



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

TESIS DOCTORAL

IMAGEN VENOSA AVANZADA: BIOMARCADOR DE PERFUSIÓN CEREBRAL Y DE PRONÓSTICO CLÍNICO EN PACIENTES CON ICTUS ISQUÉMICO AGUDO

ADVANCED VENOUS IMAGING: A BRAIN PERFUSION AND CLINICAL PROGNOSTIC BIOMARKER IN PATIENTS WITH ACUTE ISCHEMIC STROKE

Autor:

Josep Munuera del Cerro

Director de tesis:

Dr. Antonio Dávalos Errando

Tutor de tesis:

Dr. Antonio Dávalos Errando

Programa de doctorat de Medicina Interna

Facultat de Medicina

Departament de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

Año 2015



Universitat Autònoma
de Barcelona

Antoni Dávalos Errando,

Certifica:

Que el trabajo de tesis doctoral “IMAGEN VENOSA AVANZADA: BIOMARCADOR DE PERFUSIÓN CEREBRAL Y DE PRONÓSTICO CLÍNICO EN PACIENTES CON ICTUS ISQUÉMICO AGUDO”,

del que es autor el Dr. José Luis Munuera del Cerro, ha sido realizado bajo su dirección y se encuentra en condiciones de ser presentada para su lectura ante el tribunal correspondiente.

Y para que conste a los efectos oportunos firma el presente certificado en Badalona, a 11 de noviembre de 2015.

Dr. Antoni Dávalos Errando

Agradecimientos

“La belleza y el interés deben buscarse por el mismo camino”

Plotino

“La frase más emocionante que se escucha en la ciencia, la que anuncia nuevos descubrimientos, no es “¡Eureka!” sino “Fue divertido”.

Isaac Asimov

Quisiera aprovechar este cruce en el camino para agradecer la ayuda, empuje, paciencia y cariño de todos los que me han acompañado desde hace tanto tiempo; permitiéndome llegar hasta aquí. Y querría hacerlo en orden cronológico para no olvidar a nadie.

En primer lugar, gracias a los primeros helenos por enseñarme que la cosmogonía personal define a cada uno: gracias a Homero por enseñarme que el destino en realidad es paciencia, ya que el camino a veces dura más de treinta años; a Jenofonte y Heródoto por enseñarme a caminar por el mundo con perspectiva suficiente; a Platón y a su misticismo, por que me enseñaron a preguntar; y a Aristóteles, cuyo método me permitió responder.

Gracias a los maestros de las sombras, a Caravaggio, por mostrarme la importancia de la penumbra, donde se esconde la górgona que cada uno posee y a Hesse, por enseñarme que las sombras frías y el vaho que se respira en otoño en Girona no difiere del de Basilea.

Gracias a mi familia por estar desde el principio hasta el fin del camino.

Gracias a mi estrella del norte particular, Belén. Tu fuerza me ha acompañado desde que nos pasamos una tarde junto a un rey hablando de planetas. Gracias a Ernest y David. Mi propia constelación de Cástor y Póllux. Este camino no sería el mismo sin vosotros. Y no deseo que sea otro.

Gracias a Salvo y a Petros, por enseñarme valorar todas las alternativas, aunque sean las más improbables.

Gracias a Marcos Busto y Salva Pedraza. Mis amigos y mis maestros. Noches, días, lecturas y conversaciones compartidas que me han hecho crecer como persona y disfrutar cada día más de nuestra profesión.

Gracias a María Hernández, por su ayuda desde el primer día que llegué a la Unidad y por compartir el camino del ictus, además de los cafés sofronizados. Gracias por hacer el camino de inverso del neurorradiólogo.

Gracias a Antoni Dávalos, mi director de tesis, mi tutor, mi consejero en la séptima planta. Antes de conocernos en persona sabía que tarde o temprano coincidiríamos: cada día celebro el encuentro!.

Gracias a Josep Puig, mi compañero del norte. A veces uno sólo tiene que girar la cabeza para ver que muy cerca hay otro camino, por el que está pasando un gran amigo! Ha sido parte fundamental de este trabajo. Además de visión y objetivos, con él he gritado: “que divertido!”.

También quería dar las gracias a todos mis compañeros de trabajo del Hospital Germans Trias: radiólogos, TER, DUE, administrativos y asistentes de la Unidad de RM del IDI Badalona. Su gran esfuerzo y profesionalidad diaria se traduce en el resultado de este trabajo. Y también a todo el equipo de Neurociencias del Hospital Germans Trias i Pujol, liderados por el Dr. Dávalos, porque su trabajo hace que la pasión común por el ictus sea cada vez mayor.

Gracias a la ayuda desinteresada del grupo de Diagnóstico por la Imagen del Hospital Josep Trueta de Girona; en particular a Gerard, después de tantos años hemos hecho un gran trabajo juntos! Por supuesto a Josep Daunís, cuya ayuda en el análisis estadístico ha sido fundamental. Y también al grupo de neurología. Sin todos ellos este trabajo no podría haber llegado a su fin.

No puedo olvidarme de la Unitat de Recerca del IDI. Este trabajo de tesis es su primer fruto, pero seguro que no será el último.

Me dejo a muchas otras personas importantes. Algunas vivas, otras ya no. Todas y cada una han formado parte del camino, y por eso les dedico este trabajo.

Sumario

Agradecimientos.....	V
Sumario.....	VII
Listado de figuras.....	IX
Listado de tablas.....	XI
Listado de acrónimos.....	XIII
1. Antecedentes.....	17
1.1. Importancia del ictus isquémico.....	17
1.2. Estratificación del ictus isquémico basada en la imagen.....	19
1.3. Biomarcadores de imagen venosa en el ictus isquémico.....	21
Desarrollo general.....	25
2. Marco teórico.....	27
2.1. Anatomía venosa del SNC.....	29
2.2. Fisiología del sistema venoso del SNC.....	41
2.2.1. Flujo sanguíneo.....	41
2.2.2. Consumo de oxígeno.....	43
2.3. Imagen avanzada en el ictus isquémico.....	45
2.3.1. Técnicas imagen estudio vascular.....	49
2.3.2. Técnicas imagen viabilidad tisular.....	59
2.4. Estudio integrado de imagen avanzada venosa en el AIS.....	75
2.4.1. Marcador anatómico (VHd).....	77
2.4.2. Marcador dinámico (VA).....	83
2.4.3. Marcador fisiológico (VHt).....	91

Desarrollo práctico.....	105
3. Hipótesis y objetivos.....	107
4. Material y métodos.....	111
4.1. Grupo TC.....	113
4.2. Grupo RM.....	117
4.3. Análisis estadístico.....	123
5. Resultados.....	125
5.1. Grupo TC.....	127
5.2. Grupo RM.....	141
6. Discusión.....	147
7. Conclusiones.....	157
8. Futuro.....	159
9. Referencias.....	163
10. Anexos.....	175
10.1. Clasificación TOAST.....	177
10.2. Escala NIHSS.....	179
10.3. Escala de Rankin modificada.....	181
10.4. Escala de ASPECTS.....	183
10.5 Anatomía radiológica del sistema venoso.....	185

Listado de figuras

Figura 1: Protocolo de RM en pacientes afectos de ictus agudo.....	20
Figura 2: Comparación entre territorios arteriales y venosos supratentoriales.....	35
Figura 3: Esquema relación FEO e isquemia.....	44
Figura 4: Ejemplo de TC avanzada.....	47
Figura 5: Ejemplo de RM avanzada.....	48
Figura 6: Tipos de Proyección de imagen.....	51
Figura 7: Colaterales piales comparación entre ASD y ARMD.....	57
Figura 8: Colaterales posteriores piales por ARMD y su correlación con PWI.....	58
Figura 9: Esquema de PWI por RM.....	61
Figura 10: Tipos de penumbra valorada por RM.....	63
Figura 11: Esquema del proceso de obtención de la imagen de SWI.....	67
Figura 12: Esquema de la máscara de fase en SWI.....	68
Figura 13: Esquema del efecto BOLD.....	70
Figura 14: Principales marcadores de imagen venosa avanzada en el ictus.....	75
Figura 15: VHd. Valoración cualitativa.....	78
Figura 16: VHd. Valoración cuantitativa de la VCI y evolución post-tratamiento.....	79
Figura 17: VA. Estudio global y por áreas	85

Figura 18: VA. Estudio de las fases venosas	86
Figura 19: VA basal y resolución en control.....	87
Figura 20: VHT corticales y medulares focales y correlación con PWI.....	96
Figura 21: VHT profundas en fase aguda y resolución.....	97
Figura 22: VHT medulares en fase aguda y resolución.....	98
Figura 23: VHT en la fosa posterior (ACS).....	99
Figura 24: Limitación de las VHT.....	101
Figura 25: Cálculo del rVHd en el ATC.....	116
Figura 26: Cálculo del TMax y mismatch en Olea.....	120
Figura 27 a y b : Análisis visual del VHT y del VA.....	121
Figura 28 a y b: Relación entre el rVHd, el CBV y el MTT.....	126
Figura 29: Relación entre VHT y TMax.....	144
Figura 30: Relación entre VHT y DWI.....	145
Figura 31: Relación entre DA y colaterales arteriales.....	145
Figura 32: Microangiografía de las venas supratentoriales.....	151
Figura 33: Mapas multiparamétricos del flujo venoso	160
Figura 34: Resumen del papel del sistema venoso en el ictus isquémico.....	162

Listado de tablas

Tabla I: Relación entre arterias y venas del territorio supratentorial.....	37
Tabla II: Relación entre arterias y venas del territorio infratentorial.....	38
Tabla III: Estudios ATC venosos en ictus isquémico.....	80
Tabla IV: Estudios RM T2* venoso en ictus isquémico.....	93
Tabla V: Biomarcadores venosos: características.....	102
Tabla VIa, VIb y VIc: Características basales y evolutivas del grupo TC.....	131
Tabla VIIa y VIIb: Datos clínicos y de imagen según el pronóstico motor a los 3 meses de seguimiento.....	133
Tabla VIIIa y VIIIb: Análisis ROC y multivariado del pronóstico funcional a los 3 meses.....	135
Tabla IX: Análisis univariado entre recanalización arterial completa y oclusión persistente.....	137
Tabla X: Análisis ROC y multivariado de la recanalización arterial completa.....	139
Tabla XI. Análisis comparativo entre diferentes grados de VHT en el área de penumbra.....	143
Tabla XII. Análisis comparativo entre la simetría del drenaje venoso en el seno transverso.....	143

Listado de acrónimos

ACM: Arteria cerebral media

ACA: Arteria cerebral anterior

ACP: Arteria cerebral posterior

AIS: Acute ischemic stroke (infarto isquémico agudo)

ASPECTS: Alberta Stroke Programme Early CT Score

ATC: Angiografía por Tomografía computada

ARM: Angiografía por Resonancia Magnética

ARMD: Angiografía por Resonancia magnética dinámica

ASD: Angiografía por sustracción digital

AUC: Area Under the Curve (área bajo la curva)

CBF: Cerebral Blood Flow (flujo sanguíneo cerebral)

CBV: Cerebral Blood Volume (volumen sanguíneo cerebral)

CMRO₂: Cerebral Metabolic Rate for Oxygen (consumo cerebral de oxígeno)

DHb: Deoxihemoglobina

DWI: Diffusion Weighted Image (imagen ponderada en difusión)

FEO: Fracción de extracción de oxígeno

mRS: modified Rankin Scale (escala modificada de Rankin)

MTT: Mean transit Time (tiempo de tránsito medio)

NIHSS: National institute of Health Stroke Scale (escala de ictus del NIH)

OHb: Oxihemoglobina

PTC: Perfusión por Tomografía Computada

PWI: Perfusión Weighted Image en RM (imagen ponderada de perfusión)

RM: Resonancia magnética

ROC: Receiver Operating Characteristic (característica Operativa del Receptor)

ROI: Region of interest (región de interés)

rTPA: Activador tisular del plasminógeno recombinado

rVHd: Ratio vena hipodensa en la venas cerebrales internas

SNC: Sistema Nervioso Central

SWI: Susceptibility Weighted Image (imagen ponderada en susceptibilidad)

TC: Tomografía computada

TIMI: Trombolisis en Infarto de Miocardio

TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (clasificación subtipos ictus isquémico agudo)

TTP: Time to Peak (tiempo al pico)

UH: Unidades Hounsfield

VA: Vena asimétrica

VCI: Vena cerebral interna

VHd: Vena hipodensa

VHt: Vena hipointensa

1. Antecedentes:

1.1. Importancia del ictus isquémico

El ictus isquémico o infarto cerebral constituye uno de los problemas más importantes del sistema sanitario a nivel mundial. En la actualidad, constituye la primera causa de discapacidad en la población adulta, la primera causa de mortalidad en la mujer y la segunda en el varón y la segunda causa de demencia en el mundo en mayores de 75 años. En España, de 80.000 a 100.000 pacientes sufren un ictus cada año, por lo que constituye la tercera causa de mortalidad en el varón y la primera en la mujer, así como la primera causa de discapacidad a largo plazo en ambos sexos (1).

El ictus isquémico se origina generalmente por una oclusión trombótica o embólica de una de las arterias que abastecen de flujo sanguíneo a una región del cerebro. La reducción aguda de flujo sanguíneo cerebral desencadena ya desde los primeros minutos una cascada de eventos que van desde la depleción de energía hasta la muerte celular o infarto cerebral, cuyo desarrollo es tiempo-dependiente. Esto implica que el intervalo temporal entre la instauración de los síntomas y el inicio del tratamiento adquiera una enorme importancia, convirtiendo al ictus en una patología de abordaje diagnóstico y terapéutico urgentes. Las medidas adoptadas durante la fase aguda del ictus pueden traducirse en un gran impacto a corto y largo plazo en el pronóstico de los pacientes afectados.

El tratamiento en fase aguda del ictus isquémico tiene tres objetivos fundamentales:

- 1) La recanalización precoz de la arteria cerebral ocluida con la subsiguiente perfusión del tejido cerebral rescatable.
- 2) La cerebroprotección, con una doble finalidad: mantener viable el mayor tiempo posible el tejido en penumbra isquémica, y preservar la integridad de la barrera hematoencefálica para disminuir el riesgo de daño cerebral por perfusión.

3) La prevención de la reoclusión arterial y de la recurrencia precoz (mantener permeable el vaso una vez recanalizado).

El tratamiento primario del ictus isquémico consiste en la recanalización precoz de la arteria ocluida y, en consecuencia, el restablecimiento del flujo sanguíneo en la zona de tejido con una hipoperfusión crítica, pero que aún se mantiene viable durante las horas iniciales, denominada penumbra isquémica. La reperusión precoz de la penumbra isquémica permite evitar o reducir la necrosis completa de la zona cerebral comprometida y de este modo disminuir de forma significativa el déficit neurológico en la fase aguda y el grado de discapacidad a largo plazo. Por ello, pese a que el tratamiento incide sobre la arteria ocluida, la penumbra isquémica se considera la principal diana terapéutica del tratamiento en fase aguda (2).

Toda terapia revascularizadora en el ictus agudo actualmente se basa en ciertas premisas: 1) tiempo es cerebro (justificado por la evidencia científica que el número de pacientes necesario para conseguir un paciente con respuesta favorable (NNT) aumenta de 2 en los primeros 90 minutos a 7 en los 180 minutos, y se extiende hasta 14 entre los 180 y 270 minutos en terapia trombolítica); 2) la recanalización y subsiguiente reperusión son esenciales para preservar el tejido en penumbra; 3) el efecto de la fibrinólisis iv es limitado (en muchos casos no es suficiente para producir una recanalización efectiva y 4) la eficacia de la fibrinólisis iv es altamente dependiente de la localización del trombo y de sus características (66% de recanalización arterial si el trombo se encuentra en el segmento distal de la arteria cerebral media (ACM), 35% en el segmento proximal de la ACM y 9% si la oclusión se sitúa en el segmento terminal de la arteria carótida interna).

Actualmente se considera la trombólisis intravenosa el tratamiento estándar de los pacientes que presentan un ictus hasta las 4 horas y media de aparición de los síntomas. Sin embargo, en los últimos años ha emergido una terapia alternativa y compatible con la intravenosa: la terapia intraarterial mediante trombectomía con stents extraíbles (stent retrievers) que cuentan con una gran capacidad de recanalización, próxima al 90%, y menor complejidad técnica que las terapias intraarteriales previas (3).

Sin embargo, pese a conseguir unas tasas de recanalización entre el 80 y 90%, la tasa de buen pronóstico es menor, alcanzado aproximadamente el 50%. (4) (3) (5).

Con el fin de seleccionar adecuadamente aquellos pacientes que puedan responder mejor a cada terapia, minimizando las complicaciones y aumentando la proporción de respuesta, se han propuesto múltiples biomarcadores destacando los basados en la imagen (6).

1.2. Estratificación del ictus isquémico basada en la imagen

Dado que las terapias de reperfusión disponibles actualmente presentan complicaciones (especialmente hemorragia sintomática y muerte) (7), cada vez hay una mayor aceptación que además del estatus clínico y la duración de los síntomas, los hallazgos de neuroimagen juegan un papel básico determinando perfiles de riesgo-beneficio a la hora de iniciar terapias en el ictus agudo.

Existen múltiples estudios que investigan el potencial de la imagen para seleccionar los pacientes más adecuados a tratamiento ya sea intravenoso o intraarterial; y a medida que se han introducido nuevas técnicas de imagen se ha descrito un número creciente de parámetros de imagen que podrían ser útiles tanto en el manejo como en la estratificación del riesgo y el pronóstico.

El manejo básico de imagen en el ictus isquémico se vincula tanto al tipo de tratamiento que se esté planteando, como al nivel hospitalario en el que se realice. Así, podríamos resumir el protocolo del análisis de la imagen en una información básica (1) descartar hemorragia y 2) valorar tamaño del infarto; y en una información avanzada: 3) presencia y localización de la oclusión arterial y 4) presencia de tejido cerebral salvable o en penumbra).

En función del nivel de tratamiento, cada Unidad de Ictus define un protocolo de imagen escalado en complejidad (Figura 1). En los centros terciarios de ictus, en los que se realizan tratamientos de rescate y neurointervencionismo del ictus, el

manejo se realiza mediante protocolos que incluyen imagen avanzada tanto por TC como por RM (8).

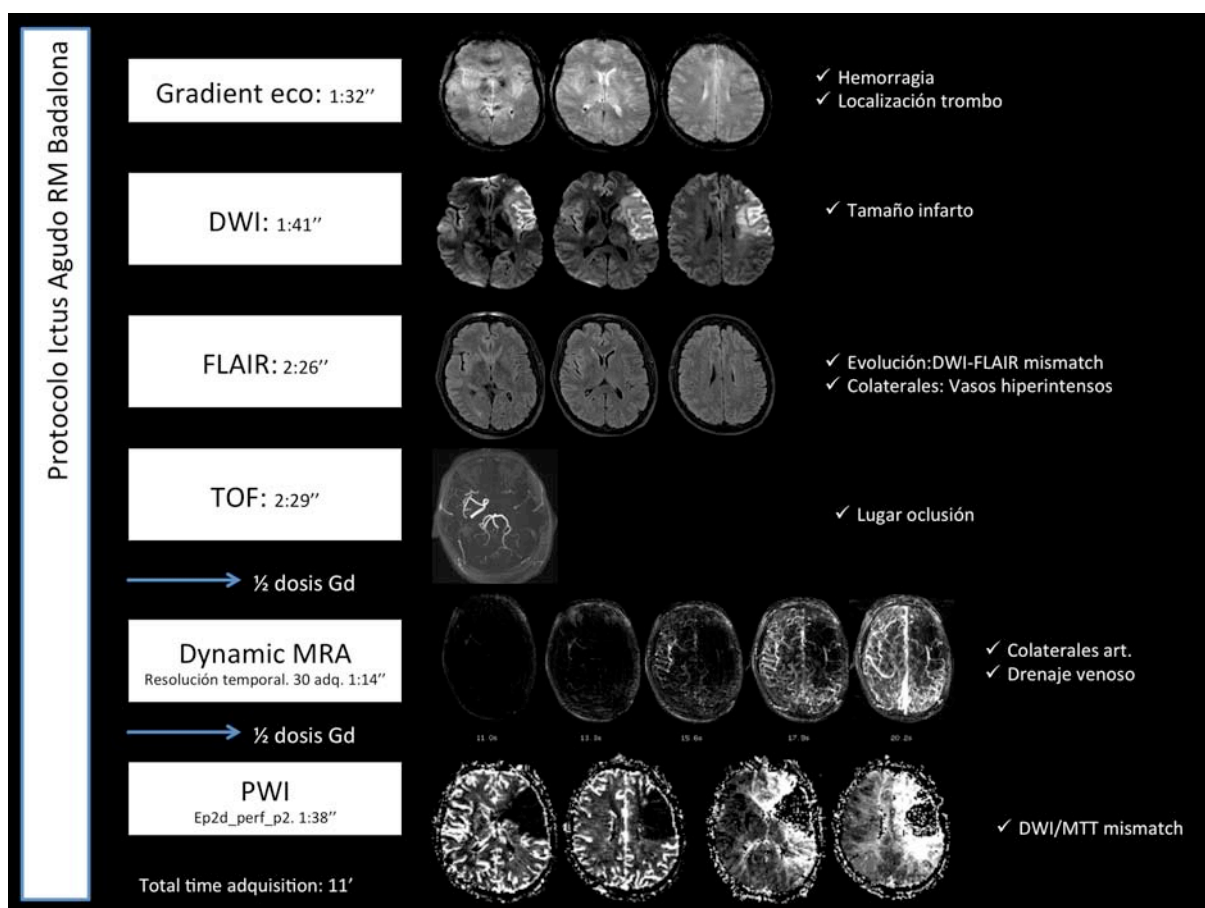


Figura 1: Protocolo de RM en pacientes afectados de ictus agudo.

Protocolo de imagen por RM en el Hospital Germans Trias i Pujol en pacientes con ictus agudo. Manteniendo un tiempo inferior a 12 minutos se obtienen imágenes que de forma progresiva aportan información (detallada en cada secuencia). La combinación de secuencias básicas y avanzadas permite seleccionar la terapia más adecuada en cada caso.

Las técnicas avanzadas permiten, además de comprender mejor el mecanismo del ictus, extender la terapia más allá de 4.5h y la selección para terapias más agresivas, como la intraarterial.

Recientemente han aparecido varios estudios controlados y randomizados para el tratamiento del ictus agudo favorables a la decisión terapéutica basada en técnicas de imagen avanzada. En la mayoría, la selección de los pacientes se realizó usando técnicas avanzadas de imagen por TC. La selección por RM ha sido menos frecuente (ensayo DIAS II (terapia intravenosa)).

Además de la información básica que incluye el tamaño del infarto, el lugar de la oclusión y el volumen de tejido de penumbra se ha observado que existen otros marcadores de respuesta y pronósticos.

Estos otros marcadores de fase aguda son el mismo trombo, la alteración de la barrera hemato-encefálica y la anisotropía de los tractos de sustancia blanca. La información de estos marcadores permite tener un conocimiento más exacto de los mecanismos así como de la respuesta a la fibrinólisis o trombectomía (trombo), riesgo hemorrágico (estudio de la barrera) o de recuperación funcional (anisotropía por DTI) (9).

Otro ejemplo de la evolución constante de las técnicas avanzadas de imagen para selección de pacientes es la relacionada con las colaterales (10). Este sistema de anastomosis arterio-arteriales de seguridad en las oclusiones arteriales se puede dividir en tres segmentos: extracraneal a través de ramas de la arteria carótida externa o vertebral, las comunicaciones del polígono de Willis y pequeñas anastomosis en los territorios distales leptomeníngeos. Recientemente el estudio de dicho grado de colateralidad mediante técnicas de neuroimagen (especialmente las derivadas de la angioTC) ha permitido completar la información disponible para la toma de decisiones.

1.3. Biomarcadores de imagen venosa en el ictus isquémico

Desde hace más de un siglo, el sistema venoso cerebral ha sido materia secundaria de estudio y con una atención inferior a su importancia real.

En el siglo XIX Charcot (11) centró su descripción topográfica de las patologías (hemorragia y encefalomalacia) en los territorios arteriales, prestando una atención menor a las venas. Estas tesis influenciaron a los autores posteriores, de forma que el sistema venoso se consideró como un tema secundario.

Cruveilhier, a mediados del siglo XIX, mejoró las descripciones de las vías venosas y sus colaterales, y también describió las analogías entre los plexos vertebrales y los senos venosos cerebrales, pero pese a los esfuerzos por

mejorar las descripciones anatómicas, su importancia ha seguido siendo muy inferior al estudio del sistema arterial.

Si se profundiza en la relación de las venas con la patología ictal; la mayoría de la literatura se ha centrado en el infarto venoso secundario a la trombosis venosa o de un seno dural.

Hasta la actualidad, en el ictus isquémico de origen arterial, el componente venoso se ha considerado por la mayoría de autores una mera continuidad pasiva del complejo capilar. Así, el número de ensayos y publicaciones es significativamente inferior a las relacionadas con el ictus y el componente arterial. Sin embargo, el compartimento venoso intracraneal representa hasta el 70% del flujo sanguíneo cerebral total, además de tener una gran importancia en el mecanismo de intercambio de oxígeno. Por otro lado, existen algunas evidencias de que el sistema venoso podría tener un papel en el proceso del ictus isquémico.

En este sentido, pese a que la mayoría de los biomarcadores de imagen en el ictus se han centrado en el componente vascular arterial y en el estudio parenquimatoso, existe una línea de investigación más reciente que analiza mediante técnicas de imagen el papel del sistema venoso en el ictus isquémico.

La mayoría de estos estudios se han realizado mediante RM, y se ha dirigido a identificar el tejido que se encuentra en el estadio de perfusión de miseria. Esta aproximación fisiológica a la perfusión se puede estudiar con RM al existir una relación entre la fracción de consumo de oxígeno y la señal de resonancia de las venas que drenan el territorio isquémico.

Hasta la fecha muy pocos artículos analizan el papel del sistema venoso en el ictus mediante angioTC. Estos trabajos se centran en la relación entre la densidad del contraste en el sistema venoso y la mala perfusión del territorio isquémico.

El objeto de este trabajo de tesis es analizar por un lado el papel de las venas en el ictus isquémico, y de forma específica el papel de los marcadores de imagen venosa avanzada como signos predictores alternativos de mala perfusión cerebral y por ende de un pronóstico diferenciado entre pacientes.

Dada la posible importancia del sistema venoso en el ictus isquémico, así como la evidencia de que los biomarcadores de imagen pueden ayudar en el manejo agudo y pronóstico de los pacientes, el trabajo de tesis quiere analizar si tres técnicas de imagen venosa avanzada son capaces de seleccionar mejor pacientes con ictus isquémico agudo que pueden beneficiarse de las terapias de reperfusión.

Las técnicas de imagen venosa avanzada representan una aproximación integral al estudio venoso, aportando información anatómica, dinámica y fisiológica.

Desarrollo

Con el fin de poder relacionar los diferentes biomarcadores de imagen venosa avanzada con las alteraciones de la perfusión cerebral y el pronóstico clínico de los pacientes con ictus isquémico agudo, el trabajo consta de:

Marco teórico:

1) Sistema venoso

Descripción de las particularidades del sistema venoso en el sistema nervioso central.

- Anatomía
- Fisiología

2) Imagen avanzada en el ictus isquémico

Descripción de las principales técnicas de imagen avanzada aplicadas actualmente en el diagnóstico del ictus agudo.

- Técnicas para la localización de la oclusión y la valoración de las colaterales
- Técnicas para valoración de la viabilidad tisular

3) Estudio integrado de imagen avanzada venosa en el ictus isquémico agudo

Descripción de las técnicas de imagen avanzada venosa que tienen aplicabilidad en el estudio del ictus agudo. Cada técnica de imagen definirá un biomarcador de imagen venosa.

- Marcador anatómico (venas hipodensas en ATC)
- Marcador dinámico (asimetría drenaje venoso en ARMD)
- Marcador fisiológico (venas hipointensas en secuencias T2* y SWI)

Desarrollo práctico:

Se estudiará la relación de los 3 marcadores avanzados de imagen venosa (anatómico, dinámico y fisiológico) con la perfusión cerebral y el pronóstico clínico en un grupo de pacientes afectados de ictus isquémico agudo.

Se analizan dos grupos de pacientes con diferente origen (Hospital Josep Trueta y Hospital Germans Trias i Pujol) así como la modalidad de imagen avanzada (TC y RM respectivamente).

Los experimentos realizados siguieron el planteamiento de: hipótesis de trabajo/objetivos, material y métodos, resultados y discusión de los resultados en el contexto del marco teórico.

2. Marco teórico:

2.1. Anatomía venosa del sistema nervioso central

Introducción embriológica:

De forma general, la mayor parte del sistema venoso definitivo se forma en el tercer mes de vida fetal. En este momento aparecen el seno sagital superior, la vena de Galeno, los canales corticales así como las venas emisarias que darán lugar a las venas superficiales.

Los senos venosos se desarrollan por la fusión de múltiples plexos venosos que rodean las vesículas cerebrales en desarrollo. El seno sagital superior y los transversos derivan de los senos marginales primitivos y el seno recto deriva de la fusión del plexo tentorial embrionario.

Por otro lado, las venas profundas se desarrollan a partir de su precursora, la vena proencefálica media. Esta vena regresa cuando el desarrollo de los ganglios de la base y plexos coroideos induce la formación de las venas cerebrales internas. El remanente caudal en el periodo post-fetal de la vena proencefálica es la vena de Galeno definitiva (que de forma patológica en la vida embriológica primaria puede cursar con una dilatación, que da como resultado el aneurisma de la vena de Galeno).

Senos venosos

Los senos venosos del cráneo son conductos limitados por endotelio vascular, localizados entre las hojas perióstica y meníngea. Dicha duramadre es firme, sin válvulas y sus paredes están desprovistas de pared muscular. Recogen la sangre de las venas superficiales y profundas, las meninges y la bóveda craneal (12).

Los senos venosos duros son (Anexo 7.5):

1. **Seno longitudinal superior o sagital superior.** Se encuentra a nivel del borde superior y medial, adherido de la hoz del cerebro. Su origen anterior se da en el agujero ciego donde a veces recibe una vena de la cavidad nasal. Se dirige en sentido ventrodorsal, primero a lo largo de la cresta frontal y posteriormente por el surco sagital superior, aumentando gradualmente de tamaño. Recibe en su recorrido a las venas cerebrales

superiores. En su porción central contiene lagos venosos que varían en tamaño y número. Estos lagos reciben a las venas diploicas, menígeas y emisarias y presenta numerosas vellosidades aracnoideas protruyen en su interior. Termina a nivel de la protuberancia occipital interna, desembocando en la prensa de Herófilo.

2. **Senos trasversos o senos laterales.** Se originan en la prensa de Herófilo y se dirigen transversalmente y ligeramente hacia adelante a lo largo de un surco del hueso occipital. En la unión occipitopetrosa reciben a los senos petrosos superiores de cada lado y se curvan hacia abajo y atrás, conformando los senos sigmoideos.
3. **Senos sigmoideos.** Se originan como continuación de los senos trasversos. Giran hacia abajo y adentro y surcan la porción mastoidea del hueso temporal. Posteriormente se dirigen hacia delante y abajo, emergiendo a través de la porción posterior del agujero rasgado posterior. Finalmente desembocan en el bulbo superior de la vena yugular interna.
4. **Seno occipital.** Ocupa el margen fijo de la hoz del cerebelo. Se origina en la cercanía del agujero occipital donde se comunica con las venas vertebrales.
5. **Senos esfenoparietales.** Senos que surcan el borde posterior libre del ala menor del esfenoides. Desembocan en el seno cavernoso de cada lado.
6. **Senos cavernosos.** Situados en la fosa craneal media a cada lado del cuerpo del esfenoides, la silla turca y la hipófisis. Se conforman como canales venosos comunicantes con trabéculas que atraviesan su interior. Se extienden desde la cisura orbitaria superior por delante, hasta el vértice de la porción petrosa, por detrás. Rostralmente reciben al seno esfenoparietal, y a las venas oftálmicas superior e inferior, a través de la hendidura esfenoidal. Tienen como otras tributarias, a las venas cerebrales inferiores y a la central de la retina. Drenan en los senos petrosos superior e inferior. Los senos cavernosos contienen en sus paredes laterales al tercero y cuarto nervios craneanos y a la rama oftálmica del quinto, así como a la arteria carótida interna, su plexo nervioso y el sexto par craneal en el interior de los mismos.

7. **Seno coronario o seno circular.** Conecta a los senos cavernosos de cada lado, como un anillo que envuelve a la hipófisis. Formado por los senos intercavernosos anterior y posterior.
8. **Senos petrosos superiores.** Localizados sobre el borde superior de la porción petrosa del hueso temporal. Cada uno comunica el seno cavernoso con el seno transverso.
9. **Senos petrosos inferiores.** Localizados en el borde inferior del peñasco. Cada uno comunica el seno cavernoso de cada lado con el bulbo superior de la vena yugular interna.
10. **Seno longitudinal inferior o sagital inferior.** Se localiza en el borde inferior libre de la hoz del cerebro. Se dirige caudalmente y en el margen libre de la tienda del cerebelo. Confluye con la gran vena cerebral de Galeno, formando así el seno recto. Recibe algunas venas cerebrales desde la superficie medial de los hemisferios.
11. **Seno recto.** Originado por la confluencia del seno longitudinal inferior y la gran vena cerebral de Galeno, se dirige hacia abajo y atrás a lo largo de la línea de unión de la hoz y la tienda del cerebelo. Termina desembocando en la prensa de Herófilo.

Las venas cerebrales se han descrito clásicamente en relación a su posición con el tentorio.

Venas cerebrales supratentoriales.

Pueden dividirse en profundas o superficiales (Anexo 7.5):

Venas cerebrales corticales.

Las venas superficiales drenan el córtex y la sustancia blanca yuxtacortical adyacentes y se subdividen en 3 grupos: superior, medio e inferior. Existe una gran variabilidad y anastomosis entre estas venas destacando tres grandes venas corticales: la vena media superficial, la vena anastomótica superior (Trolard) y la vena anastomótica inferior (Labbé).

1. **Venas cerebrales superiores:** en número de 10 a 15. Reciben la sangre de las superficies convexa y medial del encéfalo. Se reparten en cuatro sistemas: frontal, rolándico, parietooccipital y occipital.
2. **Venas cerebrales inferiores:** drenan la superficie basal del hemisferio y la porción inferior de su cara lateral. Las de la cara externa o temporal drenan generalmente en la vena media superficial que termina en los senos cavernoso y esfenoparietal. Las de la cara interna lo hacen en el seno longitudinal inferior y en la gran vena de Galeno.
3. **Vena cerebral media superficial:** corre a lo largo de la cisura lateral y recibe aportes de la superficie lateral de los hemisferios. Recibe además ramas anastomóticas, entre las cuales las más constantes son la **anastomótica superior de Trolard** que la conecta con el seno longitudinal superior y la **anastomótica inferior de Labbé** que la conecta con el seno lateral o transversal. Desemboca finalmente en el seno cavernoso. Las venas de Trolard y Labbé son recíprocas a la de Silvio, de forma que cuando una es dominante las otras son característicamente de menor tamaño; sin que estos cambios sean simétricos entre hemisferios.

Venas cerebrales profundas

Las venas profundas a su vez se subdividen en medulares y endimarias.

Las **venas medulares** se originan 1-2 cm por debajo del córtex, continúan a través de la sustancia blanca profunda y drenan en las venas subependimarias.

A su vez, las **venas endimarias** confluyen en venas tributarias profundas (venas cerebrales internas, venas basales de Rosenthal y vena de Galeno) y reciben la sangre del núcleo caudado y las porciones dorsales del núcleo lenticular, del tálamo, de una gran parte del centro oval y de las paredes ventriculares así como de los plexos coroideos.

Los principales colectores venosos profundos son:

1. **Venas cerebrales internas.** Unas de las venas más estables desde el punto de vista filogenético. Son dos colectores venosos que se originan en la extremidad anterior de la tela coroidea; se dirigen en sentido

anteroposterior entre las dos hojas de la misma para llegar a la cara rostral de la cisterna cuadrigémina donde confluyen en un tronco único: la gran vena de Galeno. Reciben a las venas tálamoestriadas, coroidea, septal, epitalámica y ventricular lateral.

2. **Venas basales de Rosenthal.** Se originan en la cara medial de la parte anterior del lóbulo temporal. Recibe venas tributarias de la superficie medial y del asta temporal, entre ellas a la vena cerebral anterior, de la vena cerebral media profunda y de las venas estriadas profundas.
3. **Gran vena cerebral de Galeno.** Vena corta, medial, formada por la unión de las dos venas cerebrales internas. Recorre una longitud aproximada de 1 cm, se flexiona en el esplenio del cuerpo caloso y desemboca finalmente en el seno recto. En su trayecto confluyen las venas basales, las venas basales internas, las venas occipitales y la vena callosa superior.

Venas cerebrales infratentoriales

De forma paralela, el sistema venoso infratentorial ha sido a su vez menos descrito que el supratentorial. De esta forma, su anatomía se encuentra muy simplificada, en parte también por la gran presencia de colaterales venosas infratentoriales (13).

Según el drenaje se describen tres grupos principales de venas infratentoriales: uno superior (galénico), uno anterior (petroso) y uno posterior (tentorial).

Este grupo de venas presenta también múltiples anastomosis, conformando en el tronco encefálico un plexo venoso anterior que se comunica con venas laterales y cerebelosas.

La anatomía del sistema venoso presenta como particularidad una gran variabilidad así como múltiples conexiones plexiformes. Sin embargo existen venas que pueden considerarse de especial interés por su facilidad de localización, estabilidad y territorio que drenan, y por tanto de ayuda en el estudio neuroradiológico.

Territorios vasculares de drenaje venoso

Los territorios venosos son más variables y normalmente menos conocidos que los arteriales.

Estos territorios siguen una distribución similar a la planteada en cuanto a la localización de las venas, de forma que se distinguen los territorios superficiales de los profundos (14). A su vez, las venas que drenan cada territorio local confluyen en los senos duros, que drenan grandes áreas vasculares.

Si se tiene en cuenta el drenaje venoso primario y la confluencia al seno correspondiente, se pueden establecer unos mapas de drenaje parenquimatoso, claramente diferenciados de los arteriales (Figura 2).

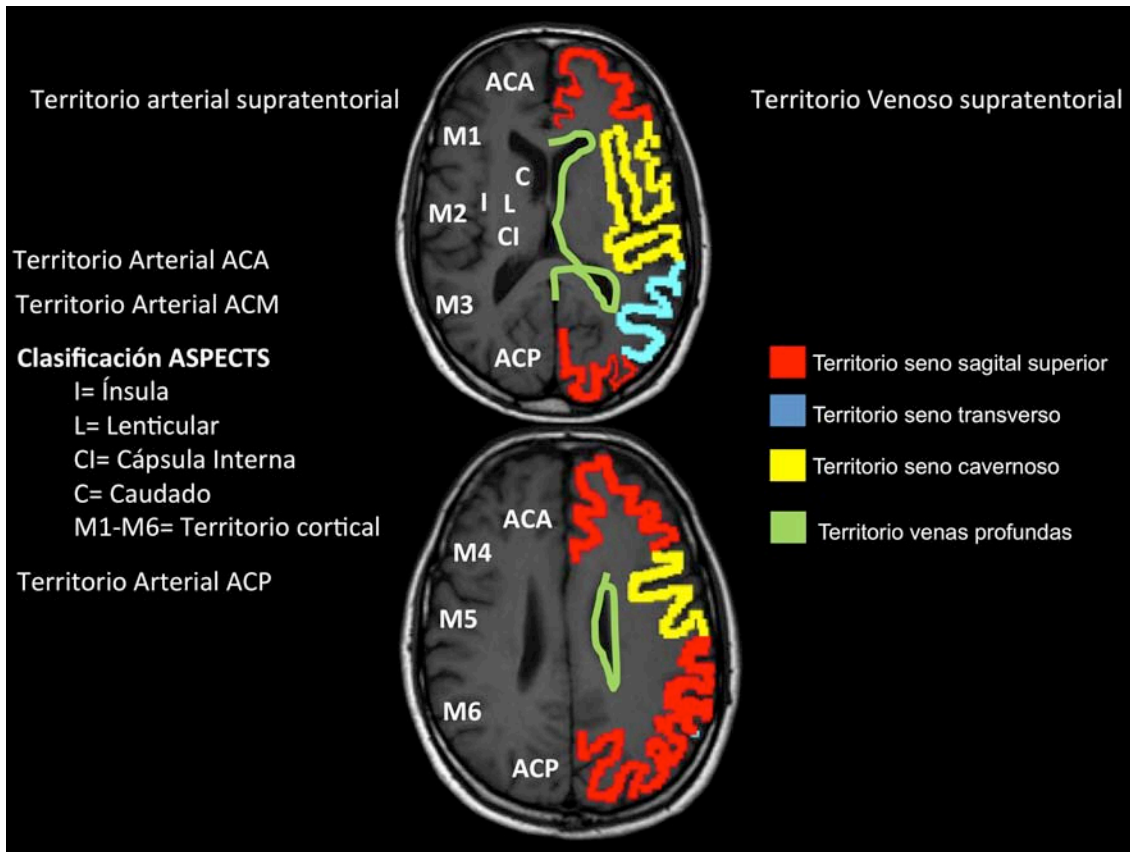


Figura 2: Comparación entre territorios arteriales y venosos supratentoriales.

