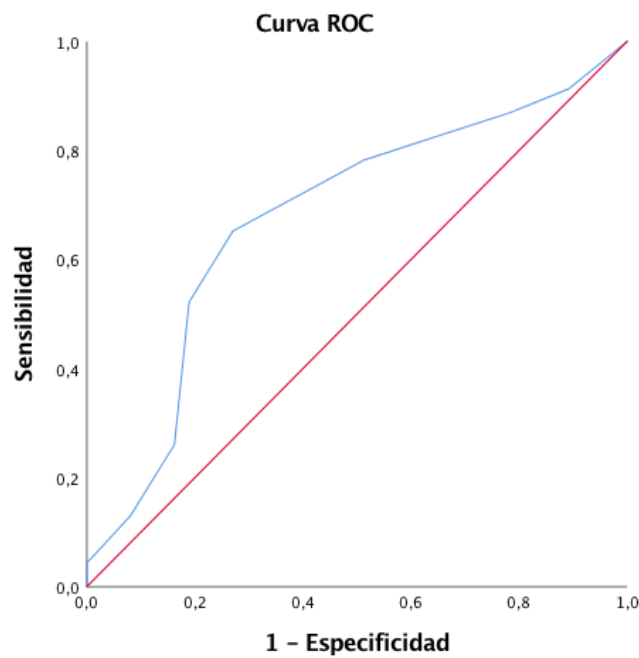
**Diagrama de cajas representando el ratio de hipoperfusión en función de la escala Fazekas (p=0,007).** Explicación: línea horizontal superior de la caja, percentil 75; línea horizontal inferior de la caja, percentil 25; línea horizontal dentro de la caja, mediana; línea horizontal superior fuera de la caja, percentil 90; línea horizontal inferior fuera de la caja, percentil 10.

**Figura 2. Distribución del grado de leucoaraiosis (escala Fazekas) según el HIR.**



**Diagrama de barras que representa la distribución del grado de leucoaraiosis medido con la escala Fazekas según el Hipoperfusion Intensity Ratio (HIR).** Explicación: cuanto menor es el HIR, menor grado de leucoaraiosis, obteniendo una puntuación en la escala Fazekas de 0-1. Cuanto mayor es el HIR, mayor es el grado de leucoaraiosis, con una puntuación en la escala Fazekas de 2-3.

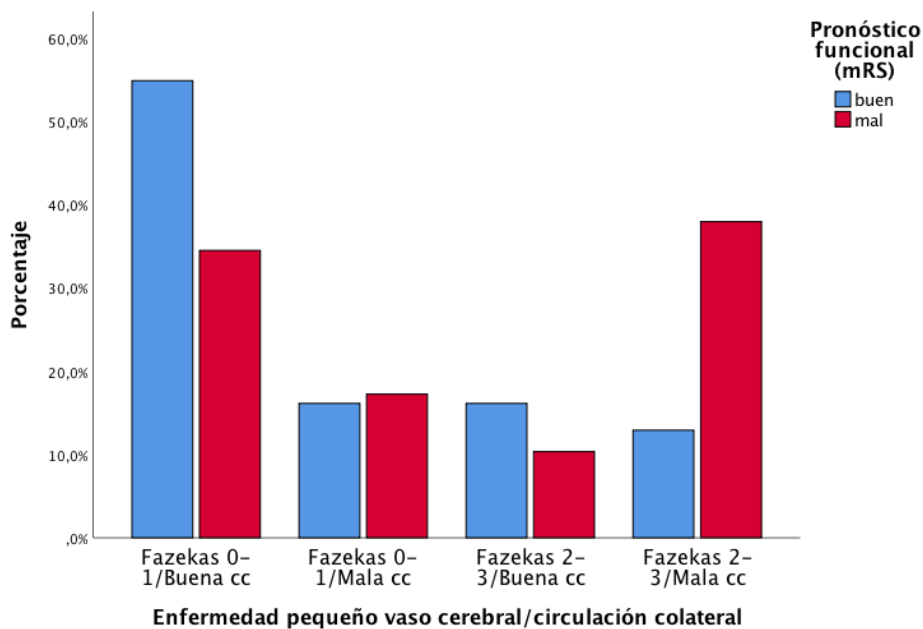
**Figura 3. Curva ROC ratio hipoperfusión / Fazekas**



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

**Curva ROC para el ratio de hipoperfusión / escala Fazekas.**  
 Área bajo la curva 0.679,  $p=0.021$

**Figura 4. Relación entre la leucoaraiosis y la circulación colateral con el pronóstico funcional.**



**Diagrama de barras que representa la distribución de los pacientes en buen y mal pronóstico según la interacción del grado de circulación colateral y la leucoaraiosis.** Explicación: con leucoaraiosis baja y buena circulación colateral tienen buen pronóstico más del 50% de los pacientes; por el contrario, con leucoaraiosis alta y mala circulación colateral tienen buen pronóstico menos del 15% de los pacientes. Situaciones intermedias (leucoaraiosis baja y mala circulación colateral, y leucoaraiosis alta y buena circulación colateral) tienen pronóstico similar. Muestra un efecto sinérgico entre las variables ( $p=0,043$ ).

