



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División De Estudios De Posgrado

**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGIA
MANUEL VELASCO SUAREZ**

Mecanismo de Infarto Cerebral en Pacientes con Disección Vertebral

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA

EN NEUROLOGIA

PRESENTA

María Alejandra González Patiño

TUTOR DE TESIS

Dr. Ángel Antonio Arauz Góngora

Ciudad de México, enero 2017





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

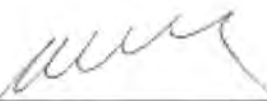
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



DR. PABLO LEON ORTIZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROLOGÍA
JOSÉ FERNANDO ZERMEÑO PÖHLS



DR. ÁNGEL ANTONIO ARAUZ GÓNGORA
TUTOR DE TESIS



INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROGÍA
MANUEL VELASCO SUÁREZ
DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN

Insurgentes Sur 3877
Col. La Fama, C.P. 14269
México, D.F., Tel. 56-06-14-07
www.innn.salud.gob.mx

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA PARA TITULACIÓN EN NEUROLOGÍA
No.: 02/17

DEPARTAMENTO QUE PROPONE: ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL

TITULO DEL PROTOCOLO:

Mecanismo de Infarto Cerebral en Pacientes con Disección Vertebral

INVESTIGADOR PRINCIPAL	SERVICIO	CARGO	FIRMA
Dra. María Alejandra González Patiño Tel 56 06 38 22 Extensión 3004 Cel. 5514858965 gpalejandra@hotmail.com	Neurología INNN	Residente Neurología	
TUTOR: Dr. Ángel Antonio Arauz Góngora Tel 56 06 38 22 Extensión 4466 antonio.arauz@prodigy.net.mx	Neurología INNN	Clínica de Enfermedad Vascular	

COAUTORES:

NOMBRE	SERVICIO	EXTENSION	E- MAIL	FIRMA
Dra. Fabiola Eunice Serrano Arias	Alumna de Doctorado en ciencias Médicas. UNAM	4466	eunice_13serrano@hotmail.com	

MECANISMO DE INFARTO CEREBRAL EN PACIENTES CON DISECCIÓN VERTEBRAL

RESUMEN DE LA INVESTIGACIÓN PROPUESTA:

Antecedentes: La disección arterial cérvico-cerebral representa el 25% de los accidentes cerebrovasculares isquémicos en pacientes jóvenes, y el 62% de ellos relacionados con la disección de la arteria vertebral (DAV). Los principales mecanismos de daño parenquimatoso son de tipo embolismo arteria-arteria y el accidente cerebrovascular hemodinámico. El objetivo de este estudio es catalogar el daño parenquimatoso según el mecanismo de accidente cerebrovascular y evaluar el resultado clínico.

Materiales y métodos 100 casos de DAV confirmados fueron reclutados entre octubre de 1998 y diciembre de 2016. Se recopiló características demográficas y clínicas. Los patrones anatómicos se clasificaron de acuerdo con la clasificación de Borgess y el mecanismo de accidente cerebrovascular según la clasificación de Kwon. El resultado clínico se evaluó al alta, 3, 18 meses y seguimiento final y se clasificó como bueno con mRs = 0-2. La recanalización se evaluó con angiografía. Se realizaron análisis univariados y regresión de Cox.

Resultados: Se reclutaron 58 hombres (mediana de edad de 38 años [IQR 35-47,2]), con un tiempo medio de seguimiento para toda la población de 46 meses (IQR 15-84 meses). Los principales factores de riesgo asociados fueron la ingesta de alcohol (43%), la obesidad (20%) y la hipertensión (16%). Las principales características clínicas fueron dolor de cabeza (80%) y síndrome de Wallemborg (59%). Cincuenta y dos casos se clasificaron como embolismo arteria-arteria, y el subtipo Borges Ib fue el más frecuente (52%). La recanalización se logró en el 51% de los casos, con un tiempo promedio de 9,5 meses (IQR 3-3,5 meses). Un buen pronóstico clínico para la recanalización en el seguimiento final fue significativo (47% de casos, HR 4.2 [IC 95% 2.4-7.2; p <0.001])

Conclusiones: El embolismo arteria-arteria es el mecanismo más frecuente de lesión parenquimatoso en el accidente cerebrovascular asociado a VAD. La recanalización se asocia con un buen resultado clínico.