Se muestra esquemáticamente la distribución de los territorios venosos supratentoriales (líneas coloreadas) en el hemisferio izquierdo. Se compara con los territorios arteriales de la misma región (letras blancas). Como se puede observar la conformación anatómica de los territorios difiere. Básicamente se consideran dos territorios venosos, superficial y profundo, que sin embargo tienen la función dual de drenar territorios irrigados por una misma arteria. Como se observa en la figura, no existe una correlación directa entre los territorios arteriales y venosos, de forma que una sola arteria puede drenar a varias venas e incluso senos. Además dado que los territorios arteriales pueden modificarse según variaciones anatómicas congénitas además del estado (basal o en isquemia), aumenta la variabilidad.

Conocer la correlación entre territorios arteriales y venosos puede resultar de gran ayuda para decidir qué venas o senos deben valorarse en el estudio del ictus isquémico, mejorando la precisión diagnóstica (Tablas I y II).

Las tablas presentadas a continuación tienen por objeto correlacionar las regiones arteriales y las venosas. Pese a las limitaciones anatómicas, tanto por la variabilidad del polígono de Willis como de las venas, estos esquemas pueden ser de ayuda a la hora de planificar estrategias de estudio venoso en el ictus. Así, en función del territorio arterial que se quiera analizar, existirá una vena diana. Para la clasificación arterial se han usado las principales arterias del polígono de Willis, y en el caso de la ACM, se han dividido según el esquema propuesto de

ASPECTS. En este caso la clasificación de ASPECTS, pese a ser una escala volumétrica de infarto y no completamente territorial arterial, sirve como una aproximación fácil y reproducible al territorio de la ACM. Con respecto a la circulación de la fosa posterior, el esquema resulta más complejo al existir una mayor variabilidad y relaciones mediante plexos entre los diferentes colectores venosos.

Relación de las arterias del polígono de Willis y territorio de drenaje venoso_supratentorial			
Arteria aferente		Vena eferente	Seno eferente
ACA		Venas corticales superiores	Seno sagital superior
		VCI	Seno recto
ACM_ASPECTS	M1	Venas corticales	Seno sagital superior
		Venas cerebrales medias	Seno cavernoso
	M2	Venas cerebrales medias	Seno cavernoso
		Vena de Labbé	Seno transverso
	M3	Vena de Labbé	Seno transverso
	M4	Venas corticales	Seno sagital superior
		Venas medulares-VCI	Seno recto
	M5	Venas cerebrales medias	Seno cavernoso
		Venas medulares-VCI	Seno recto
	M6	Venas corticales	Seno sagital superior
		Venas medulares-VCI	Seno recto
	Ínsula	Venas cerebrales medias	Seno cavernoso
		Vena basal de Rosenthal	Seno recto
	Lenticular	VCI	Seno recto
		Vena basal de Rosenthal	Seno recto
	Caudado	VCI	Seno recto
	Cápsula interna (art. Coroidea)	Vena basal de Rosenthal	Seno recto
	ACP		Venas corticales
		VCI	Seno recto
		Vena basal de Rosenthal	Seno recto

Tabla I: Relación entre arterias y venas del territorio supratentorial

Relación de las arterias del polígono de Willis y el territorio de drenaje venoso_infratentorial		
Arteria aferente	Vena eferente	Seno eferente
ACS	Vena vermiana superior	Vena de Galeno-Seno recto
	Vena cerebelosa precentral	Vena petrosa
	Venas hemisféricas cerebelosas	Senos transversos y sigmoideos
AICA	Vena pontina transversa	Vena petrosa
PICA	Venas amigdalinas	Seno recto
	Vena vermiana inferior	
	Venas hemisféricas cerebelosas	Senos transversos y sigmoideos
Art. basilar	Vena mesencefálica posterior	Vena de Rosenthal
	Plexo pontomesencefálicobulbar anterior	Vena de Rosenthal
		Vena petrosa

Tabla II: Relación entre arterias y venas del territorio infratentorial.

Drenaje externo del sistema venoso intracraneal:

El sistema venoso intracraneal drena a través de diferentes vías hacia la región cervical. Además de las venas yugulares y de venas transóseas en la calota, existen múltiples conexiones entre las venas y senos venosos intra y extracraneales que actúan como un sistema de plexo o colateral (15):

- **Plexo venoso suboccipital**, que se continúa en el plexo vertebral posterior externo. Situado entre los músculos dorsales conecta los senos sigmoides.
- El **plexo vertebral posterior interno**, que recibe sangre del seno occipital y de la prensa de Herófilo.
- El **plexo vertebral anterior interno**, que conecta con el seno petroso inferior y los senos cavernosos.
- El **plexo vertebral anterior**, que recibe sangre de los senos pterigoideos, cavernosos así como de las venas meníngeas medias.

Cabe señalar que, pese a que este drenaje intra-extracraneal también actúa como plexo venoso, también se ve influenciado por diversos factores, entre ellos la presión hidrostática del sistema venoso torácico y abdominal. Así, mientras que en la posición en decúbito se favorece el drenaje hacia las venas yugulares internas, en la posición vertical el flujo se redirige mayoritariamente a los sistemas venosos cervicales anterior y posterior. Este aspecto tendrá relación con otros apartados, como por ejemplo la relación con la optimización de la posición cefálica y la presión venosa e intracraneal.

2.2. Fisiología del sistema venoso del SNC

Por su especial interés en el ictus isquémico, este apartado trata dos aspectos importantes de la fisiología venosa:

2.2.1. Flujo sanguíneo:

El sistema venoso tiene un papel esencial en el flujo sanguíneo cerebral tanto en condiciones normales como patológicas.

De forma general, hay que tener en cuenta que al estudiar el componente vascular intracraneal, el volumen cerebral es una de las constantes determinantes. Mediante estudios con Tomografía por Emisión de Positrones, Ito demostró que el volumen arterial se encontraba alrededor del 30%, mientras que el 70% restante prácticamente en su totalidad correspondía al sistema venoso (16).

Además de la importancia porcentual que representa el compartimento venoso, si se estudia el impacto de la hemodinámica de las venas en el ictus isquémico, se ha observado que:

Cuando se produce una disminución brusca del flujo como consecuencia de una oclusión vascular, las arterias y arteriolas se dilatan de forma compensatoria. Esta dilatación produce que capilares y vénulas se encuentran más expuestas a la presión arterial (disminuida por la falta de flujo). Esta caída dramática de la presión de perfusión se encontraría únicamente mantenida por las colaterales. (17).

Paralelamente se iniciarían procesos de lesión de la barrera hematoencefálica y edema citotóxico, propias de la cascada metabólica isquémica, que producirían un aumento local en la presión tisular que empeorarían la ya de por sí disminuida presión de perfusión capilar (18).

Este aumento de la presión tisular produciría un colapso de las estructuras venosas, ya que su presión de perfusión interna sería menor a la del tejido (19).

En modelos experimentales animales (primates) desarrollados por Sasaki et al. (20), observaron in vivo el fenómeno del colapso venoso. De su trabajo concluyeron que al ocluir la ACM, cuando el flujo venoso se encontraba presente en las venas corticales, la gravedad de la hemiparesia y el volumen de infarto final resultaban menores.

Si el sistema colateral es funcional, se produce un fenómeno denominado de resistencia en paralelo. Al producirse un aumento de la presión local con colapso y aumento de resistencia venosa, se redirige el flujo a zonas con menor resistencia. La diferencia de presiones (arterial, tisular, capilar-venosa y de las propias colaterales) produciría un robo de flujo del centro del tejido isquémico hacia la periferia del mismo. Se ha propuesto que esta redirección del flujo podría ser un mecanismo para mantener la zona de penumbra, sacrificando el tejido infartado (con edema establecido).

Esta diversificación del flujo sanguíneo hacia la periferia del territorio isquémico por compresión venosa local se ha denominado **robo venoso cerebral en la isquemia** ha sido propuesta por el grupo de Pravenicius y Liebeskind y se ha comprobado mediante modelos matemáticos y de experimentación animal (21).

El modelo del robo y la redistribución del flujo son fenómenos importantes a tener en cuenta en el manejo del ictus, ya que si se consiguiera una igualdad de presión entre el sistema venoso y el parénquima, se podría restaurar el flujo a las áreas de presión tisular aumentada (infarto) y minimizar la mala distribución sanguínea. En este sentido, pese a que las medidas locales son difíciles de obtener in vivo, los modelos estudiados han concluido que el flujo en el territorio de penumbra es máximo cuando la presión venosa se aproxima a la tisular.

En humanos, el grupo de Dorn (22) describió alteraciones en el flujo venoso en la zona del infarto y peri-isquémica en un grupo de 175 pacientes estudiados con ASD por ictus isquémico agudo. Hasta un 78,1% de ellos presentó un drenaje venoso acelerado. Este hiperaflujo vascular podría corresponder a la redirección del flujo hacia la penumbra descrito por Pravenicius et al.

La traslación terapéutica práctica del fenómeno hemodinámico consistiría en optimizar la presión venosa intracraneal, que a su vez mantendría la penumbra y podría mejorar la perfusión en la zona de isquemia (23). Estas medidas se podrían aplicar de forma básica mediante angulación de la posición de la cabeza con respecto al cuerpo, para favorecer el drenaje a través de diversas vías extracraneales. Otros tratamientos más agresivos para el control de la presión venosa serían mediante oclusión parcial aórtica. La contrapulsación aórtica además aumentar la presión de perfusión arterial, produciría una redistribución del volumen sanguíneo en la parte superior del organismo incrementando la presión venosa central. Este incremento de la presión reclutaría la red vascular colapsada y disminuiría el fenómeno del robo venoso, corrigiendo la mala distribución de la perfusión (24) (25).

Sin embargo, la presión entre compartimentos debe alcanzar un equilibrio entre el fenómeno del colapso venoso y el aumento de presión retrógrada ya que la cascada de procesos podría condicionar un aumento de presión en el tejido lesionado (aumento de la permeabilidad, del edema y hemorragia secundaria). Así, el grupo de Yu (26), describió en un grupo de 14 pacientes con ictus agudo mayor y alteración del drenaje venoso homolateral al infarto, la presencia de edema precoz hasta en un 35,7%. Postularon que a presión normal, las colaterales venosas podrían prevenir el desarrollo de congestión venosa y edema; sin embargo en situación de isquemia, las alteraciones del drenaje venoso condicionarían un aumento de la resistencia y desarrollo de mayor edema cerebral.

2.2.2. Consumo de oxígeno:

El oxígeno que se consume en el parénquima cerebral se transporta a través de los hematíes, que contienen hemoglobina, formada a su vez por grupos hemo ligados a hierro. Cada grupo hemo tiene cuatro electrones periféricos, uno de los cuales en el estado de OHb se liga a una molécula de oxígeno (confiriéndole propiedades diamagnéticas en RM). En la DHb los electrones se encuentran desapareados, cambiando su estado energético (27).

En situaciones de isquemia, se establece un mecanismo de compensación para mantener el nivel estable de CMRO₂ con un incremento de la FEO, que pasa de un estado basal del 40% hasta aproximadamente un 70-100% (Figura 3). Esta optimización de la extracción de oxígeno a nivel capilar produce a su vez un aumento del contenido de DHb tanto en el compartimento capilar como venoso.

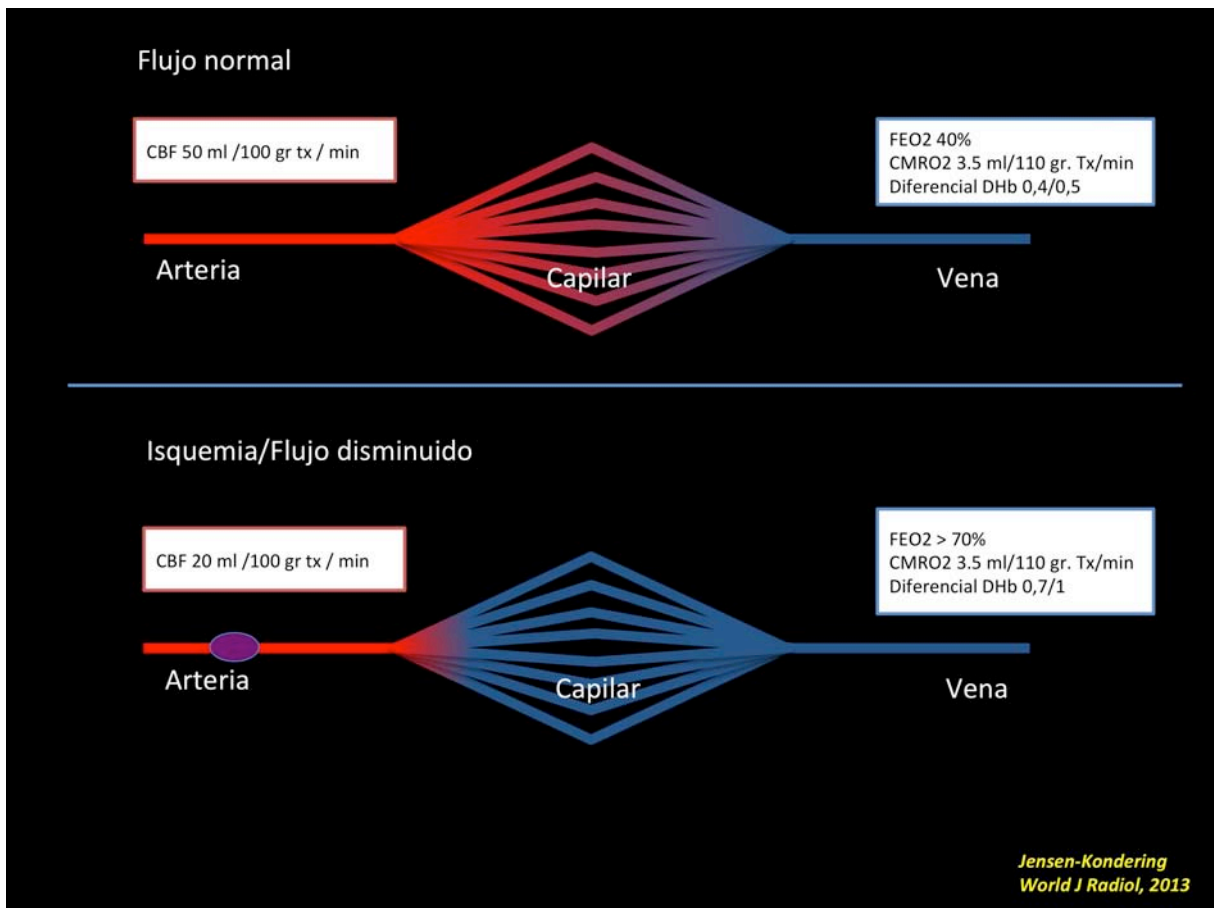


Figura 3: Esquema relación FEO e isquemia.

Esquema de los cambios fisiológicos en la proporción de OHb y DHb en situación normal y tras la oclusión arterial. El incremento del FEO condiciona una mayor desproporción de la cantidad de DHb entre la arteria y la vena. Este fenómeno será fundamental en el efecto BOLD invertido, que podrá ser evaluado mediante RM. Figura adaptada y traducida de Jensen-Kondering U. Et al. World Journal of Radiology. 2013 (72).

La modificación descrita en la proporción de OHb y DHb puede estudiarse mediante técnicas de imagen de RM, ya que el estado energético de la molécula de DHb presenta propiedades altamente paramagnéticas, y produce una caída de señal de resonancia que se detecta al valorar la relajación transversal de los

protones. Estos cambios se conocen como “dependiente del nivel de oxígeno en sangre” (BOLD) y se han relacionado con la perfusión de miseria

2.3. Imagen avanzada en el ictus isquémico

El manejo del paciente con ictus isquémico agudo, propuesto en las guías de las sociedades científicas neurológicas se basa en protocolos diagnósticos que incluyen en el manejo las técnicas de imagen.

Así, la guía de manejo del ictus agudo de la American Stroke Association recomienda (28):

- En el momento agudo, previo a tratamiento con fibrinólisis intravenosa, y con el fin de descartar hemorragia y valorar volumen de infarto debe realizarse un TC no contrastado o una secuencia de DWI (Clase I, nivel de evidencia A).
- Si se plantea el tratamiento intraarterial está recomendado (Clase I, nivel de evidencia A) realizar un estudio vascular de imagen, siempre que no retrase el inicio de la terapia intravenosa.
- En los pacientes con un tiempo desde el inicio superior a 4,5 horas (más allá de la ventana intravenosa estándar) y que podrían ser candidatos a tratamiento intravenoso o arterial, es recomendable realizar estudios para detección de tejido salvable (penumbra) mediante perfusión por TC o RM (Clase IIb, nivel de evidencia B).

Estas recomendaciones se pueden condensar en los conceptos de:

- No debe demorarse el tratamiento especialmente al iniciar la terapia intravenosa (tiempo es cerebro).

- Las técnicas avanzadas permiten seleccionar mejor a los pacientes candidatos a terapia intraarterial o fuera de ventana (imagen es cerebro).

Pese a que existen múltiples técnicas avanzadas de imagen que permiten estudiar la isquemia aguda (incluidas la Espectroscopía por RM, consumo de metabolitos en técnicas de Medicina Nuclear,...), el tiempo que se necesita para la obtención e interpretación de muchas de ellas no permite su implantación en la clínica diaria.

Por ello, dado que las modalidades más accesibles y rápidas en el sistema actual son la TC y la RM, se considera que tanto el diagnóstico básico como avanzado debe realizarse con estas dos últimas.

Las **técnicas básicas** se centran en la detección de hemorragia y de un volumen de tejido infartado suficientemente grande como para suponer un riesgo si se trata (hemorragia). La TC simple y las secuencias de DWI (29) y T2* son las recomendadas en estos casos.

Las **técnicas avanzadas** (30) en el manejo del ictus agudo se definen:

TC avanzada: aquella que obtiene, mediante técnica multicorte, estudios de perfusión y de angiografía por TC (ATC) (Figura 4).

RM avanzada o multiparamétrica: aquella que integra en una misma exploración secuencias ponderadas en T2*, DWI, PWI y angiográficas (ARM) (Figura 5).

La combinación de la información extraída de las técnicas avanzadas ofrece una elevada sensibilidad y especificidad que completa la información básica:

1. Confirma el tamaño de lesión isquémica.
2. Identifica la localización de oclusión.
3. Identifica la presencia de tejido salvable o de penumbra isquémica.
4. Identifica la presencia de colaterales arteriales.

Pese a que en el manejo del paciente con ictus agudo, el volumen y tiempo de evolución del infarto son esenciales, en esta tesis doctoral se analizará únicamente el papel de las técnicas de imagen vascular y de detección de

penumbra; de ellas se generarán posteriormente las técnicas avanzadas de imagen venosa.

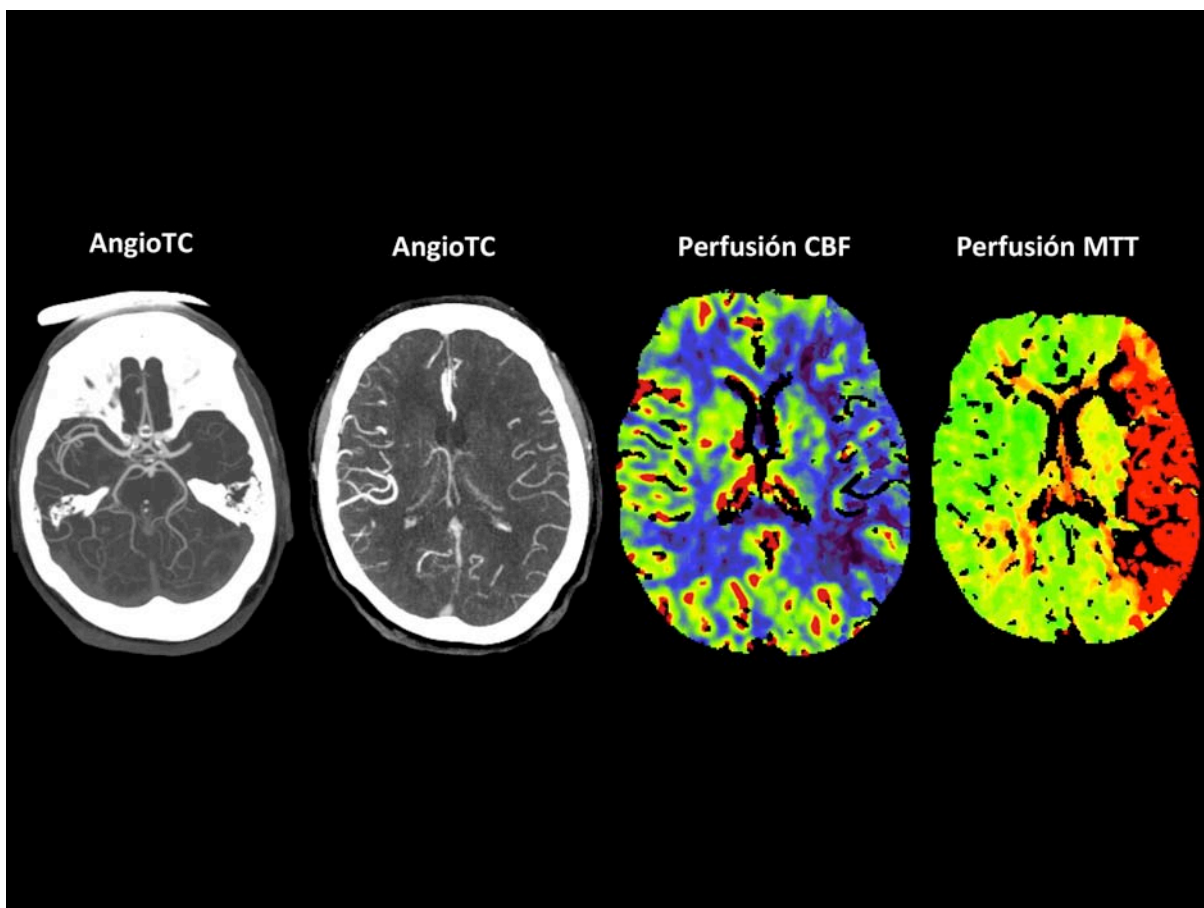


Figura 4: Ejemplo de TC avanzada.

Las dos primeras imágenes corresponden a un ATC, donde se identifica una oclusión del segmento medio de la ACM izquierda. Los mapas de color corresponden al resultado del estudio de perfusión por TC. El mapa de flujo (CBF) y tiempo (MTT) muestran la extensión del área de isquemia. Nótese la correlación entre el lugar de la oclusión arterial y el gran defecto de perfusión que condiciona.

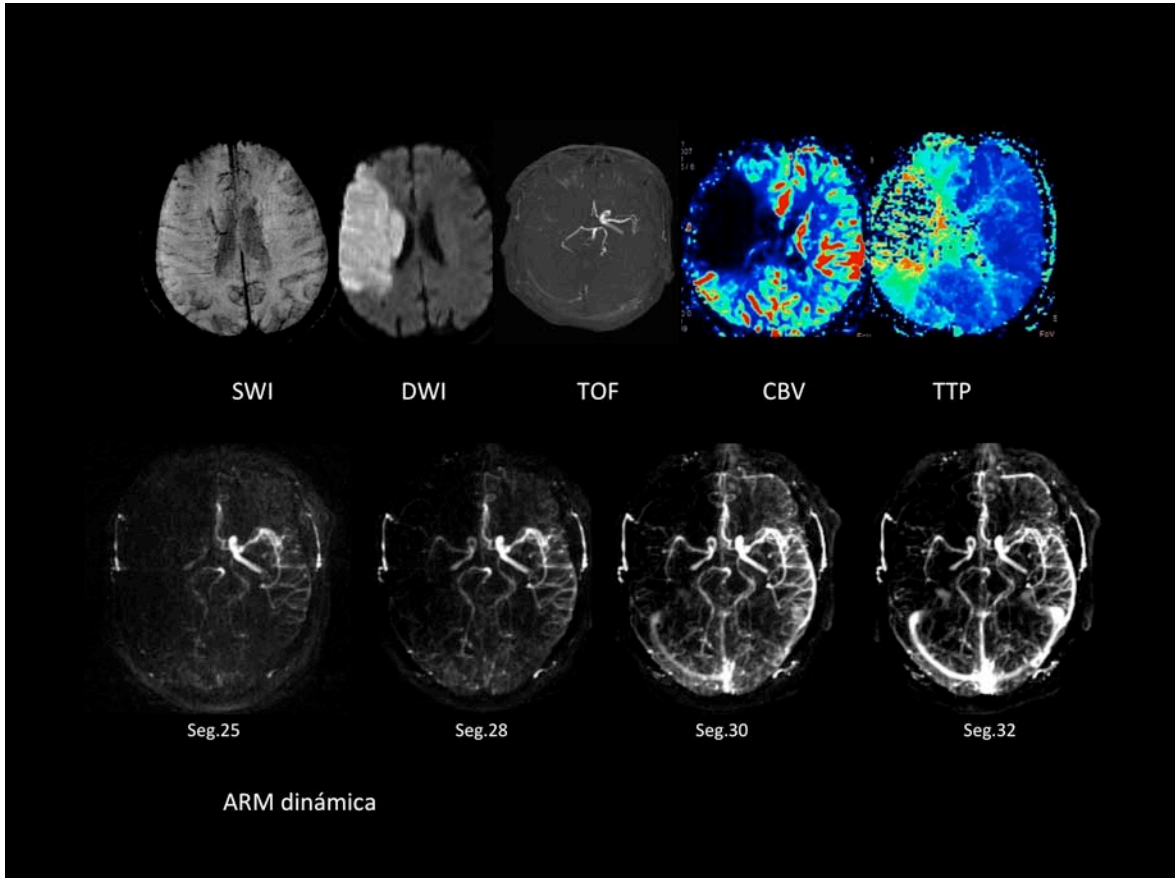


Figura 5: Ejemplo de RM avanzada.

El paciente, afecto de una oclusión en tándem de la ACI y ACM derecha (visible en estudio vascular TOF). Presenta un gran volumen de infarto (DWI). El estudio de perfusión muestra que el tejido de penumbra es inferior al 30% del volumen del infarto, que corresponde a la porción más posterior a la lesión. La combinación de los mapas de tiempo (TTP) y volumen (CBV) permite diferenciar las áreas infartadas de las de penumbra. El estudio de ARM dinámica muestra que la ACI y ACM no se encontraban ocluidas (flujo filiforme por una estenosis crítica de la ACI) además de la presencia de colaterales posteriores. Gracias a la combinación de todas estas técnicas avanzadas de RM se puede realizar un óptimo diagnóstico etiológico en la cabecera del paciente, además de valorar la mejor terapia en cada caso.

2.3.1. Técnicas de imagen para estudio vascular:

El objetivo principal del estudio vascular mediante técnicas de imagen aplicadas al ictus agudo es identificar el lugar de la oclusión arterial. Disponer de información inmediata de unos de las dianas del tratamiento ayuda en el manejo del paciente en fase aguda. La imagen vascular permite correlacionar el déficit neurológico agudo con la presencia de una oclusión (y establecer mapas de *mismatch* clínico-angiográfico) (31); además de conocer el mecanismo del infarto y prever las posibilidades de recanalización en el caso de que se haya tratado previamente mediante rTPA.

Tanto las técnicas de ATC como ARM se recomiendan como imagen vascular no invasiva en la evaluación inicial del ictus isquémico agudo (clase I, nivel de evidencia A) (28).

Según la modalidad de imagen usada, las técnicas son:

Angiografía por TC o AngioTC (ATC)

Aunque el estudio angiográfico no invasivo mediante técnicas tomográficas fue iniciado por la RM (usando técnicas sin administración de contraste), la aparición de los nuevos TC helicoidales y posteriormente, de los TC multidetector, ha permitido la inclusión del ATC en el algoritmo diagnóstico de la patología vascular.

Una de las características del ATC son sus particularidades técnicas que requieren la coordinación entre la adquisición del área en estudio con el bolo de contraste (32). Un bolo de contraste lento, o una adquisición demasiado rápida puede disminuir la identificación de arterias distales permeables o magnificar las áreas de hipoperfusión en el estudio de las imágenes fuente del ATC (33).

En el ATC, la imagen angiográfica depende sólo de la presencia de contraste en el interior del vaso, y no se ve influenciada por la dinámica y características del flujo. Es por ello, que los resultados obtenidos no se ven afectados por la existencia de flujo turbulento, factor de gran importancia en la valoración precisa del grado de estenosis arteriales (mejorando así algunas técnicas angiográficas de RM).

A diferencia de la ASD, el ATC permite, además de evaluar la luz vascular, estudiar la pared del vaso. Las irregularidades en la pared arterial, trombos murales, las placas de ateroma y las ulceraciones pueden detectarse con esta técnica, gracias a su gran resolución espacial. Estos hallazgos tienen implicaciones clínicas y terapéuticas, debido a que las placas irregulares y ulceradas tienen un mayor riesgo de embolismo.

Para el análisis de la imagen obtenida se dispone de varias herramientas en las que una vez obtenidos los datos brutos se realiza un postproceso, generando una reconstrucción de diversos tipos de imagen. Las técnicas de postproceso más usadas son las reconstrucciones multiplanares (MPR) y la “proyección de máxima intensidad” (MIP) (34). La reconstrucción mediante MIP (Figura 6) proporciona imágenes 3D de gran ayuda diagnóstica. Se consigue al representar selectivamente la señal proveniente de los píxeles con mayor densidad, entre los que se incluyen los vasos que contienen contraste. La evolución en el post-procesado ha permitido también desarrollar otros tipos de reconstrucciones volumétricas con sombreado de superficie, simulando imágenes 3D reales (*volume rendering*), así como poder realizar sustracción selectiva de los vasos.

Reconstrucción imágenes: Proyección

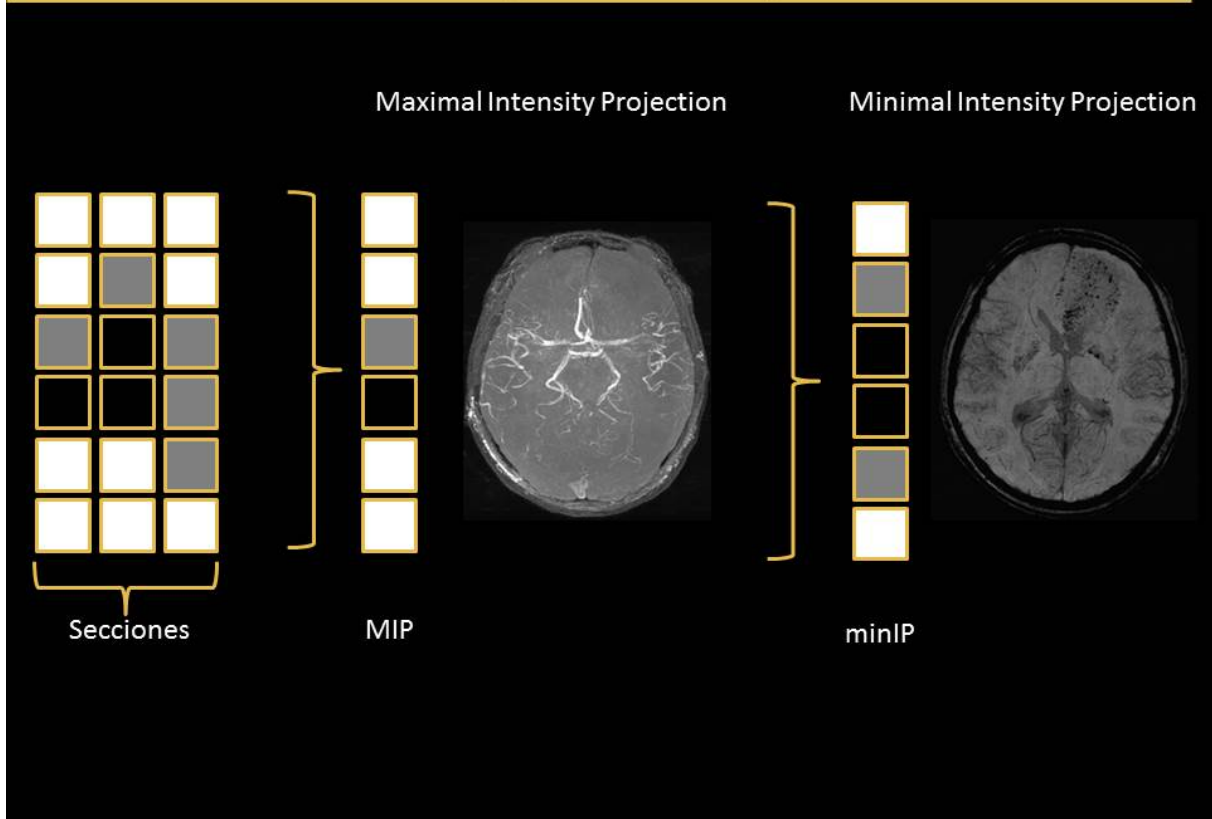


Figura 6: Tipos de Proyección de imagen.

Ejemplo de dos tipos diferentes de proyecciones, aplicables tanto al TC como la RM. Al considerar un volumen en estudio, con tres diferentes secciones y cada una dividida en 6 vóxeles, se genera un mapa de escala de grises. La proyección MIP (*Maximal Intensity Projection*) potencia los vóxeles con alta densidad o intensidad, de forma que los vóxeles de señal intermedia se escalan a una señal mayor. Por el contrario, en la proyección minIP (*minimal Intensity Projection*), se potencian los vóxeles con menor densidad o señal, y aquellos que tienen una señal intermedia se escalan inferiormente y pierden señal. Además, estas proyecciones permiten obtener imágenes en 3 dimensiones en dos planos; ya que proyectan en dos dimensiones el comportamiento de los vóxeles en todo el grosor de las secciones. De esta forma, finalmente se obtienen imágenes que muestran estructuras "proyectadas" como pueden ser los vasos (líneas) tanto arteriales en el MIP como venosos en el minIP.

Una de las principales limitaciones del ATC es la evaluación de la luz arterial en presencia de calcificaciones de la pared o de estructuras metálicas próximas, las cuales provocan artefactos que pueden impedir una correcta visualización de la luz arterial. Además pueden ocultar la luz vascular y dar lugar a errores de interpretación, fundamentalmente cuando se evalúan únicamente las reconstrucciones bi- o tridimensionales. El análisis de las imágenes originales, que se obtienen en el plano transversal, puede ayudar a delimitar mejor la luz

arterial y el contraste en su interior, diferenciándola de la pared calcificada y evitar falsas interpretaciones de oclusión.

Diversos estudios comparativos entre ASD y ATC han demostrado para esta última, una sensibilidad y especificidad entre el 83%-100% y 99%-100% respectivamente para la demostración de obstrucciones arteriales proximales incluyendo los troncos supraaórticos y ramas proximales del polígono de Willis (35).

Las desventajas fundamentales del ATC son el uso de radiación ionizante y de contrastes iodados y, en comparación con la ASD, una menor resolución espacial y temporal.

Pese a las limitaciones, dada la accesibilidad y rapidez en la realización del ATC, actualmente es la técnica más difundida en la evaluación arterial de la fase aguda del ictus, como complemento del estudio parenquimatoso basal.

Esta importancia se ha incrementado en paralelo a la difusión del tratamiento intraarterial. La velocidad en la adquisición y la presencia de equipos con mayor cobertura anatómica ha permitido protocolizar el estudio integral de la circulación intra y extracraneal en fase aguda.

Como se ha comentado, la ATC permite identificar el lugar de la oclusión arterial y por tanto a conocer de forma rápida el mecanismo de infarto; pero también aporta información de la presencia de colaterales, así como servir de ayuda en la planificación de la terapia intraarterial (selección de diferentes tipos de catéter o introductor en función de la anatomía vascular extracraneal).

Finalmente, la velocidad de adquisición de las nuevas generaciones de TC permite obtener varias fases vasculares (arterial precoz, capilar y venosa), permitiendo analizar con mayor precisión la direccionalidad del flujo así como el grado y velocidad de las colaterales. Estas técnicas son conocidas como ATC multifase o ATC 4D. La técnica multifásica más difundida actualmente consiste en realizar 3 adquisiciones tras la administración del bolo de contraste: una puramente arterial, una venosa precoz y finalmente una venosa tardía.

Así, además de identificar el lugar de la oclusión, carga de trombo y probable flujo ortógrado, se puede valorar el grado de colaterales piales (36).

Finalmente, el estudio uni o multifásico del sistema venoso del ATC se denomina **VenoTC y se considera por sí mismo una técnica avanzada de imagen venosa** (37).

Angiografía por RM o AngioRM (ARM)

La RM, además de ser una técnica no invasiva, presenta como ventajas sobre la TC, la ausencia de radiación ionizante para la obtención de la imagen, además de la posibilidad de realizar estudios sin la administración de contraste mediante diversas secuencias.

Por otro lado, de la misma forma que ha ido evolucionando tecnológicamente la TC, la introducción de equipos de RM alto campo han permitido obtener imágenes cada vez de mejor calidad y en menor tiempo.

Los estudios de ARM pueden realizarse mediante diferentes técnicas o secuencias. Todas ellas aprovechan el hecho de que los espines en movimiento corresponden mayoritariamente a los espines de los glóbulos rojos del torrente sanguíneo.

La secuencia TOF es la más usada en el manejo del ictus agudo, si bien la ARM con contraste es una alternativa en algunos de los protocolos de imagen:

ARM sin contraste: Secuencia de tiempo de vuelo (time of flight, TOF):

Este tipo de técnicas puede realizarse en 3D o 2D. En ambos casos la limitación es la cobertura espacial, menor que en otro tipo de secuencias, pero suficiente para el estudio vascular intracraneal.

Esta técnica se basa en la obtención de imágenes en las que se minimiza la señal proveniente del tejido estacionario, y en las que se resalta la que se origina en el tejido en movimiento (sangre circulante). Posteriormente se pueden realizar reconstrucciones de “proyección de máxima intensidad” (MIP) o imágenes tridimensionales volumétricas.

Comparada con el ATC, la ARM con técnica TOF tiene las ventajas de no requerir la administración de contraste, de visualizar de forma selectiva las arterias o las venas (mediante bandas de saturación selectivas por áreas) además de no ser susceptible al efecto del calcio de las placas de ateroma o de las estructuras óseas de la base del cráneo (artefactos de endurecimiento del haz en TC).

La sensibilidad y especificidad de la técnica en la detección de oclusiones arteriales intracraneales es del 100% y del 95% respectivamente, mientras que la detección de estenosis de arterias proximales ambas son del 89%. El estudio de los troncos cervicales con la técnica TOF tiene la desventaja de sobrevalorar las estenosis; alterar la señal de las zonas con flujos turbulentos o arterias distales (la señal depende de la dinámica y velocidad del flujo) y de requerir tiempos de adquisición relativamente largos (3-10 minutos).

Las limitaciones de esta técnica incluyen su baja resolución espacial si se compara con la ASD o y su menor sensibilidad para demostrar estenosis en las arterias intracraneales distales si se compara con la ATC.

Además de la detección de la oclusión o estenosis, varios estudios han descrito la presencia de signos en la secuencia TOF que indicarían la presencia de cierto grado de colaterales piales. En este sentido, la identificación de una ACP predominante homolateral a una oclusión del territorio carotídeo o silviano se considera un signo indirecto de la presencia de estas colaterales leptomeníngicas (38).