## 8. BIBLIOGRAFÍA:

1. Saini V, Guada L, Yavagal DR. Global Epidemiology of Stroke and Access to Acute Ischemic Stroke Interventions. *Neurology* 2021;97:S6-16.
2. INEbase / Sociedad /Salud /Estadística de defunciones según la causa de muerte / Últimos datos [Internet]. INE [citado 2021 dic 9];Available from: [https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica\\_C&cid=1254736176780&menu=ultiDatos&idp=1254735573175](https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176780&menu=ultiDatos&idp=1254735573175)
3. SEN A. El Atlas del Ictus [Internet]. [citado 2022 may 19];Available from: <https://www.sen.es/actividades/91-articulos/2617-el-atlas-del-ictus>
4. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, 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. *Lancet* 2016;387:1723-31.
5. LVO-white-paper-final-draft-Feb-2020.pdf [Internet]. [citado 2022 may 19];Available from: <https://missionthrombectomy2020.org/wp-content/uploads/LVO-white-paper-final-draft-Feb-2020.pdf>
6. Campbell BCV, Ma H, Ringleb PA, Parsons MW, Churilov L, Bendzus M, et al. Extending thrombolysis to 4-5-9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2019;394:139-47.
7. Desai SM, Haussen DC, Aghaebrahim A, Al-Bayati AR, Santos R, Nogueira RG, et al. Thrombectomy 24 hours after stroke: beyond DAWN. *J Neurointerv Surg* 2018;10:1039-42.
8. Doyle KP, Simon RP, Stenzel-Poore MP. Mechanisms of ischemic brain damage. *Neuropharmacology* 2008;55:310-8.
9. Rodríguez C, Ramos-Araque ME, Domínguez-Martínez M, Sobrino T, Sánchez-Morán I, Agulla J, et al. Single-Nucleotide Polymorphism 309T>G in the MDM2 Promoter Determines Functional Outcome After Stroke. *Stroke* 2018;49:2437-44.
10. Lipton P. Ischemic cell death in brain neurons. *Physiol Rev* 1999;79:1431-568.
11. Rocha M, Jovin TG. Fast Versus Slow Progressors of Infarct Growth in Large Vessel Occlusion Stroke: Clinical and Research Implications. *Stroke* 2017;48:2621-7.
12. Liebeskind DS. Collateral circulation. *Stroke* 2003;34:2279-84.
13. Lin MP, Brott TG, Liebeskind DS, Meschia JF, Sam K, Gottesman RF. Collateral Recruitment Is Impaired by Cerebral Small Vessel Disease. *Stroke* 2020;51:1404-10.
14. Mechtouff L, Bochaton T, Paccalet A, Crola Da Silva C, Buisson M, Amaz C, et al. Matrix Metalloproteinase-9 and Monocyte Chemoattractant Protein-1 Are Associated With Collateral Status in Acute Ischemic Stroke With Large Vessel Occlusion. *Stroke* 2020;51:2232-5.
15. Raymond SB, Schaefer PW. Imaging Brain Collaterals: Quantification, Scoring, and Potential Significance. *Top Magn Reson Imaging* 2017;26:67-75.
16. Arenillas JF, Cortijo E, García-Bermejo P, Levy EI, Jahan R, Liebeskind D, et al. Relative cerebral blood volume is associated with collateral status and infarct growth in stroke patients in SWIFT PRIME. *J Cereb Blood Flow Metab* 2018;38:1839-47.
17. Ginsberg MD. The cerebral collateral circulation: Relevance to pathophysiology and treatment of stroke. *Neuropharmacology* 2018;134:280-92.