Background: Cervical artery dissection accounts for 25% of ischemic strokes in young patients, with 62% of them related to vertebral artery dissection. Main parenchymal damage mechanisms are artery-artery embolism and hemodynamic stroke. The objective of this study is to assess parenchymal damage according to stroke mechanism, and evaluate clinical outcome.

Materials and methods 100 confirmed VAD cases were recruited from October 1998 to December 2016. Demographic and clinical characteristics were collected. Anatomical patterns were categorized according to Borgess classification, and stroke mechanism according to Kwon classification. Clinical outcome was evaluated at discharge, 3, 18 months and final follow-up and classified as good with mRs= 0-2. Recanalization was evaluated with angiography. Univariate and Cox proportional analysis were performed.

Results: 58 men (median age 38 years [IQR 35-47.2]) were recruited, with a median follow-up time for the entire population of 46 months (IQR 15-84 months). Main risk factors associated were alcohol intake (43%), obesity (20%) and hypertension (16%). Headache (80%) and Wallemborg syndrome (59%) were the main clinical characteristics. Fifty-two cases were classified as artery-artery embolism, and Borges Ib was the most frequent subtype (52%). Recanalization was achieved in 51% of cases, with a median time of 9.5 months (IQR 3-3.5 months). Good clinical outcome for recanalization at the final follow up was significant (47% cases, HR 4.2 [CI 95% 2.4-7.2; p<0.001])

Conclusions: Artery-artery embolism accounts for the most frequent mechanism of parenchymal lesion in VAD related stroke. Recanalization is associated with good clinical outcome.

MECANISMO DE INFARTO CEREBRAL EN PACIENTES CON DISECCIÓN VERTEBRAL

1. Antecedentes.

Introducción.

Los infartos cerebrales (IC) en pacientes menores de 45 años representan un problema de salud pública que debe de llamar la atención del personal de médico implicado en ello. En México la disección arterial cervico-cerebral (DACC) explica el 25% de estos eventos² y se documentó que la disección de la circulación del territorio vertebrobasilar en especial de la arteria vertebral (DAV) en población mexicana abarca más de la mitad² de los eventos constituyendo la primera causa de IC en jóvenes^{3 4 5}.

La DACC se produce posterior a un desgarro de la pared del vaso carotideo o vertebral generando un hematoma intramural que causa estrechamiento de la luz o la dilatación aneurismática del vaso⁶. Aunque hay algunos casos asociados con trauma y/o enfermedades del tejido conectivo, la mayoría de los sujetos que la sufren son menores de 45 años, sanos y sin factores de riesgo vascular, sugiriendo algún genético aún no estudiado. Actualmente los métodos diagnósticos ha contribuido a que ésta patología sea diagnosticada con mayor frecuencia.

Los infartos de la circulación anterior y posterior difieren en varios aspectos en especial en su mecanismo; hoy en día los mecanismos propuestos para los IC por disección vertebral sugieren como origen 1) el embolismo de un trombo local o 2) una estenosis de la luz con una consiguiente falla hemodinámica⁷; esto cobra importancia ya que según el tipo de mecanismo se debe de otorgar al paciente opciones terapéuticas; para aquellos en los cuales el origen se determine como embolismo arteria-arteria se recomienda el uso de anticoagulantes (Heparina o Enoxaparina) y para aquellos que suponen un origen hemodinámico es apropiado iniciar antiagregantes plaquetarios; ya que el uso de anticoagulantes en estos casos puede llevar al aumento del hematoma intramural⁸.

El propósito de este estudio es catalogar pacientes mexicanos con diagnóstico de disección vertebral y según los patrones de infarto cerebral encontrados por imagen (Angio-Tomografía, Angio-Resonancia) clasificar el mecanismo de isquemia cerebral para así dictar una conducta apropiada en el tratamiento agudo y en prevención secundaria para cada mecanismo.

Aspectos Epidemiológicos.