Además del estudio arterial, las técnicas de imagen vascular por RM también permiten realizar estudios del sistema venoso. En el caso de las secuencias TOF, al seleccionar la posición de la banda de saturación se muestran aquellos spin que van en dirección hacia la misma, anulando la señal de los que la atraviesan. Existe incluso la posibilidad de ajustar los parámetros (velocidades o eliminando las bandas) de forma que en una misma adquisición se obtendría información arterial y venosa.

Dentro del estudio ARM venoso, la técnica TOF 2D es la más usada debido a su excelente sensibilidad para detectar bajo flujo comparado con las técnicas 3D, si

bien existen múltiples errores potenciales en la interpretación además de artefactos y limitaciones por el tiempo de adquisición.

La gran mayoría de estudios de la venografía aplicada por RM se centran en la identificación del trombo en los senos venosos, en las venas cerebrales y en el infarto venoso o hemorragias secundarias a la trombosis venosa. Hasta la fecha no se conocen grupos de estudio centrados en el análisis de las secuencias de venografía anatómica por RM aplicadas al estudio del ictus isquémico.

AngioRM con contraste (ARM-C):

Estas técnicas, que inicialmente se aplicaron al estudio de las estenosis extracraneales en patología cerebrovascular, también se han propuesto para el manejo agudo de los pacientes (39).

La velocidad de la adquisición (inferior a un minuto), la amplia cobertura (intra y extracraneal) y un menor grado de artefactos de flujo son ventajas de esta técnica frente al TOF. A nivel intracraneal sin embargo la resolución espacial es menor y según la velocidad de adquisición puede existir una leve contaminación venosa.

Es una técnica alternativa de gran fiabilidad, ya que en estudios comparativos con ASD la sensibilidad y especificidad de la ARM-C varía entre un 100% y 95% para oclusiones arteriales y un 89% para estenosis, incluyendo la circulación intra y extracraneal (35).

Si bien algunos estudios han sugerido que la ARM-C tiende a sobrestimar el grado de estenosis en comparación con la ASD, otros más recientes demuestran, que los hallazgos de la ARM-C se correlacionan mejor con la ASD 3D rotacional, que con la ASD convencional. Este hecho refleja las limitaciones de la ASD convencional, que únicamente permite ver la bifurcación carotídea en dos o tres proyecciones, por lo que en presencia de placas irregulares que provocan una disminución asimétrica de la luz arterial se infravalora del grado de estenosis.

Fruto de la evolución tecnológica, se han desarrollado nuevas secuencias de angiografía con contraste en RM que permiten combinar una gran resolución espacial y temporal. Estas secuencias realizan una adquisición de todo el parénquima encefálico en tiempos inferiores a 3 segundos y de forma multifásica.

Estas nuevas secuencias, denominadas **angioRM dinámica o RM 4D**, han sido utilizadas especialmente para el estudio de malformaciones arteriovenosas (40). También tienen un alto potencial en el estudio del ictus al proporcionar información no sólo de la presencia de colaterales del polígono de Willis o leptomeníngicas, sino también del flujo ortodrómico a través del trombo, y del drenaje a través del sistema venoso.

Nuestro equipo investigador ha desarrollado una secuencia ARM dinámica para el estudio del ictus agudo en el Hospital Germans Trias i Pujol (Badalona). Con una adquisición volumétrica de 3 segundos por serie, y un tiempo total de adquisición inferior a dos minutos. Inmediatamente a la adquisición se dispone de una reconstrucción automatizada de las imágenes. Este proceso permite realizar una interpretación de la misma en la consola de trabajo de la RM (91).

Del uso protocolizado de esta secuencia en el ictus agudo se han observado unas ventajas de la ARMD sobre los estudios estáticos:

- ✓ Mejor valoración de las estenosis críticas carotídeas con una repleción tardía vascular y una mejor caracterización del tipo de oclusión proximal.
- ✓ Categorización del grado y velocidad de las colaterales leptomeníngicas (Figura 7). Además de la propia identificación de colaterales de los estudios estáticos (41), con esta secuencia se pueden utilizar clasificaciones mixtas (extensión+velocidad colateral), replicando las usadas en los estudios de ASD (ASITN/SIR) (42).
- ✓ Estudio del drenaje venoso y de los senos, tanto en la velocidad y como en la simetría en el drenaje venoso y de los senos de los territorios explorados. Este punto es de especial interés, ya que se debe considerar el **análisis temporal tardío de la ARMD como una técnica avanzada de imagen venosa.**

La ARMD aporta información del lugar de la oclusión (más precisa que la TOF al tratarse de un estudio contrastado) así como del grado y calidad de las colaterales leptomeníngicas o del polígono de Willis.

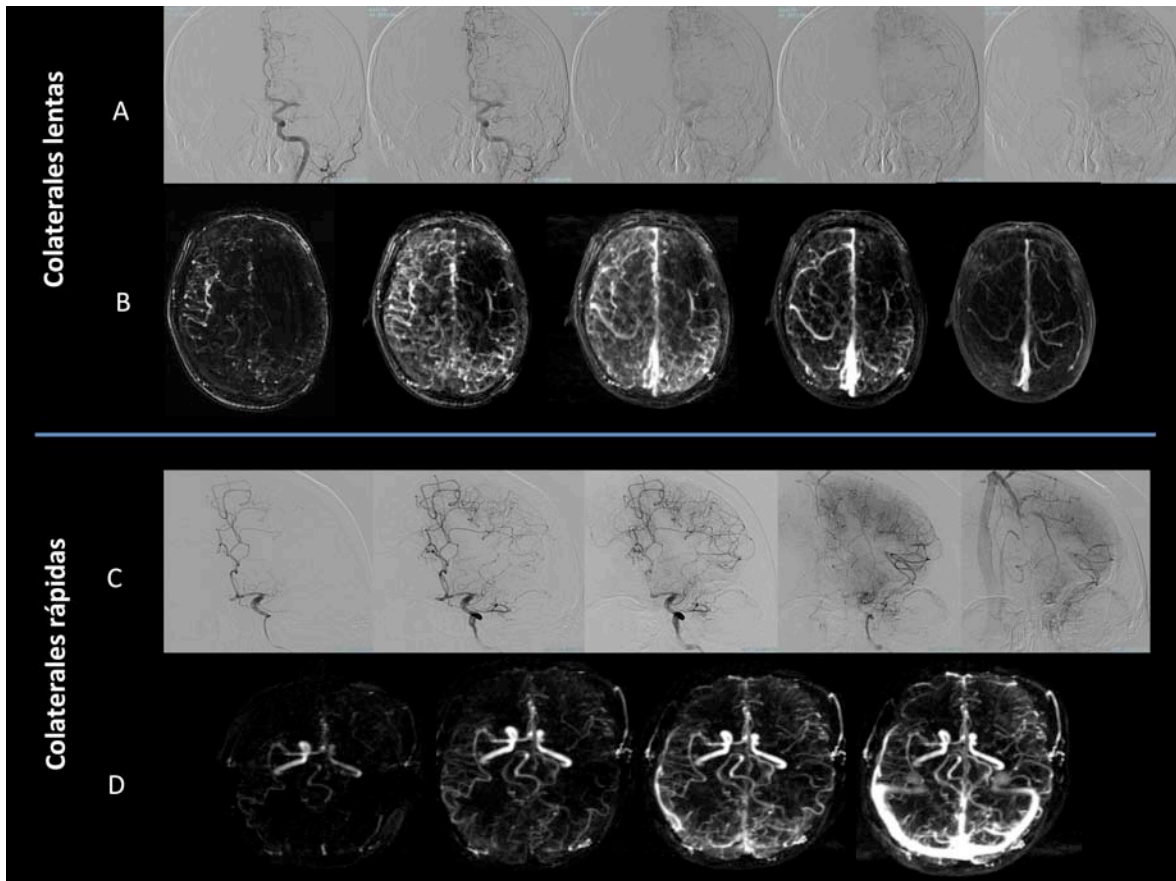


Figura 7: Colaterales piales comparación entre ASD y ARMD.

Comparación de colaterales evaluadas mediante ASD y ARMD. A y B, paciente con oclusión de la ACM izquierda. Se observa un llenado lento a través de colaterales de la ACM. A diferencia del estudio selectivo arterial, la ARMD permite comparar hemisferios cerebrales. C y D corresponden a un patrón rápido de colaterales. Estos ejemplos muestran que pese a ser técnicas diferentes se pueden usar clasificaciones similares en la valoración dinámica de las colaterales.

Finalmente, la ARMD se puede combinar con estudios convencionales de perfusión de primer paso de contraste (Figura 8). Mediante la adecuación de la dosis de medio de contraste (mitad de dosis en cada secuencia), se pueden realizar los dos estudios de forma consecutiva, sin incremento de la dosis (seguridad frente a la fibrosis sistémica nefrogénica), sin demora temporal y sin limitaciones en el postproceso de la imagen (la precarga previa genera una línea de base normalizada en el cálculo de los mapas de perfusión).

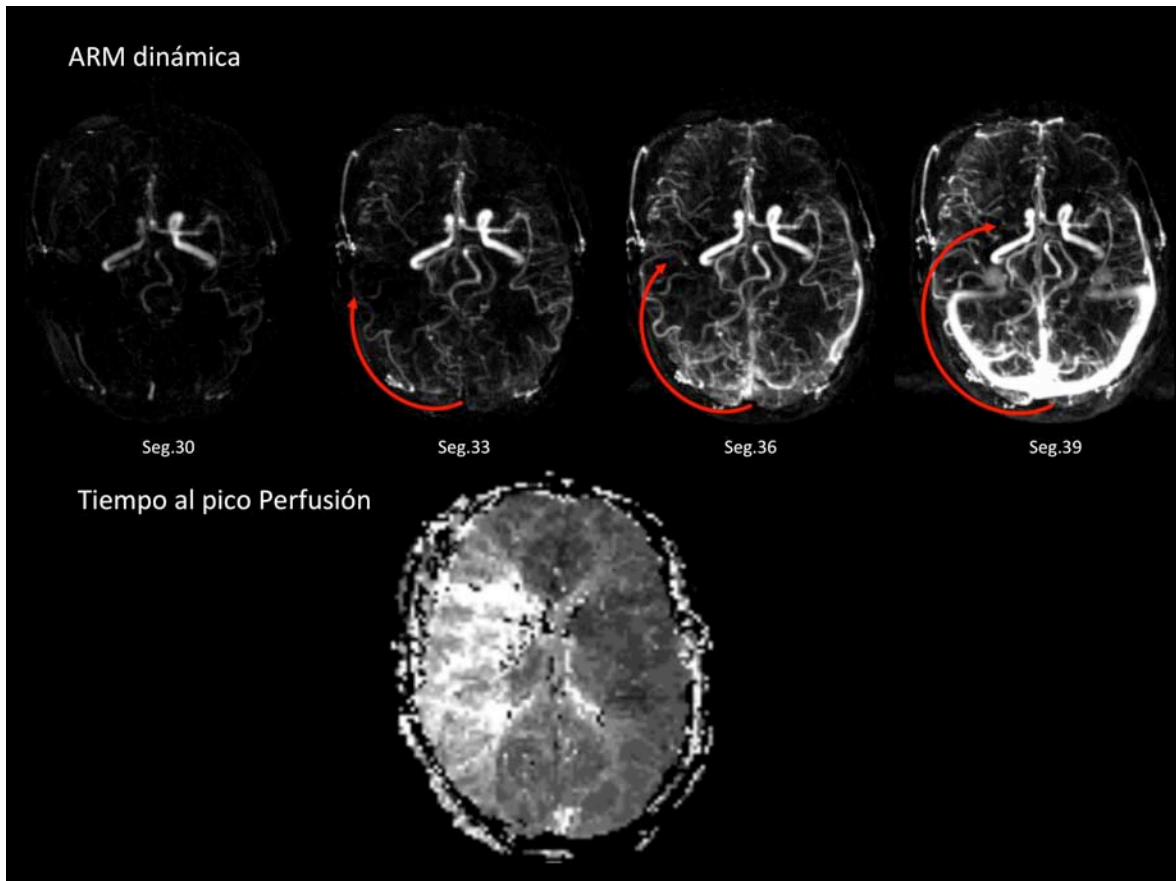


Figura 8: Colaterales posteriores piales por ARMD y su correlación con PWI.

Paciente con ictus embólico de ACM derecha. Se identifica flujo colateral pial a través de la ACP homolateral (flecha roja), que de forma retrógrada perfunde la mayoría del territorio de la arteria ocluida. El estudio del mapa de tiempo de la PWI muestra un retraso del tiempo en el territorio completo de la arteria, concordante con los hallazgos de la ARMD (tiempo alargado al tener que pasar del territorio posterior al silviano). Posteriormente en el mismo protocolo se obtienen los mapas de perfusión de primer paso, que en el mapa de tiempo al pico muestra un defecto concordante con el territorio de la oclusión.

2.3.2. Técnicas de imagen para estudio de la viabilidad tisular

Dentro de las técnicas avanzadas de imagen, además del estudio vascular, existe otro grupo que se centra en identificar tejido potencialmente salvable.

El estudio de viabilidad tisular por imagen responde a la teoría de la reversibilidad de la isquemia en caso de que se produzca una reconstitución del flujo sanguíneo.

Es por tanto objeto de las técnicas de imagen, poder diferenciar entre el tejido en isquemia irreversible (infartado) y el potencialmente reversible (penumbra) de una forma rápida e inteligible, con el fin de decidir lo antes posible el tratamiento.

En la práctica clínica, los estudios de viabilidad más difundidos son los que valoran el flujo cerebral sanguíneo. De ellos, los más usados son los que se realizan mediante la **perfusión de primer paso de contraste**. Se puede realizar tanto en TC como RM, y se basan en el estudio temporal de la densidad o intensidad del tejido al paso de medio de contraste intravascular dentro de cada vóxel de tejido cerebral.

Existen otras técnicas basadas en el flujo, a nivel del TC es la **perfusión de infusión** y en la RM la **perfusión por arterial spin labeling**. La primera se puede obtener al estudiar las imágenes fuentes del ATC. Si se reconstruyen las secciones de forma que se potencie la imagen parenquimatosa (no la vascular), se pueden identificar áreas hipodensas que corresponderían a aquellas con un volumen disminuido, por tanto, no serían óptimas en la detección de áreas de penumbra isquémica. La perfusión por *arterial spin labeling* en RM tiene como ventaja no necesitar administración de contraste exógeno, ya que usa los protones magnetizados vasculares para analizar el flujo intracraneal. Sin embargo, los tiempos de adquisición actuales limitan su uso en la fase aguda (43).

Existe una aproximación alternativa al flujo para el estudio de la fisiología de la viabilidad tisular: el estudio de la **perfusión de miseria**. En este caso mediante el fenómeno de RM conocido como **BOLD** se podría detectar la optimización de la extracción y consumo de oxígeno en las áreas de isquemia.

Perfusión de primer paso de contraste

La técnica de perfusión llamada de “primer paso”, se obtiene a partir de la realización de cortes rápidos seriados sobre el parénquima cerebral en una misma posición anatómica. Se obtienen de forma inmediatamente posterior a la administración de un bolo de contraste intravenoso. Esta perfusión se puede realizar tanto en TC como RM, con las limitaciones propias de cada técnica y la de la administración de medios de contraste (44).

Esta técnica ofrece información temporal del paso de contraste a través de la red capilar del tejido cerebral y permite calcular mapas hemodinámicos cualitativos y cuantitativos.

Estos mapas se consiguen a partir del análisis del efecto que produce el contraste durante su primer paso por la red capilar parenquimatosa, que es proporcional al flujo y volumen sanguíneo cerebral. Este paso de medio de contraste produce un cambio en la densidad y señal que oscila entre el 30-50% de la línea basal. En el caso del TC se produce un aumento de las Unidades Hounsfield, ya que el paso del yodo intravascular incrementa la densidad del vóxel. En la RM, el cambio de señal se produce por el efecto de susceptibilidad magnética que crea una inhomogeneidad microscópica del campo magnético del vóxel al pasar el gadolinio.

En función de factores generales como el tipo de medio de contraste, la compactación del bolo (modulada por el calibre del acceso venoso o la fracción de eyección cardíaca), así como factores locales: presencia de colaterales, flujo a través de trombo, cronicidad de la oclusión, se obtendrán los diferentes espectros de alteración en la perfusión.

Una vez adquiridas las imágenes, a partir del cálculo de las curvas de paso del contraste (Figura 9) se obtienen los diferentes mapas hemodinámicos: tiempo hasta el pico (TTP); tiempo de tránsito medio (MTT), volumen sanguíneo cerebral (CBV) y flujo sanguíneo cerebral (CBF), así como otros derivados como el TMax.

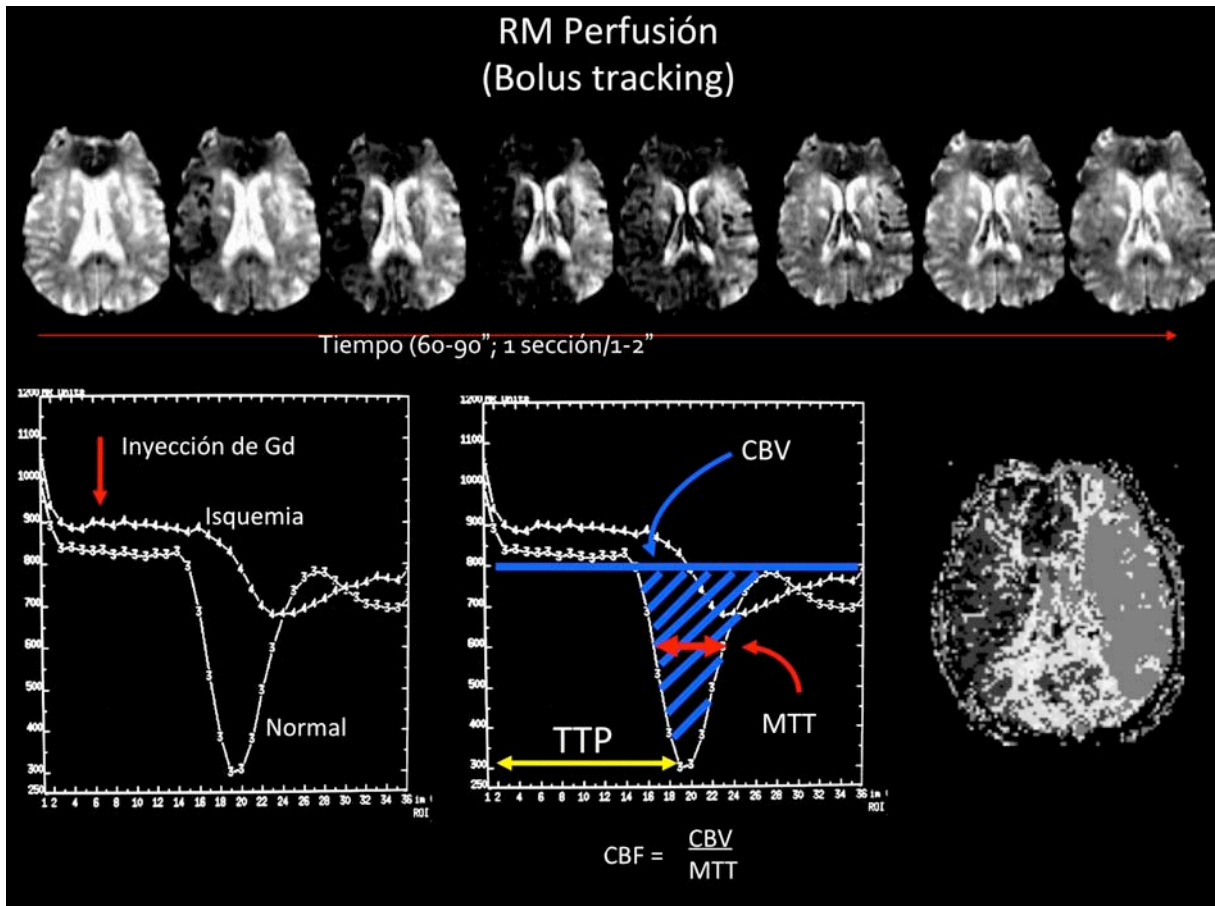


Figura 9: Esquema de PWI por RM.

En el esquema se muestra la caída de la señal de resonancia en el estudio de PWI. En el caso el paciente presentaba un ictus agudo de la ACM izquierda, observando una menor caída de la señal de RM en el territorio afecto. Al estudiar las curvas de entrada de contraste se obtienen los valores de los mapas de volumen, flujo y tiempo (flechas azul, roja y amarilla respectivamente).

Los estudios de perfusión no sólo son los más sensibles y precoces en la detección de la isquemia cerebral, sino que además la detectan de forma directa. El alargamiento (enlentecimiento) de los mapas de tiempo (MTT o TTP o TMax) es el parámetro hemodinámico más sensible y temprano en la detección de la isquemia aguda, y reflejan el grado de resistencia que existe en el árbol arterial así como el grado de colaterales (45).

Sin embargo, estos mapas de tiempo son poco específicos en la detección de cambios hemodinámicos agudos, ya que también lesiones estenótico-oclusivas arteriales crónicas producen una alteración (retraso) de los mismos.

Con respecto al valor del CBV, éste es más variable en la isquemia aguda ya que puede permanecer inalterado, aumentar como resultado de la vasodilatación compensadora o disminuir como resultado del colapso u oclusión del sistema arterial.

Finalmente, los mapas de flujo contienen la información combinada del volumen sanguíneo y el tiempo de tránsito vascular.

Una vez generados los mapas paramétricos, se puede realizar una aproximación a la penumbra isquémica a partir del **mismatch o discordancia** existente entre los mapas.

- En el caso de la RM (46) se combinan con la información de la secuencia de DWI, que indicaría el núcleo de infarto (o tejido isquémico no salvable). Mientras que en la TC, el mapa que se ha descrito más concordante con el tejido lesionado de forma irreversible es el mapa de CBV.
- La existencia en una lesión de un área de hipoperfusión (MTT, TTP) más extensa que la de restricción en la difusión o que el mapa de CBV, indicaría la presencia de tejido isquémico no infartado, y por tanto en riesgo de necrosis irreversible si no se produce recanalización, o bien potencialmente reversible si se logra la revascularización. Se considera positiva la presencia de *mismatch* cuando el volumen de la lesión en el mapa de MTT o CBF sea al menos un 20% superior al de la lesión identificada en los mapas de VSC (Figura 10).

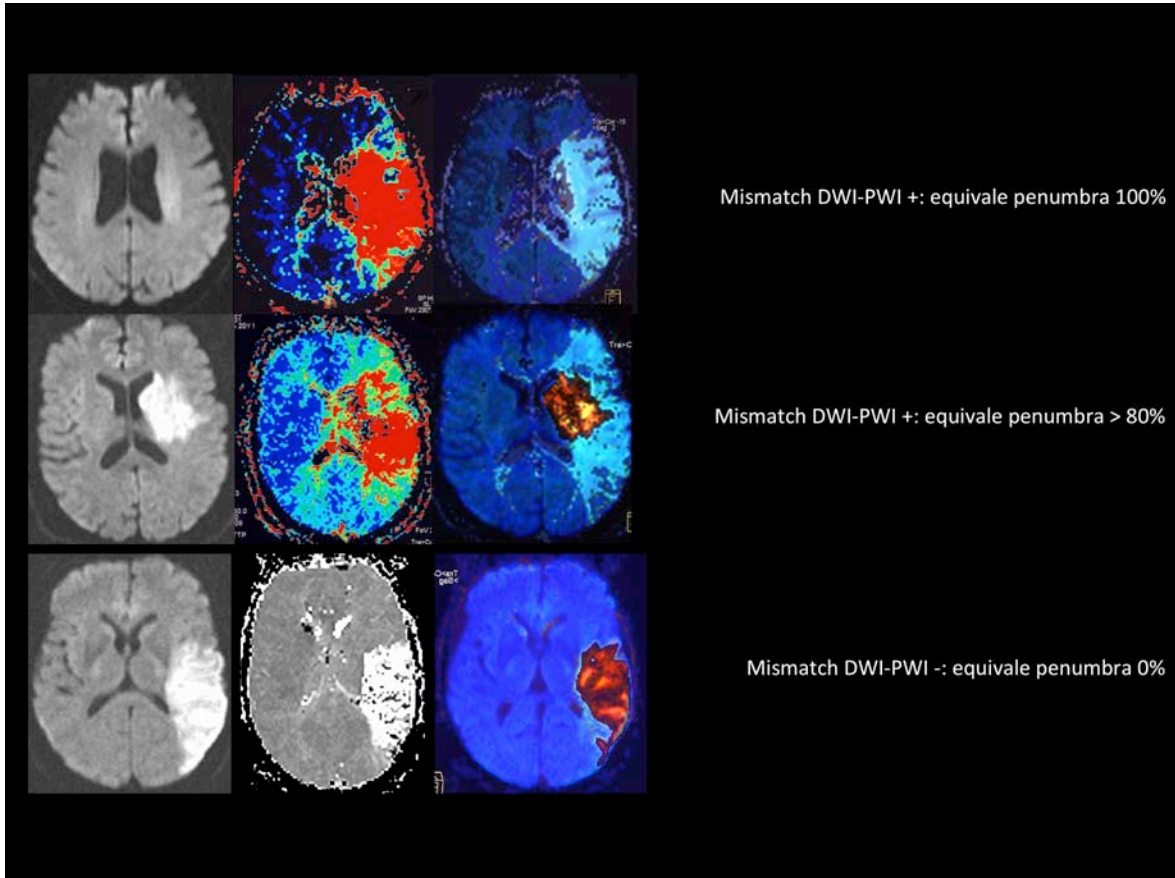


Figura 10: Tipos de penumbra valorada por RM.

En cada caso se presenta un tipo de penumbra diferente. La diferencia entre el volumen del mapa de difusión y el mapa de TTP da como resultado el área de infarto (rojo/dorado) y el área en *mismatch*/discordancia (área azul clara). En función de los diferentes perfiles de penumbra, se han demostrado diferentes resultados al tratamiento con terapias de revascularización (47).

Pese a las ventajas del modelo para la selección de la mejor opción terapéutica de los pacientes, debe señalarse que la aproximación a la penumbra isquémica a partir del concepto de *mismatch* es un modelo simplificado, ya que los mecanismos fisiopatológicos son más complejos. Así, la lesión visible en DWI sobrevalora la extensión real del tejido isquémico irreversible (núcleo del infarto) ya que incluye áreas de tejido en penumbra isquémica, mientras que los mapas de perfusión (TTP/MTT) sobrevaloran la extensión del área de penumbra, debido a que incluyen áreas de tejido oligoémico benigno (tejido hipoperfundido pero con suficiente circulación colateral, sin riesgo de desarrollar infarto).

Perfusión de miseria

Se define como perfusión de miseria al mecanismo compensador que produce un incremento de la extracción de oxígeno durante la isquemia cerebral.

De forma esquemática, cuando se produce una reducción aguda de la presión de perfusión cerebral se condicionan dos tipos de respuestas compensadoras: la autorregulación y el incremento de extracción de oxígeno. Así, ante una disminución brusca de la perfusión, el flujo sanguíneo se mantiene en una primera fase por la vasodilatación de las arteriolas pre-capilares. Este reflejo se conoce como **autorregulación** (48). A medida que progresa la pérdida de presión, la capacidad de autorregulación se agota, produciendo una disminución del flujo cerebral. En esta fase se produciría un incremento de la fracción de extracción de oxígeno para mantener la función celular. Esta fase es la que se ha descrito como **perfusión de miseria**.

Cuando progresa la hipoperfusión, pese al aumento de extracción de oxígeno, se produce la isquemia.

Pese a que estos cambios corresponden a un continuo fisiológico, se han clasificado en los siguientes estadios:

- I. Vasodilatación autorreguladora. Cursa con incremento del CBV y un retraso del MTT. El ratio entre volumen y tiempo condiciona un CBF normal. La FEO y el CMRO₂ no presentan alteraciones.
- II. Fallo en la autoregulación. Cursa con disminución del CBF y aumento de la FEO con metabolismo del oxígeno conservado (CMRO₂).

Dicha estatificación representa un modelo simplificado, ya que estudios recientes han observado que pequeños cambios en el CBF ya cursarían con incremento del FEO y que los valores del CBV pueden variar en la fase de autoregulación (49).

La perfusión de miseria se describió inicialmente mediante técnicas de Medicina Nuclear, pero debido a las características físicas de la RM, se ha podido estudiar esta perfusión gracias al efecto paramagnético que producen las moléculas de hierro contenidas en la proteína hemo y que se explica mediante el fenómeno BOLD.

Estudio de la perfusión de miseria por imagen: papel de las secuencias de RM ponderadas en T2* y fenómeno BOLD

Con el fin de entender la visualización de la perfusión de miseria en imagen, a continuación se definen las propiedades de la RM que permiten estudiarla. Por un lado la susceptibilidad magnética, como principio general y, de forma más específica, el fenómeno BOLD.

Concepto de susceptibilidad magnética

La susceptibilidad magnética se define como la respuesta magnética de una sustancia cuando se sitúa dentro de un campo magnético externo. La susceptibilidad magnética relativa es adimensional, se expresa con la letra griega Chi (χ) y no posee unidad.

En función del valor de Chi las sustancias se clasifican en: diamagnéticas, paramagnéticas, ferromagnéticas y superparamagnéticas.

El comportamiento magnético de cada tejido dependerá de su estructura electrónica y los movimientos propios de sus electrones (movimiento orbital y de spin).

Una **sustancia diamagnética** es aquella con un campo magnético menor al campo externo, por lo tanto al situarse en un campo magnético reacciona creando un campo magnético inverso al principal y de intensidad muy débil. La mayoría de los tejidos biológicos del organismo son diamagnéticos.

Una **sustancia paramagnética** tiene un campo magnético mayor al que se somete y crea un campo en el mismo sentido que el principal y con un valor

absoluto mayor que la sustancia diamagnética. Los materiales paramagnéticos poseen electrones no apareados en sus órbitas. Son ejemplos de sustancias paramagnéticas la deoxihemoglobina, la ferritina o la hemosiderina. Unas de las sustancia con mayor paramagnetismo son las tierras raras, entre las que se incluye el Gadolinio (poseen multitud de electrones no apareados).

Las sustancias **ferromagnéticas** forman parte de las paramagnéticas y se caracterizan por una susceptibilidad magnética muy elevada (p.e.: hierro, cobalto y níquel).

La susceptibilidad magnética varía según el campo magnético (a mayor potencia del campo mayor efecto de susceptibilidad) y según la ponderación (la ponderación transversal es más sensible). De esta forma, las secuencias ponderadas en T2* y las secuencias eco de gradiente son las más sensibles a esta propiedad física.

De ellas, por sus características específicas, hay que hacer mención de la:

Secuencia de Susceptibilidad Magnética (SWI)

La secuencia SWI es una secuencia 3D gradiente de alta resolución con un TE largo y compensación de flujo (gradiente de compensación de flujo en los tres planos del espacio). Mediante un postproceso de las imágenes se acentúan las propiedades de las sustancias paramagnéticas, especialmente de los productos derivados del grupo hemo (50) (51) (Figura 11).

La utilización de la alta resolución en esta secuencia tiene dos ventajas. Por un lado las estructuras pequeñas se ponen en evidencia debido al tamaño del vóxel. En segundo lugar, la alta resolución reduce los artefactos de susceptibilidad magnética en las zonas de interfase. Además, la compensación de flujo suprime los desfases de los *spins* de origen circulatorio y reduce la pérdida de señal y las alteraciones por los flujos oblicuos.

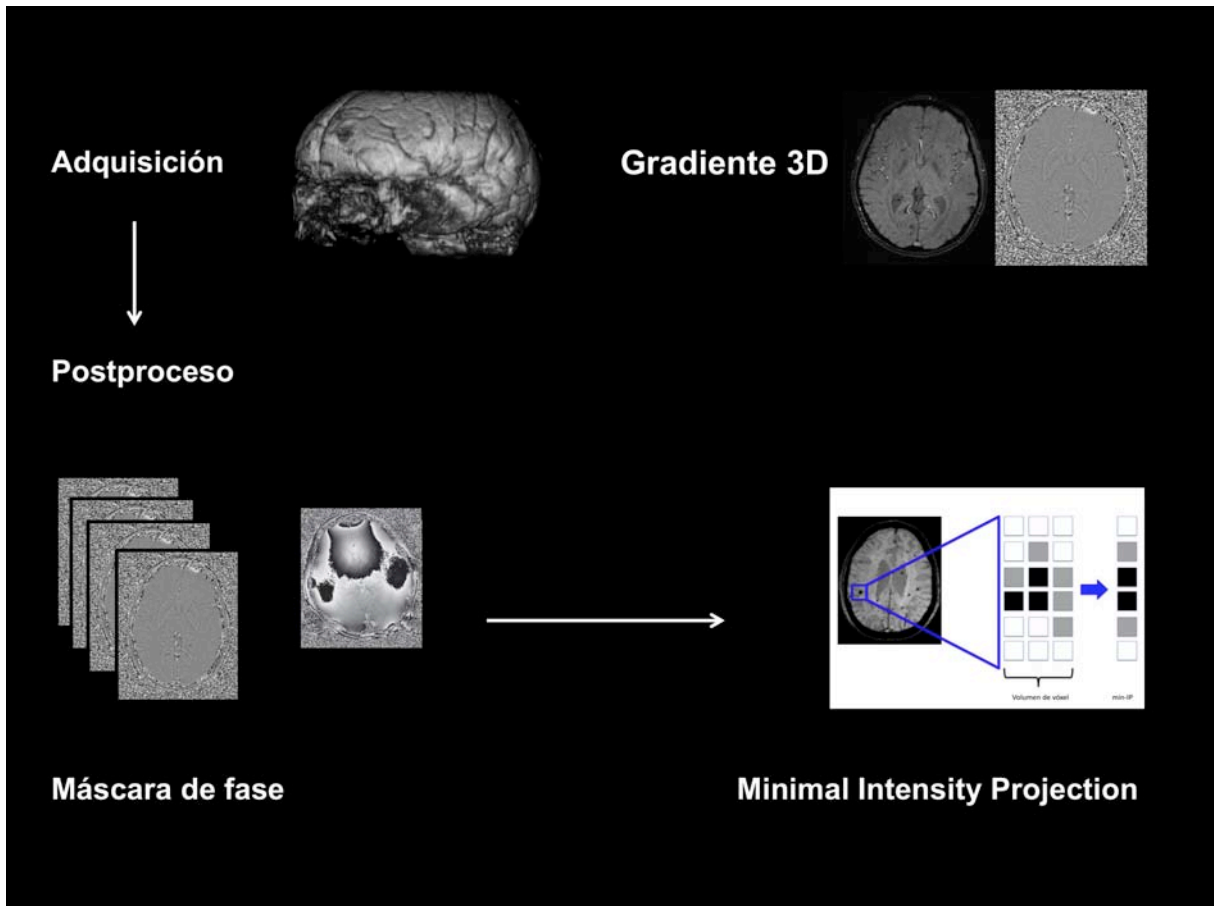


Figura 11: Esquema del proceso de obtención de la imagen de SWI.

Esquema de la obtención de las secuencias de susceptibilidad magnética. De la secuencia volumétrica se obtienen dos tipos de imagen, la magnitud y la fase. Del postproceso de la fase se obtiene una máscara. La aplicación de esta máscara a la magnitud produce la imagen básica de SWI. El último paso es realizar una imagen de proyección de intensidad de señal mínima (minIP).

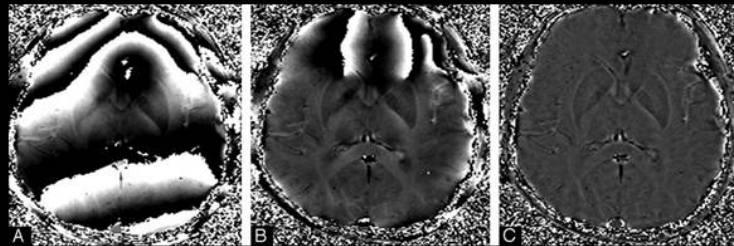
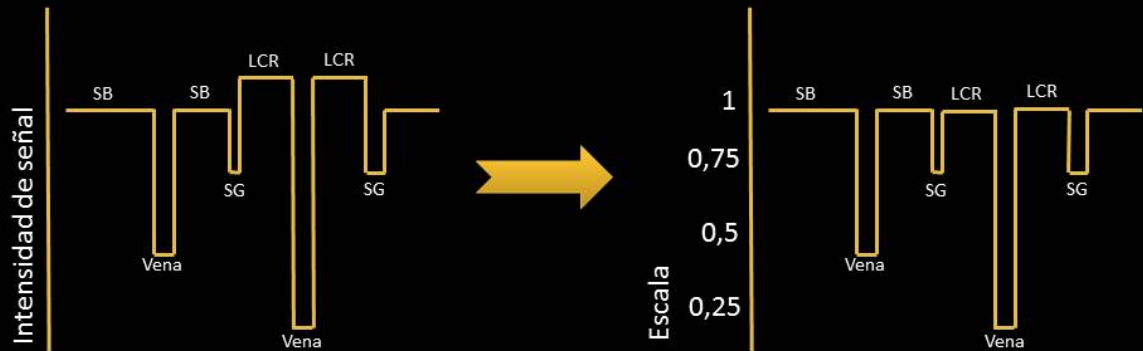
El postproceso de la secuencia SWI se divide en dos partes:

La primera parte es la formación de una máscara filtrada de la fase (Figura 12). Los datos en bruto permiten reconstruir dos tipos de imagen: las imágenes en magnitud y en fase. Las imágenes en magnitud informan de la longitud del vector y representan la imantación presente en cada vóxel. Las imágenes en fase informan de la fase del vector, en otras palabras, del ángulo del vector. A partir de las imágenes de fase se obtienen filtros de baja frecuencia que sirven como máscaras y que sirven para conservar los valores con menor intensidad de señal.

Generación de la máscara de fase en SWI

Máscara de paso alto:

- ✓ Filtra los artefactos de inhomogeneidad del campo
- ✓ Equipara señales de alta intensidad y potencia la señal de baja intensidad (paramagnética)



Haacke, 2009

Figura 12: Esquema de la máscara de fase en SWI.

Esquema de la primera fase del postproceso de la secuencia de susceptibilidad. Al aplicar el filtro de paso de forma iterativa, se normalizan tanto las diferencias por la inhomogeneidad propia del campo (primera imagen izquierda) como las señales de alta intensidad. De esta forma se "dicotomiza" entre un vóxel neutro (SB: sustancia blanca y LCR: líquido cefalorraquídeo) y un vóxel hipointenso que contiene sustancias paramagnéticas (SG: sustancia gris con hierro intracelular y vena, con hierro en forma de dHB).

La segunda parte del postproceso consiste en realizar una técnica de proyección minIP (*minimal Intensity Projection*). En la aplicación minIP en RM se consiguen magnificar los vóxeles con estructuras paramagnéticas (hipointensas) así como las diferencias de susceptibilidad entre los tejidos. La proyección volumétrica consigue presentar en una imagen p.e. las estructuras venosas (hipointensas por el efecto paramagnético de la sangre deoxigenada) o focos de extravasación de sangre (hemorragias parenquimatosas).

Efecto BOLD (Blood Oxygen Level Dependent)

Se define el efecto BOLD como el cambio en la intensidad de señal del vóxel con respecto al tejido circundante secundario a la modificación de la proporción interna de OxiHb (Figura 13) (52).

Este fenómeno es más evidente en las secuencias ponderadas en T2* por su sensibilidad a la susceptibilidad magnética. Este fenómeno se puede observar tanto en secuencias eco de gradiente como en la secuencia de susceptibilidad; y aumentará directamente con la potencia del campo magnético.

Inicialmente, este fenómeno se describió en el estudio de las áreas de activación cortical al realizar estudios de RM funcional:

- Al realizar estudios de RM funcional se observó como en respuesta a la activación eléctrica neuronal, se producía una vasodilatación arteriolar y aumento del flujo que permitiera dar respuesta al aumento de consumo por la activación. Si bien, este mecanismo produce un incremento tal de OHb intravascular. En caso de que la FEO se mantenga dentro de un rango, este sobrante de OHb pasa al sistema venoso; condicionando un incremento de OHb a dicho nivel.
- La OHb es una molécula diamagnética y por tanto, en secuencias ponderadas en T2 condiciona un incremento de la intensidad de señal en el vóxel que puede ser del rango del 1,5 al 3% con respecto a la situación basal. Este fenómeno es el considerado BOLD positivo.