18. Ringelstein EB, Biniiek R, Weiller C, Ammeling B, Nolte PN, Thron A. Type and extent of hemispheric brain infarctions and clinical outcome in early and delayed middle cerebral artery recanalization. *Neurology* 1992;42:289-98.
19. Leng X, Fang H, Leung TWH, Mao C, Miao Z, Liu L, et al. Impact of collaterals on the efficacy and safety of endovascular treatment in acute ischaemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:537-44.
20. Flores A, Rubiera M, Ribó M, Pagola J, Rodriguez-Luna D, Muchada M, et al. Poor Collateral Circulation Assessed by Multiphase Computed Tomographic Angiography Predicts Malignant Middle Cerebral Artery Evolution After Reperfusion Therapies. *Stroke* 2015;46:3149-53.
21. Poggesi A, Pasi M, Pescini F, Pantoni L, Inzitari D. Circulating biologic markers of endothelial dysfunction in cerebral small vessel disease: A review. *J Cereb Blood Flow Metab* 2016;36:72-94.
22. Rodríguez C, Sobrino T, Agulla J, Bobo-Jiménez V, Ramos-Araque ME, Duarte JJ, et al. Neovascularization and functional recovery after intracerebral hemorrhage is conditioned by the Tp53 Arg72Pro single-nucleotide polymorphism. *Cell Death Differ* 2017;24:144-54.
23. Protocolos de diagnóstico y tratamiento del ICTUS [Internet]. [citado 2022 may 19];Available from: <https://www.icscyl.com/ictus/inicio/>
24. Olivot JM, Mlynash M, Inoue M, Marks MP, Wheeler HM, Kemp S, et al. Hypoperfusion intensity ratio predicts infarct progression and functional outcome in the DEFUSE 2 Cohort. *Stroke* 2014;45:1018-23.
25. Guenego A, Marcellus DG, Martin BW, Christensen S, Albers GW, Lansberg MG, et al. Hypoperfusion Intensity Ratio Is Correlated With Patient Eligibility for Thrombectomy. *Stroke* 2019;50:917-22.
26. Mark I, Seyedsaadat SM, Benson JC, Kallmes DF, Rabinstein AA, Brinjikji W. Leukoaraiosis and collateral blood flow in stroke patients with anterior circulation large vessel occlusion. *J Neurointerv Surg* 2020;12:942-5.
27. Eker OF, Rasclé L, Cho TH, Mechtouff L, Derex L, Ong E, et al. Does Small Vessel Disease Burden Impact Collateral Circulation in Ischemic Stroke Treated by Mechanical Thrombectomy? *Stroke* 2019;50:1582-5.
28. Menon BK, Smith EE, Coutts SB, Welsh DG, Faber JE, Goyal M, et al. Leptomeningeal collaterals are associated with modifiable metabolic risk factors. *Ann Neurol* 2013;74:241-8.
29. Sheth SA, Sanossian N, Hao Q, Starkman S, Ali LK, Kim D, et al. Collateral flow as causative of good outcomes in endovascular stroke therapy. *J Neurointerv Surg* 2016;8:2-7.
30. Weyland CS, Vey JA, Mokli Y, Feisst M, Kieser M, Herweh C, et al. Full Reperfusion Without Functional Independence After Mechanical Thrombectomy in the Anterior Circulation: Performance of Prediction Models Before Versus After Treatment Initiation. *Clin Neuroradiol* 2022;

## 9. ANEXOS

### 9.1. Registro de reperusión cerebral.

#### REGISTRO ICTUS CENTRO TERCIARIO 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

o Edad:

o Sexo :

o Rankin previo:

Fumador ( <i>activo o ex fumador &lt; 5 años</i> )	
Alcohol ( <i>&gt; 40 g al día</i> )	
HTA	
Diabetes Mellitus	
Dislipemia	
Enfermedad renal crónica	
Fibrilación Auricular	Previa al ingreso
	Diagnosticada durante el ingreso.
Cardiopatía Isquémica	
Ictus previo	
SAHOS	
AIT previo	< 24 horas
	>24 horas

o Tratamiento previo.

AAS	
Clopidogrel	
Estatinas	
AVK	
Rivaroxabán	
Dabigatrán	
Apixabán	
Edoxabán	
Heparinas	
Antihipertensivos	

❖ **Inicio de Síntomas**

Inicio conocido  Inicio desconocido  Despertar

❖ **NIHSS basal (anexo I):**

❖ **Lateralidad**

Izquierda  Derecha

Vertebrobasilar

❖ **Ventana terapéutica ( para el tratamiento)**

< 4,5 horas > 4,5 horas + Tc perfusión.

❖ **Tiempos de actuación:**

- Hora inicio síntomas/LSN:  
*Si inicio desconocido poner última vez que se vio asintomático (LSN)*
- Hora llegada HCUV/HUSA:
- Hora TC simple HCUV/HUSA:
- Hora bolo tPA HCUV/HUSA:
- Hora Ingle:
- Hora primer pase:
- Hora TIC13/última serie angiográfica :

❖ Variables Radiológicas:

○ MODALIDAD ESTUDIO NEUROIMAGEN URGENTE:

TC Perusión

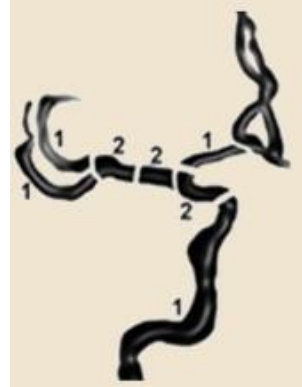
Angio TC

○ ASPECTS :

○ ACM HIPERDENSE

Si

No



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

○ CLOT BURDEN SCORE (Tan):

○ NIVEL OCLUSIÓN:

ACM-M1

ACM-M2

ACI intracraneal

❖ Score de enfermedad de pequeño vaso cerebral (anexo V) :

0 1 2 3

4

❖ **Variables relacionadas con la reperfusión (si se realiza):**

○ ESTRATEGIA DE REPERFUSIÓN:

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

○ FIBRINOLÍTICO ( Alteplasa )