La incidencia de DACC se estima en 2.6-3 por 100 000 habitantes al año⁵ y la incidencia anual de DAV se reporta en 1-1.5 individuos por cada 100 000⁹. En México no existen muchos estudios poblacionales, pero los que se han realizado coinciden que la prevalencia es mayor para la disección vertebral hasta con un 62%² comparada con series estadounidenses en las cuales la disección carotídea inclusive es el doble que la vertebral¹⁰. En series poblacionales orientales se guarda la proporción donde la frecuencia de DAV es francamente dominante sobre la carotídea también⁵.

Este tipo de patología ya sea traumática o espontánea suele presentarse en pacientes menores de 50 años, en la casuística de población mexicana la media de edad es de 37.5 años en orientales la media se reporta en 45.8 años.

La presencia de un IC en estos pacientes anunciaba la presencia de una disección en un 13%³. La recurrencia de eventos isquémicos se presentan en las primeras dos semanas después del diagnóstico. Otras series señalan recurrencias anuales de 1.4-

10.4%³ probablemente por las diferencias metodológicas. Se propone también una recurrencia bimodal algunas recurren en el primer mes (recurrencia temprana en 2%), pero la mayoría recurren en el primer año posterior a la disección (recurrencia tardía 1% pos año) con una recanalización completa de la circulación posterior en 64% de los pacientes a los 6 meses⁴. Esto cobra importancia ya que es necesario iniciar el tratamiento correcto lo antes posible después de realizar el diagnóstico y no dejarlo al criterio del clínico como hasta ahora se ha manejado. Conociendo el mecanismo se debe de otorgar el tratamiento pertinente.

Fisiopatología.

En algunos pacientes existe el antecedente de trauma cervical y causan dolor en el cuello hasta en el 46% de los casos, esto es porque la arteria vertebral es mas móvil y mas vulnerable a un daño mecánico por su relación con las vértebras C1 y C2 y la forma en que sale del agujero transverso y entra en la cavidad craneal. Se reporta que las mujeres presentan 2.5 veces mas DAV extracraneales que los hombres y viceversa para las lesiones intracraneales¹¹. Otros síntomas importantes pueden ser mareo, vértigo, náusea, vómito, sensación de adormecimiento facial ipsilateral a la disección, disartria y ataxia, que se reporta en el 50% de los casos, los síntomas dependerán del territorio afectado y la extensión del mismo¹².

Las manifestación como infarto cerebral se encuentra en el 67% a 85% de los casos; pero las disecciones vertebrales intracraneales también pueden presentarse como hemorragias subaracnoideas (HSA), hasta en un 33%^{9 13}, provocando también déficits neurológicos importantes y la presencia de esta clínica moderará la conducta terapéutica significativamente.

Los síndromes vasculares del tallo cerebral que pueden presentarse, incluyen: síndrome bulbar lateral, síndrome bulbar medial, así como síndromes pontinos y mesencefálicos, de la arteria cerebral posterior o incluso síndromes medulares¹⁴.

Diagnóstico.

La angiografía convencional ha sido el estándar de oro en el diagnóstico de las DACC, mediante la cual se puede mostrar el lumen arterial y caracterizar las disecciones arteriales carotídeas y vertebrales. La disección arterial se puede mostrar como una estenosis cónica alargada, imagen en doble lumen, oclusión o aneurisma disecante. La forma más común es la estenosis con el 48%, seguida del patrón oclusivo en 35% y la aneurismática en el 17%¹⁰.

La imagen por resonancia magnética es otra opción diagnóstica en la que puede observarse un alargamiento arterial con un borde de señal hiperintensa, en forma de media luna, alrededor del lumen arterial, este es el signo más típico y específico de disección. Otros hallazgos son un colgajo luminal, falso lumen, estenosis acintada y aneurisma disecante. Una oclusión arterial carotídea o vertebral sin evidencia de hematoma mural no puede ser diagnosticada como disección a menos que ésta recanalice completamente, y subsecuentemente revele un aneurisma disecante o una estenosis en flama por lo que un seguimiento por imagen es esencial^{15 16 17 18}.