En situación de isquemia se puede producir el fenómeno de BOLD negativo.

Cuando se produce una oclusión arterial en el territorio de isquemia se produce una disminución del flujo y un incremento de la extracción del oxígeno para mantener el consumo del mismo (53).

Estos fenómenos condicionan que la proporción de OHb que alcanza el compartimento venoso sea menor de lo esperado. En este caso, el ratio de OHb/DHb es a favor de la DHb, que es una molécula paramagnética. Este

incremento proporcional de la DHB condiciona una disminución de la señal de resonancia del vóxel en secuencias T2*.

El fenómeno BOLD negativo indica un incremento del FEO en las áreas de isquemia, por lo que se puede considerar un marcador de imagen avanzada venosa que estudia la perfusión de miseria.

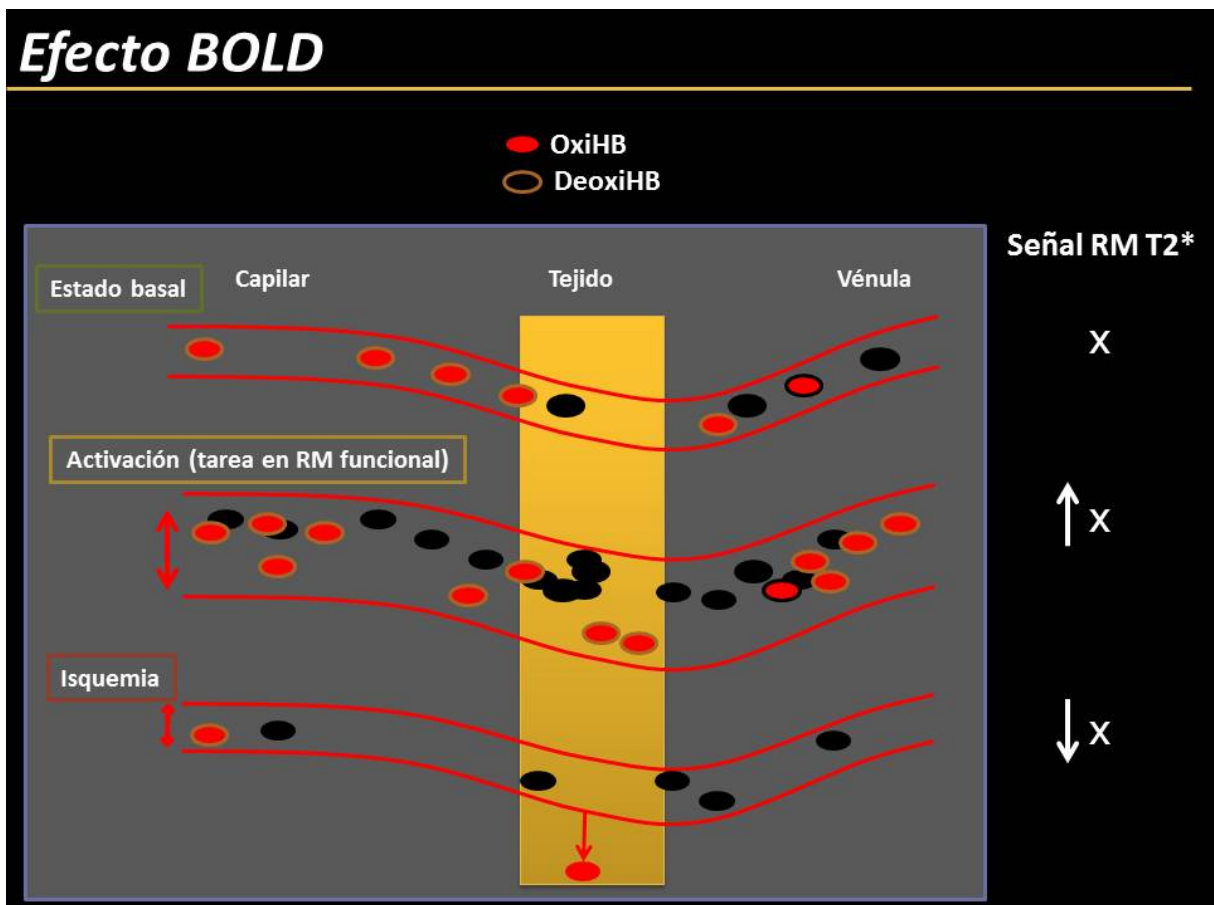


Figura 13: Esquema del efecto BOLD.

Esquema del efecto BOLD positivo y negativo. Al comparar los dos fenómenos, activación cortical cerebral contra modelo de isquemia se observan las diferencias descritas: desproporción de la OHb a nivel del lecho venoso y relación con la señal de resonancia (X).

Al aplicar el modelo del fenómeno BOLD a la isquemia cerebral, se obtienen diversos resultados:

- Por un lado se ha estudiado la disminución global de la señal de resonancia del tejido en isquemia con respecto al contralateral, mediante medidas cuantitativas de la tasa de relajación transversal $T2^*$ (54).
- También se ha postulado que parte del fenómeno BOLD dependiente del oxígeno, sea debido a la acidosis cerebral secundaria a isquemia grave; ya que contribuiría a la caída de señal del tejido isquémico en secuencias ponderadas en $T2^*$ (55).
- Sin embargo, la mayoría de trabajos se centran en la identificación del marcador conocido como **venas hipointensas** (56). Este hallazgo se ha estudiado tanto a nivel de las venas medulares como corticales. Descritas inicialmente en modelos de isquemia animal con oclusión de la ACM, posteriormente se identificaron también en estudios de humanos con oclusiones de gran vaso (57).

Limitaciones generales de las técnicas avanzadas de imagen:

Las técnicas de imagen descritas presentan unas limitaciones comunes, que se discuten a continuación:

1. En el caso de la ATC la irradiación propia de las técnicas basadas en los rayos X. Actualmente los protocolos han optimizado el grado de irradiación mediante técnicas de modulación de la misma. Se calcula que aproximadamente un TC craneal sin contraste, un estudio de PTC y una ATC representarían de 9 a 10 milisieverts.
2. En la RM existen las incompatibilidades propias de un campo magnético de alta potencia, especialmente relacionada con los dispositivos electrónicos y desfibriladores.
3. Una de las principales limitaciones para ambas técnicas es el uso de los medios de contraste. Se han descrito reacciones alérgicas tras la inyección de ambos contrastes, tanto yodado como gadolinio. Además, en pacientes con insuficiencia renal grave, la administración de cualquier medio de contraste se puede ver limitado por su nefrotoxicidad. Se calcula que el riesgo de producir una nefropatía en pacientes con insuficiencia renal grado III es del 2-5%. Por otro lado, varios compuestos de gadolinio presentan una contraindicación relativa, de reciente aparición: la fibrosis sistémica nefrogénica (58). Afecta a pacientes con insuficiencia renal grave o que han recibido o son candidatos a recibir un trasplante renal y/o hepático. Dado que es potencialmente invalidante y mortal, limita la administración de gadolinio en este tipo de pacientes. De forma práctica en los protocolos urgentes, la optimización de dosis y uso de fármacos de bajo riesgo evitan demoras en el manejo (59).
4. Agitación y/o claustrofobia. Esta es la limitación más frecuente en todos los casos, dadas las características clínicas de los pacientes en estudio. Disponer de un protocolo rápido, y a técnicos entrenados permite que en múltiples ocasiones se minimicen los artefactos producidos por el movimiento (60).

5. Limitación de disponibilidad de equipos, especialmente en fase aguda en RM. Es esencial la coordinación entre el equipo clínico y el de imagen para evitar demoras diagnósticas.
6. Presencia de implantes metálicos cervicales o dentales cuyo artefacto puede limitar la valoración correcta de las estructuras vasculares cervicales adyacentes.
7. Coordinación del bolo de contraste y fase vascular óptima. Son múltiples los factores que influyen en las características del bolo de contraste, como por ejemplo: la frecuencia cardíaca, la velocidad de inyección o el acceso venoso. Una fase incorrecta va a limitar significativamente la interpretación de los resultados.

2.4. Estudio integrado de imagen avanzada venosa en el AIS

Tras estudiar las características del sistema venoso y las principales técnicas de imagen avanzada (vascular y tisular) en el ictus, el siguiente apartado analiza aquellos marcadores de imagen avanzada que aportan información específica del sistema venoso. Estos marcadores derivan de las diferentes modalidades descritas, y permiten evaluar factores anatómicos, dinámicos y fisiológicos venosos. Cada marcador de imagen venosa descrito tendrá un signo específico que indicará disfunción del proceso, ya sea de la velocidad de la perfusión o del metabolismo del oxígeno (Figura 14). A continuación se detallará cada uno de ellos por separado:

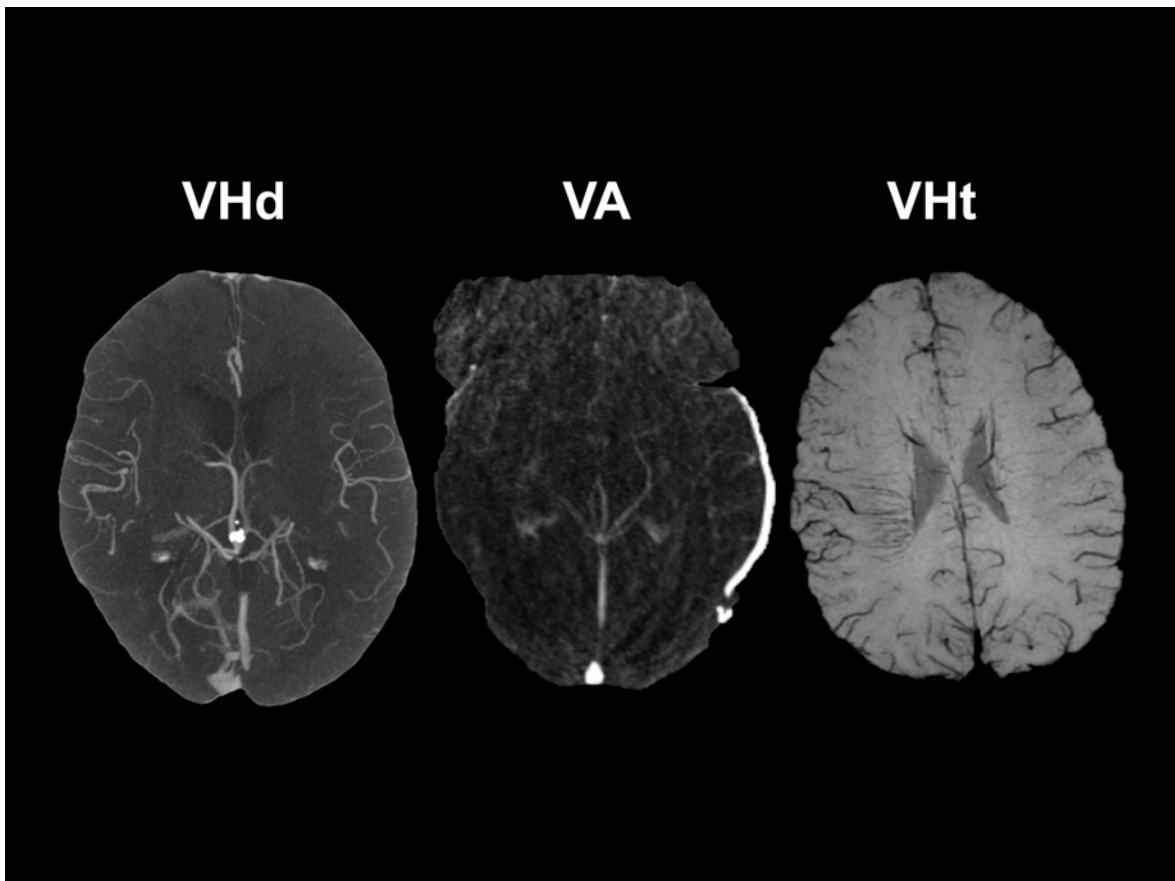


Figura 14: Principales marcadores de imagen venosa avanzada en TC y RM. El primero corresponde al VHd (derivada del ATC): se observa una clara hipodensidad de la VCI del hemisferio cerebral izquierdo. La central corresponde a la VA (derivada de la ARMD), es una imagen de la fase venosa tardía que muestra una predominancia del flujo venoso superficial y profundo del hemisferio cerebral izquierdo, indicando un drenaje tardío del mismo en comparación con el contralateral. Finalmente la VHt (derivada de la secuencia SWI) muestra en la región del centro oval y córtex frontal posterior derecho varias venas hipointensas.

2.4.1. Marcador anatómico: Hipodensidad de las venas cerebrales (VHd)

Corresponde al estudio de las estructuras venosas con una mayor resolución espacial que temporal.

La venografía por TC es la técnica de elección para este marcador. Actualmente podría considerarse una prueba igual o superior a la Angio-RM en la identificación de las venas y senos duros intracraneales, y se ha descrito como equivalente a la Angio-RM a la hora de establecer el diagnóstico de trombosis venosa cerebral.

El protocolo de adquisición para realizar un estudio venoso mediante ATC se basa en la adecuación del tiempo de adquisición del estudio a la fase venosa cerebral, manteniendo las características técnicas de una angiografía.

En el caso del estudio mediante ATC del ictus en fase aguda, para la valoración del sistema venoso, deben cumplirse unas características de imagen que aseguren que la adquisición no es demasiado precoz. En caso de que se realicen antes a la repleción venosa completa, se pueden interpretar como positivas (venas hipointensas) venas normales en las que el medio de contraste no ha llegado aún.

El marcador en el caso del ATC monofásico es la presencia de una **vena hipodensa (VHd)**, y traduciría una disminución del **flujo del territorio isquémico**.

Este signo se puede valorar de forma cualitativa (visual) (Figura 15) o cuantitativa (medición de las Unidades Hounsfield) (Figura 16).

En el trabajo el marcador de la VHd se ha estudiado mediante una medición de una región de interés situada en el interior de la vena cerebral interna del hemisferio afecto y del contralateral, obteniendo medidas cuantitativas de la Unidades Hounsfield y del ratio entre las mismas (**rVHd**).

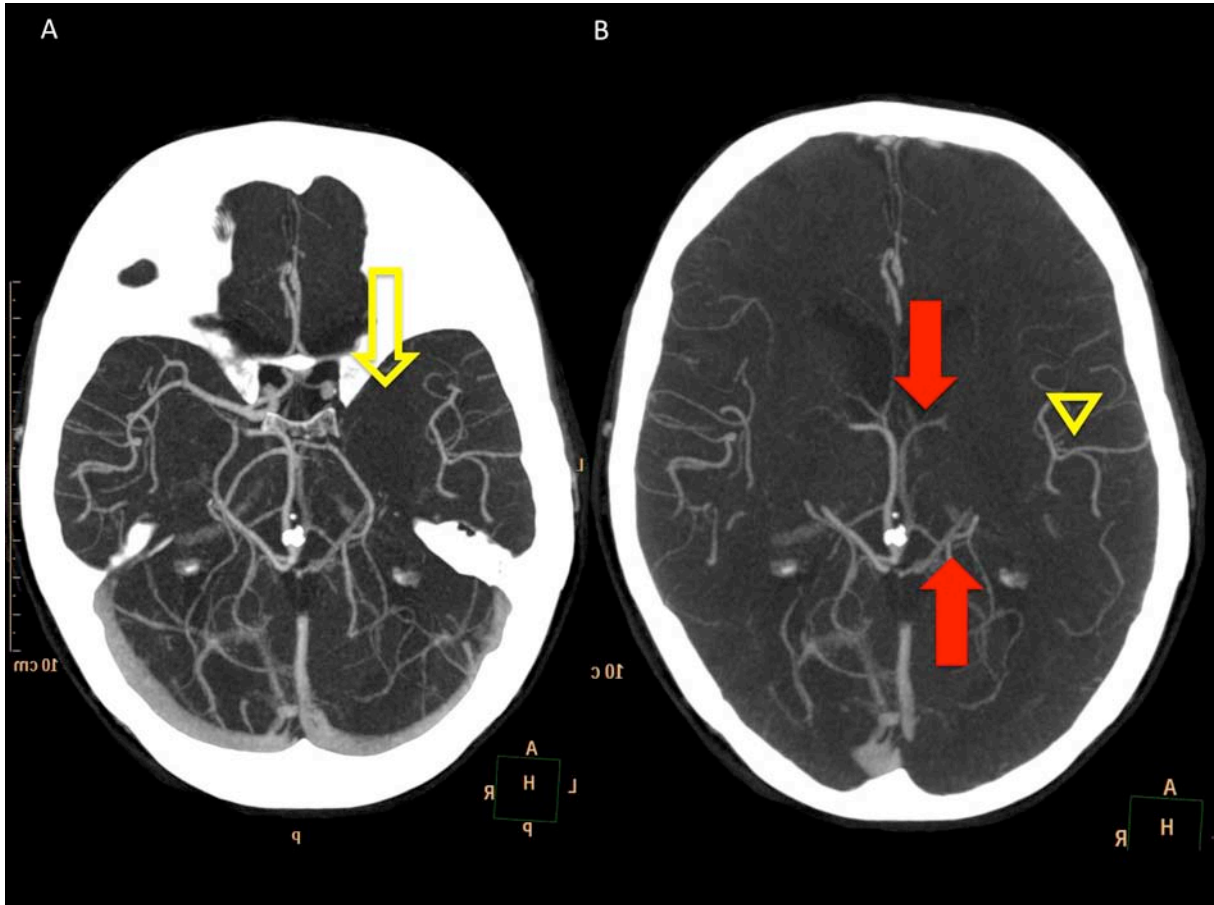


Figura 15: VHD. Valoración cualitativa de la VCI y vena de Rosenthal en el ATC.

Estudio ATC realizado en un paciente con ictus agudo (<4,5h).

El paciente presenta una oclusión de la ACM izquierda en el segmento M1 (flecha amarilla) así como buenas colaterales leptomeníngicas distales en la cisura silviana (punta de flecha amarilla).

Al analizar el componente venoso se observa una hipodensidad de las venas profundas, VCI y vena de Rosenthal (flechas rojas) del hemisferio patológico comparado con el contralateral.

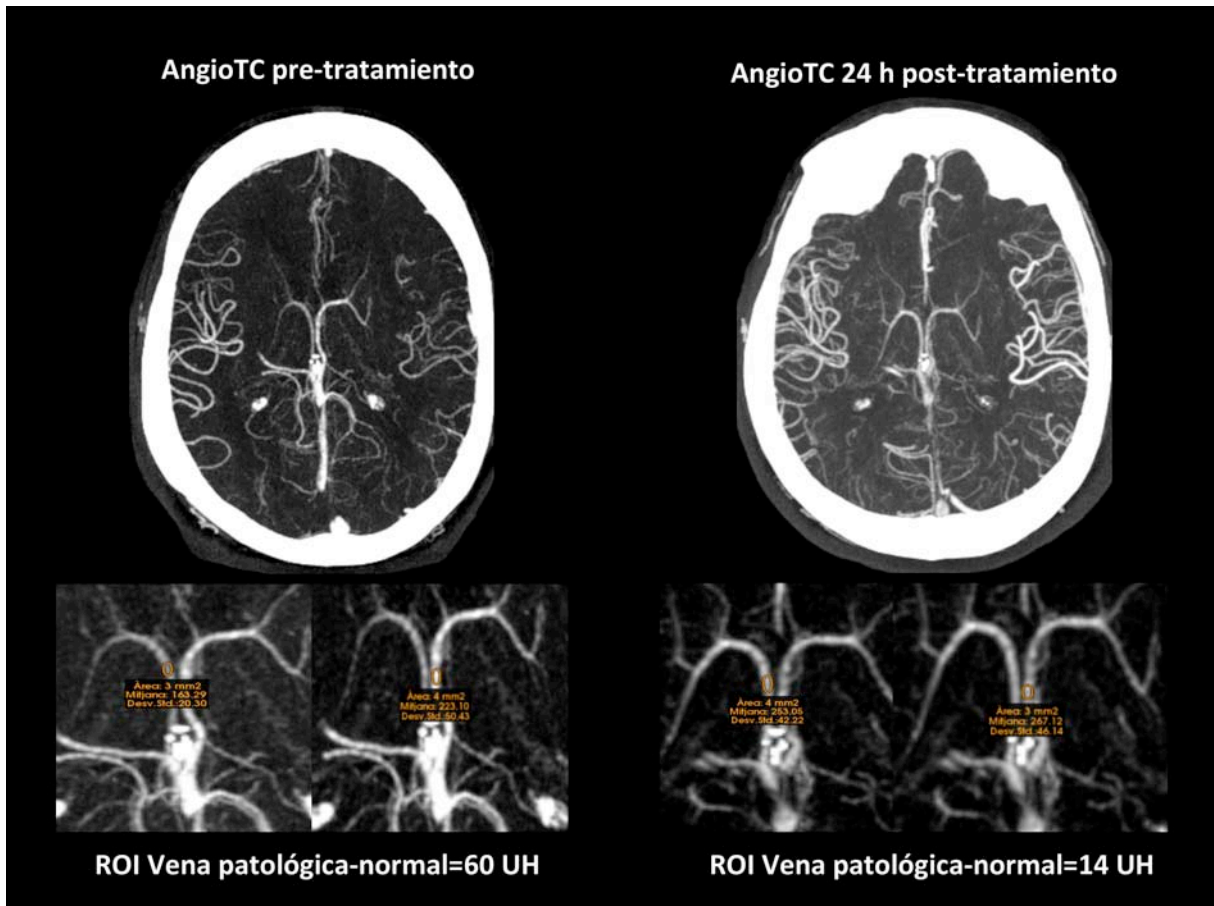


Figura 16: VHD. Valoración cuantitativa de la VCI y evolución de las UH post-tratamiento.

Estudio ATC en paciente con ictus < 4,5h antes del tratamiento con rTPA y de control a las 24 horas.

Además del estudio visual, se puede realizar un análisis numérico cuantitativo de las venas. En este caso se realizaron medidas de regiones de interés en ambas VCI, en el estudio diagnóstico y en el control. En el diagnóstico se observó una diferencia de 60 UH entre las dos venas, que posteriormente en el control disminuyó a 14 UH.

Hasta la fecha, existen dos grupos de investigadores que han estudiado el comportamiento de las venas en el ATC realizado en ictus en fase aguda. Ambos grupos han relacionado la presencia de hipodensidad venosa (defecto de repleción comparado con otras venas) del territorio en isquemia con un peor pronóstico clínico (Tabla III).

Ref. y año	n	TC	Vaso	Tiempo oclusión	Validación	Resultados
Parthasarathy, 2013	47 total 39 ATC	64 coronas	ACI, M1 o M2 proximal	< 24h	Clínico, mRS	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Score PRECISE (diferencia venas corticales y profundas) ✓ Mayor puntuación equivale a peor flujo y predice mayor tamaño de infarto final
Sharma, 2014	226 total 144 ATC pre-tratamiento 103 ATC control 48h	64 coronas	Circulación anterior	< 4,5 h	Clínico, NIHSS 24h	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 60% basal ✓ 45% control. ✓ No diferencias en el pronóstico. ✓ Si se normaliza hipodensidad de la VCI en el control la recuperación funcional es mejor (p=0.0005)

Tabla III: Estudios ATC venoso en ictus isquémico agudo: signo de la vena hipodensa.

Así, el grupo de Parthasarathy (61) estudiaron 47 pacientes con oclusión de gran vaso de territorio anterior (ACI o ACM) con un ATC en las primeras 24 horas; 39 de ellos fueron tratados con rTPA y 13 mediante trombectomía mecánica. Se estudió la hipodensidad de las venas corticales y profundas, que se puntuó para obtener una escala comparativa (PRECISE). Esta escala se define por la

diferencia entre el número de venas corticales hipodensas en el hemisferio sano menos el patológico. Puntuaciones altas en la escala se relacionaron con un infarto mayor de 50 cc en el control y con un menor *mismatch* en el estudio de perfusión, comparado con puntuaciones bajas del mismo.

Por otro lado, el grupo de Sharma (62) analizaron únicamente las venas cerebrales internas debido a su facilidad en la detección y la relativa estabilidad anatómica (63). El estudio se centró en la correlación entre la recuperación funcional y la persistencia del signo en un ATC de control post-fibrinólisis. Así de 24 pacientes con ATC basal y de control con hipodensidad de la VCI persistente en el seguimiento, 23/24 presentaron una pobre recuperación funcional posterior (mRS a los 3 meses >2). Por el contrario, de 48 pacientes que en el ATC de control mostraron una normalización de la densidad de la VCI, en 35 (72,9%) el mRS a los 3 meses fue bueno ($p=0.005$).

Se puede concluir que ambos estudios sugieren que la VHd sería un marcador tanto de mala perfusión cerebral aguda como de mala evolución pronóstica.

2.4.2. Marcador dinámico: asimetría de la velocidad del drenaje de las venas cerebrales (VA)

Consiste en el análisis del paso del medio de contraste a través de las estructuras vasculares. En este estudio predomina la resolución temporal sobre la espacial.

Se puede realizar mediante diversas técnicas, como la perfusión cerebral, la ATC o la RM.

Existen algunos estudios que ha señalado el potencial de la información de la fase venosa en el estudio dinámico de la ASD. El grupo de Abud (64) estudió a 60 pacientes a los que realizó test de oclusión carotidea, observando que el grupo que presentaba un drenaje venoso asimétrico entre hemisferios, superior a 3 segundos en el hemisferio ocluido presentaba mayor número de eventos isquémicos.

Trabajos más recientes han usado las imágenes fuente o reconstrucciones especiales de las técnicas de perfusión por TC (65) o por RM (66) para identificar el grado de colaterales. La limitación que debería comentarse en el caso de los estudios de perfusión es la menor resolución espacial comparado con el ATC.

El ATC dinámico/multifásico permite evaluar la presencia de colaterales de forma dinámica. En este caso, los TC tienen un número limitado de fases , evaluando el momento óptimo para calcular el grado de colateralidad (36) (67).

Esta tesis doctoral analiza la asimetría del drenaje de las venas y senos cerebrales (VA) usando una secuencia de ARMD. Hasta la fecha no se ha descrito la utilidad de la ARM dinámica en el ictus. Nuestro grupo ha publicado los primeros resultados de esta técnica aplicada a un grupo de pacientes con ictus isquémico agudo. Tampoco se ha estudiado la asimetría del drenaje venoso en el ictus mediante técnicas dinámicas, ni por TC ni RM.

La presencia de una asimetría temporal del drenaje venoso representaría una alteración en la dinámica del flujo cerebral. Se diferencian diversos patrones de drenaje de las estructuras venosas del hemisferio patológico:

- Aceleración del drenaje comparado con el hemisferio sano.
- Retraso en el drenaje comparado con el hemisferio sano.
- Drenaje simétrico entre hemisferios.

Las ventajas de la secuencia de ARMD para el estudio dinámico vascular venoso son:

- Una optimización de la combinación de la resolución temporal, con una mejor resolución espacial que las imágenes fuente de la perfusión, por lo que la información es muy similar a la de la angiografía convencional.
- Posibilidad de reconstrucción de forma aislada (reconstrucciones MIP finas) de las venas de especial interés en cada una de las adquisiciones temporales (Figura 17).
- Obtención de una imagen global tridimensional de todo el volumen en estudio inmediatamente después de la adquisición (sin demora para su análisis en el diagnóstico en la propia estación de la RM) en una proyección MIP global (Figura 18).

El estudio dinámico seriado puede mostrar cambios en el drenaje venoso dinámicos en el tiempo (Figura 19).

En esta tesis doctoral se realizará un análisis de la asimetría del drenaje venoso estudiando dos áreas venosas de interés. Por un lado las estructuras venosas profundas (VCI) y por otro los senos transversos, con el fin de identificar diferencias generales entre hemisferios (patológico vs normal) y entre sistemas (superficial vs profundo).

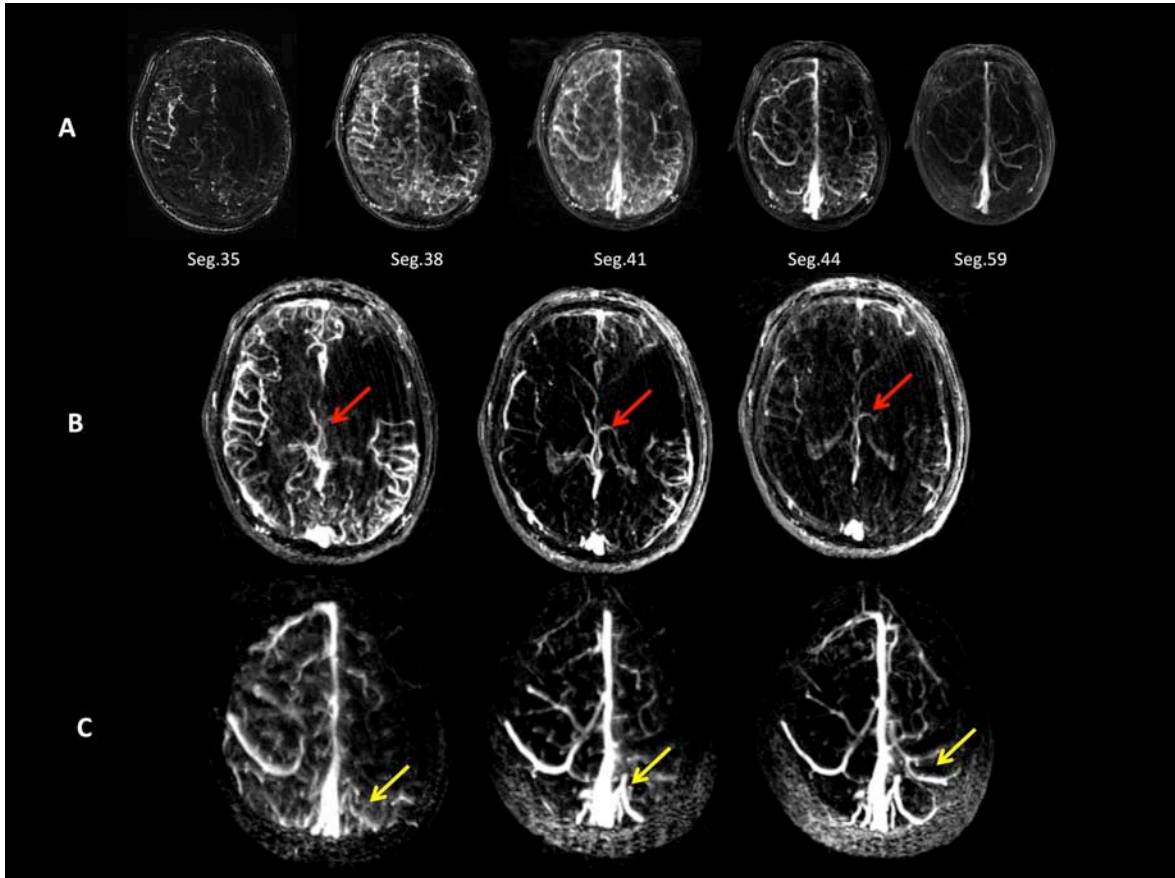


Figura 17: VA: Estudio global y por áreas.

Ejemplo del análisis del drenaje venoso global y focal en un paciente afecto de una oclusión de ACM izquierda. A) Reconstrucción MIP axial automática de todo el volumen de adquisición. Se observa la presencia de colaterales piales a través de la ACP homolateral. Estas colaterales son parciales y lentas. Al estudiar el drenaje venoso se observa una repleción tardía de las venas corticales del hemisferio izquierdo en comparación con el contralateral. B) Estudio focal del drenaje venoso de las estructuras profundas. El análisis de la VCI (flecha roja) muestra un retraso en la repleción de la vena izquierda. En la primera imagen se observa una asimetría con menor intensidad (signo por RM que sería concordante con la **vena hipodensa en el estudio arterial monofásico por TC**). C) Estudio focal del drenaje de las venas superficiales. El análisis de las venas corticales (flecha amarilla) muestra un drenaje retrasado con respecto al hemisferio contralateral.

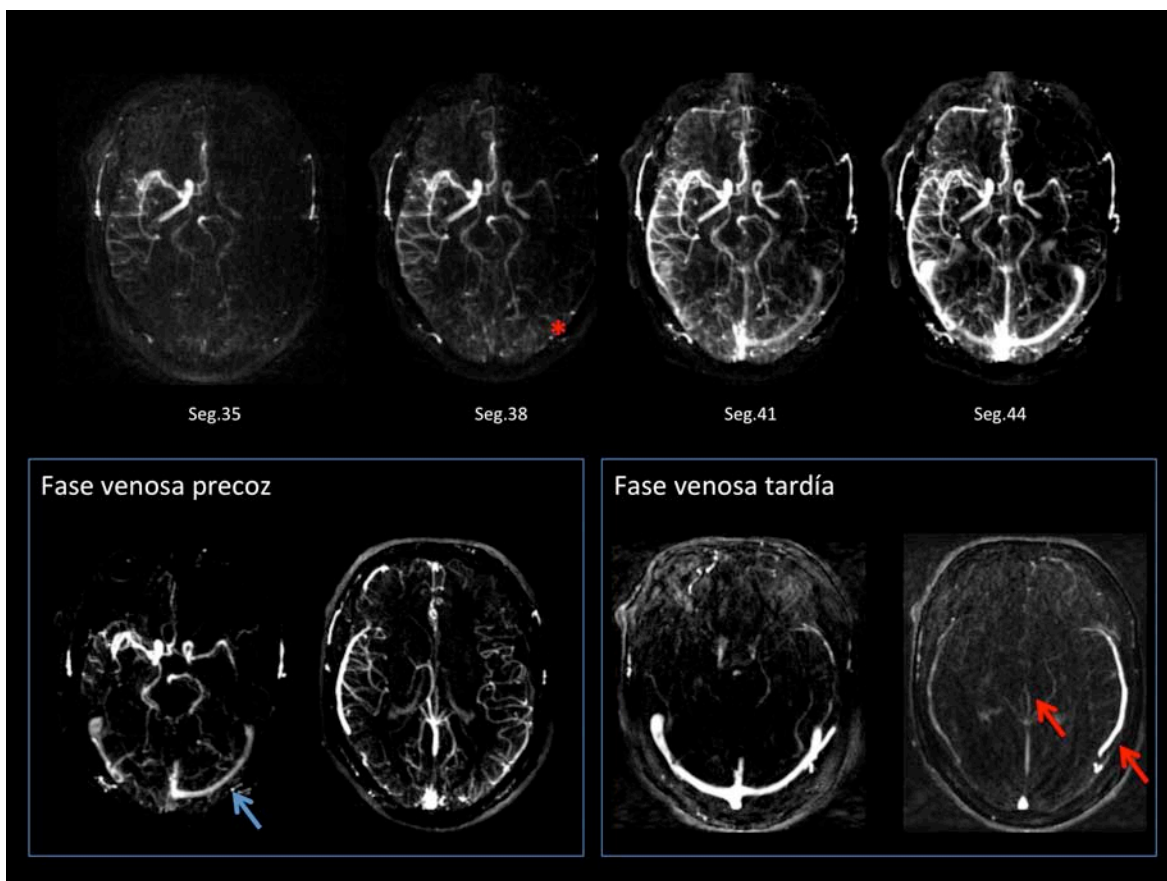


Figura 18: VA: Estudio de las fases venosas.

Ejemplo de la información temporal venosa multifásica y con diferencias de la velocidad de drenaje. Paciente afecto de estenosis crítica de la ACM izquierda. La serie superior es una reconstrucción global, y se observa un flujo ortógrado lento y presencia de colaterales piales de la ACP homolateral (asterisco rojo).

En la fase venosa precoz se observa un drenaje acelerado del seno transverso (flecha azul). La VCI y vena silviana (flechas rojas) drenan de forma más tardía.

El estudio multifásico ayuda en la interpretación de la dinámica cerebral, ya que permite comparar no sólo anatomía-intensidad (como el estudio monofásico), sino también la demora del pico máximo de contraste intravenoso. Además permite observar que existen diferencias temporales entre diferentes colectores venosos en una misma zona de isquemia.

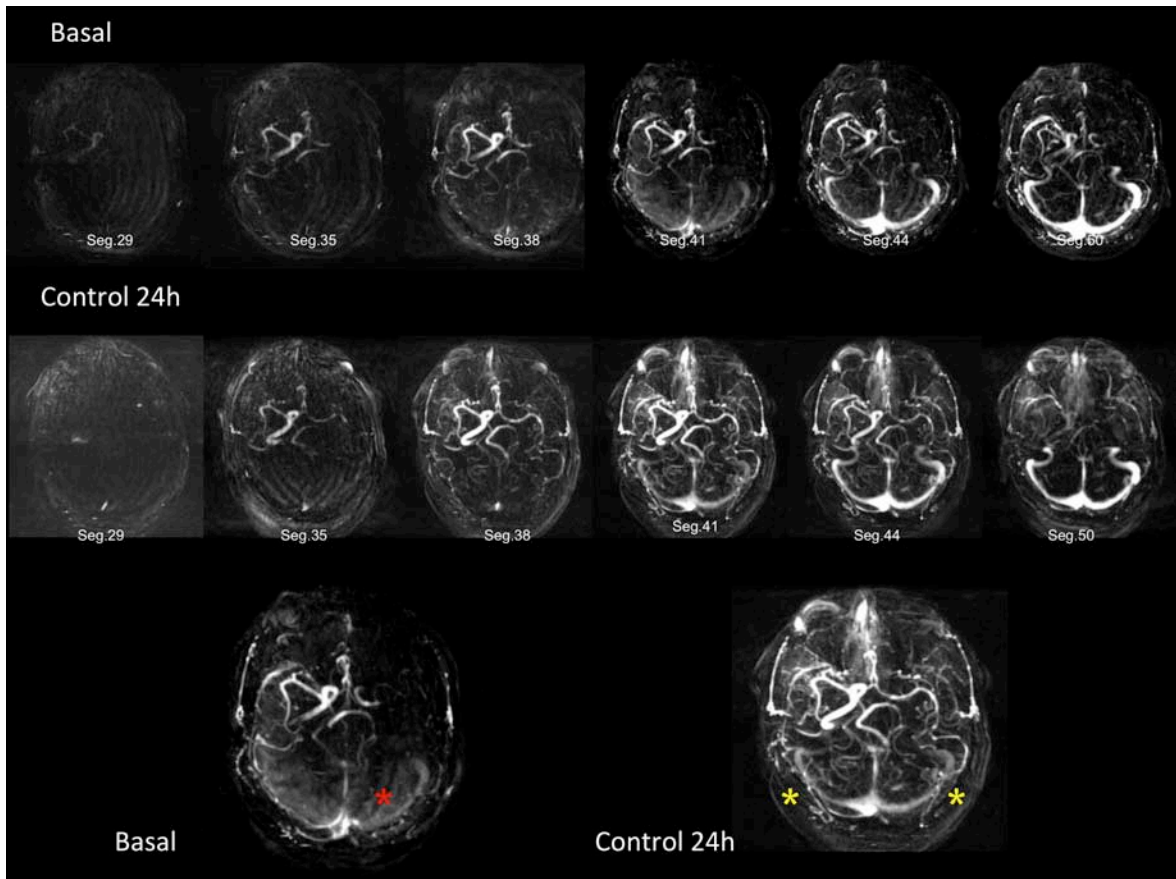


Figura 19: VA basal y resolución en control

Paciente afecto de oclusión en tándem de la ACI y ACM izquierdas. Se muestra el estudio basal y el control post-trombectomía a las 24 horas. Se muestran dos series globales de ARMD. Además de la repermeabilización de la ACM se observa un cambio en la velocidad del drenaje del seno transverso izquierdo. En el estudio pre-tratamiento el seno homolateral a la oclusión presentó una repermeabilización más rápida que el contralateral (asterisco rojo). En el control y tras una normalización del flujo intracraneal, ambos senos transversos tienen una velocidad simétrica de repleción (asteriscos amarillos).

Este ejemplo muestra la reversibilidad de los cambios en la velocidad del drenaje venoso. Esta normalización de los marcadores venosos también se presenta en los anatómicos y fisiológicos, indicando que las técnicas de imagen venosa avanzada pueden ser de ayuda en la monitorización de la evolución del ictus.