Dosis:

○ N° PASES:

○ MODALIDAD TRATAMIENTO ENDOVASCULAR

- Trombectomía SR
- Aspiración proximal
- Trombectomía + aspiración distal

○ DISPOSITIVO UTILIZADO

- Trevo
- Solitaire .
- Otros

○ TICI Inicial (anexo IV):

○ TICI Final:

○ TIPO DE ANESTESIA

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

○ DESTINO TRAS TRATAMIENTO ENDOVASCULAR:

- Unidad de Ictus
- 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	T <sup>a</sup>	Glucemia

❖ **Variables analíticas**

Leucocitos	Plaquetas	Hematocrito	HbA1c	TG	Colesterol total	HDL	LDL

❖ **Evolución clínicoradiológica.**

- Reoclusión .
  - No
  - Precoz (< 24 horas)
  - Diferida.
- Transformación hemorrágica Sintomática:
  - Si
  - No
- Evolución Clínica:
  - NIHSS 24 horas:
  - NIHSS al alta:
- Escala RANKIN (anexo II)
  - 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

❖ **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
- Reoclusión .
- Hemorragia intracraneal sintomática.
- Infarto maligno.
- Crisis Epilépticas
- Síndrome de hiperperfusión .

❖ **Clasificación TOAST al alta (anexo III)**

- Cardioembólico
- Aterotrombótico
- Lacunar
- Indeterminado
- Otros

❖ **Clasificación TOAST al tercer mes.**

- Cardioembólico
- Aterotrombótico
- Lacunar
- Indeterminado
- Otros

### 9.3. Escala NIHSS.

**Escala NIHSS: National institute of Health Stroke Scale. Fechas/hora:**

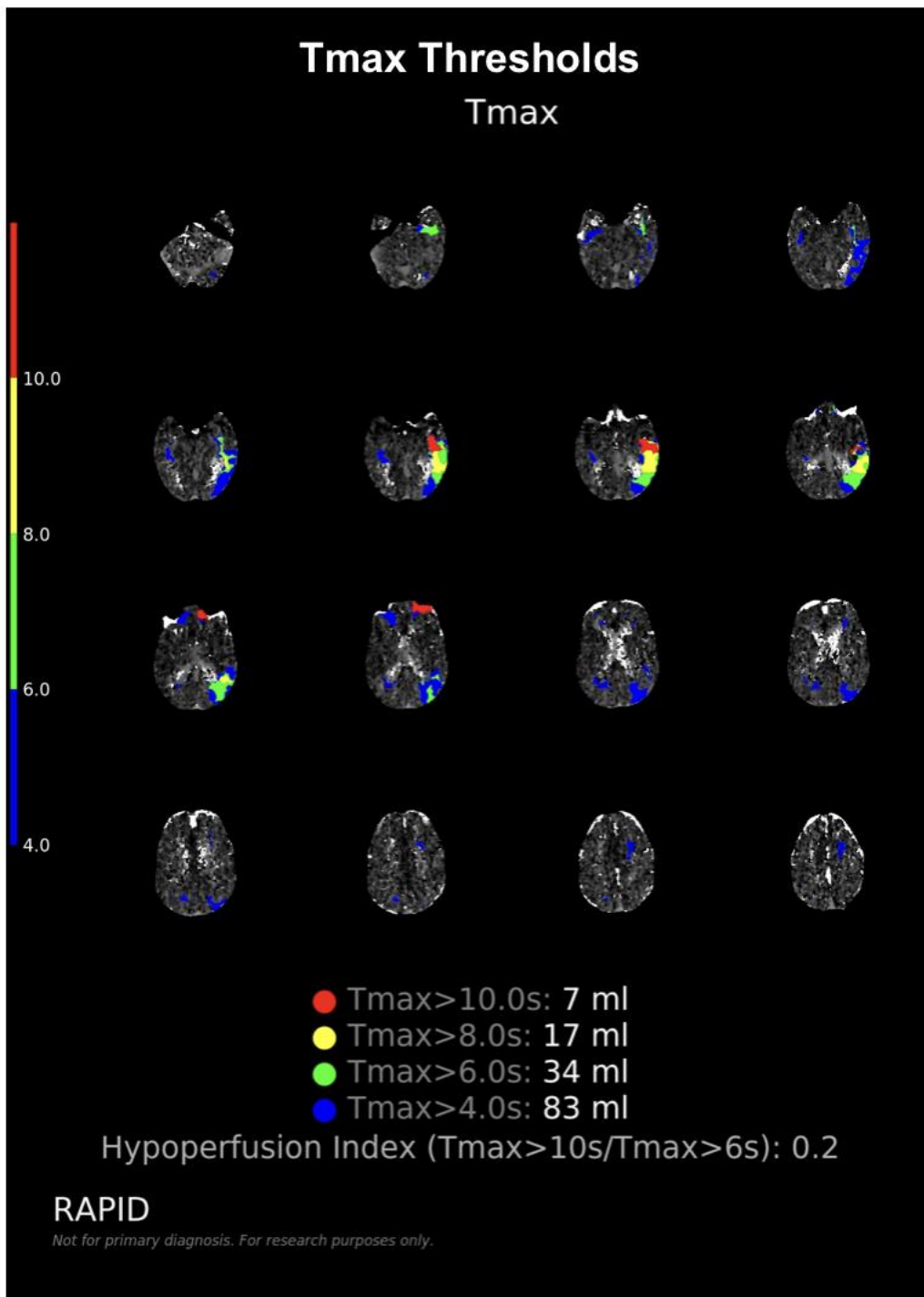
<b>1a. Nivel de conciencia</b>	Alerta	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Somnolencia	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Obnubilación	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Coma	3	3	3	3	3	3	3	3	3
<b>1b. Nivel de conciencia Preguntas verbales</b> ¿En qué mes vivimos? ¿Qué edad tiene?	Ambas respuestas son correctas	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Una respuesta correcta	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Ninguna respuesta correcta	2	2	2	2	2	2	2	2	2
<b>1c. Nivel de conciencia. Órdenes motoras</b> 1.Cierre los ojos, después ábralos. 2.Cierre la mano, después ábrala.	Ambas respuestas son correctas	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Una respuesta correcta	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Ninguna respuesta correcta	2	2	2	2	2	2	2	2	2
<b>2. Mirada conjugada</b> (voluntariamente o reflejos óculocefálicos, no permitidos óculovestibulares) Si lesión de un nervio periférico: 1punto.	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Paresia parcial de la mirada	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Paresia total o desviación forzada	2	2	2	2	2	2	2	2	2
<b>3. Campos visuales</b> (confrontación) Si ceguera bilateral de cualquier causa: 3 puntos. Si extinción visual: 1 puntos	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Hemianopsia parcial	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Hemianopsia completa	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Ceguera bilateral	3	3	3	3	3	3	3	3	3
<b>4. Paresia facial</b>	Normal.	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Paresia leve (asimetría al sonreír.)	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Parálisis total de músc. facial inferior	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Parálisis total de músc facial superior e inferior.	3	3	3	3	3	3	3	3	3