Para las DACC se realizó la Clasificación de Borgess^{19 20} en 2013; la cual se basa en si existe integridad o ruptura de la íntima en el vaso disecado y su impacto en el flujo sanguíneo. Se consideró que el desgarro de la íntima estaba presente si el estudio de imagen demostraba contraste que se agrupaba fuera del lumen vascular (aneurisma de pared lateral), un lumen falso con colgajo de íntima o si había una dilatación fusiforme del

vaso. El impacto en el flujo cerebral se evaluó por la persistencia (sí o no) del flujo sanguíneo que llega a la circulación intracraneal.

- Tipo I: disecciones arteriales con integridad de la íntima
 - Tipo IA: existen varios sitios de estenosis en el vaso debido al trombo intramural, pero el flujo anterógrado persiste.
 - Tipo IB: la disección presenta una oclusión total del lumen debido al trombo intramural, con pérdida completa del flujo anterógrado.
- Tipo II: disecciones arteriales con ruptura de la íntima.
 - Tipo IIA: Las disecciones tienen una pequeña disrupción focal de la íntima con desarrollo de un aneurisma de paredes laterales (la túnica adventicia está intacta por lo que el término pseudoaurisma es inexacto) de tamaño variable y estancamiento del flujo dentro del aneurisma.
 - Tipo IIB tienen una gran disrupción de la íntima, ya sea con lumen falso (se puede ver “el flap intimal” y la falsa luz puede volver a conectarse con la luz original) o dilatación aneurismática del vaso afectado.

Con esta clasificación de Borgess catalogaron a la mayoría de las disecciones vertebrales en población estadounidense como Tipo I (79%) conociendo esto se concluyó que los de este grupo presentaban una adecuada tasa de recanalización, siendo mayor para los Tipo IA (80%) comparada con los tipo IB (60%)¹⁹. Este estudio se realizó con fines de pronóstico de recanalización y como ayuda para orientar el mejor tratamiento en pacientes con DACC.

Para poder determinar el probable mecanismo del evento isquémico es necesario observar los patrones de infarto observados en los estudios de neuroimagen; tal como lo determinó Lucas C. para la circulación anterior, encontrando que los infartos por disección carotídea eran de origen embólico y no hemodinámico⁸.

Según Kwon, et. al.²¹ y Kim, et. al.²² los patrones por neuroimagen de los infartos por DACC pueden ser catalogados como:

- Embolismo arteria-arteria: La secuencia de difusión demuestra infartos distales al vaso con estenosis, no correspondientes a su territorio o a su lateralidad. Usualmente son múltiples, dispersos, asociados con déficits neurológicos por hipoperfusión.
- Oclusión de rama local: el infarto se localiza en área adyacente al vaso disecado. presumiblemente porque el orificio de uno o más de los pequeños perforantes que irrigan la región es ocluido por formación de trombos locales. Dando origen a infartos hemodinámicos.
- Oclusión trombótica in situ: el infarto es causado por una oclusión de la arteria relativamente grande o una estenosis severa resultante de la formación del trombo adyacente al vaso diseccionado. Por lo general, las lesiones son confluentes y grandes, pero algunas porciones pueden ser preservadas debido al desarrollo de vasos colaterales
- Insuficiencia hemodinámica: Los infartos identificados por difusión en RMN se localizan en zonas limítrofes o “border zones”, generalmente de forma lineal y se asocian con déficit de perfusión distal al vaso severamente estenosado u ocluido. Los síntomas están estrechamente asociados con una historia clínica de afecciones hemodinámicamente perturbadoras, tales como sangrado reciente, anemia grave, deshidratación o agotamiento.

Como los infartos catalogados como en zonas limítrofes que correspondan a la circulación posterior aún están en discusión, ésta última clasificación no se tomó en cuenta en las disecciones que correspondieran a las arterias vertebrales. Según esta

clasificación de mecanismos de IC por DAV el mecanismo mas común para las DAV extracraneales fue embolismo arteria-arteria en un 96.8% y 73% las disecciones intracraneales fueron a causa de oclusión de rama local.

Tratamiento.

Aún no existen estudios aleatorizados en la literatura donde se comparen el uso de antiagregantes plaquetarios contra el uso de anticoagulantes en pacientes con DAV. La mayoría de las elecciones entre estos tratamientos se realiza de manera empírica⁵.