Pese a la falta de literatura que soporte los hallazgos del grupo, la presencia de marcadores de imagen venosa avanzada dinámica podría indicar una alteración en la perfusión cerebral, de forma similar a los estudios monofásicos anatómicos.

En esta tesis se analiza la presencia de una asimetría (acelerada, igual o retrasada) de las venas profundas o del seno transversal comparado con el contralateral como marcador de asimetría del drenaje.

La gran ventaja de la secuencia dinámica es la información seriada temporal que muestra, sin embargo, al no poder representarla en formato video, resulta limitada en el trabajo escrito. En la defensa de la tesis se presentarán varios ejemplos de la ARMD y su potencial en el diagnóstico del ictus agudo.

2.4.3. Marcador fisiológico: venas cerebrales hipointensas en T2* (VHt)

Corresponde al estudio de la perfusión de miseria por el incremento de la fracción de extracción de oxígeno por RM (68) identificando venas hipointensas en secuencias T2* y SWI (69).

En este caso el marcador corresponde a la identificación de las estructuras venosas en dos niveles esenciales: las venas medulares (70), localizadas en los centros ovals y que drenan en las venas endimarias, y las venas corticales (71). Las figuras 20, 21 y 22 muestran las diferentes presentaciones de las VHt así como su evolución temporal en pacientes tratados de ictus isquémico agudo.

A continuación (Tabla IV) se detallan los principales trabajos que valoran este marcador en secuencias T2* (72) y sus principales características.

Ref. y año	n	Campo (T)	Vaso	Tiempo oclusión	Validación	Resultados
Hermier, 2003 Trascerebral veins	45	1.5	Circulación anterior	6h	DWI, PWI	Signo obvio 8/49 y moderado 15/49. Correlación con NIHSS, DWI y PWI basal y peor pronóstico y tx. hemorrágica
Liebeskind, 2004 Leptomeningeal	91	No consta	ACM	No consta	DWI, ARM	Vasos hipointensos en o cerca del infarto en 40/91
Liebeskind, 2004 Rosenthal	83	No consta	ACM	Media 48 h	ARM	Vena de Rosenthal hipointensa homolateral en 27/83
Hermier, 2005 Leptomeningeal	48	1.5	No consta	6h	DWI, PWI	Signo en 17/48, no correlación con DWI ni infarto final
Seo, 2006	20	3	ACI, ACM	6h	DWI, PWI	Signo en 13/20, mejoría en NIHSS
Sohn, 2006	86	No consta	ACI, ACM	12h	DWI, PWI	Signo en 59/86. Asociado a gran defecto de perfusión
Ha, 2008	22	3	ACM	6h	DWI, PWI, ASD	Mayor mismatch DWI-PWI. Signos correlaciona con lavado venoso retrasado
Kaya, 2009	20	3	Grandes vasos	3h	DWI, PWI	Signo en 100%. Muy buena correlación con infarto final y ratio MTT/rBCV
Kinoshita, 2010	No consta (serie de casos)	1,5	No consta	No consta	15O-PET	Hipointensidad y aumento de venas homolateral coincide con mayor FEO
Harada, 2010	33	3	ACI, ACM	3h	DWI, FAIR	Signo presente en el 79%. No correlaciona con peor pronóstico
Tada, 2010	2	3	ACM (estenosis)	No consta	DWI, PWI, 123I-IMP-SPECT	Área de presencia del signos similar a la de alteración de perfusión por RM y SPECT
Rosso, 2012	60	3	Circulación anterior	6h	DWI, otras secuencias	Signo presente en 58.3%. Correlaciona con infarto mayor y txH; no con NIHSS basal o de control
Ryoo, 2012	30	No consta	ACI, ACM	6h	Clínico	Signos presente en 50%. Mejoría neurológica precoz si el signo +

Tabla IV: Estudios RM T2* venoso en ictus isquémico. Resumen de las principales publicaciones que estudian la presencia de venas hipointensas en el ictus isquémico agudo. Tabla adaptada y traducida de Jensen-Kondering U. Et al. World Journal of Radiology. 2013 (72).

Pese a la heterogeneidad de los trabajos mostrados en la tabla IV, se pueden extraer varias conclusiones:

- Se ha determinado que la sensibilidad del T2* es del 54% (rango del 32-100%) y la de la secuencia SWI es del 81% (rango del 34-100%). Uno de los estudios realizó una comparación directa mostrando tasas de sensibilidad superiores con un 74% para el T2* y un 98% para la SWI (Figura 21).

Con respecto a la correlación entre el signo y los datos clínicos:

- Entre los estudios referenciados parece existir una contradicción entre los resultados. Así, se ha observado que la presencia del marcador venoso se relaciona con una mejoría precoz post-tratamiento en la escala clínica (NIHSS) en la fase aguda del ictus (72). Por otro lado, también se ha descrito un mayor riesgo de transformación hemorrágica (70) o una mala recuperación pronóstica (mRS). La diferencia de resultados podría explicarse por el hecho de que grandes volúmenes de tejido de penumbra pueden evolucionar a una gran mejoría clínica si se produce una recanalización eficaz, pero por otro lado pueden evolucionar mal si la terapia no es efectiva. Por ello, esta diferencia en los resultados podría ser secundaria al éxito de los tratamientos aplicados y no tanto al volumen de tejido en riesgo.
- Existe una relación entre la presencia de VHT y la extensión del defecto de perfusión (73), de forma que a mayor presencia del signo mayor volumen de tejido hipoperfundido. Estos cambios también se producen en el territorio arterial de la fosa posterior (Figura 23).

Además de en el ictus agudo, la presencia de VHT se ha descrito como marcador de mala perfusión en patología crónica cerebrovascular en el Moya-Moya (74).

También se ha estudiado la presencia de este marcador como indicador pronóstico en el ictus isquémico infantil para el desarrollo de edema maligno (75). Así, Bosemani describió en un caso de un paciente pediátrico, la presencia de un

signo invertido de VHT, que correlacionó con un incremento del O₂ a nivel venoso por hiperperfusión.

Pese a la heterogeneidad de las muestras y de los resultados, la presencia de venas hipointensas indicaría activación de mecanismos de perfusión de miseria, cuya evolución dependería del éxito terapéutico.

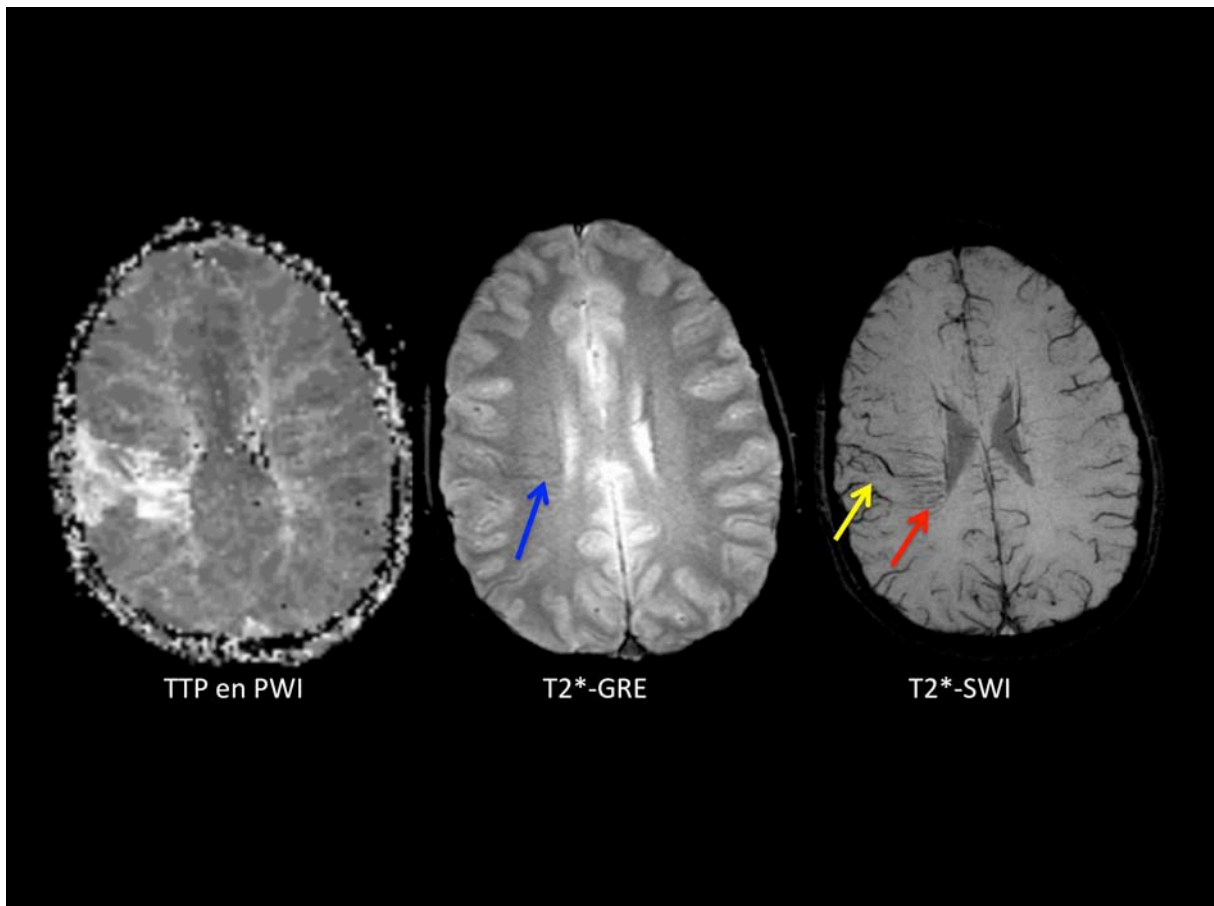


Figura 20: VHT corticales y medulares focales y su correlación con la PWI.

Paciente afecto de ictus isquémico con tiempo de evolución inferior a 6 horas.

Se observa un defecto focal de la perfusión en el mapa de tiempo (TTP). Este defecto coincide con la presencia de estructuras lineales hipointensas en secuencias ponderadas en T2*, que corresponden a venas hipointensas.

En la secuencia eco de gradiente (T2*) se identifican varias venas medulares (flecha azul).

La secuencia de SWI presenta una mayor sensibilidad por la conspicuidad de las lesiones, de forma que las venas son más evidentes. Las venas patológicas son tanto las medulares (flecha roja), como las venas corticales (flecha amarilla).

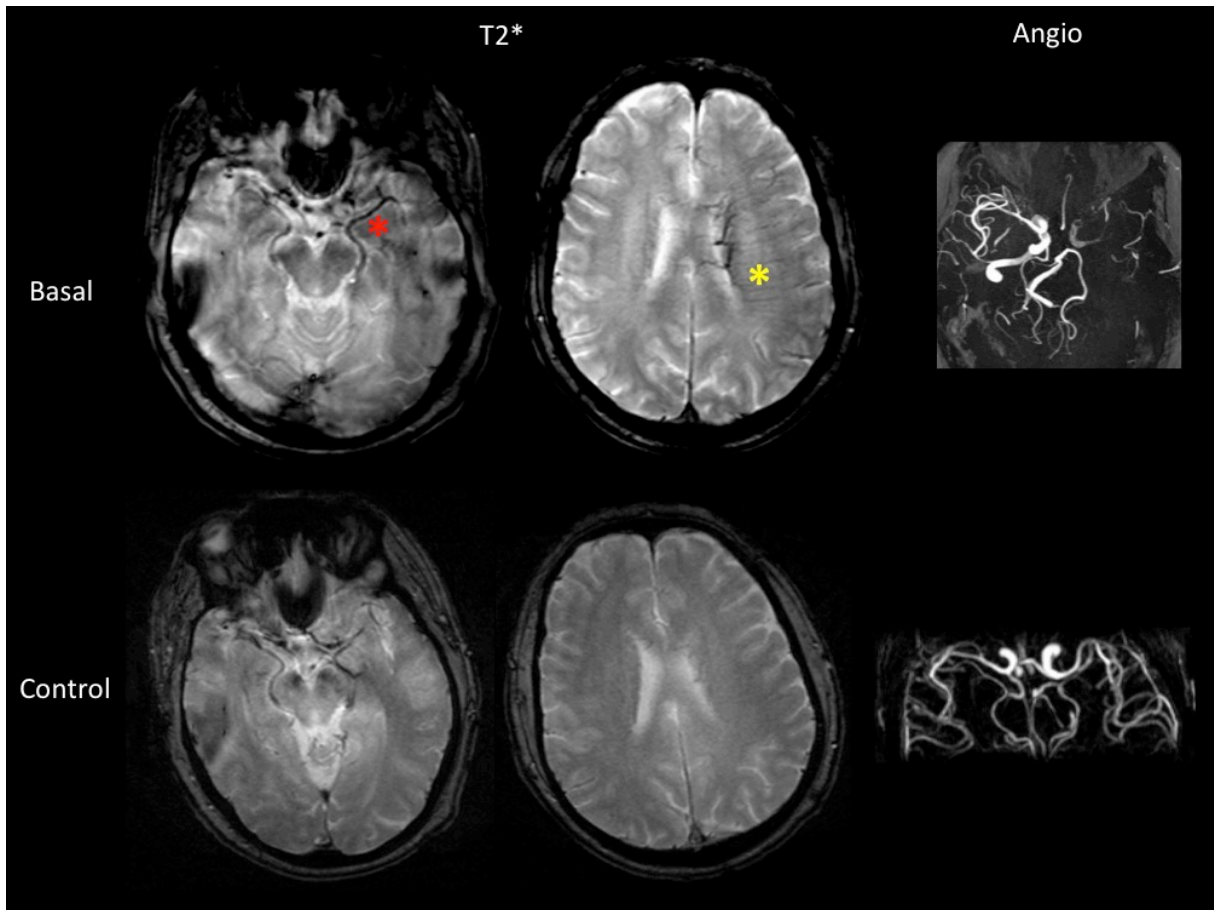


Figura 21: VHT profundas en fase aguda y resolución de la oclusión arterial.

Reversibilidad de las venas hipointensas profundas. Paciente afecto de un ictus agudo y tratado con fibrinólisis.

El estudio basal muestra una oclusión en tándem de la ACI y ACM izquierdas. Las venas hipointensas son muy evidentes en el territorio profundo. Se observa una marcada asimetría en la hipointensidad de la vena de Rosenthal (asterisco rojo) y venas endimarias (asterisco amarillo) ipsilaterales a la oclusión.

En el control a las 24 horas se observa una repermeabilización de ambas arterias y una práctica normalización de la hipointensidad venosa. Los dos grupos venosos profundos presentan una señal de resonancia comparable al lado sano.

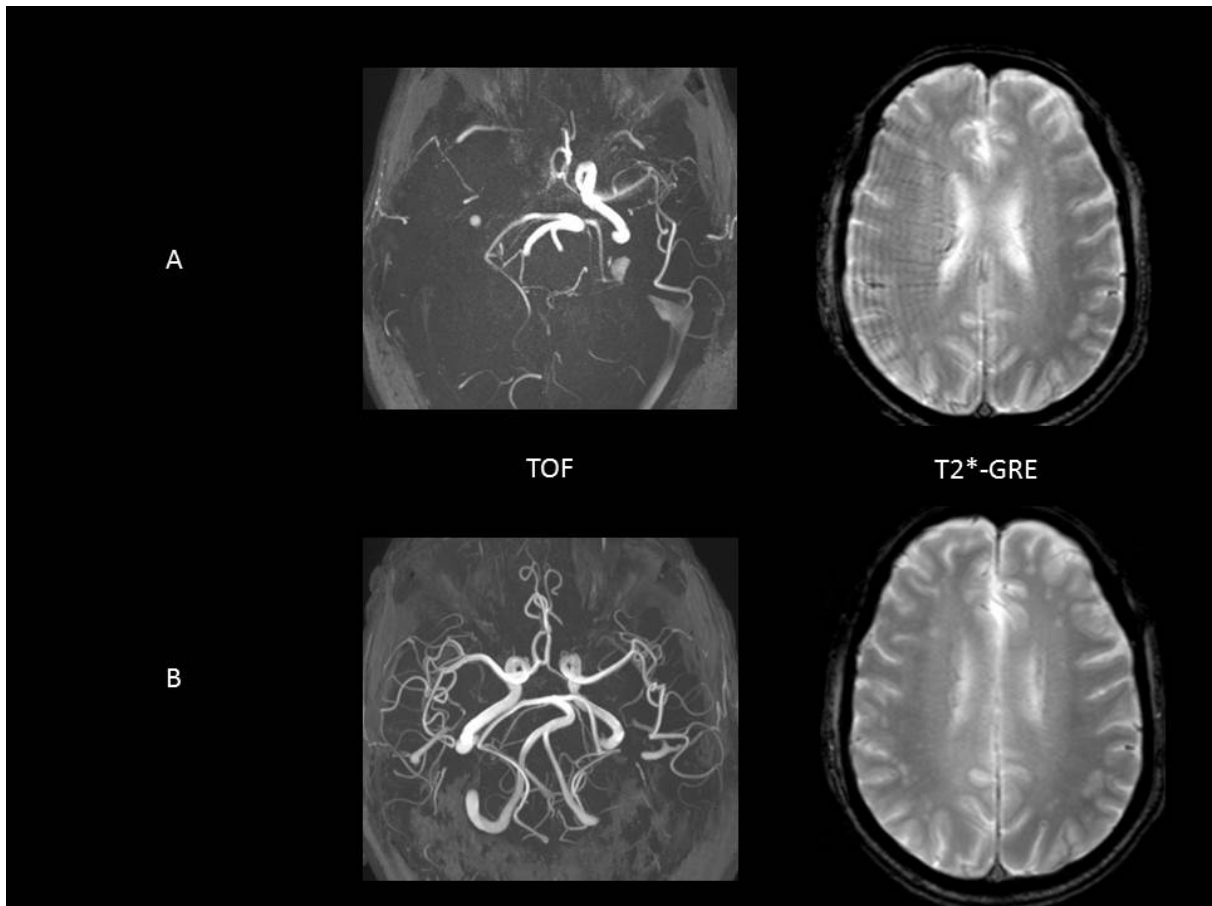


Figura 22: VHT medulares en fase aguda y resolución de la oclusión arterial.

Reversibilidad de las venas hipointensas profundas. Paciente afecto de un ictus agudo y tratado con trombectomía mecánica.

En este ejemplo se observa una marcada asimetría de las venas medulares del centro oval derecho. Las venas corticales y endimarias tienen menos representatividad que las venas perforantes.

Tras la restauración del flujo ortodrómico se normaliza la señal de las venas, simétrico al hemisferio sano.

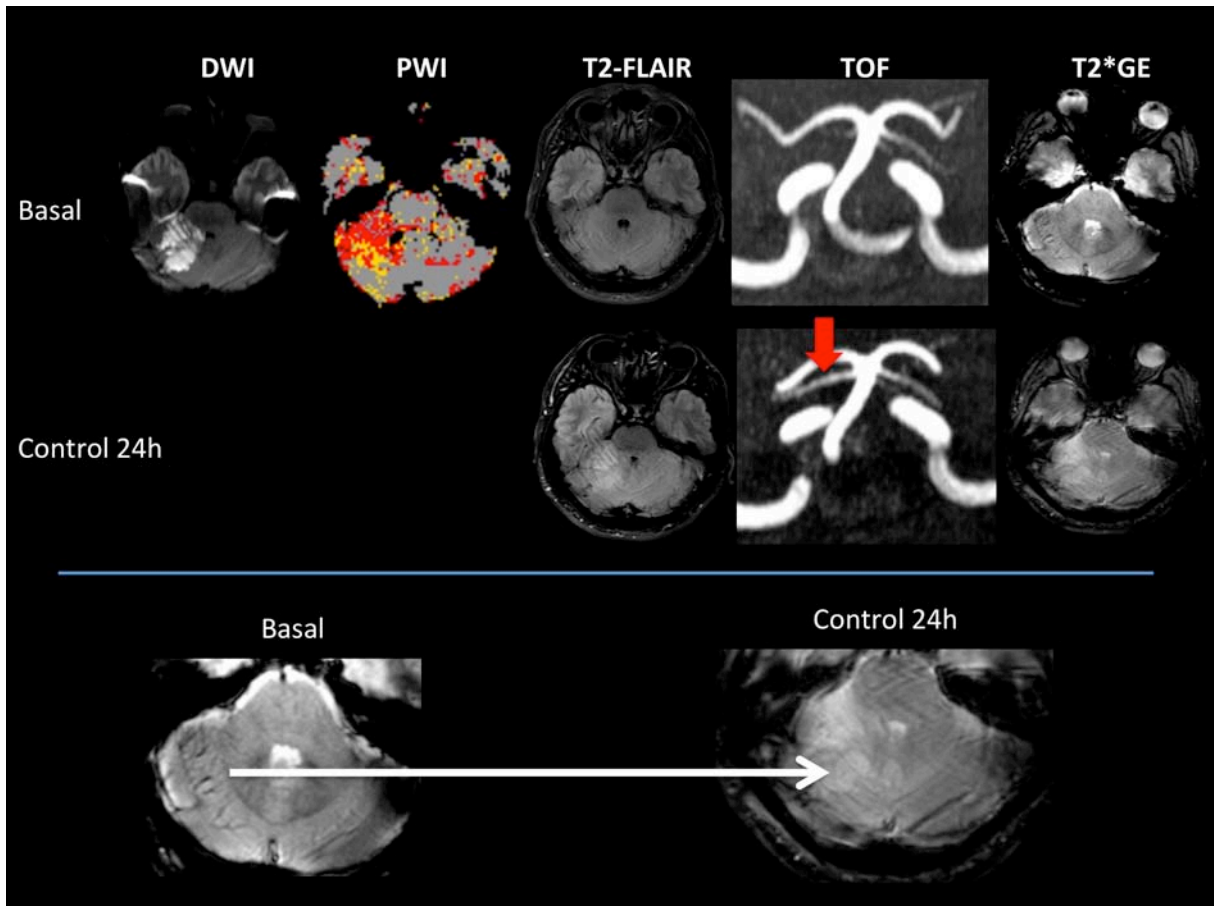


Figura 23: Ejemplo de venas hipointensas en territorio vascular de fosa posterior.

El paciente presentó un infarto de la arteria cerebelosa superior (ACS). Se observa una oclusión de la ACS derecha, con lesión en difusión establecida y un defecto de perfusión levemente mayor. Se trató con fibrinólisis y el estudio de control a las 24h se observa una repermeabilización arterial (flecha roja), manteniendo el tamaño del infarto cerebeloso.

En el estudio basal se identificaron venas hipointensas en el territorio cerebeloso derecho (corresponden a varias venas superficiales que drenan a ramas tentoriales). En el control y tras la repermeabilización arterial se observa una desaparición del signo.

Limitaciones particulares del estudio de las Vht

Por sus particulares físicas, las técnicas basadas en el efecto paramagnético de la sangre tiene unas limitaciones propias (Figura 24), además de las generales para la RM:

- **Derivadas de la FiO2 global.** Se ha descrito un aumento difuso de la Vht en relación a situaciones globales de hipoxia (76). En sentido opuesto, en los pacientes sometidos a FiO2 superiores a la fisiológica, el aumento de proporción de la OHb proximal (arterial) se transmitiría al lecho capilar y venoso de forma que se produciría una inversión en el ratio esperado de OHb/DHb. Estos cambios serían similares a los a los cambios descritos en la secuencia FLAIR durante oxigenoterapia (77).
- **Temporales.** Otra de las limitaciones sería el momento en el que se realiza el estudio de RM. Se ha descrito una normalización de la hiposeñal venosa en pacientes con infarto isquémico estudiado a las 12h del inicio de los síntomas. Esta “pseudonormalización” sería secundaria a la aparición de edema tisular (que podría aumentar el fenómeno de robo venoso) y a un aumento de volumen cerebral (por reperfusión). (75).
- **Otras patologías.** Además de la limitación del estudio de las Vht en los pacientes con alteraciones de la FiO2, se han descrito otras entidades que pueden producir una alteración focal de la perfusión y consumo de O2 local, resultando en una menor especificidad de lo esperado. Así, en pacientes con migraña pueden observarse alteraciones focales en forma de Vht (78). La combinación con otras secuencias ayudaría a precisar el diagnóstico.

En esta tesis se analiza la presencia de venas hipointensas en el área de penumbra isquémica y en el área de infarto; definidas como el *mismatch* entre la lesión en DWI y la de TMax6 en PWI.

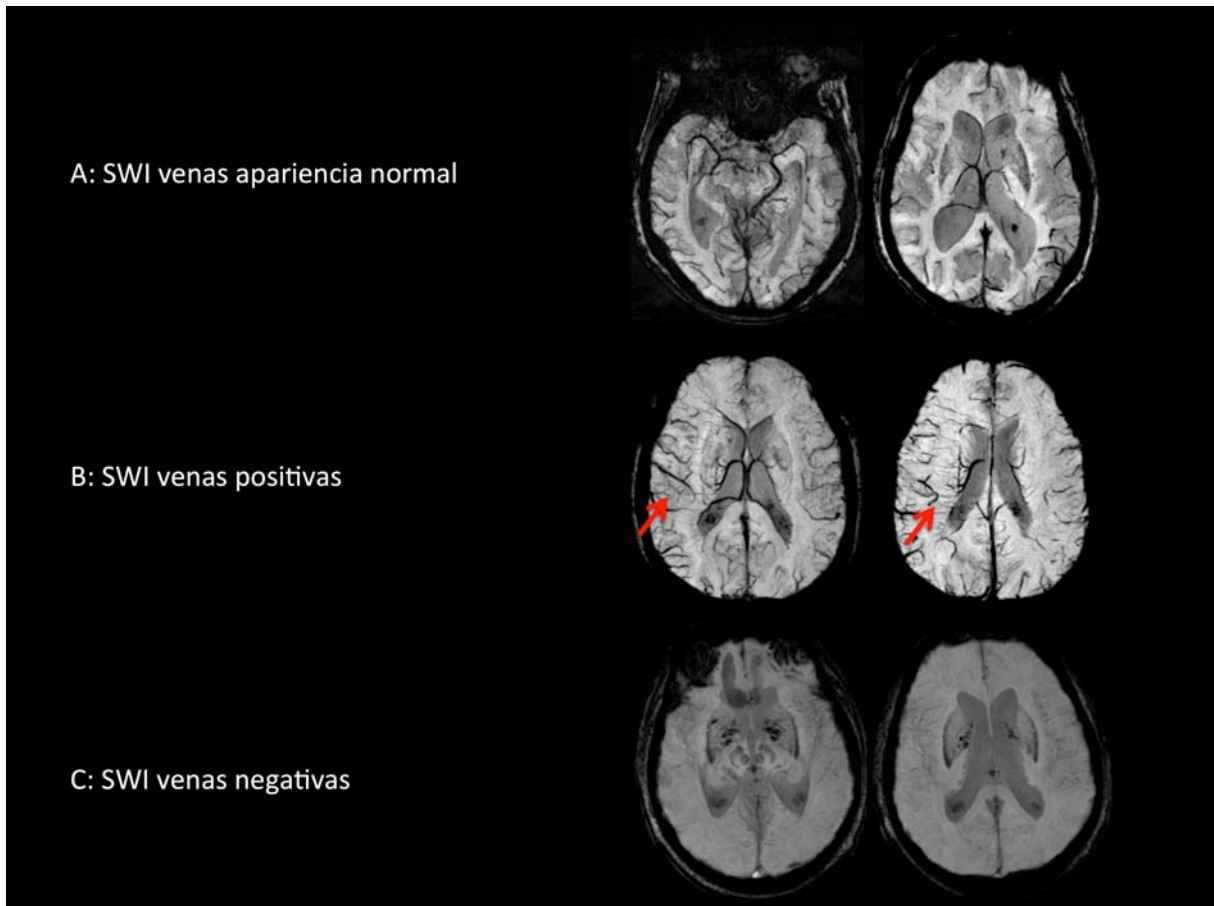


Figura 24: Limitación de las VHT.

A: sujeto estudiado por patología no isquémica, se muestra el aspecto y presentación normal de las venas en la secuencia de SWI. Su distribución es simétrica en cuanto a intensidad y pese a las variaciones anatómicas no se identifican asimetrías destacables.

B: sujeto afecto de ictus isquémico agudo se observa la presencia del signo de las venas hipointensas (flechas rojas). En este caso se identifican varias venas profundas medulares y corticales asimétricas con respecto al hemisferio contralateral. Estas venas aparentemente son mayores en calibre y en número.

C: sujeto estudiado por una encefalitis vírica, en coma inducido. La particularidad del caso es que el paciente al encontrarse intubado presentaba una FIO₂ del 100%. Tal como se ha comentado, el incremento de la proporción de O₂ condiciona un aumento de la señal de resonancia venosa por el componente diamagnético del oxígeno sobrante. Esta limitación puede condicionar el enmascaramiento de áreas donde exista una asimetría en la extracción de O₂ por isquemia.

Resumen del desarrollo teórico:

Una vez expuestos los conceptos teóricos, se podría concluir con respecto a este apartado que:

- **El sistema venoso es parte importante del SNC. Las características anatómicas y fisiológicas del mismo tienen más impacto en la evaluación de la isquemia del que se ha considerado clásicamente.**
- **Las técnicas de imagen avanzada proporcionan información vascular y de viabilidad tisular, y se pueden enfocar específicamente al sistema venoso. Sus principales características son (Tabla V):**

	Marcador venoso en estudio	Abreviatura marcador	Modalidad de imagen	Correlación biológica	Ventajas	Limitaciones
Venas hipodensas	Ratio UH VCI isquemia / VCI contralateral	rVHd	ATC	Menos contraste venoso por mala perfusión	Accesibilidad Rapidez	Propias del TC y del contraste (irradiación, insuficiencia renal)
Asimetría drenaje venoso	Venas profundas y seno transversal normal/acelerado/retrasado comparado con contralateral	VA	ARMD	Retraso en el drenaje venoso por mala perfusión	Información multifásica Rápida Postproceso automático	Accesibilidad Propias de la RM (agitación/claustrofobia, marcapasos, ...) y del contraste (insuficiencia renal)
Venas hipointensas	Venas en área de penumbra/infarto	VHt	RM: T2*/SWI	Incremento de la FEO por perfusión de miseria	Información alternativa fisiológica Evita administrar contraste exógeno	Accesibilidad Propias de la RM

Tabla V: Biomarcadores venosos: Principales características de los marcadores, así como los pros y contras que presentan entre ellas.

Desarrollo práctico

3. Hipótesis y objetivos:

Hipótesis:

La evidencia presentada sugiere que existe una relación entre los hallazgos en neuroimagen venosa y las alteraciones del flujo vascular derivado de la oclusión arterial en el ictus isquémico.

Por ello, se genera una primera hipótesis de trabajo:

- ***La positividad de los marcadores de imagen venosa avanzada indica alteración en la perfusión cerebral en la fase aguda del ictus.***

La relación propuesta establecería una correlación entre el grado de hipoperfusión del área isquémica y la presencia progresiva de signos positivos de imagen venosa.

En otro apartado, el pronóstico a corto y medio plazo resulta de la combinación de múltiples factores: como la recanalización arterial efectiva, el tiempo de isquemia, o la extensión y grado de la hipoperfusión. En pacientes con tejido en penumbra, si la terapia es efectiva, se produciría una mejoría clínica a corto plazo. La presencia de marcadores venosos en fase aguda indicaría que existe tejido rescatable, y por ende, susceptible de recuperación.

Sin embargo, debe esperarse que, en pacientes con un mismo tamaño de lesión establecida pero con cambios profundos en la perfusión (incluida la fase venosa), tendrían un peor pronóstico funcional a medio plazo como traducción de la gravedad global de la lesión. La segunda hipótesis es que:

- ***La positividad de los marcadores de imagen venosa avanzada se relaciona con un peor pronóstico clínico a medio plazo.***

Objetivos:

Con el fin de responder a las hipótesis del trabajo, la parte experimental tiene como objetivo el estudiar la relación de 3 marcadores de imagen venosa avanzada con:

a/ la extensión del tejido hipoperfundido en fase aguda.

b/ el pronóstico funcional a corto (NIHSS) y medio plazo (mRS).

Los marcadores de imagen avanzada que se usan cumplen las premisas de:

- **Conspicuidad:**

Facilidad en la identificación (número y localización de estructuras venosas)

Facilidad en la categorización (ratio directo de ROI o dicotomización del signo)

- **Rapidez** en la lectura, derivada de la conspicuidad.

Los objetivos específicos son:

1. **Correlacionar el ratio generado por las venas cerebrales internas hipointensas en ATC (rVHd) con:**

- Volumen de lesión de perfusión (tejido de penumbra)
- Pronóstico clínico
- Tasa de recanalización arterial

2. **Analizar la relación de venas hipointensas en el tejido infartado y de penumbra (VHt) con el:**

- Volumen de lesión de perfusión (tejido de penumbra).

3. **Analizar la relación de la asimetría en la velocidad del drenaje venoso superficial y profundo en el marcador dinámico en DMRA (VA) con:**

- Grado de colaterales arteriales.

4. Material y métodos:

Origen de los pacientes:

Se estudiaron dos grupos de pacientes con AIS seleccionados mediante técnicas de imagen avanzada (TC y RM avanzada):

- El grupo de pacientes estudiados con ATC pertenece al Hospital Universitario Josep Trueta de Girona.
- El grupo de pacientes estudiados con RM avanzada pertenece al Hospital Universitario Germans Trias i Pujol de Badalona.

De las dos modalidades de imagen (TC y RM) se obtuvieron tres marcadores avanzados de imagen venosa:

Grupo TC: estudiados con TC avanzada. En este grupo se estudió el marcador venoso: rVHd.

Grupo RM: estudiados con RM avanzada. En este grupo se estudiaron los marcadores venosos: VA y VHt.

Características comunes en la selección topográfica vascular:

Para ambos grupos se seleccionaron pacientes con **ictus del territorio anterior** (arterias carótidas internas y medias), ya que corresponden al tipo más común de ictus isquémicos y representan aproximadamente el 70% del total.

Otra particularidad anatómica para la selección del territorio anterior son las características de su territorio de drenaje venoso:

- El territorio venoso profundo supratentorial es fácilmente identificable y relativamente estable en su morfología.
- El territorio superficial dispone de múltiples estructuras valorables (venas corticales y senos).

4.1. Grupo TC:

Selección de pacientes:

Se seleccionaron prospectivamente pacientes estudiados por AIS.

El periodo de inclusión fue de enero de 2011 a junio de 2012.

Los pacientes fueron manejados de acuerdo con las directrices europeas para el accidente cerebrovascular agudo.

Criterios de inclusión:

- Realización de TC avanzada < 4,5 horas desde el inicio de los síntomas.
- Edad de 18 a 80 años.
- Oclusión de la ACM documentada por ATC (TIMI 0-1).
- Puntuación de NIHSS al ingreso > a 4.
- Tratamiento con rTPA estandarizado (0,9 mg / kg; máximo, 90 mg; 10% en bolo inicial y 90% en infusión continua). En caso de ausencia de respuesta al tratamiento i.v. según protocolo se sometían a trombectomía mecánica.

Criterios de exclusión:

- Hemorragia intracraneal u otras lesiones expansivas intracraneales.
- Historia de alergia al contraste yodado.
- Insuficiencia renal.
- Graves artefactos de movimiento.
- Inyección de contraste insuficiente (p.e. por extravasación extra venosa).
- Curva de PCT incompleta en la fase venosa.
- Ausencia de seguimiento por imagen.

Protocolo de adquisición de la imagen:

Todos los exámenes se realizaron en un TC de 128 canales (Ingenio; Philips Healthcare, Best, Países Bajos).

El protocolo de estudio y sus parámetros fueron:

- 1) **TC craneal sin contraste.** Modo de exploración helicoidal, 120kVp, 370 mAs, 3 mm de grosor de corte, 1,5 mm intervalo entre cortes y matriz de 512x512.
- 2) **PTC.** Modo de exploración cine. 100kVp, 100mAs, cuatro secciones de 10 mm centrado en los ganglios basales. Las imágenes se adquirieron 7 segundos después de iniciar la inyección de un bolo de 50 ml de medio de contraste yodado (Ultravist 300mgI / ml; Bayer HealthCare Pharmaceutical Inc., Leverkusen, Alemania) en una vena antecubital.
- 3) **ATC.** El volumen de estudio incluyó cabeza y cuello: de arco aórtico a vértice craneal. Modo de exploración helicoidal, 120 kVp, mAs 250, grosor de corte de 0,9 mm, 0,45 mm intervalo entre cortes y matriz de 512x512. Las imágenes se adquirieron tras la administración i.v. de contraste yodado en bolo (80 ml de Ultravist (300mgI / ml) a un flujo de 5 mL / segundo, seguido de 20 ml de solución salina.

Datos clínicos del grupo TC:

Se registraron datos demográficos, factores de riesgo vascular y los hallazgos de laboratorio de referencia así como tipo de tratamiento.

La gravedad clínica se evaluó por neurólogos certificados durante la fase aguda y seguimiento precoz mediante la escala de NIHSS.

El resultado funcional fue evaluado a los 3 meses con la escala mRS. Se consideró paciente independiente si la puntuación de la escala era \leq a 2.

Se realizó clasificación etiológica del subtipo de infarto (TOAST).

Los pacientes firmaron previamente a la prueba un consentimiento estándar. El comité de ética aprobó realizar este estudio.

Postproceso y análisis de la imagen:

Los datos del PTC fueron analizados utilizando el software de deconvolución (Philips Medical Systems, Cleveland, Ohio, EE.UU.). Se seleccionaron manualmente tres regiones de interés en la ACA, escogiendo la que presentara una mejor curva de función arterial de entrada. Se calculó automáticamente el volumen de infarto y tejido en penumbra mediante umbrales predefinidos. El infarto se definió como el área de tejido con valores de MTT > 145% comparado con el hemisferio contralateral y un umbral de CBV < 2,0 ml / 100 g /minuto. La penumbra se definió como el tejido con valores de MTT > 145% comparado con el hemisferio contralateral y un umbral de CBV \geq 2.0mL / 100 g /minuto.

Los datos del ATC fueron analizados tras una reconstrucción de 20 mm de grosor en plano axial y coronal en proyección MIP en software comercial (Olea Esfera V.3.0, La Ciotat, Francia). Para evaluar el estado vascular se consideró la clasificación TIMI modificada; que sigue los parámetros:

- TIMI 0: oclusión completa sin perfusión más allá del trombo.
- TIMI 1: perfusión más allá de la oclusión arterial sin opacificación de vasos distales.
- TIMI 2: oclusión parcial con obstrucción y opacificación de vasos distales
- TIMI 3: recanalización completa.

Se definió **recanalización** como un flujo **TIMI 2-3** en los vasos tras 1 hora de la fibrinólisis.

La presencia de hemorragia se evaluó en TC de control a las 24-72 horas, clasificado según el sistema de Ictus agudo Europeo-Australasia (79).

Para el análisis del componente venoso, un lector ciego a los datos (neurólogo especialista en AIS) realizó las medidas de valor absoluto de UH mediante la realización de dos ROI simétricas en tamaño y localización en la VCI del hemisferio patológico y en el sano.

El marcador venoso estudiado fue:

rVHd. El cálculo del ratio se obtuvo a partir de la división del valor absoluto en UH de la VCI del hemisferio patológico con respecto a la VCI del hemisferio sano.

En la figura 25 se muestra un ejemplo de la obtención de los datos del rVHd. A partir de la proyección MIP axial se realiza un ROI en las VCI, obteniendo los valores de UH.