<b>5. Paresia de extremidades superiores</b> (ES) Se explora 1º la ES no parética Debe levantar el brazo extendido a 45º (decúbito) ó a 90º (sentado). No se evalúa la fuerza distal Se puntúa cada lado por separado. El 9 no se contabiliza en el cómputo global.	Mantiene la posición 10º.	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Claudica en menos de 10" sin llegar a tocar la cama.	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Claudica y toca la cama en menos de 10".	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Hay movimiento pero no vence gravedad.	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	Parálisis completa..	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	Extremidad amputada o inmovilizada	9	9	9	9	9	9	9	9	9
<b>6. Paresia de extremidades inferiores</b> (EI) Se explora 1º la EI no patética. Debe levantar la pierna extendida y mantener a 30º. Se puntúa cada lado por separado. El 9 no se contabiliza en el cómputo global.	Mantiene la posición 5".	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Claudica en menos de 5" sin llegar a tocar la cama.	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Claudica y toca la cama en menos de 5".	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Hay movimiento pero no vence gravedad.	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	Parálisis completa.	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	Extremidad amputada o inmovilizada.	9	9	9	9	9	9	9	9	9
<b>7. Ataxia de las extremidades.</b> Dedo-nariz y talón-rodilla. Si déficit motor que impida medir disimetría: 0 pt.	Normal.	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Ataxia en una extremidad.	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Ataxia en dos extremidades.	2	2	2	2	2	2	2	2	2
<b>8. Sensibilidad.</b> Si obnubilado evaluar la retirada al estímulo doloroso. Si déficit bilateral o coma: 2 puntos.	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Leve o moderada hipoestesia.	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Anestesia.	2	2	2	2	2	2	2	2	2
<b>9. Lenguaje.</b> Si coma: 3 puntos. Si intubación o anartria: explorar por escritura.	Normal.	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Afasia leve o moderada.	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Afasia grave, no posible entenderse.	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Afasia global o en coma	3	3	3	3	3	3	3	3	3
<b>10. Disartria.</b> Si afasia: 3 puntos	Normal.	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Leve, se le puede entender.	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Grave, ininteligible o anartria.	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Intubado. No puntúa.	9	9	9	9	9	9	9	9	9
<b>11. Extinción-Negligencia-Inatención.</b> Si coma: 2 puntos.	Normal.	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Inatención/extinción en una modalidad	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Inatención/extinción en más de una modalidad.	2	2	2	2	2	2	2	2	2
<b>TOTAL</b>										