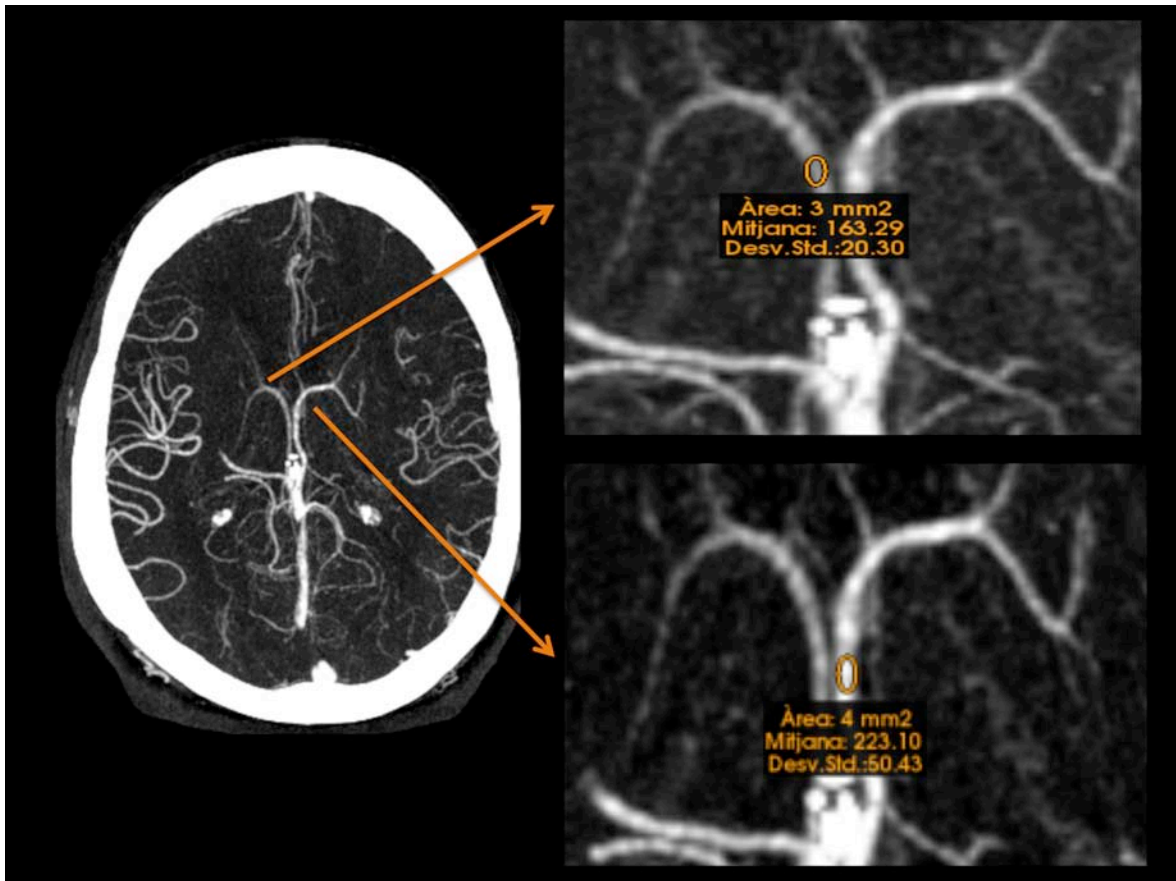


Figura 25: Obtención de los datos del estudio ATC para el cálculo del rVHd.

4.2. Grupo RM:

Selección de pacientes:

Se seleccionaron prospectivamente pacientes estudiados por AIS.

El periodo de inclusión fue de agosto de 2013 a noviembre de 2014.

Los pacientes fueron manejados de acuerdo con las directrices europeas para el accidente cerebrovascular agudo.

Criterios de inclusión:

- Realización de RM ≤ 12 h desde el inicio de los síntomas. Los pacientes incluidos presentaron síntomas de inicio desconocido, inicio $> 4,5$ h, o eran no respondedores a rtPA previa.
- Oclusión de la ACI o segmento M1 de la ACM definida como TIMI 0-1 en la secuencia TOF.

Criterios de exclusión:

- Hemorragia intracraneal u otras lesiones expansivas intracraneales.
- Historia de alergia al contraste de gadolinio.
- Insuficiencia renal grave.
- Graves artefactos de movimiento que limiten la interpretación de las imágenes T2* o calcular la curva de PWI.
- Inyección de contraste insuficiente (p.e. por extravasación extra venosa).
- Incompatibilidades para la realización de RM. P.e. portadores de marcapasos o implantes electrónicos, embarazo del primer trimestre.

Protocolo de adquisición de la imagen:

Todos los exámenes de RM se realizaron en un escáner 3T (Magnetom Verio, Siemens AG, Erlangen, Alemania) .

El protocolo de estudio y sus parámetros fueron:

- **T2*:** TR 866, TE 19,90, cortes 21, grosor 4 mm, GAP 40%, tamaño de voxel 1,2x1x4. Tiempo adquisición: 1,32 minutos.
- **DWI:** dos valores de b0 y 1000s / mm². TR 8000, TE 100, cortes 20, grosor 5 mm, GAP 20%, tamaño de voxel 1,3x1,3x5 mm, tiempo de adquisición 2,02 minutos.
- **FLAIR:** TR 9000, TE 71, cortes 20, grosor 5 mm, GAP 20%, voxel 1,2x1x5 mm, tiempo de adquisición 2,26 mm
- **TOF:** TR 21, TE 3,47, cortes 32x4 bloques, grosor 0,6 mm, GAP -19%, grosor de voxel 0,6x0,5x0,6 mm, tiempo de adquisición 2,29 minutos.
- opcional: SWI: TR 28, TE 20, cortes 36, grosor 3 mm, GAP 20%, tamaño de voxel 1,1x0,8x3,0 mm.
- Posteriormente, dos **secuencias dinámicas postcontraste** (ARMD y PWI). Se administró un bolo de Ácido Gadotérico en una dosis calculada por peso de 0.1 mg/kg. El bolo se dividió en dos: 50% en la secuencia ARMD y 50% en la secuencia de PWI.
- **ARMD:** TR: 3,15, TE 1,17, cortes 40, grosor 2,5 mm, No GAP, tamaño de voxel 1x0,9x2,5 mm, tiempo de adquisición 1,14 minutos (3 segundos una adquisición).
- **PWI:** TR 1500, TE 30, cortes 20, grosor 4 mm, GAP 30%, tamaño de voxel 2x2x4 mm, tiempo de adquisición 1,38 minutos.

A las 24 horas se realizó un estudio TC craneal de control para evaluación del tamaño final de infarto y complicaciones hemorrágicas.

Datos clínicos del grupo RM:

Se registraron datos demográficos, factores de riesgo vascular y los hallazgos de laboratorio de referencia así como tipo de tratamiento.

La gravedad clínica se evaluó por neurólogos certificados durante la fase aguda y seguimiento precoz mediante la escala de NIHSS.

El resultado funcional fue evaluado a los 3 meses con la escala mRS. Se consideró paciente independiente si la puntuación de la escala era \leq a 2.

Se realizó clasificación etiológica del subtipo de infarto (TOAST).

Los pacientes firmaron previamente a la prueba un consentimiento estándar. El comité de ética aprobó realizar este estudio dentro del protocolo FURIAS.

Postproceso y análisis de la imagen:

Dos lectores ciegos independientes (un neurorradiólogo y un neurólogo especialista en ictus agudo) evaluaron retrospectivamente las reconstrucciones automáticas de la ARMD para la evaluación de la velocidad de las venas. Se analizaron las imágenes de reconstrucción automática y las imágenes fuente. En caso de discordancia se realizaba una lectura común de consenso.

Un lector ciego a los datos (neurorradiólogo senior) evaluó la presencia de Vht en las secuencias T2* y SWI en la zona del infarto y en el territorio de penumbra isquémica.

Se registraron las variaciones anatómicas, sitio de la oclusión, grado de la lesión oclusiva arterial (TIMI), así como la presencia de colaterales a través del polígono de Willis y leptomeníngicas

La evaluación de colaterales piales se realizó mediante la escala angiográfica de la American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology / Sociedad de Radiología Intervencionista (ASITN / SIR). Las puntuaciones ASITN / SIR fueron posteriormente dicotomizadas como incompleta (ASITN / SIR 0-2) y completa (ASITN / SIR 3-4).

Las medidas de coeficiente de difusión aparente (ADC) y mapas PWI se elaboraron utilizando software Olea Esfera (Olea Medical, La Ciotat, Francia). Se definió como core del infarto el volumen de la lesión en DWI ($ADC < 600 \times 10^{-6} \text{mm}^2 / \text{s}$). Se registró el volumen de hipoperfusión en $TMAX > 6\text{s}$ (Figura 26).

Se evaluó la presencia de Vht en el interior del área de isquemia (zona con restricción en DWI) y en el área de penumbra (zona con aumento del TMax sin restricción en DWI). También la presencia de Vht según la localización profunda o cortical.

La VA clasificó como simétrico o asimétrico comparado con el hemisferio sano contralateral.

La Vht se categorizó de forma cualitativa al comparar con el hemisferio contralateral (menor o igual, 150% más Vht o 200% más Vht que hemisferio sano).

La presencia positiva de Vht se clasificó como:

- 150%: Vht presentes en al menos 4 venas del territorio. El calibre venoso se encuentra levemente aumentado.
- 200%: Vht presentes en más de 4 venas del territorio. El calibre venoso se encuentra aumentado hasta en el doble del calibre del lado sano.

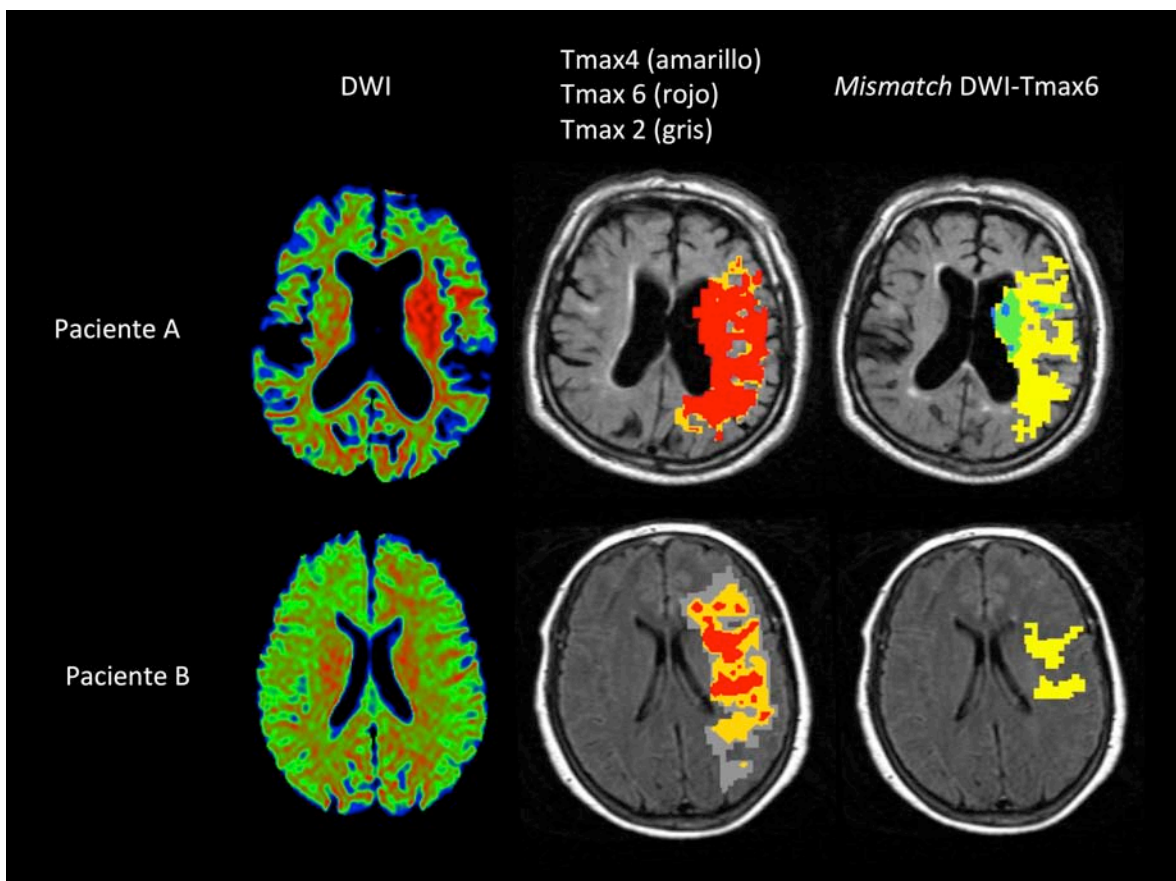


Figura 26: cálculo de los mapas multiparamétricos de RM. En la figura 26 se muestra el post-proceso para la obtención del volumen de infarto y penumbra. Mediante el software Olea, se definieron los umbrales de DWI, TMax de 2,4 y 6. Posteriormente se realizaba el cálculo del área de cada uno de ellos y del *mismatch* DWI-PWI (amarillo). Se muestran dos ejemplos (paciente A y B) con diferentes perfiles de *penumbra*. Posteriormente, para evaluar la presencia de Vht, se superpuso el mapa de *mismatch* al de T2* (Fig. 27a).

La figura 27a muestra el procedimiento de evaluación de VHT en el área de penumbra. Se analizó la presencia de 3 tipos de VHT (ependimaria, medular o cortical) en el tejido calculado como TMax6 (mapa coloreado). En el ejemplo se observa la presencia de venas corticales (círculo naranja) hasta un 200% más evidentes que en el hemisferio contralateral.

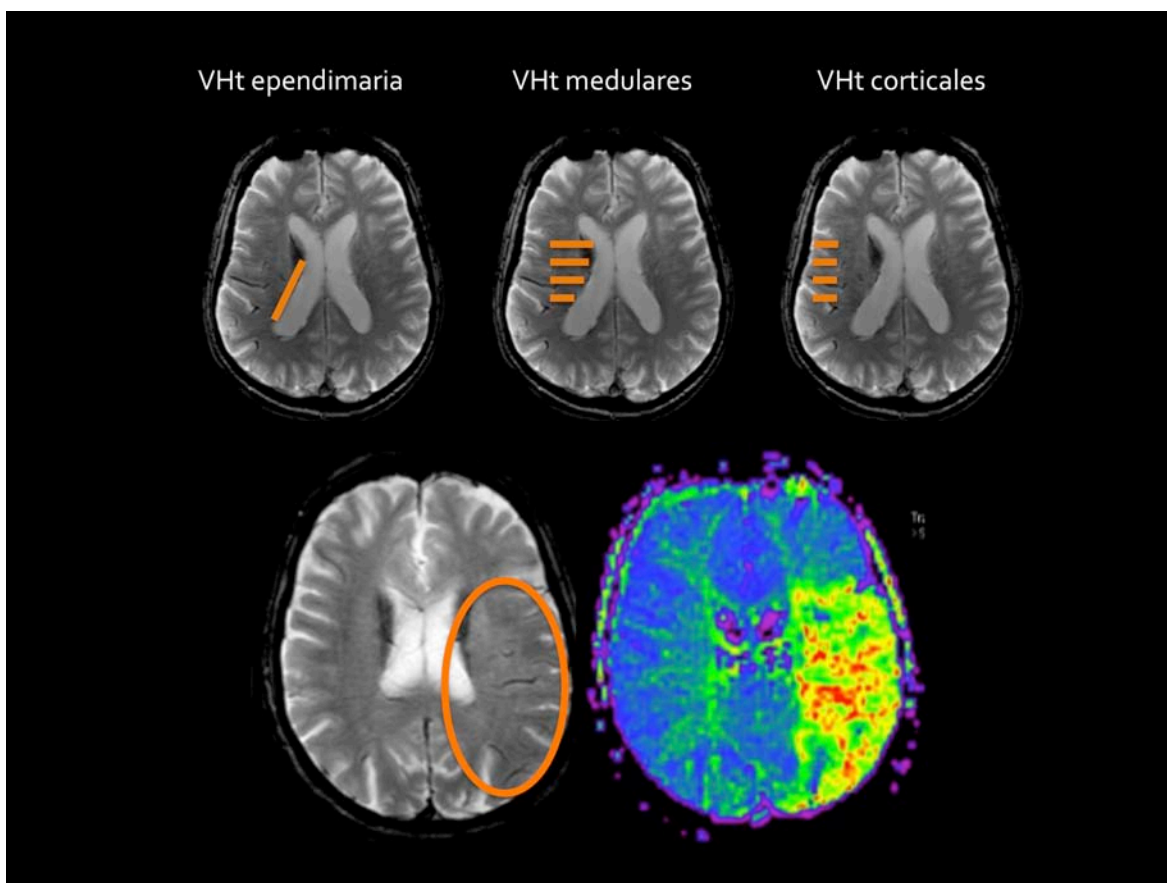


Figura 27a: Análisis visual de las VHT.

La figura 27b muestra el procedimiento de evaluación de la VA. Se puede observar un drenaje venoso simétrico entre ambos senos transversos (flecha azul), un drenaje retrasado del seno patológico comparado con el sano (flecha roja) y un drenaje del seno transverso patológico acelerado comparado con el normal (flecha verde). Posteriormente los resultados se dicotomizaron en un VA simétrico o un VA asimétrico con respecto al hemisferio sano.

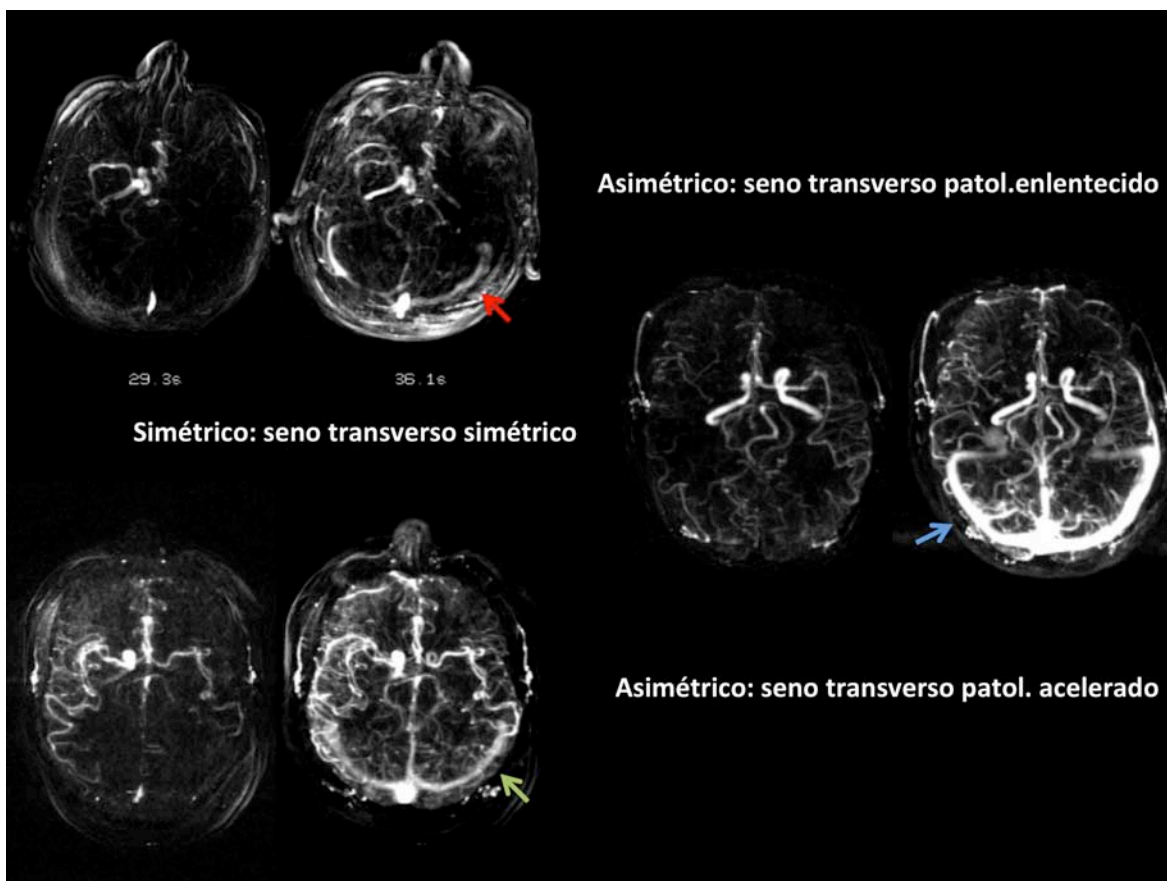


Figura 27b: Análisis visual del VA.

4.3. Análisis estadístico

Los datos se recogieron en el programa estadístico SPSS (v.17.0; Inc. Chicago, IL).

Se realizó la estadística descriptiva de las principales variables. En el grupo TC los resultados se presentan como mediana, primer y tercer cuartiles, rango y tablas de frecuencia. En el grupo RM los resultados se presentan como media, desviación estándar, mediana, primer y tercer cuartil, rango y tablas de frecuencia.

Se emplearon los test χ^2 o test exacto de Fisher para comparar variables categóricas, y t de Student, análisis de varianza, U de Mann-Whitney según procediese para variables continuas.

En el grupo TC se consideraron objetivos primarios el pronóstico clínico funcional a los 90 días y la recanalización arterial completa (TIMI 2-3).

La correlación entre los volúmenes de lesión isquémica o de infarto y el ratio rVHd se estudió con la prueba no paramétrica de Spearman.

Para evaluar la capacidad predictiva del rVHd sobre la capacidad funcional y recanalización se realizaron análisis de Receiver Operator Curves (ROC) uni y multivariados.

Se consideraron significativos valores de $p < 0,05$.

5. Resultados

5.1. Resultados TC

Resultados generales (Tablas VIa y VIb):

En el grupo TC se incluyeron 123 pacientes (78 hombres, 45 mujeres), con una edad media de 78 años (rango de 66 a 82.5 años).

La hipertensión arterial fue el factor de riesgo más frecuente (68% de los individuos), mientras que la fibrilación auricular se encontraba presente en el 35% del grupo.

Un 54% de los ictus fueron de origen cardioembólico, seguidos de un 26% de indeterminados o de causas raras y un 20% de origen aterotrombótico.

La gravedad clínica aguda medida en la escala NIHSS obtuvo una mediana de 18 (rango 12-20), 13 (rango 3-20) y 11 (rango 1,25-19) durante la admisión, a las 24 horas y a las 72 horas respectivamente.

La distribución hemisférica de los infartos fue de un 49% en el lado derecho y un 51% en el contralateral.

El tamaño del infarto inicial medido según la clasificación ASPECTS fue de 8,5 (rango 6-10). En el estudio PCT, el volumen de lesión en CBV se encontraba disminuido en 20 ml (rango 6 a 48) mientras que en el TTP era 107ml (rango 88 a 130). El rVHd fue de 0,85 (rango 0,76 a 0,92).

En el estudio de control se observó recanalización tras rTPA en un 52%. El ASPECTS a las 24 horas fue de 7 (rango 5-9). Se observó transformación hemorrágica parenquimatosa en el 16%.

Finalmente, la frecuencia de independencia funcional al día 90 ($mRS \leq 2$) fue del 39%.

Relación del rVHd y la perfusión cerebral (Figura 28a y 28b):

La figura 27a muestra los valores del rVHd y el volumen del área de infarto (CBV disminuido, en ml). La pendiente obtuvo un valor r de 0,178 (p=0,083).

La figura 27b muestra los valores del rVHd y el volumen del área de penumbra (MTT retrasado, en ml). La pendiente obtuvo un valor de r de 0,421 (p<0,001). Este gráfico muestra como, cuanto menor es el valor del rVHd, mayor es el volumen de tejido en penumbra isquémica.

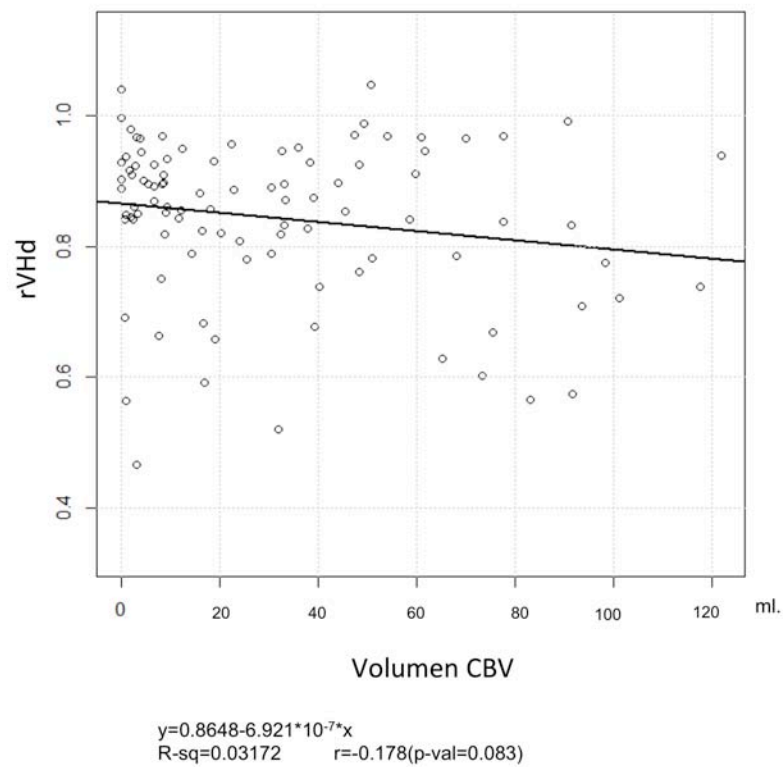


Figura 28a: Gráfico de relación entre el rVHd y el tamaño del infarto medido en el área de CBV bajo el umbral definido.

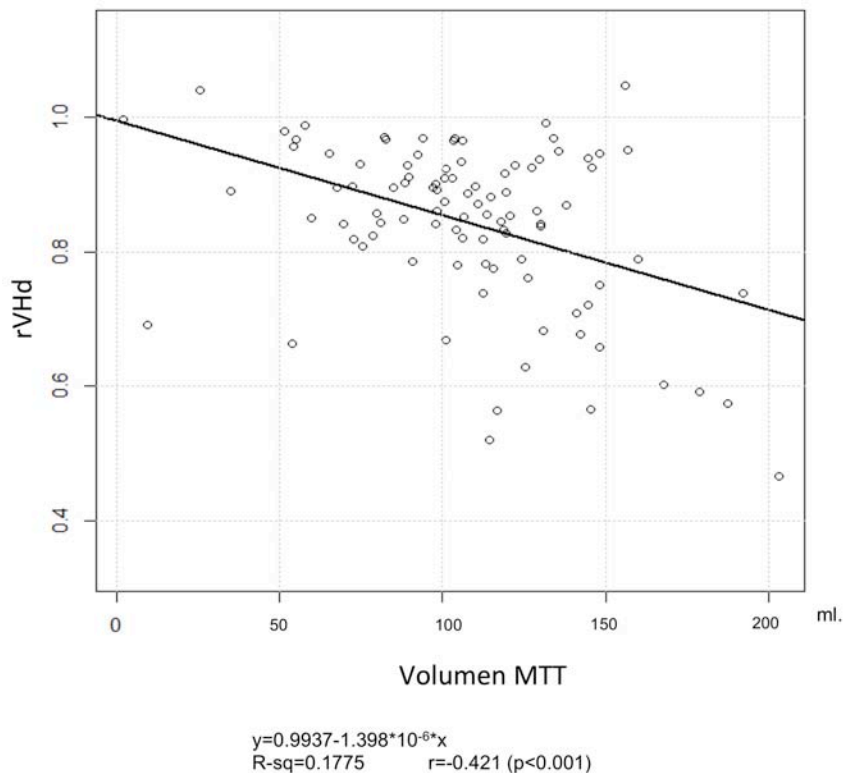


Figura 28b. Gráfico de relación entre el rVHd y el tamaño de la isquemia medida como el área de MTT por debajo del umbral definido.

Relación del rVHd y el pronóstico funcional:

Los resultados se presentan en las tablas VII y VIII.

A los 90 días, 48 pacientes presentaron buen pronóstico (mRS 0-2) y 72 mal pronóstico (mRS 3-6).

Los factores asociados al pronóstico funcional fueron (Tablas VII a y b): la edad, los antecedentes de tabaquismo, el nivel de glucosa, la NIHSS al inicio de los síntomas y en los controles a las 24 y 72h, el ASPECTS en el TC de inicio y seguimiento y el volumen de lesión en los mapas de CBV y MTT.

El rVHd fue significativamente mayor en los pacientes con buen pronóstico funcional (0.90 [0.85;0.94] vs 0.81 [0.69;0.89]).

El estudio de las curvas ROC para predecir buen pronóstico funcional a los 3 meses (Tabla IXa) mostró para un punto de corte de 0,827 del rVHd (área bajo la curva de 0,753) una sensibilidad del 54,2%, especificidad del 85,4%, valor predictivo positivo del 84,8% y valor predictivo negativo del 55,4%.

Del estudio de los factores que predicen buen pronóstico funcional a los 3 meses (Tabla IXb) debe señalarse que la combinación del rVHd con el valor del NIHSS a las 72 horas presentó un área bajo la curva de 0,968 para un punto de corte de 11 en el NIHSS y de 1,1 en el rVHd. Estos valores presentaron una sensibilidad del 84,8%, especificidad del 97,1%, valor predictivo positivo del 97,5% y valor predictivo negativo del 82,9%. La combinación de ambos marcadores aumentó el valor predictivo de cada uno de ellos de forma aislada.

Relación del rVH y la tasa de recanalización arterial:

Los resultados se muestran en las tablas IX y X.

Además de valorar la relación entre el rVHd con el defecto de perfusión y con el pronóstico funcional a los 90 días, se analizó si existía relación entre el ratio venoso y una mayor tasa de recanalización arterial tras el tratamiento con rTPA.

El análisis univariado (Tablas IX a y b) mostró una asociación significativa entre la recanalización completa (TIMI 2-3) y los valores de la escala clínica en fase aguda (NIHSS admisión, 24 y 72 horas), el tamaño del infarto a las 24 h (ASPECTS), el tiempo de inicio de los síntomas a la imagen y el rVHd ($p=0.005$).

De los factores implicados en la recanalización arterial, el estudio de las curvas ROC (Tabla X) mostró que un valor de rVHd de 0,89 presentaba un área bajo la curva de 0,645, con una sensibilidad del 66,7%, especificidad del 56,5%, valor predictivo positivo del 62% y valor predictivo negativo del 61,4%.

El análisis de los factores predictores de buena recanalización arterial (Tabla X) mostró que, la combinación de un NIHSS previo al tratamiento de 22 y un rVHD de 0,83 (área bajo la curva 0,71) presentaba una sensibilidad del 42,2%, especificidad del 88,7%, valor predictivo positivo del 79,4% y valor predictivo negativo del 59,8%.

Tabla VIa. Características basales del grupo TC (123 pacientes)

Demografía	
Edad (años)	78(66;82)
Mujer,%	45
Factores de riesgo	
Presión sistólica (mm Hg)	143 [131;155]
Presión diastólica (mmHg)	74[65;83]
Temperatura corporal (°C)	36.45[35.8;36.5]
Hipertensión, %	68
Diabetes, %	17
Fumador, %	25
Hiperlipidemia, %	41
Fibrilación auricular, %	35
Glucosa (mmol/L)	128[111;150]
Fibrinógeno (mg/dL)	405[348.2;495.5]
Plaquetas (x10 ³)	209[169;245]
Leucocitos	8.6[6.9;10.1]
Tiempo de tromboplastina parcial activada	29.55[27.5;31.6]
Tiempo de protrombina	97.5[88;100]
LDL colesterol	110[85.2;138.5]
HDL colesterol	49.5[43;59]
Infarto SNC previo, %	13
Infarto miocardio previo, %	17
Uso estatinas,%	35
Etiología infarto	
Ateroembólico, %	20
Cardioembólico, %	54
Indeterminado/otros, %	26
Datos clínicos	
NIHSS admisión	18[12;20]

Tabla VIb. Características basales del grupo TC (123 pacientes).

Datos de imagen	
Lado infarto (derecho), %	49
ASPECTS admisión	8.5[6;10]
CBV alterado admisión (mL)	20 [6;48]
MTT alterado admisión (mL)	107 [88;130]
VCI (ipsilateral), HU	168 [130;200]
VCI (contralateral), HU	203 [166;236]
Ratio rVHd (ipsilateral/contralateral)	0.85 [0.76;0.92]
Tratamiento	
Inicio síntoma a CT (min)	164[129;221]
rtPA dosis (mg)	66 [58;70]

Tabla VIc. Características evolutivas del grupo TC (123 pacientes).

Evolución y pronóstico	
NIHSS 24 horas	13[3;20]
NIHSS 72 horas	11[1;19]
Recanalización tras rtPA, %	52
ASPECTS 24 horas	7[5;9]
Transformación hemorrágica 24 h,%	75
Transformación hemorrágica 24 h (PH2/PHr),%	16
90-días mRS	3[1;5]
90-días mRS (≤ 2),%	39

Tabla VIIa. Datos clínicos y de imagen según la capacidad funcional a los 3 meses de seguimiento.

	Buen pronóstico mRS 0-2 (n=48)	Mal pronóstico mRS 3-6 (n=72)	p-valor
Edad (años)	75.5 [62.75;80]	79.5[69.75;84]	0.002
Mujer, %	37.5	50	0.178
Factores de riesgo			
Presión sistólica (mm Hg)	137 [131;152]	146[135;161]	0.191
Presión diastólica (mmHg)	74 [67;83]	74[65;85]	0.802
Temperatura corporal (°C)	36.5 [36.3;36.6]	36.4[35.8;36.5]	0.206
Hipertensión, %	64.6	69.4	0.578
Diabetes, %	10.4	20.8	0.283
Fumador, %	37.5	18	0.017
Hiperlipidemia, %	31.2	47.2	0.081
Fibrilación auricular, %	35.4	36.1	0.938
Glucosa (mmol/L)	116[105;134]	133.5[117;162]	<0.001
Fibrinógeno (mg/dL)	395[336;448]	421[358;504]	0.120
Plaquetas (x10 ³)	209[170;242]	207[162;238]	0.696
Leucocitos	8 [7;9]	9 [7;11]	0.203
Tiempo de tromboplastina parcial activada	30.1[28 ;31]	29.5 [27;32]	0.611
Tiempo de protrombina	99 [90.5;100]	97 [87;100]	0.661
LDL colesterol	111 [86;137]	108 [72;139]	0.566
HDL colesterol	50.5 [43.75;59]	49[43;60]	0.905
Infarto SNC previo, %	10.4	12.5	0.728
Infarto miocardio previo, %	16.7	18.1	0.627
Uso estatinas, %	29.2	39.4	0.250
Etiología infarto			0.176
Aterotrombótico, %	24.4	17.1	
Cardioembólico, %	42.2	60	
Indeterminado/otros, %	33.3	22.9	
Datos clínicos			
NIHSS admisión	9.5 [5;16]	19 [16;21]	<0.001
NIHSS 24 horas	2 [1;6]	19 [14;21]	<0.001
NIHSS 72 horas	1 [0;5.5]	19 [12;22]	<0.001

Tabla VIIIb. Datos clínicos y de imagen según la capacidad funcional a los 3 meses de seguimiento.

	Buen pronóstico mRS 0-2 (n=48)	Mal pronóstico mRS 3-6 (n=72)	p-valor
Datos de imagen			
Lado infarto (derecho), %	37.5	54.5	0.142
ASPECTS admisión	10[9;10]	8[5;10]	<0.001
ASPECTS 24 horas	8[6;9]	7[4;8]	0.005
CBV alterado admisión (mL)	8.4[2.3;33.3]	32.2[12.2;68.6]	<0.001
MTT alterado admisión (mL)	98.2[78.6;117.8]	115 [101;136]	0.004
VCI (ipsilateral), HU	178.1[147;203]	159.5[115.8;198.4]	0.379
VCI (contralateral), HU	202.3[168.7;222.5]	209[166;250]	0.558
Ratio rVHd (ipsilateral/contralateral)	0.9[0.85;0.94]	0.8 [0.7;0.9]	<0.001
Transformación hemorrágica 24 h,%	19.4	31.9	0.221
Transformación hemorrágica 24 (PH2/PHr),%	16.1	17	0.918
Tratamiento y pronóstico			
Inicio síntoma a CT (min)	147 [120;226]	168 [137;211]	0.257
rtPA dosis (mg)	66 [58;70]	66 [60;70]	0.871

Tabla VIIIa. Análisis ROC del pronóstico funcional a los 3 meses.

Variable	Análisis ROC					
	Área bajo la curva (CI)	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo
Edad	0.668 [0.573-0.762]	83.614	0.319	0.917	0.852	0.473
Glucemia	0.710 [0.619-0.801]	123.343	0.671	0.596	0.712	0.549
NIHSS previo tratamiento	0.838 [0.764-0.912]	12	0.903	0.625	0.783	0.811
NIHSS a las 72h	0.958 [0.917-0.998]	7	0.957	0.800	0.863	0.933
Volumen CBV	0.715 [0.625-0.806]	13138.02	0.729	0.634	0.700	0.667
Volumen MTT	0.679 [0.586-0.773]	107374.5	0.604	0.634	0.659	0.578
rVHd	0.753 [0.666-0.839]	0.827	0.542	0.854	0.848	0.554
ASPECTS_24h	0.661 [0.567-0.756]	8	0.610	0.628	0.692	0.540
Recanalización arterial	0.727 [0.638-0.816]	0.945	0.667	0.787	0.828	0.607

Tabla VIIIb. Análisis multivariado del pronóstico funcional a los 3 meses.

Variable	ROC analysis					
	Área bajo la curva (CI)	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo
MULTIVARIADO						
Edad NIHSS previo tratamiento	0.856 [0.786-0.927]	84 13	0.931	0.604	0.779	0.853
Glucemia NIHSS previo tratamiento	0.868 [0.800-0.936]	143 16	0.900	0.681	0.808	0.821
Glucemia rVHd	0.830 [0.754-0.905]	120.4 1.1259	0.671	0.894	0.904	0.646
Glucemia Recanalización arterial	0.818 [0.741-0.895]	113.9 2	0.800	0.717	0.812	0.702
NIHSS previo tratamiento rVHd	0.882 [0.817-0.947]	13 1.1259	0.889	0.750	0.842	0.818
NIHSS previo tratamiento Recanalización arterial	0.886 [0.822-0.950]	9.2 2	0.833	0.851	0.896	0.769
NIHSS a las 72h rVHd	0.968 [0.932-1.000]	11 1.1259	0.848	0.971	0.975	0.829
rVHd Recanalización arterial	0.818 [0.741-0.896]	0.9061 2	0.708	0.809	0.850	0.644

Tabla IXa. Análisis univariado entre recanalización completa y oclusión arterial persistente.

	Recanalizados TIMI 2-3 (n=62)	Oclusión persistente TIMI 0-1 (n=64)	p-valor
Edad (años)	76.5 [66;81]	79[68;83]	0.209
Mujer,%	37.9	51.6	0.141
Factores de riesgo			
Presión sistólica (mm Hg)	141[131;154]	145[135;156]	0.696
Presión diastólica (mmHg)	72[64;79]	75[67;85]	0.334
Temperatura corporal (°C)	35.8[35.7;36.5]	36.5[36.4;36.5]	0.182
Hipertensión, %	64.1	72.6	0.304
Diabetes, %	14.1	21	0.418
Fumador, %	29.7	21	0.519
Hiperlipidemia, %	43.8	38.7	0.566
Fibrilación auricular, %	32.8	37.1	0.614
Glucosa (mmol/L)	125[108;145]	129[113;160]	0.116
Fibrinógeno (mg/dL)	398.5[342;470]	406[353;502]	0.686
Plaquetas (x10 ³)	195[159;246]	209[180;235]	0.337
Leucocitos	8.3[6.9;9.5]	8.9[7;11]	0.280
Tiempo de tromboplastina parcial activada	29.8[28;31]	29.5[26;31]	0.567
Tiempo de protrombina	97[88;100]	97.5[89;100]	0.627
LDL colesterol	108[82;138]	119[90;137]	0.413
HDL colesterol	50[40;59]	49[44;59]	0.663
Infarto SNC previo, %	14.1	11.3	0.640
Infarto miocardio previo, %	14.1	21	0.337
Uso estatinas,%	37.5	32.8	0.581
Etiología infarto			0.372
Ateroembólico, %	17.5	22.4	
Cardioembólico, %	50.8	56.9	
Indeterminado/otros, %	31.7	20.7	
Datos clínicos			
NIHSS admisión	14[9;20]	19[16.25;21]	0.001

Tabla IXb. Análisis univariado entre recanalización completa y oclusión arterial persistente.

	Recanalizados TIMI 2-3 (n=62)	Oclusión persistente TIMI 1-2 (n=64)	p-valor
Datos de imagen			
Lado infarto (derecho), %	51.4	47.7	0.745
ASPECTS admisión	9 [8;10]	7(5;10)	0.006
CBV alterado admisión (mL)	17.8 [7.4;44.3]	30.5(4.2;57.6)	0.484
MTT alterado admisión (mL)	108.8[91.6;129.8]	106(85.6;130.6)	0.887
VCI (ipsilateral), HU	170.2[134.3;202.5]	165(123.1;193.8)	0.247
VCI (contralateral), HU	203.7[160;235]	198(173.5;246.3)	0.558
Ratio rVHd (ipsilateral/contralateral)	0.9[0.8;0.9]	0.8(0.7;0.9)	0.005
Tratamiento y pronóstico			
Inicio síntoma a CT (min)	143[122-196]	182(147-230)	0.006
rtPA dosis (mg)	66[62-70]	66.8(57-70)	0.441

Tabla X. Análisis ROC y multivariado de la recanalización arterial.

Variable	Análisis ROC					
	Área bajo la curva (CI)	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo
rVHd	0.645 [0.549-0.740]	0.8392	0.667	0.565	0.620	0.614
Tiempo inicio síntomas a TC	0.643 [0.547-0.739]	142.9066	0.500	0.758	0.681	0.595
NIHSS previo tratamiento	0.669 [0.575-0.763]	15	0.531	0.758	0.694	0.610
MULTIVARIADO						
NIHSS previo rVHd	0.710 [0.619-0.801]	22 0.8287	0.422	0.887	0.794	0.598

5.2. Resultados RM

Resultados generales:

En el grupo RM se incluyeron 25 pacientes (9 hombres, 16 mujeres), con una edad media de 65 años (rango 16-85).

El 41,2% de los ictus fueron de origen cardioembólico, seguidos de los ateroembólicos (23,5%) e indeterminados (23,5%) y un 8% por causa rara.

La gravedad clínica inicial medida en la escala de NIHSS obtuvo una mediana de 17 (10,21).

La distribución hemisférica de los infartos fue de un 68% en el lado derecho y un 32% en el contralateral.

En el estudio basal en la secuencia TOF el patrón de oclusión valorado por la clasificación TIMI fue de TIMI0 84%, TIMI1 16%, TIMI2 0% y TIMI 3 0%.

El volumen de lesión en DWI fue de 25,3 ml (rango 0,9-152) y el de lesión en perfusión medida en TMax de 105 ml (rango 2,2-251).

Al estudiar el signo de la Vht en la secuencia T2* EG en el tejido isquémico se identificó presencia de venas hipointensas:

- 32% Vht dentro de la lesión en DWI (infarto)
- 96% Vht dentro del área de *mismatch* (penumbra). El 40% corresponde a unas venas hasta un 150% más hipointensas que el hemisferio sano y el 56% restante a venas hasta un 200% más hipointensas.

Al estudiar el signo de la Vht en la secuencia SWI (grupo de 7 pacientes) en el tejido isquémico se identificó presencia de venas hipointensas:

- 33% Vht dentro de la lesión en DWI (infarto)
- 100% Vht dentro del área de *mismatch* (penumbra). El 28,6 % corresponde a unas venas hasta un 150% más hipointensas que el hemisferio sano y el 71,4% restante a venas hasta un 200% más hipointensas.

Al estudiar la VA en la ARMD se observaron los siguientes datos:

VA en sistema venoso profundo:

Cuatro pacientes (16%) tenían drenaje asimétrico (VA) de las venas cerebrales profundas, con un retraso de la VCI del lado patológico.

VA en sistema venoso superficial:

Doce pacientes (48%) tenían **drenaje simétrico** de los senos superficiales.

Trece pacientes (52%) tenían **drenaje asimétrico** de los senos superficiales:

- Cuatro pacientes (16%) mostraron un seno transversal ipsilateral al infarto **acelerado** con respecto al lado sano.
- Nueve pacientes (36%) mostraron un seno transversal ipsilateral al infarto **retrasado** con respecto al lado sano.

El estudio de las colaterales mostró una distribución de: grado I 36%, grado 2 16%, grado 3 28% y grado 4 20%. *Al dicotomizar las colaterales en buenas y (≥ 3 ASIT/SIN) y malas (< 2 ASIT/SIN), el drenaje asimétrico de los senos no se asoció significativamente a buenas colaterales arteriales ($p=0,115$).*

Diez pacientes (40 %) tenían hipoplasia del seno transversal (2 derecha, 7 izquierda, y uno bilateral) . *El drenaje venoso asimétrico de los senos no se asoció significativamente a hipoplasia de los mismos ($p = 0,163$).*

Las siguientes dos tablas (Tabla XI y XII) comparan los marcadores venosos (VHt y VA) con datos clínicos y de imagen en fase aguda.

Tabla XI. Análisis comparativo entre diferentes grados de Vht en el área de penumbra

Datos imagen penumbra	Vht 150% (n=10)	Vht 200%(n=14)	p
Volumen DWI	12,19 [5,31-18,55]	20,29 [10,96-34,86]	0,030
Volumen TMax 6	73,96 +/- 46	132,39 +/- 64,96	0.020
Buenas colaterales	4 (40%)	8 (57%)	0,680
NIHSS basal	19 [12-21]	17 [7-20]	0,447

- Número de pacientes: 24. Se excluyó 1 paciente por movimientos en la secuencia T2*.
- El volumen de DWI y TMax es en mililitros.
- Se consideró buenas colaterales a una puntuación ≥ 3 en la escala ASIT/SIN

Tabla XII. Análisis comparativo entre la simetría del drenaje venoso en el seno transverso

Datos imagen drenaje venoso superficial	VA simétrico (n=13)	VA asimétrico (n=12)	p
Volumen DWI	14,25 [7,21-23,17]	22,95 [10,75-44,46]	0,295
Volumen TMax 6	92,49 +/- 59	117,74 +/- 72,86	0,363
Buenas colaterales	8 (66,7%)	4 (30,8%)	0,115
NIHSS basal	11 [5-17]	20 [18-22]	0,007

- Número de pacientes: 25.
- El volumen de DWI y TMax es en mililitros.
- Se consideró buenas colaterales a una puntuación >3 en la escala ASIT/SIN

Relación de los marcadores Vht y VA con la perfusión:

A continuación se muestran 3 figuras (Figuras 29 y 30) con gráficos de las relaciones entre las venas hipointensas (Vht), el drenaje venoso asimétrico (VA) con el volumen de tejido en isquemia. La figura 31 muestra la distribución de pacientes según el grado de colaterales arteriales (dicotómico buenas vs malas) y la simetría del drenaje venoso (simétrico vs asimétrico).

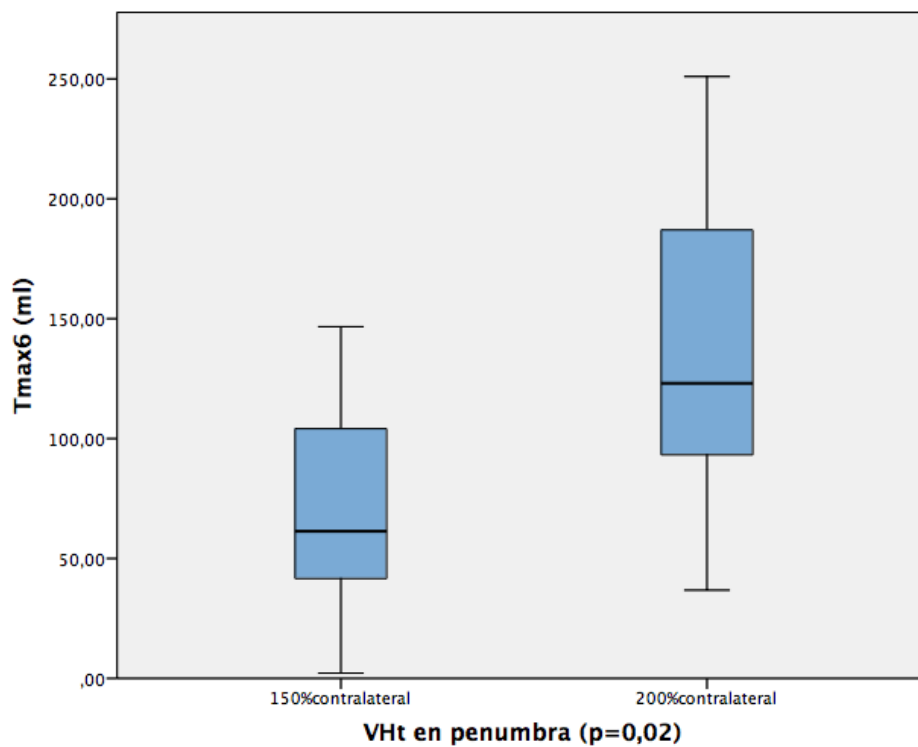


Figura 29: Relación entre Vht y TMax.

En el eje X la presencia de venas en el área de penumbra. Se categorizan como 150% comparadas con el lado contralateral o superiores al 200%. El eje Y presenta el volumen en ml de la penumbra.

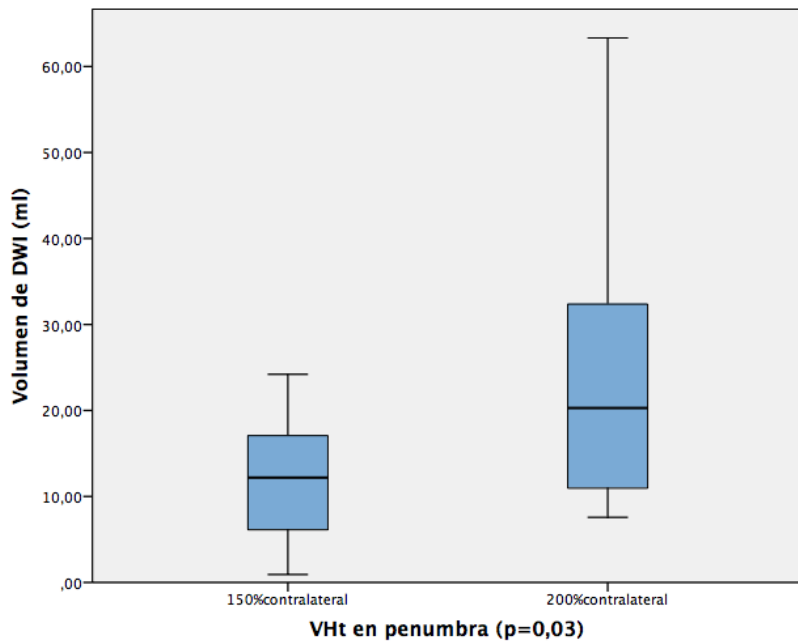


Figura 30: Relación entre la presencia de VHt en el área de penumbra y el tamaño del infarto en DWI.

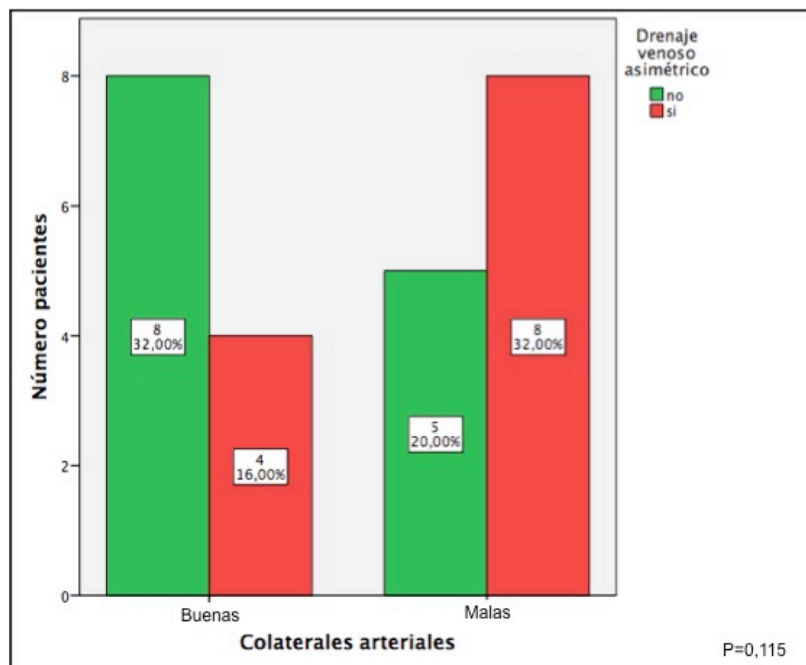


Figura 31: Relación entre la asimetría del drenaje venoso y el grado de colaterales arteriales. En verde se representa los pacientes con drenaje venoso simétrico comparado con el contralateral. En rojo los pacientes con drenaje asimétrico. En el eje X se dicotomizó a los pacientes según el grado de colaterales arteriales en el estudio ARMD, como ≥ 3 (buenas colaterales) o < 3 (malas colaterales).

6. Discusión

El trabajo de tesis aporta datos cuantificables del impacto del flujo venoso en la fase aguda del ictus agudo y de su pronóstico.

En el caso del grupo de pacientes con ictus agudo estudiado con TC, el ratio rVHd es un marcador subrogado de mala perfusión territorial anterior (ACM) y es marcador pronóstico de recanalización arterial y de mejoría de la capacidad funcional tras el ictus.

Los resultados del grupo TC mostraron una relación inversa entre el ratio rVHd y el volumen de penumbra. De esta forma, un valor alto del ratio venoso (próximo a 1) indicaría que la densidad medida en UH de la VCI del hemisferio isquémico es prácticamente idéntica a la del hemisferio sano. Fisiológicamente, la densidad vascular correspondería a un flujo cerebral próximo a la normalidad tanto en cantidad (volumen de sangre) como velocidad (tiempo de tránsito).

Hay que tener en cuenta que, además de la extensión de las arterias colaterales, existen otros factores (la propagación del trombo, los émbolos distales y la obstrucción de la microvasculatura o fenómeno de no reflujo), que influyen en el tamaño y gravedad de la hipoperfusión en un área de isquemia. El estudio del flujo venoso podría aportar información complementaria a la perfusión convencional, especialmente del territorio vascular distal (capilares y vénulas) (4).

Una de las ventajas de realizar la medida del ratio en la VCI se debe a su constancia anatómica. Al tratarse de una vena par (hemisférica) y con un trayecto fácilmente identificable (paralelo al plano de adquisición axial), las medidas se pueden realizar de forma rápida y con poca variabilidad. El grupo de Sharma et al. (62) analizaron visualmente la asimetría de densidad de la VCI, obteniendo unas puntuaciones kappa de variabilidad inter e intraobservador de 0,88 y 0,92 respectivamente. En nuestro trabajo de tesis, las medidas realizadas en la VCI fueron cuantitativas (se obtuvo un ROI directamente sobre la VCI). Los resultados numéricos en el hemisferio sano mostraron un rango mínimo de 6,4 UH. Esta

escasa variabilidad indicaría que se trata de un valor robusto, y refuerza el hecho de considerar la VCI contralateral como el propio patrón oro interindividual.

Otra ventaja del ratio es la modalidad de la imagen. La TC es actualmente la técnica con mayor difusión en el estudio del ictus agudo (28). Su disponibilidad y rapidez la convierten en la modalidad básica de manejo. Por su parte, el ATC es un método rápido y no invasivo que aporta información, no sólo de la localización de la oclusión arterial, sino también del grado de colaterales arteriales además de ayudar en la planificación del abordaje en caso de tratamiento endovascular. Disponer de un marcador de imagen venosa avanzada que se obtenga en la misma adquisición que el resto de marcadores vasculares es de gran ayuda, al reducir tanto el tiempo de exploración como facilitar la toma de decisiones. E incluso, en aquellos casos en los que no fuera posible obtener imágenes de suficiente calidad de la PTC (por agitación, insuficiencia renal, etc.), el análisis del rVHd podría substituir la información de la perfusión de primer paso de contraste.

Con respecto al papel del ratio de las VCI y el pronóstico funcional, anteriormente, el grupo de Sharma et al. estudió una población de pacientes con ictus agudo similar a la nuestra (62). Aunque relacionaron la asimetría de la VCI (selección cualitativa visual) con un peor pronóstico funcional a los 90 días, en su caso el ratio obtenido al medir las UH de las VCI (VCI patológica / VCI normal) no resultó significativo ($p=0,163$). En nuestro grupo de pacientes, el mismo ratio venoso mostró diferencias significativas ($p<0,001$), de forma que para un punto de corte de 0,83, el rVHd predijo buen pronóstico funcional ($mRS \leq 2$) con una especificidad del 85% y un valor predictivo positivo del 84,8%.

Al estudiar la combinación de los puntos de corte en el análisis combinado con otras variables clínicas, se observaron valores del rVHd superiores a 1,1. Un ratio venoso superior a 1 indica que las medidas de las UH de la VCI del hemisferio isquémico son superiores a los del hemisferio sano. El mecanismo más probable para explicar esta relación es que el flujo colateral arterial y venoso se encuentra tan elevado como para opacificar antes la VCI patológica que la sana. Para confirmar esta hipótesis serían necesarios nuevos estudios usando tanto técnicas dinámicas de ATC, como estudios de PTC (analizando los valores de TTP y CBV en las propias VCI).

Otro de los aspectos estudiados en el grupo del TC fue la relación del ratio venoso con la probabilidad de recanalización tras el tratamiento endovenoso.

Estudiar la relación del marcador con la recanalización arterial tiene un doble objetivo:

- En la fase aguda del ictus es necesario identificar marcadores en la cabecera del paciente que indiquen aquellos individuos que probablemente no responderán a la terapia endovenosa, de forma que puedan pre-seleccionarse para el tratamiento endovascular, reduciendo el tiempo de inicio de esta terapia.
- En la fase crónica, la recanalización arterial per se aporta información a largo plazo; así varios meta análisis han demostrado que el estado final de la recanalización es un predictor muy potente del pronóstico clínico (2).

Nuestro trabajo de tesis es el primero en mostrar una relación entre el estatus del flujo venoso y la lisis del trombo, aunque la capacidad predictiva es moderada. Probablemente, además del componente colateral arterial, un flujo mantenido y próximo a la normalidad en el lecho venoso permite lavar los émbolos distales y mejorar la redistribución de forma retrógrada de los agentes fibrinolíticos y neuroprotectores (endógenos y exógenos) (80) tanto en el tejido de penumbra como en el el borde distal del trombo (81).

En nuestro grupo, valores de punto de corte del rVHd de 0,839 predijeron recanalización arterial completa (TIMI 2-3) con un valor predictivo positivo del 62%. De forma similar a la predicción de pronóstico funcional, la combinación del rVHd y del NIHSS previo al tratamiento incrementaron la capacidad predictiva: un NIHSS inferior a 22 y un rVHd superior a 0,83 predijeron una recanalización arterial completa con un valor predictivo positivo del 79,4%. La combinación de dos marcadores (uno clínico y uno radiológico), permite identificar aquellos pacientes especialmente en riesgo de no responder a la terapia endovenosa y que se beneficiarían de una activación de forma precoz del protocolo de trombectomía mecánica.

En el grupo de pacientes estudiado con TC existieron varias limitaciones:

- Como en otros estudios, la muestra de pacientes es relativamente pequeña y los resultados deben validarse en futuros trabajos para aumentar la evidencia científica. Con respecto a los trabajos previos, nuestra muestra es la segunda más numerosa (123 pacientes) ya que los estudios publicados previamente analizaron 144 pacientes (62) y 39 pacientes (61).
- Limitación anatómica vascular, ya que cada vena cerebral drena un territorio arterial específico (82). En este trabajo de tesis se seleccionó la VCI por varias razones: corresponde al territorio de la ACM, es una vena de fácil localización y estable anatómicamente. Sin embargo, esta decisión limita el tipo de ictus que se puede valorar, ya que en oclusiones distales de la ACM los territorios arteriales leptomeníngeos y el territorio venoso de drenaje de la VCI podrían no coincidir (Figura 32). Para minimizar este efecto, en el trabajo se seleccionaron pacientes con oclusiones proximales de la circulación anterior. Sin embargo, además de la relación anatómica arterio-venosa, existen otros factores que pueden influenciar en la penumbra. Debe tenerse en cuenta que en las oclusiones arteriales distales puede existir una alteración de la perfusión mayor al territorio teórico de la rama distal. Este defecto de perfusión podría traducir la existencia previa de oclusiones proximales con lisis precoz del trombo pero sin repercusión hemodinámica inmediata sobre la penumbra (83). De esta forma, pese a que la oclusión arterial fuera distal al territorio teórico de drenaje de la VCI, podrían persistir cambios en dichas venas. En futuros trabajos debería valorarse la realización de nuevos ratios entre diferentes territorios venosos (superficial y profundo) que aumenten la sensibilidad y especificidad del marcador venoso avanzado.
- Limitación técnica del ATC. En este trabajo se ha analizado el valor de la VCI en el ATC monofásico, por lo que el valor del rVHd corresponde a una información en un momento determinado. Sería adecuado obtener información temporal, para obtener curvas de realce venoso que aporten

información temporal dinámica del flujo vascular, ya sea mediante ATC multifásicos o valorando el realce venoso en la PTC.

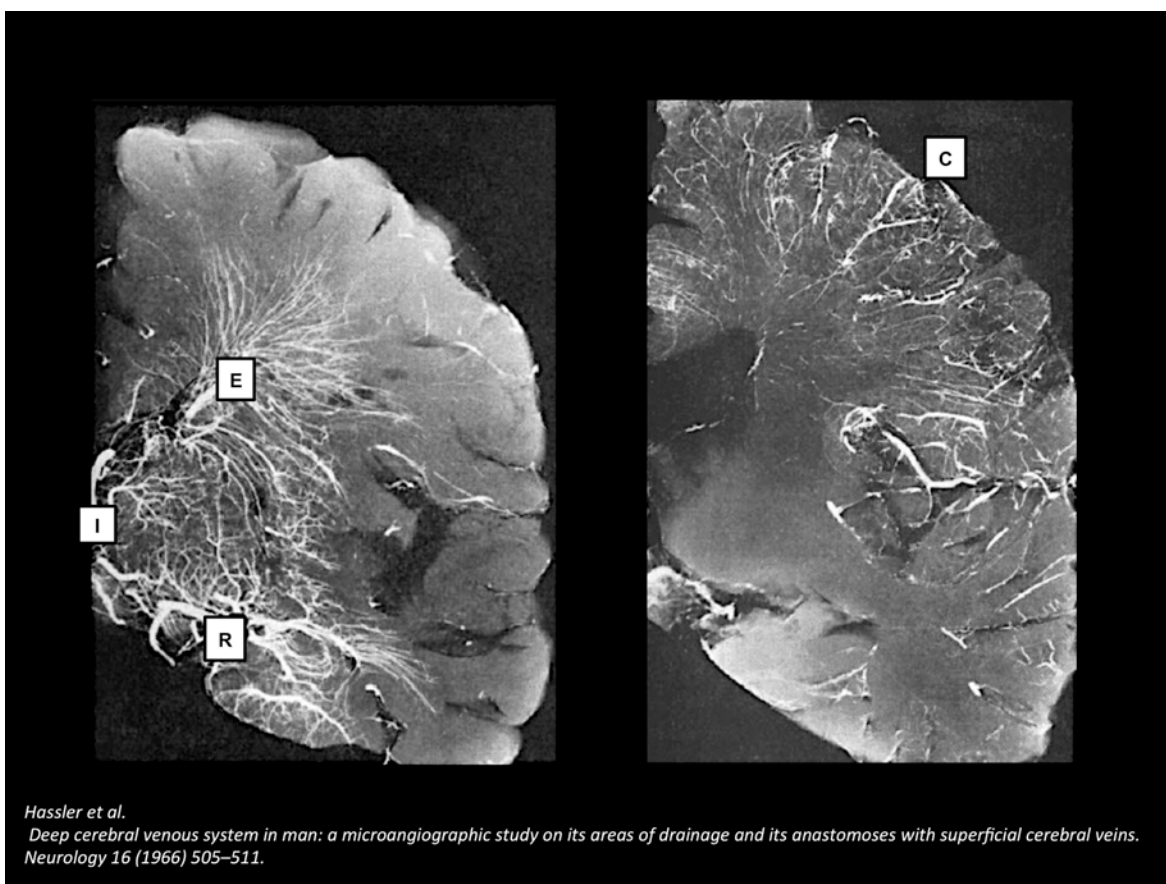


Figura 32: Microangiografía de las venas supratentoriales. Extraídas del trabajo de Hassler, Neurology. Secciones coronales del parénquima supratentorial. Se identifica la vena endimaria (E), VCI (I), vena de Rosenthal (R) y venas corticales (C). Se puede observar el territorio venoso de drenaje al opacificarse las vénulas más distales, de forma que se pone de manifiesto la limitación en el estudio de una sola estructura venosa. Como se puede observar, el estudio de la VCI será de utilidad si la isquemia afecta al territorio de los ganglios de la base y corona radiata superior, así como centros ovals. Si la lesión isquémica se localiza exclusivamente en territorios superficiales, serán las venas corticales las que muestren alteración pero sin cambios en las venas profundas.

En el caso del grupo de pacientes estudiados por RM, nuestros hallazgos sugieren que la presencia de venas hipointensas (VHt) en el área de penumbra es un marcador subrogado de mala perfusión cerebral.

Los resultados establecen una relación significativa (Tabla IX) entre el volumen de tejido en riesgo (desde el punto de vista del flujo cerebral) y la perfusión de miseria (aumento de extracción de O₂). De forma que, a mayor grado de hipoperfusión, más evidentes son las venas hipointensas en el tejido isquémico.

Los datos obtenidos coinciden con los publicados por otros grupos, donde la presencia de venas hipointensas en el hemisferio isquémico se relaciona con un mayor volumen de infarto en DWI y tejido en riesgo en PWI (84).

Cuando se estudia el porcentaje de positividad para el signo de la VHT, los resultados de los trabajos publicados son relativamente bajos, y especialmente si se comparan con las secuencias SWI (54 vs 81% respectivamente) (72). En nuestro grupo de pacientes, el porcentaje de detección del signo en el área de penumbra fue superior, alcanzando el 96%. Esta diferencia porcentual con respecto a otros estudios podría explicarse debido a que en la mayoría de trabajos se considera de forma global el tejido isquémico (infarto o penumbra), mientras que en nuestra población, el análisis del VHT se realizó diferenciado según las regiones (infarto vs penumbra).

Teniendo en cuenta que el tejido infartado presenta cambios venosos específicos (compresión venosa por edema citotóxico, fenómeno de robo venoso colateral y más tardíamente alteración de la barrera hematoencefálica), y que podrían ser diferentes de las alteraciones observadas en el área de penumbra isquémica, se decidió estudiar ambas regiones por separado. Los resultados obtenidos en la tesis confirman que si se estudia por separado la presencia de VHT, el porcentaje detectado de venas hipointensas varía considerablemente entre el área infartada (32%) y la de penumbra (96%).

Al estudiar el comportamiento dinámico del drenaje venoso en la secuencia ARMD se observó que el drenaje venoso del hemisferio isquémico (superficial y profundo) podía ser simétrico, más rápido o más lento que el contralateral.

Este drenaje venoso asimétrico (VA) se observó hasta en un 52% de los sujetos a nivel del seno transversal, mientras que en las venas profundas el porcentaje fue inferior (16%).

La asimetría del drenaje venoso fue más frecuente en los pacientes con peor grado de colaterales arteriales ($p=0,115$). Parece existir una relación (no significativa) entre el flujo arterial y el venoso. Así, un flujo alto a nivel de las arterias colaterales condicionaría un drenaje venoso más rápido (simétrico al lado

sano); mientras que unas colaterales arteriales pobres darían lugar a una velocidad de drenaje venoso enlentecida (asimétrica).

Del análisis dicotómico de la velocidad tanto de las colaterales arteriales como drenaje venoso se obtuvieron cuatro subgrupos. Además de los dos grupos más numerosos (relación directa entre velocidad y simetría del drenaje), se observaron otros dos tipos de pacientes que serían de gran interés: los pacientes con colaterales arteriales rápidas y drenaje venoso asimétrico y los pacientes con colaterales arteriales insuficientes pero con drenaje venoso simétrico con el lado sano. La hipótesis que se genera para un futuro estudio es que en los dos últimos grupos descritos existirían mecanismos de alteración de la perfusión cerebral distal a las arteriolas que producirían la diferencia entre el flujo arterial y el venoso.

En el grupo de pacientes estudiados con RM existieron varias limitaciones:

- La principal limitación es el número de pacientes evaluado (25 sujetos). Los marcadores analizados generaban subgrupos con un número reducido de pacientes, insuficiente para obtener resultados significativos. Esta limitación afecta especialmente al estudio de la relación entre la dinámica del tránsito de arteria a vena (VA) y la relación del flujo venoso con el grado de FEO (VHt). Aunque el número de pacientes es similar a otros estudios publicados en RM de alto campo para el estudio aislado de las VHt (85) (86), en el caso de la VA valorada en la ARMD, no se conocen publicaciones hasta la fecha con las que comparar los resultados.
- Otra de las limitaciones del estudio de RM es la propia modalidad técnica. Pese a la amplia disponibilidad en el centro y la optimización del protocolo (con tiempos puerta imagen en nuestro centro similares entre TC y RM), en términos generales la RM es una técnica menos accesible que la TC. Esta dificultad limita tanto la inclusión de nuevos pacientes como la extensión del estudio a centros no terciarios de ictus.
- Finalmente, la administración de contraste en dos de las secuencias también representa una limitación de seguridad en los pacientes con insuficiencia renal. En el protocolo se ajustó la cantidad de contraste según

la normativa europea de seguridad a la mínima dosis, dividiendo la cantidad final entre las dos secuencias. Disponer de otros marcadores venosos avanzados, como la Vht, ayudaría a la toma de decisiones evitando la administración de gadolinio.

Podemos resumir la discusión en:

- La presencia de marcadores de imagen venosa avanzada en las diferentes modalidades indica un mayor volumen de tejido en riesgo (penumbra potencialmente salvable).
- La muestra de TC por sus características (número de pacientes y resultados) sugiere que un ratio rVHd inferior a 0,83 indicaría un mayor tejido en riesgo/penumbra, menor posibilidad de recanalización arterial al administrar fibrinólisis endovenosa y peor pronóstico funcional a los 90 días.
- La combinación de marcadores clínicos junto con el rVHd ayudaría a seleccionar aquellos pacientes que no responderían a terapia endovenosa, y que se beneficiarían de una activación precoz del protocolo de trombectomía mecánica.
- La muestra de RM por sus características (número), aunque limitada, sugiere que la presencia de VHT y un drenaje asimétrico (VA) se relacionan con un mayor tejido isquémico.

De las limitaciones de cada técnica se generan las siguientes líneas de trabajo:

- Son necesarios nuevos estudios que aumenten el número de pacientes en los grupos de TC y RM y que permitan confirmar los resultados obtenidos.
- Se deben identificar nuevos ratios de venas en ATC que incluyan los territorios venosos corticales superficiales.
- Se deben estudiar nuevos marcadores de imagen venosa avanzada basada en TC que aporte información fisiológica (ATC dinámico o PTC venosa).
- Se debe analizar el papel de la perfusión de miseria en el interior de la lesión en DWI.
- Se debe analizar la relación entre la asimetría dinámica del drenaje venoso y la perfusión de miseria.

7. Conclusiones

Las principales conclusiones que se pueden extraer del trabajo de tesis son:

1. **Durante la isquemia cerebral aguda se producen cambios en el sistema venoso. Estas alteraciones se pueden valorar mediante técnicas de neuroimagen venosa avanzada.**
2. Un **rVHd** bajo en pacientes con ictus isquémico de territorio anterior indica un mayor volumen de parénquima hipoperfundido, peor pronóstico funcional a los 90 días y una menor tasa de recanalización arterial.
3. La presencia de **VHt** en el área de penumbra se asocia con un mayor tamaño del área en isquemia.
4. En la fase aguda del ictus se observan diferencias en la velocidad del drenaje venoso (**VA**). La asimetría del drenaje venoso en el hemisferio patológico se asocia a peor estatus de colaterales arteriales y a mayor tamaño de lesión isquémica.

8. Futuro:

El trabajo de tesis teórico-práctico ha querido mostrar la importancia del sistema venoso en el ictus isquémico en fase aguda; así como la posibilidad de su estudio mediante técnicas de imagen avanzada.

Los resultados generan dos líneas de aplicación en el futuro:

I. Selección y categorización de los pacientes:

Debido a la evolución en la terapia del ictus, es necesario disponer de información complementaria en la cabecera del paciente para optimizar el mejor tratamiento en cada situación.

De forma similar a otros marcadores de imagen, los marcadores de imagen venosa avanzada permitirán identificar aquellos pacientes que mejor responderán a un tipo especial de terapia, que presentarán una tasa menor de complicaciones, e incluso mejor pronóstico funcional a largo plazo.

El futuro papel de la imagen venosa en el ictus se puede resumir en:

- 1) **Implementación de marcadores de imagen venosa avanzada en la fase aguda del ictus** independientemente de la modalidad (TC o RM) como **complemento** al resto de marcadores de imagen que informen del estado de la perfusión cerebral y del pronóstico.
- 2) Implementación de los marcadores de imagen venosa avanzada como **sustituto a los estudios de perfusión** en caso de que éstos no puedan obtenerse (agitación,...) o para disminuir el tiempo de adquisición.
- 3) Estudio de **nuevos marcadores avanzados de imagen venosa** que aporten información compatible o mejoren la de los descritos:
 - a) Ecografía doppler de estructuras venosas cerebrales o cervicales (87).
 - b) ATC dinámica con estudios de velocidad similares a la ARMD.
 - c) Nuevos ratios venosos en ATC.

- d) Nuevos mapas multiparamétricos a partir del análisis de la curva de velocidad venosa de la ARMD, similares a los mapas de CBF, CBV o TTP de la perfusión de primer paso de contraste (Figura 33).

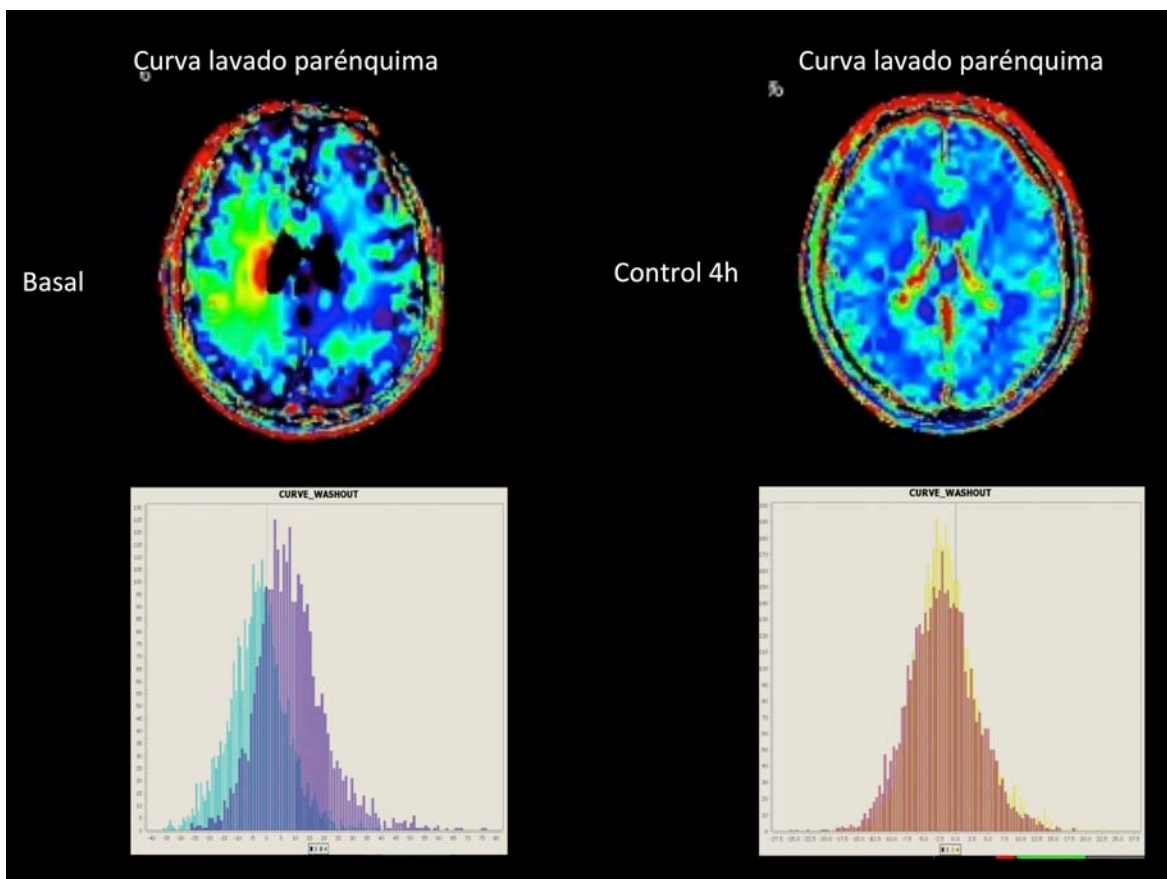


Figura 33: Mapas multiparamétricos del flujo venoso. Mapas de la curva de lavado del contraste obtenidas a partir de la secuencia de ARMD y post-procesadas en el software Olea de permeabilidad. En la parte superior mapas de color. En la parte inferior histogramas comparativos entre la región patológica y un área en espejo del hemisferio sano contralateral. Paciente con oclusión aguda de ACM. En fase aguda presenta una alteración del lavado que correspondería a la fase venosa del estudio ARMD. El histograma muestra una diferencia entre los hemisferios. Se realizó trombectomía mecánica que recanalizó la arteria. En un control precoz a las 4h se observa una normalización del flujo venoso tanto en el mapa de color como en el histograma comparativo. Estos mapas permitirán disponer de una información cuantitativa multimodal del componente venoso de la perfusión.

II. Terapia venosa avanzada:

Otro aspecto a considerar es el papel del sistema venoso en el manejo terapéutico del ictus isquémico.

Disponer de una mayor información del papel del sistema venoso en el ictus permitirá potenciar aún más algunos tratamientos, que podrían denominarse: **terapia venosa avanzada.**

1) Optimización de la presión hidrostática venosa.

Mediante medidas no invasivas como la posición cefálica (angulación de la cabecera de la cama) (23) o con terapias invasivas como el balón aórtico. El incremento de la presión venosa extracraneal permitiría equiparar la presión venosa intracraneal a la del área de isquemia, mejorando el flujo en las colaterales venosas y disminuyendo el fenómeno de robo venoso (24).

2) Terapia retrógrada por colaterales venosas.

De forma similar al papel creciente que tienen las colaterales arteriales como mecanismo de protección y terapia en el ictus agudo, debería valorarse el de las colaterales venosas.

Así, una potenciación del sistema colateral venoso permitiría:

- Disminuir el fenómeno de robo venoso.
- Aumentar la distribución y disponibilidad de los fármacos por vía retrógrada (88), alcanzando el núcleo del infarto además de minimizar el efecto de las trombosis distales (89) o el fenómeno de reperfusión fútil por no reflujo (90).

Por todo lo expuesto, en la figura 34 se resume el papel que la imagen venosa avanzada aporta al manejo del ictus agudo.