#### 9.4. Escala de Rankin modificada.

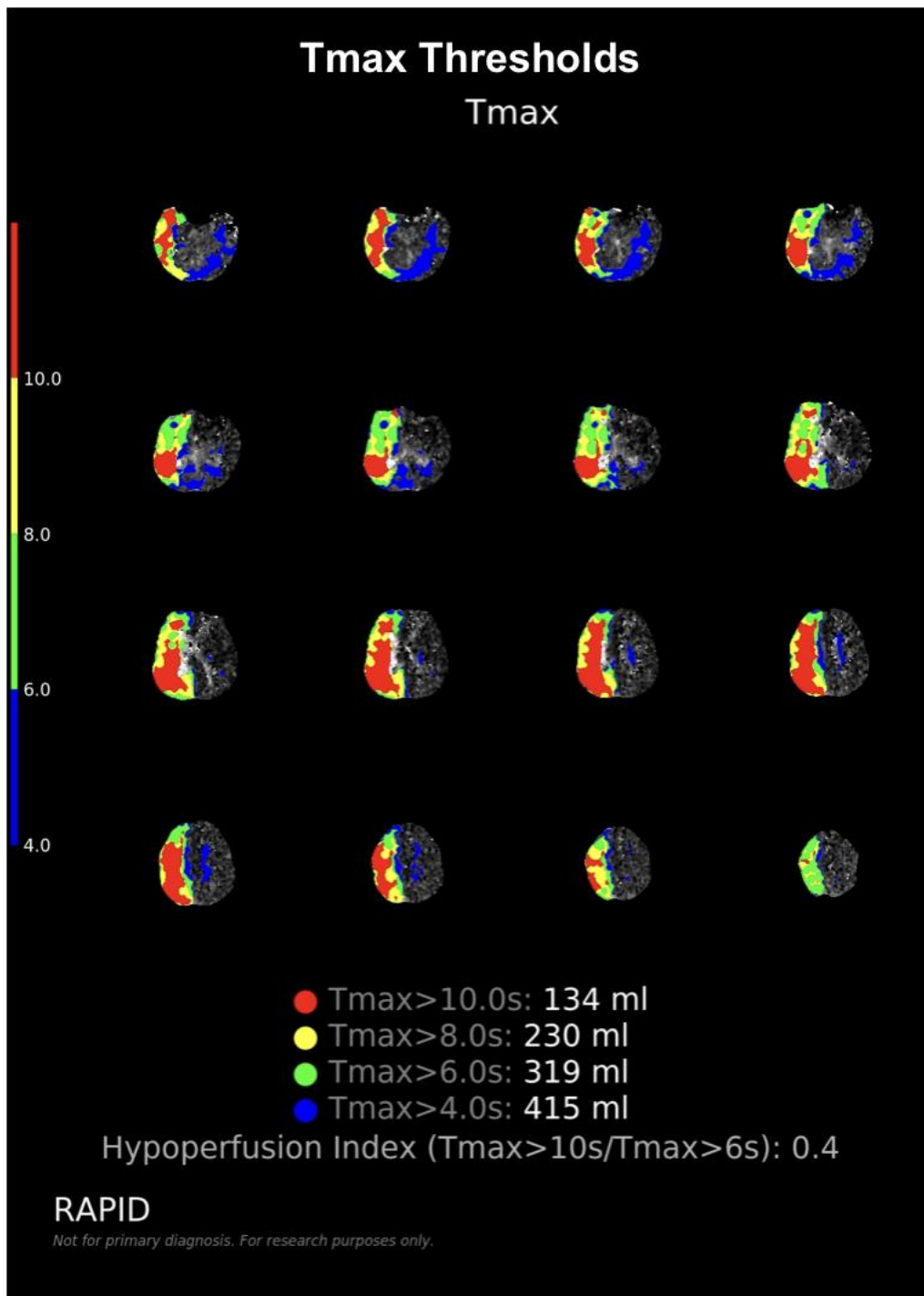
##### ESCALA DE RANKIN MODIFICADA

<b>0. Asintomático</b>
<b>1. Sin discapacidad significativa</b>
Presenta algunos síntomas y signos pero sin limitaciones para realizar sus actividades habituales y su trabajo.  Preguntas: ¿Tiene el paciente dificultad para leer o escribir, para hablar o encontrar la palabra correcta, tiene problemas con la estabilidad o de coordinación, molestias visuales, adormecimiento (cara, brazos, piernas, manos, pies), pérdida de movilidad (cara, brazos, piernas, manos, pies), dificultad para tragar saliva u otros síntomas después de sufrir el ictus?
<b>2. Discapacidad leve</b>
Presenta limitaciones en sus actividades habituales y laborales previas, pero es independiente para las actividades básicas de la vida diaria (ABVD).  Preguntas: ¿Ha habido algún cambio en la capacidad del paciente para sus actividades habituales o trabajo o cuidado comparado con su situación previa al ictus? ¿Ha habido algún cambio en la capacidad del paciente para participar en actividades sociales o de ocio? ¿Tiene el paciente problemas con sus relaciones personales con otros o se ha aislado socialmente?
<b>3. Discapacidad moderada</b>
Necesita ayuda para algunas actividades instrumentales pero no para las actividades básicas de la vida diaria. Camina sin ayuda de otra persona. Necesita de cuidador al menos dos veces por semana.  Preguntas ¿Precisa de ayuda para preparar la comida, cuidado del hogar, manejo del dinero, realizar compras o uso de transporte público?
<b>4. Discapacidad moderadamente grave</b>
Incapaz de atender satisfactoriamente sus necesidades, precisando ayuda para caminar y para actividades básicas. Necesita de cuidador al menos una vez al día, pero no de forma continuada. Puede quedar solo en casa durante algunas horas.  Preguntas: ¿Necesita ayuda para comer, usar el baño, higiene diaria o caminar? ¿Podría quedar solo algunas horas al día?
<b>5. Discapacidad grave</b>
Necesita atención constante. Encamado. Incontinente. No puede quedar solo.
<b>6. Éxito</b>