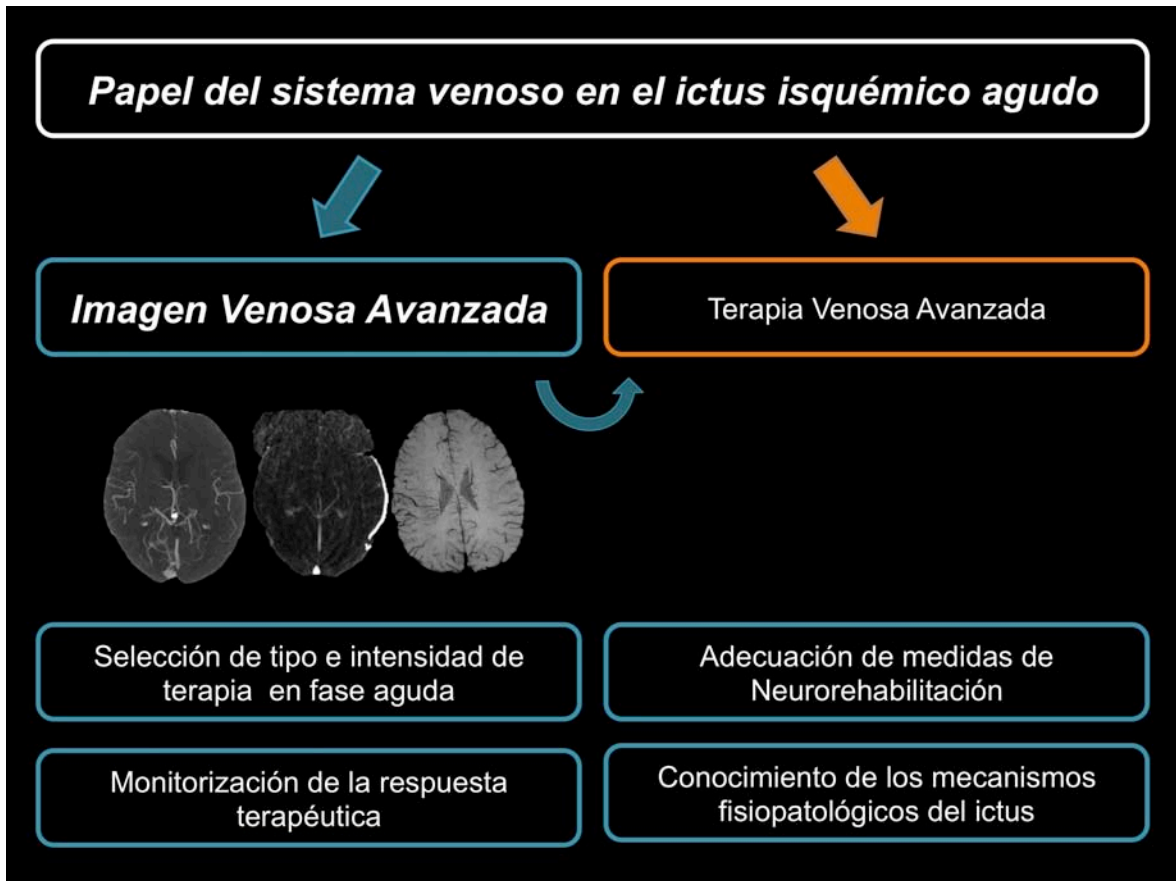


Figura 34: Resumen del papel del sistema venoso en el ictus isquémico.

9. Referencias:

1. Abilleira S, Dávalos A, Chamorro A, Alvarez-Sabín J, Ribera A, Gallofré M. Outcomes of intravenous thrombolysis after dissemination of the stroke code and designation of new referral hospitals in Catalonia: the Catalan Stroke Code and Thrombolysis (Cat-SCT) Monitored Study. *Stroke*. 2011 Jul ;42(7):2001–6.
2. Rha J-H, Saver JL. The Impact of Recanalization on Ischemic Stroke Outcome: A Meta-Analysis. *Stroke* . 2007 Feb 1;38(3):967–73.
3. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2015 Apr 17 ; 372(24).
4. Molina CA. Futile recanalization in mechanical embolectomy trials: a call to improve selection of patients for revascularization. *Stroke*. 2010 May ;41(5):842–3.
5. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* . 2015;372(11):1019–30.
6. Hacke W, Furlan AJ, Al-Rawi Y, Dávalos A, Fiebach JB, Gruber F, et al. Intravenous desmoteplase in patients with acute ischaemic stroke selected by MRI perfusion-diffusion weighted imaging or perfusion CT (DIAS-2): a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol* . 2009 Mar; 8(2):141–50.
7. Larrue V, von Kummer R, del Zoppo G, Bluhmki E. Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. Potential contributing factors in the European Cooperative Acute Stroke Study. *Stroke*. 1997 May;28(5):957–60.
8. Lauzon ML, Sevick RJ, Demchuk AM, Frayne R. Stroke Imaging at 3.0 T.

Neuroimaging Clin N Am. 2006;16(2):343–66.

9. Puig J, Pedraza S, Blasco G, Daunis-I-Estadella J, Prats A, Prados F, et al. Wallerian degeneration in the corticospinal tract evaluated by diffusion tensor imaging correlates with motor deficit 30 days after middle cerebral artery ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010 Aug;31(7):1324–30.

10. Bang OY, Goyal M, Liebeskind DS. Collateral Circulation in Ischemic Stroke. *Stroke* [Internet]. 2015;STROKEAHA.115.010508. Available from: <http://stroke.ahajournals.org/lookup/doi/10.1161/STROKEAHA.115.010508>

11. Andeweg J. The anatomy of collateral venous flow from the brain and its value in aetiological interpretation of intracranial pathology. *Neuroradiology*. 1996;38(7):621–8.

12. Schaller B. Physiology of cerebral venous blood flow: From experimental data in animals to normal function in humans. *Brain Res Rev*. 2004;46(3):243–60.

13. Cai M, Zhang X-F, Qiao H-H, Lin Z-X, Ren C-G, Li J-C, et al. Susceptibility-weighted imaging of the venous networks around the brain stem. *Neuroradiology* . 2015;57(2):163–9.

14. Meder JF, Chiras J, Roland J, Guinet P, Bracard S, Bargy F. Venous territories of the brain. *J Neuroradiol* [Internet]. 1994 Apr 1 [cited 2015 Aug 23];21(2):118–33.

15. R  iz DSM, Gailloud P, R  fenacht D a., Delavelle J, Henry F, Fasel JHD. The craniocervical venous system in relation to cerebral venous drainage. *Am J Neuroradiol*. 2002;23(9):1500–8.

16. Ito H, Kanno I, Iida H, Hatazawa J, Shimosegawa E, Tamura H, et al. Arterial fraction of cerebral blood volume in humans measured by positron emission tomography. *Ann Nucl Med*. 2001 Apr;15(2):111–6.

17. Kulik T, Kusano Y, Aronhime S, Sandler AL, Winn R. Regulation of cerebral vasculature in normal and ischemic brain. *Neuropharmacology*. 2008 Sept;55(3):281–8.
18. del Zoppo GJ, Hallenbeck JM. Advances in the vascular pathophysiology of ischemic stroke. *Thromb Res*. 2000 May 1;98(3):73–81.
19. Ursino M, Lodi CA. A simple mathematical model of the interaction between intracranial pressure and cerebral hemodynamics. *J Appl Physiol [Internet]*. 1997 Apr ;82(4):1256–69.
20. Sasaki M, Honmou O, Radtke C, Kocsis JD. Development of a middle cerebral artery occlusion model in the nonhuman primate and a safety study of i.v. infusion of human mesenchymal stem cells. *PLoS One. Public Library of Science*; 2011 Jan 24;6(10):e26577.
21. Pranevicius O, Pranevicius M, Pranevicius H, Liebeskind DS. Transition to collateral flow after arterial occlusion predisposes to cerebral venous steal. *Stroke* . 2012 Feb ;43(2):575–9.
22. Dorn F, Kuntze-Soderqvist a., Popp S, Lockau H, Haller B, Zimmer C, et al. Early venous drainage after successful endovascular recanalization in ischemic stroke - A predictor for final infarct volume? *Neuroradiology*. 2012;54(7):745–51.
23. Sakashita H, Contribution O. The consequences of cerebral venous circulatory disturbances associated with brain ischemia. *Kurume Med J*. 2004 Jan [cited 2015 Aug 31];51(1):15–23.
24. Pranevicius O, Pranevicius M, Liebeskind DS. Partial aortic occlusion and cerebral venous steal: Venous effects of arterial manipulation in acute stroke. *Stroke*. 2011;42(5):1478–81.
25. Shuaib A, Bornstein NM, Diener H-C, Dillon W, Fisher M, Hammer MD, et al. Partial aortic occlusion for cerebral perfusion augmentation: safety and efficacy

of NeuroFlo in Acute Ischemic Stroke trial. *Stroke*. 2011;42(6):1680–90.

26. Yu W, Rives J, Welch B, White J, Stehel E, Samson D. Hypoplasia or occlusion of the ipsilateral cranial venous drainage is associated with early fatal edema of middle cerebral artery infarction. *Stroke*. 2009;40(12):3736–9.

27. Pauling L, Coryell CD. The Magnetic Properties and Structure of Hemoglobin, Oxyhemoglobin and Carbonmonoxyhemoglobin. *Proc Natl Acad Sci U S A* . 1936 Apr;22(4):210–6.

28. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJB, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(3):870–947.

29. Fiebach JB, Schellinger PD, Jansen O, Meyer M, Wilde P, Bender J, et al. CT and diffusion-weighted MR imaging in randomized order: diffusion-weighted imaging results in higher accuracy and lower interrater variability in the diagnosis of hyperacute ischemic stroke. *Stroke*. 2002 Sep ;33(9):2206–10.

30. Vo XKD, Yoo XAJ, Gupta XA, Qiao XY, Vagal XAS, Hirsch XJA, et al. Multimodal Diagnostic Imaging for Hyperacute Stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015;

31. Lansberg MG, Thijs VN, Bammer R, Olivot J-M, Marks MP, Wechsler LR, et al. The MRA-DWI Mismatch Identifies Patients With Stroke Who Are Likely to Benefit From Reperfusion. *Stroke*. 2008;39(9):2491–6.

32. Delgado Almandoz JE, Su HS, Schaefer PW, Goldstein JN, Pomerantz SR, Lev MH, et al. Frequency of adequate contrast opacification of the major intracranial venous structures with CT angiography in the setting of intracerebral hemorrhage: comparison of 16- and 64-section CT angiography techniques. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011 May 1;32(5):839–45.

33. Pulli B, Schaefer PW, Hakimelahi R, Chaudhry ZA, Lev MH, Hirsch JA, et al. Acute ischemic stroke: infarct core estimation on CT angiography source images depends on CT angiography protocol. *Radiology*. Radiological Society of North America, Inc.; 2012 Feb 1;262(2):593–604.
34. Fishman EK, Ney DR, Heath DG, Corl FM, Horton KM, Johnson PT. Volume Rendering versus Maximum Intensity Projection in CT Angiography: What Works Best, When, and Why¹. *RadioGraphics* . Radiological Society of North America; 2006 May 1 ;26(3):905–22.
35. Randoux B, Marro B, Koskas F, Duyme M, Sahel M, Zouaoui A, et al. Carotid artery stenosis: prospective comparison of CT, three-dimensional gadolinium-enhanced MR, and conventional angiography. *Radiology*. 2001 Jul;220(1):179–85.
36. Menon BK, d’Esterre CD, Qazi EM, Almekhlafi M, Hahn L, Demchuk AM, et al. Multiphase CT Angiography: A New Tool for the Imaging Triage of Patients with Acute Ischemic Stroke. *Radiology*. Radiological Society of North America; 2015 May 29 ;275(2):510–20.
37. Wetzel SG, Kirsch E, Stock KW, Kolbe M, Kaim A, Radue EW. Cerebral veins: Comparative study of CT venography with intraarterial digital subtraction angiography. *Am J Neuroradiol*. 1999;20(2):249–55.
38. Lee J-H, Han S-J, Kang W-Y, Lee KH, Yu K-H, Song H-K, et al. Dominant ipsilateral posterior cerebral artery on magnetic resonance angiography in acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2004 Jan;18(2):91–7.
39. Tomanek AI, Coutts SB, Demchuk AM, Hudon ME, Morrish WE, Sevick RJ, et al. MR angiography compared to conventional selective angiography in acute stroke. *Can J Neurol Sci* . 2006 Feb ;33(1):58–62.
40. Ansari SA, Schnell S, Carroll T, Vakil P, Hurley MC, Wu C, et al. Intracranial 4D Flow MRI: Toward Individualized Assessment of Arteriovenous Malformation Hemodynamics and Treatment-Induced Changes. *Am J Neuroradiol*. 2013 May 2

;34(10):1922–8.

41. Sanossian N, Saver JL, Alger JR, Kim D, Duckwiler GR, Jahan R, et al. Angiography reveals that fluid-attenuated inversion recovery vascular hyperintensities are due to slow flow, not thrombus. *AJNR Am J Neuroradiol* . 2009 Mar ;30(3):564–8.

42. 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* [Internet]. 2014 Nov 6; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25378639>

43. Zaharchuk G. Arterial spin label imaging of acute ischemic stroke and transient ischemic attack. *Neuroimaging Clin N Am*. 2011 May;21(2):285–301, x.

44. Wintermark M, Sesay M, Barbier E, Borbély K, Dillon WP, Eastwood JD, et al. Comparative overview of brain perfusion imaging techniques. *J Neuroradiol* . 2005 Dec ;32(5):294–314.

45. Bang OY, Saver JL, Buck BH, Alger JR, Starkman S, Ovbiagele B, et al. Impact of collateral flow on tissue fate in acute ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* . 2008 Jun ;79(6):625–9.

46. Chen F. Magnetic resonance diffusion-perfusion mismatch in acute ischemic stroke: An update. *World J Radiol*. 2012 Mar 28;4(3):63.

47. Olivot J-M, Mlynash M, Thijs VN, Kemp S, Lansberg MG, Wechsler L, et al. Relationships between infarct growth, clinical outcome, and early recanalization in diffusion and perfusion imaging for understanding stroke evolution (DEFUSE). *Stroke*. 2008 Aug 39(8):2257–63.

48. RAPELA CE, GREEN HD. AUTOREGULATION OF CANINE CEREBRAL BLOOD FLOW. *Circ Res*. 1964 Aug;15:SUPPL:205–12.

49. Derdeyn CP, Videen TO, Yundt KD, Fritsch SM, Carpenter DA, Grubb RL, et al. Variability of cerebral blood volume and oxygen extraction: stages of cerebral haemodynamic impairment revisited. *Brain*. 2002 Mar ;125(Pt 3):595–607.
50. Mittal S, Wu Z, Neelavalli J, Haacke EM. Susceptibility-Weighted Imaging: Technical Aspects and Clinical Applications, Part 2. *Am J Neuroradiol* . 2008;30(2):232–52.
51. Haacke EM, Mittal S, Wu Z, Neelavalli J, Cheng YCN. Susceptibility-weighted imaging: Technical aspects and clinical applications, part 1. *Am J Neuroradiol*. 2009;30(1):19–30.
52. Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A* . 1990 Dec ;87(24):9868–72.
53. Baron JC, Bousser MG, Rey A, Guillard A, Comar D, Castaigne P. Reversal of focal “misery-perfusion syndrome” by extra-intracranial arterial bypass in hemodynamic cerebral ischemia. A case study with 15O positron emission tomography. *Stroke* . 1981 Jan ;12(4):454–9.
54. Gersing AS, Ankenbrank M, Schwaiger BJ, Toth V, Janssen I, Kooijman H, et al. Mapping of cerebral metabolic rate of oxygen using dynamic susceptibility contrast and blood oxygen level dependent MR imaging in acute ischemic stroke. *Neuroradiology* [Internet]. 2015; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00234-015-1592-7>
55. Schilling AM, Blankenburg FB, Bernarding J, Heidenreich JO, Wolf KJ. Intracerebral pH affects the T2 relaxation time of brain tissue. *Neuroradiology* . 2002 Dec ;44(12):968–72.
56. Reichenbach JR, Haacke EM. High-resolution BOLD venographic imaging: a window into brain function. *NMR Biomed* . 2001 Jan;14(7-8):453–67.

57. Roussel SA, van Bruggen N, King MD, Gadian DG. Identification of collaterally perfused areas following focal cerebral ischemia in the rat by comparison of gradient echo and diffusion-weighted MRI. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1995 Jul ;15(4):578–86.
58. Beckett KR, Moriarity AK, Langer JM. Safe Use of Contrast Media: What the Radiologist Needs to Know. *RadioGraphics [Internet].* 2015 Oct ; 35(6):1738–50.
59. Hopyan JJ, Gladstone DJ, Mallia G, Schiff J, Fox AJ, Symons SP, et al. Renal safety of CT angiography and perfusion imaging in the emergency evaluation of acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008 Nov;29(10):1826–30.
60. Singer OC, Sitzer M, du Mesnil de Rochemont R, Neumann-Haefelin T. Practical limitations of acute stroke MRI due to patient-related problems. *Neurology .* 2004 May 24 ;62(10):1848–9.
61. Parthasarathy R, Kate M, Rempel JL, Liebeskind DS, Jeerakathil T, Butcher KS, et al. Prognostic evaluation based on cortical vein score difference in stroke. *Stroke.* 2013;44(10):2748–54.
62. Sharma VK, Yeo LLL, Teoh HL, Shen L, Chan BPL, Seet RC, et al. Internal cerebral vein asymmetry on follow-up brain computed tomography after intravenous thrombolysis in acute anterior circulation ischemic stroke is associated with poor outcome. *J Stroke Cerebrovasc Dis . Elsevier Ltd;* 2014;23(1):1–7.
63. Fujii S, Kanasaki Y, Matsusue E, Kakite S, Kminou T, Ogawa T. Demonstration of cerebral venous variations in the region of the third ventricle on phase-sensitive imaging. *Am J Neuroradiol.* 2010;31(1):55–9.
64. Abud DG, Spelle L, Piotin M, Mounayer C, Vanzin JR, Moret J. Venous phase timing during balloon test occlusion as a criterion for permanent internal carotid artery sacrifice. *Am J Neuroradiol.* 2005;26(10):2602–9.

65. Cortijo E, Calleja AI, García-Bermejo P, Mulero P, Pérez-Fernández S, Reyes J, et al. Relative cerebral blood volume as a marker of durable tissue-at-risk viability in hyperacute ischemic stroke. *Stroke* . 2014;45(1):113–8.
66. Christensen S, Calamante F, Hjort N, Wu O, Blankholm AD, Desmond P, et al. Inferring origin of vascular supply from tracer arrival timing patterns using bolus tracking MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2008 Jun;27(6):1371–81.
67. Frölich AMJ, Wolff SL, Psychogios MN, Klotz E, Schramm R, Wasser K, et al. Time-resolved assessment of collateral flow using 4D CT angiography in large-vessel occlusion stroke. *Eur Radiol*. 2014 Feb;24(2):390–6.
68. Kesavadas C, Santhosh K, Thomas B. Susceptibility weighted imaging in cerebral hypoperfusion-can we predict increased oxygen extraction fraction? *Neuroradiology* . 2010 Nov;52(11):1047–54.
69. Huang P, Chen C-H, Lin W-C, Lin R-T, Khor G-T, Liu C-K. Clinical applications of susceptibility weighted imaging in patients with major stroke. *J Neurol*. 2012;259(7):1426–32.
70. Hermier M, Nighoghossian N, Derex L, Adeleine P, Wiart M, Berthezène Y, et al. Hypointense transcerebral veins at T2*-weighted MRI: a marker of hemorrhagic transformation risk in patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *J Cereb Blood Flow Metab* . 2003 Nov ;23(11):1362–70.
71. Verma RK, Hsieh K, Gratz PP, Schankath AC, Mordasini P, Zubler C, et al. Leptomeningeal collateralization in acute ischemic stroke: Impact on prominent cortical veins in susceptibility-weighted imaging. *Eur J Radiol*. Elsevier Ireland Ltd; 2014;83(8):1448–54.
72. Jensen-Kondering U, Böhm R. Asymmetrically hypointense veins on T2*w imaging and susceptibility-weighted imaging in ischemic stroke. *World J Radiol* . 2013;5(4):156–65.

73. Kao H-W, Tsai FY, Hasso AN. Predicting stroke evolution: comparison of susceptibility-weighted MR imaging with MR perfusion. *Eur Radiol* . 2012 Jul ;22(7):1397–403.
74. Horie N, Morikawa M, Nozaki a., Hayashi K, Suyama K, Nagata I. “Brush sign” on susceptibility-weighted MR imaging indicates the severity of Moyamoya disease. *Am J Neuroradiol*. 2011;32(9):1697–702.
75. Bosemani T, Poretti A, Orman G, Meoded A, Huisman T a GM. Pediatric cerebral stroke: Susceptibility-weighted imaging may predict post-ischemic malignant edema. *Neuroradiol J*. 2013;26(5):579–83.
76. Patzig M, Feddersen B, Haegler K, Olzowy B, Mees K, Fischer R, et al. Susceptibility-weighted angiography visualizes hypoxia in cerebral veins. *Invest Radiol* . 2015 Jun ;50(6):397–400.
77. Anzai Y, Ishikawa M, Shaw DWW, Artru A, Yarnykh V, Maravilla KR. Paramagnetic Effect of Supplemental Oxygen on CSF Hyperintensity on Fluid-Attenuated Inversion Recovery MR Images. *Am J Neuroradiol*. 2004;25(2):274–9.
78. Karaarslan E, Ulus S, Kürtüncü M. Susceptibility-Weighted imaging in migraine with aura. *Am J Neuroradiol*. 2011;32(1):7–9.
79. Larrue V, von Kummer R R, Müller A, Bluhmki E. Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a secondary analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II). *Stroke* . 2001 Feb;32(2):438–41.
80. Caplan LR, Hennerici M. Impaired clearance of emboli (washout) is an important link between hypoperfusion, embolism, and ischemic stroke. *Arch Neurol* . 1998 Nov;55(11):1475–82.
81. Liebeskind DS. Venous hemodynamics may enhance collateral perfusion and the fibrinolytic milieu in paradoxical embolism. *Stroke*. 2009 Mar ;40(2):e30–1.

82. Hassler O. Deep cerebral venous system in man. A microangiographic study on its areas of drainage and its anastomoses with the superficial cerebral veins. *Neurology*. 1966 May;16(5):505–11.
83. Alexandrov A V, Hall CE, Labiche LA, Wojner AW, Grotta JC. Ischemic stunning of the brain: early recanalization without immediate clinical improvement in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2004 Feb ;35(2):449–52.
84. Kaya D, Dinçer a, Yildiz ME, Cizmeli MO, Erzen C. Acute ischemic infarction defined by a region of multiple hypointense vessels on gradient-echo T2* MR imaging at 3T. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30(6):1227–32.
85. Yamashita E, Kanasaki Y, Fujii S, Tanaka T, Hirata Y, Ogawa T. Comparison of increased venous contrast in ischemic stroke using phase-sensitive MR imaging with perfusion changes on flow-sensitive alternating inversion recovery at 3 Tesla. *Acta Radiol* . 2011 Oct;52(8):905–10.
86. Morita N, Harada M, Uno M, Matsubara S, Matsuda T, Nagahiro S, et al. Ischemic findings of T2*-weighted 3-tesla MRI in acute stroke patients. *Cerebrovasc Dis* . 2008 Jan ;26(4):367–75.
87. Doepp F, Schreiber SJ, von Münster T, Rademacher J, Klingebiel R, Valdueza JM. How does the blood leave the brain? A systematic ultrasound analysis of cerebral venous drainage patterns. *Neuroradiology* 2004;46(7):565–70.
88. Yasaka M, O’Keefe GJ, Chambers BR, Davis SM, Infeld B, O’Malley H, et al. Streptokinase in acute stroke: effect on reperfusion and recanalization. Australian Streptokinase Trial Study Group. *Neurology*.1998 Mar;50(3):626–32.
89. Janjua N, Alkawi A, Suri MFK, Qureshi AI. Impact of arterial reocclusion and distal fragmentation during thrombolysis among patients with acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008 Feb 1; 29(2):253–8.

90. Dalkara T, Arsava EM. Can restoring incomplete microcirculatory reperfusion improve stroke outcome after thrombolysis? *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012 Dec;32(12):2091–9.

91. María Hernández-Pérez, Josep Puig, Gerard Blasco, Natalia Pérez de la Ossa, Laura Dorado, Antoni Dávalos, Josep Munuera. Dynamic MR angiography provides arterial and venous hemodynamic information in acute ischemic stroke.. *Stroke*, in press.

10. Anexos

10.1. Clasificación TOAST

10.2. Escala NIHSS

10.3. Escala de Rankin modificada

10.4. Escala de ASPECTS

10.5. Anatomía radiológica del sistema venoso

10.1 Clasificación TOAST

Clasificación TOAST

Infarto aterotrombótico. Aterosclerosis de arteria grande.

Infarto generalmente de tamaño medio o grande, de topografía cortical o subcortical y localización carotídea o vertebrobasilar, en el que se cumple alguno de los dos criterios siguientes:

- A. Aterosclerosis con estenosis: estenosis mayor o igual al 50% del diámetro luminal u oclusión de la arteria extracraneal correspondiente o de la arteria intracraneal de gran calibre (cerebral media, cerebral posterior o tronco basilar), en ausencia de otra etiología.
- B. Aterosclerosis sin estenosis: presencia de placas o de estenosis inferior al 50% en la arteria cerebral media, cerebral posterior o basilar, en ausencia de otra etiología y en presencia de al menos dos de los siguientes factores de riesgo vascular cerebral: edad mayor de 50 años, hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo o hipercolesterolemia.

Infarto Cardioembólico

Infarto generalmente de tamaño medio o grande, de topografía habitualmente cortical, en el que se evidencia, en ausencia de otra etiología, alguna de las siguientes cardiopatías embolígenas: presencia de un trombo o un tumor intracardiaco, estenosis mitral reumática, prótesis aórtica o mitral, endocarditis, fibrilación auricular, enfermedad del nodo sinusal, aneurisma ventricular izquierdo o acinesia después de un infarto agudo de miocardio, infarto agudo de miocardio(menos de 3 meses), o presencia de hipocinesia cardíaca global o discinesia.

Enfermedad oclusiva de pequeño vaso arterial. Infarto lacunar.

Infarto de pequeño tamaño(menor de 1.5 cm de diámetro) en el territorio de una arteria perforante cerebral, que habitualmente ocasiona clínicamente un síndrome lacunar(hemiparesia motora pura, síndrome sensitivo puro, síndrome sensitivo-motriz, hemiparesia-ataxia y disartria-mano torpe)en un paciente con antecedente personal de hipertensión arterial u otros factores de riesgo cerebrovascular, en ausencia de otra etiología.

Infarto cerebral de causa inusual

Infarto de tamaño pequeño, mediano o grande, de localización cortical o subcortical, en territorio carotídeo o vertebrobasilar en un paciente en el que se ha descartado el origen aterotrombótico, cardioembólico o lacunar. Se suele producir por enfermedades sistémicas (conectivopatía, infección, neoplasia, síndrome mieloproliferativo, alteraciones metabólicas, de la coagulación...) o por otras enfermedades como: disección arterial, displasia fibromuscular, aneurisma sacular, malformación arteriovenosa, trombosis venosa cerebral, angiitis, migraña, etc.

Infarto cerebral de origen indeterminado.

Infarto de tamaño medio o grande, de localización cortical o subcortical, en territorio carotídeo o vertebrobasilar, en el que tras un exhaustivo estudio diagnóstico, han sido descartados los subtipos aterotrombótico, cardioembólico, lacunar y de causa inusual, o bien coexistía más de una posible etiología. Dentro de esta etiología indeterminada se podría plantear unas subdivisiones que aclararían mejor este apartado; estudio incompleto, más de una etiología y desconocida.

10.2. Escala NIHSS

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

1a. Nivel de conciencia	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
1b. Nivel de conciencia Preguntas verbales ¿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
1c. Nivel de conciencia. Ordenes motoras 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
2. Mirada conjugada (voluntariamente o reflejos óculocefálicos, no permitidos óculo-vestibulares) Si lesión de un nervio periférico: 1 punto.	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
3. Campos visuales (confrontación) Si ceguera bilateral de cualquier causa: 3 puntos. Si extinción visual: 1 punto	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
4. Paresia facial	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
5. Paresia de extremidades superiores (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 10°.	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. Extremidad amputada o inmovilizada.	4	4	4	4	4	4	4	4	4
6. Paresia de extremidades inferiores (EI) Se explora 1º la EI no patética. Debe levantar la pierna extendida y mantener a 30°. 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. Extremidad amputada o inmovilizada.	4	4	4	4	4	4	4	4	4
7. Ataxia de las extremidades. Dedo-nariz y talón-rodilla. Si déficit motor que impida medir dismetría: 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
8. Sensibilidad. 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
9. Lenguaje. 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
10. Disartria. 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
11. Extinción-Negligencia-Inatención. Si coma: 2 puntos.	Normal.	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Inatención/extinción en una modalidad Inatención/extinción en más de una modalidad.	1	1	1	1	1	1	1	1	1
TOTAL										

10.3. Escala mRS



<p>ESCALA RANKIN MODIFICADA: ENTREVISTA ESTRUCTURADA</p> <p>ID PACIENTE: __/__/__</p> <p>Nombre evaluador: _____</p> <p>Fecha evaluación: __/__/__</p> <p>Fase del estudio: <input type="checkbox"/>90 días <input type="checkbox"/>6 meses <input type="checkbox"/>1 año</p> <p>Información obtenida de: <input type="checkbox"/>Paciente <input type="checkbox"/>Familiar <input type="checkbox"/>Otro: _____</p>
--

5: PACIENTE ENCAMADO y/o CON ATENCIÓN CONSTANTE

Pregunta clave: ¿El paciente está encamado y/o requiere atención constante?	
<p>Responda Sí cuando: El paciente pasa la mayor parte del día en la cama (o sillón). El paciente está institucionalizado. <u>Cuando el paciente es trasladado a una silla de ruedas, es incapaz de desplazarse autónomamente con ella.</u> No puede permanecer solo en casa sin supervisión más de una hora. Si está solo, es incapaz de pedir ayuda telefónica o por teleasistencia.</p>	<input type="checkbox"/> Sí (mRS=5)
	<input type="checkbox"/> No

Si la respuesta es sí, quién se encarga del cuidado del paciente? _____

4: ASISTENCIA PARA CAMINAR

Pregunta clave: ¿Es esencial la asistencia de otra persona para caminar?	
<p>El paciente es incapaz de desplazarse autónomamente, lo que significa que siempre necesita a otra persona presente, para brindar ayuda física y/o supervisión.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Si el paciente necesita ayuda para trasladarse a una silla de ruedas, pero una vez en la misma, puede desplazarse autónomamente, responda SÍ. - Si el paciente puede trasladarse a la silla de ruedas sin ayuda o supervisión y desplazarse autónomamente con ella, responda NO. - Si el paciente requiere bastón o andador, pero no necesita a otra persona presente durante la deambulación, responda NO 	<input type="checkbox"/> Sí (mRS=4)
	<input type="checkbox"/> No

Si la respuesta es Sí, describa la ayuda que necesita para la deambulación: _____

3: ASISTENCIA PARA EL DESEMPEÑO DE TAREAS PERSONALES

Cuestión clave: Aunque fuera estrictamente necesario, el paciente NO podría vivir solo sin supervisión durante una semana.	
<p>Otras preguntas dirigidas para el mRS 3: ¿Es absolutamente necesaria asistencia verbal o física o supervisión de otra persona para...:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Preparar una <u>comida sencilla</u> (desayuno o entremés)? responda SÍ - Encargarse de su ropa, recoger la mesa y realizar otros <u>quehaceres domésticos básicos</u>? responda SÍ - <u>Encargarse de los gastos de la casa</u>? responda SÍ - Usar su <u>coche o el transporte público</u> (llamar a un taxi, coger un autobús)? responda SÍ - <u>Comprar un solo artículo</u> (p.ej el pan)?, responda SÍ 	<input type="checkbox"/> Sí (mRS=3)
	<input type="checkbox"/> No

Si alguna respuesta ha sido Sí, describa las actividades en las que el paciente requiere ayuda y quién se la brinda: -

2: TAREAS Y ACTIVIDADES DE RUTINA

1. Trabajo: El ictus ha reducido de forma sustancial la capacidad del paciente para trabajar/estudiar o ha tenido que dejar de hacerlo	<input type="checkbox"/> Sí (mRS=2)
	<input type="checkbox"/> No
2. Responsabilidades familiares: El ictus ha afectado de forma sustancial la capacidad del paciente para hacerse cargo de su familia	<input type="checkbox"/> Sí (mRS=2)
	<input type="checkbox"/> No
3. Actividades sociales y ocio: El ictus ha disminuido la frecuencia de las actividades de ocio dentro o fuera de casa a menos de la mitad (hobbies, deportes, salir al cine, salir a comer o a tomar un café, bricolaje, tejer, pintar...)	<input type="checkbox"/> Sí (mRS=2)
	<input type="checkbox"/> No

Si la respuesta ha sido Sí, describa el cambio producido desde el ictus _____

1: SÍNTOMAS COMO CONSECUENCIA DEL ICTUS

El paciente presenta algún síntoma/s a consecuencia del ictus aunque no interfiere en sus actividades previas (dificultad en leer/escribir/hablar, fallos menores de memoria, falta de concentración, enlentecimiento de movimientos o falta de coordinación, disfagia, alteración sensitiva etc)	<input type="checkbox"/> Sí (mRS=1)
	<input type="checkbox"/> No

Si la respuesta ha sido Sí, describa los síntomas y confirme que no existían previamente al ictus _____

La puntuación final corresponderá a la más alta en cualquiera de las preguntas en las que ha respondido Sí

mRS _____

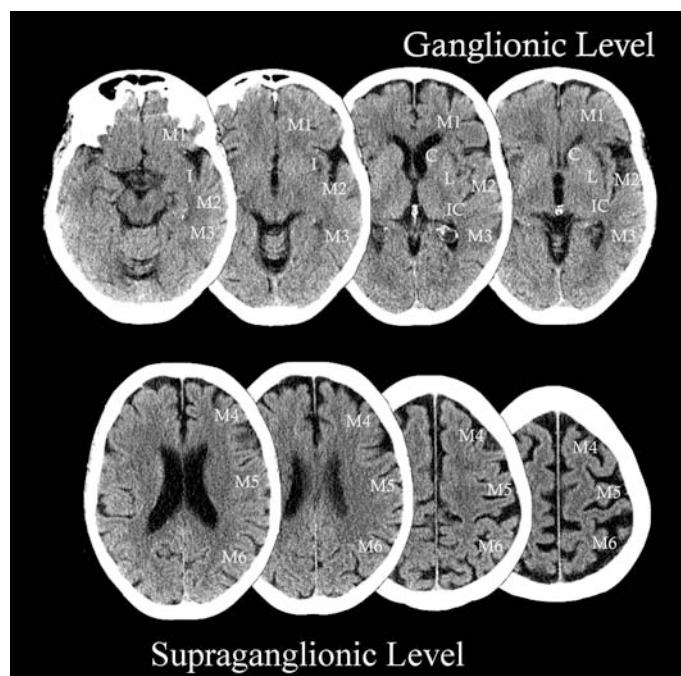
Firma Evaluador _____

Escala modificada de Rankin (mRS) usada en Hospital Germans Trias i Pujol en la evaluación del ensayo REVASCAT.

10.4. Escala de ASPECTS

Principios de interpretación:

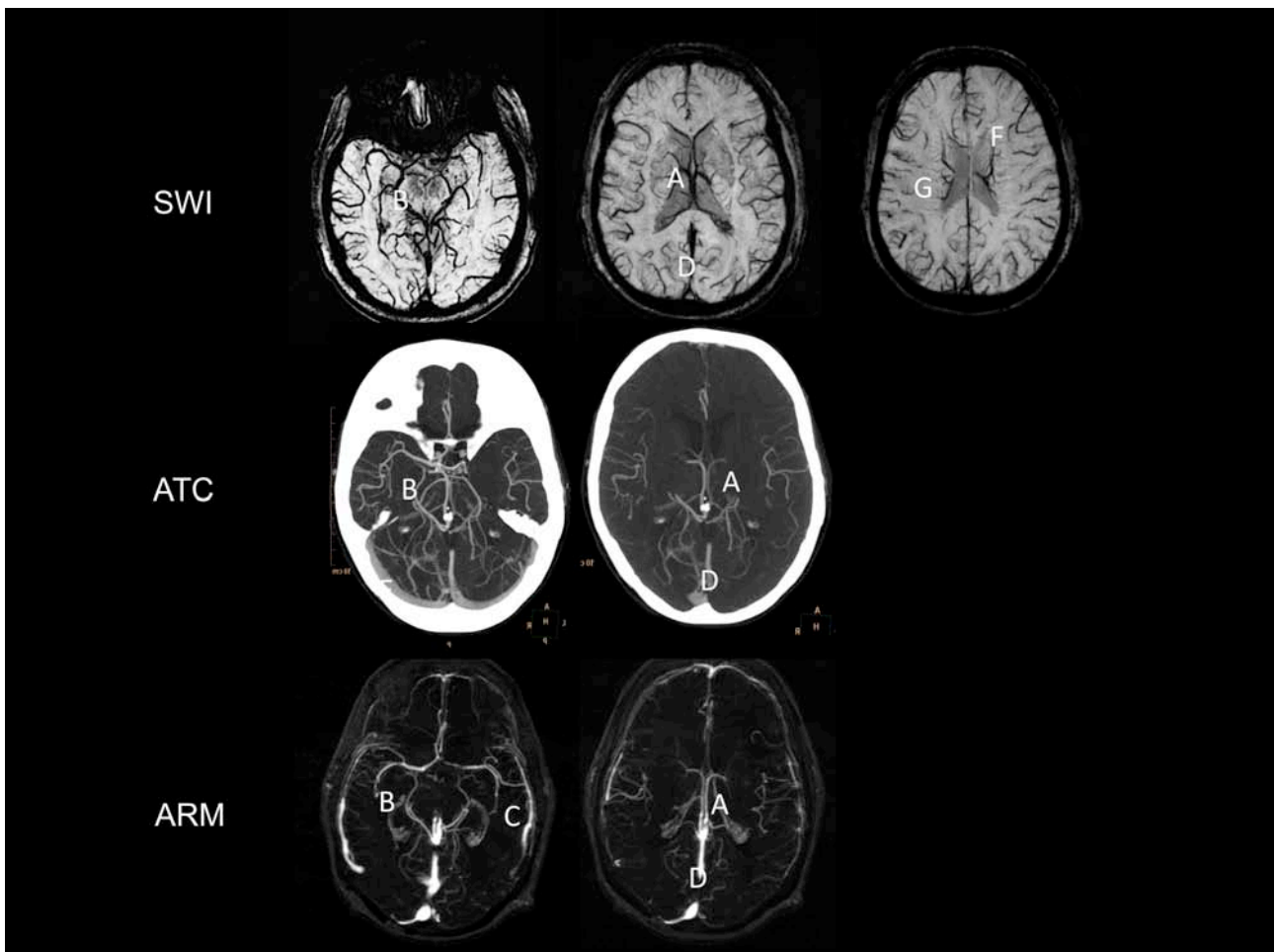
- **El análisis se realiza sobre dos cortes axiales de la TAC**
 - El primero a nivel del tálamo y ganglios de la base (plano A).
 - El segundo adyacente al borde superior de los ganglios de la base, sin que se visualicen los mismos.(plano B).
- **En los dos planos, el territorio de la arteria cerebral media se divide en 10 regiones, valorando cada una en 1 punto.**
 - M1 : región cortical anterior de la ACM
 - M2 : región cortical lateral al ribete insular.
 - M3 : región cortical posterior de la ACM
 - M4, M5, M6 : región cortical anterior, lateral y posterior de la ACM, aproximadamente 2 cm por encima de M1, M2, M3, respectivamente.(Plano B)
 - M7 : Núcleo lenticular
 - M8 : Núcleo caudado
 - M9 : cápsula interna
 - M10: ribete insular
- Se sustrae un punto por cada región donde se aprecia un cambios isquémico précoz (Hipoatenuación o efecto de masa local)
- Una puntuación del ASPECTS inferior o igual a 7 se asocia a una morbimortalidad elevada y mala recuperación funcional.
- Una puntuación ASPECTS de 10 significa que el TAC es normal.
- Una puntuación de 0 implica una afectación difusa de todo el territorio de la ACM
- El riesgo de hemorragia intracerebral siguiendo la terapia trombolítica es mayor si la puntuación es igual o menor de 7.



10.5. Anatomía radiológica del sistema venoso

Principales venas del SNC en las diferentes técnicas de imagen venográficas, tanto en TC (ATC) como RM (SWI y ARM).

- A. VCI: Vena cerebral interna
- B. VR: Vena de Rosenthal
- C. VS: Vena Silvana
- D. SR: Seno Recto
- E. ST: Seno Transverso
- F. VE: Vena endimaria
- G. VM: Venas medulares



Esquema de los principales senos venosos del SNC

- A. SSS: Seno sagital superior
- B. SSI: Seno sagital inferior
- C. SR: Seno recto
- D. ST: Seno transverso
- E. SS: Seno sigmoide
- F. SC: Seno cavernoso
- G. SPS: Seno petroso superior
- H. VT: Vena de Trolard
- I. VL: Vena de Labbé