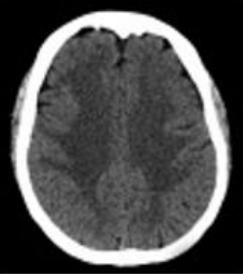
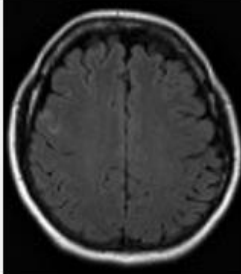

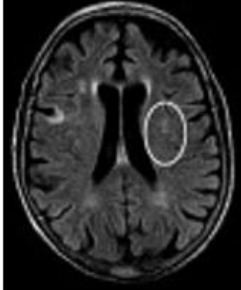

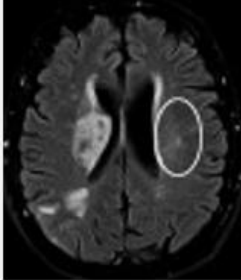

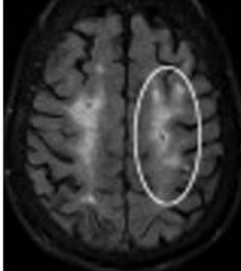
9.5. Imagen de TAC con los parámetros RAPID y un HIR favorable (0,2).



9.6. Imagen de TAC con los parámetros RAPID y un HIR desfavorable (0,4).



### 9.7. Escala Fazekas en Resonancia Magnética Cerebral.

Índice de severidad	Definición	Hallazgos en TAC	Hallazgos en RM
0	Hiperintensidades de sustancia blanca profunda: <b>ausentes</b>		
1	Hiperintensidades de sustancia blanca profunda: presencia de <b>focos puntiformes</b>		
2	Hiperintensidades de sustancia blanca profunda: presencia de <b>focos confluentes</b>		
3	Hiperintensidades de sustancia blanca profunda: <b>grandes áreas confluentes.</b>		

Autora: **Silvia Rodríguez Ferradas**<sup>1</sup>, Tutor: Juan F. Arenillas<sup>1,2</sup>, Cotutora: María Esther Ramos Araque<sup>2</sup>.

1. Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid. 2. Servicio de Neurología, Hospital clínico Universitario de Valladolid (HCUV).

## Introducción

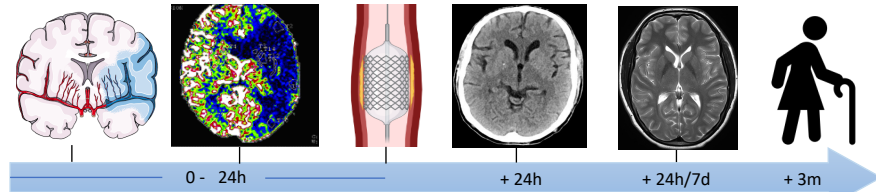
La circulación colateral (cc) es una red de conexiones arteriales que mantiene el flujo sanguíneo cerebral cuando se interrumpe en las arterias principales. El grado de cc podría estar determinado por la leucoaraiosis, entre otros factores.

## Objetivo

Investigar la relación entre la leucoaraiosis y el grado de cc, así como su impacto sobre el pronóstico de pacientes con ictus isquémico con oclusión de gran arteria sometidos a tratamiento endovascular (TEV).

## Pacientes y métodos

Registro prospectivo de reperfusión cerebral (HCUV)



Estudio observacional, prospectivo (01/06/21 - 01/01/22), seguimiento a 3 meses

## Criterios de inclusión

1. Edad >18 años.
2. Ictus isquémico por oclusión de arteria carótida interna terminal, arteria cerebral media (ACM) M1 y M2 tratado con TEV.
3. Independencia funcional previa.
4. Resonancia magnética cerebral (RMN).

## Variables basales

1. Clínicas: demográficas, factores de riesgo, medicación, situación neurológica.
2. Etiológicas: clasificación TOAST.
3. Temporales: inicio-puerta, puerta-ingle, ingle-última serie.
4. Radiológicas: ASPECTS, grado leucoaraiosis en RMN Escala Fazekas: (0-1, 2-3) Fig. 1, Transformación hemorrágica.

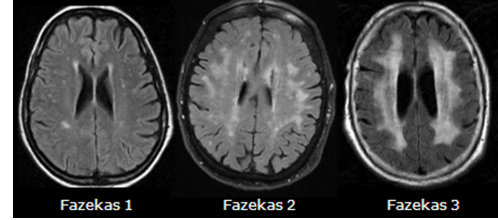


Fig.1. Grado de leucoaraiosis (escala Fazekas)

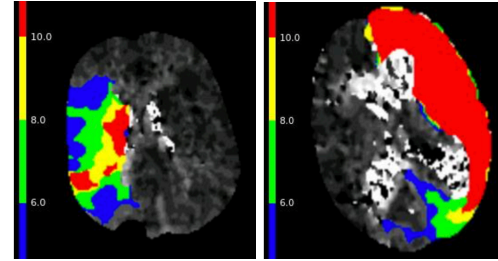


Fig.2. Grado de circulación colateral (HIR)

## Variables Pronósticas

1. Grado de circulación colateral. **Hipoperfusión Intensity Ratio (HIR):** <0.4/≥0.4, Fig. 2.
2. Pronóstico funcional a tres meses. **Escala de Rankin modificada (mRS):** 0-2,3-6.

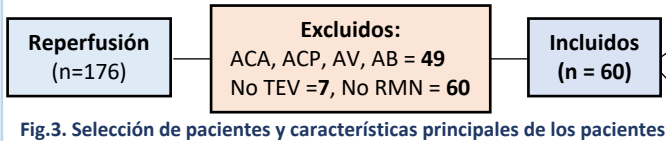


Fig.3. Selección de pacientes y características principales de los pacientes

<b>CC</b>	Buena: 35 (58%)	Mala: 25 (42%)
<b>Fazekas</b>	0-1: 37 (62%)	2-3: 23 (38%)

## Resultados

### Objetivo primario: Influencia de la leucoaraiosis sobre la cc

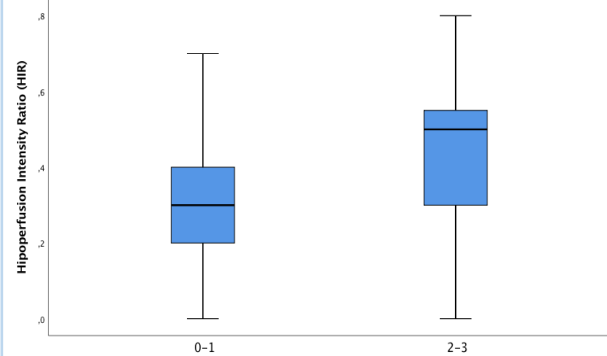


Fig.4. Diagrama de cajas: ratio de HIR y grado de leucoaraiosis (Fazekas)

### Objetivo secundario: Pronóstico a los 3 meses

<b>mRS</b>	Bueno: 32 (52%)	Malo: 29 (48%)
------------	-----------------	----------------

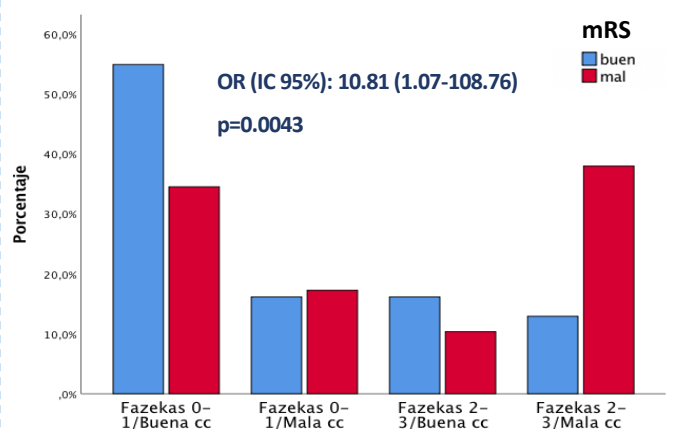


Fig.5. Interacción entre cc y leucoaraiosis (Fazekas)

### Tabla 1. RL: Predictores de mala cc

	OR (IC 95%)	P
<b>ASPECTS</b>	2.03 (1.36-3.56)	0.001
<b>Fazekas</b>	8.01 (1.98-32.46)	0.004

La interacción significativa determina el mRS a 3 m

## Conclusión

La enfermedad de pequeño vaso cerebral es un predictor independiente de mala cc. Existe un efecto sinérgico entre la leucoaraiosis y la cc como determinantes de mal pronóstico funcional.

## Bibliografía

1. Lin MP, Brott TG, Meschia JF, et al. Collateral Recruitment Is Impaired by Cerebral Small Vessel Disease. Stroke 2020;51:1404-10
2. Mark I, Benson JC, Kallmes DF, Brinjikji W, et al. Leukoaraiosis and collateral blood flow in stroke patients with anterior circulation large vessel occlusion. J Neurointerv Surg 2020;12:942-5