En estudios recientes se sugiere que en la fase aguda, ante una disección arterial vertebral que no presenta datos de HSA, si el paciente se presenta en tiempo de ventana neurológica para trombolisis, sin contraindicación según la nueva guía del 2016²³, se debe de realizar trombolisis tanto intravenosa como intraarterial si así lo ameritan¹⁸.

Las disyuntivas se encuentran al saber que en casos de IC por disección vertebral donde pueda existir un trombo intramural, el cual pueda expandirse y agravar la obstrucción de flujo, provocando un empeoramiento clínico del paciente. En este punto existen pocos estudios aleatorizados, pero en los que se encuentran disponibles en las bases de datos no se ha encontrado diferencia significativa en la puntuación de la escala de Rankin modificada (mRs) final de los pacientes a los 3 meses comparando el uso de trombolítico o terapia expectante en estos pacientes a pesar de la gravedad del infarto²⁴.

Para aquellos pacientes que no cumplan criterios de trombolisis, en 2007 se realizó un estudio aleatorizado controlado, multicéntrico Cervical Artery Dissection in Stroke Study (CADISS) en el cual se comparó el tratamiento antiplaquetario contra el anticoagulante en la fase aguda desde el inicio de los síntomas (<7 días), a resaltar que sólo se evaluaron las DACC extracraneales. Al ser los datos publicados en 2015²⁵ no se encontró diferencia significativa entre una terapia y otra en prevención de un segundo evento o mortalidad. Pero en esta cohorte se excluyeron casos de disección intracraneal, evolución >7 días, embarazadas, aquellos con antecedente de uso de algún antiagregante plaquetario y aquellos con contraindicación para el uso de antiagregantes o anticoagulantes. Estas limitantes del estudio nos dejan interrogantes en el manejo de aquellos pacientes que cumplen estos criterios de exclusión⁴; dejando la puerta abierta a otros métodos de clasificación para identificar de los mecanismos de isquemia en estos pacientes y guiar al experto en el correcto manejo, tanto de la fase aguda como preventiva.

En cuanto al tratamiento quirúrgico o endovascular nos encontramos ante un panorama incierto²⁶; las guías proponen que este manejo se debe de ofrecer a aquellos pacientes que presenten recurrencia a pesar de un adecuado manejo con antiagregantes o anticoagulantes, también a aquellos con contraindicación a los medicamentos antes mencionados y aquellos en los cuales la perfusión cerebral se encuentre comprometida¹⁰.

En conclusión la mayoría de las disecciones recanalizarán a los 6 meses; pero es necesario instaurar el medicamento correcto en el momento indicado para evitar todas las complicaciones tromboembólicas y hemodinámicas que puede presentar un paciente con disección vertebral.

Pronóstico.

En un estudio que realizado en el Instituto Nacional de Neurología en 2012 que incluyó 215 pacientes con DACC, incluyendo 133 con disección vertebral y 82 con disección carotídea concluyó que los pacientes con DAV tuvieron un mejor pronóstico funcional (mRs≤1) en el 45.5% en comparación con los que presentaron disección carotídea con un

(mRs \leq 1) en el 17.1%. Mientras que el 56.1% del grupo carotideo presento un mal pronóstico vs 20.9% de los sujetos con DV, p=0.0001².

El pronóstico a corto y largo plazo depende de la severidad del infarto cerebral y el riesgo de recurrencia. La mayoría de los pacientes recanalizarán en promedio a los 3 a 12 meses, con una recanalización completa de la circulación posterior en 64% de los pacientes a los 6 meses⁴.

El estudio CADIPS que evaluó 928 pacientes con disección arterial cérvico-cerebral, reportó que a los tres meses de seguimiento el 74.7% de los pacientes con disección arterial carotídea presentó un pronóstico favorable (IRm \leq 2) vs el 92.5% de la disección vertebral. Sólo el 2.1% presentó recurrencia²⁷.

2. Planteamiento del Problema

Los infartos cerebrales constituyen la segunda causa global de muerte según la OMS y la tercera causa de incapacidad. Es la quinta causa de muerte en hombres y la tercera en mujeres²⁸. En los últimos cuarenta años la incidencia de eventos vasculares se ha duplicado en países en vías de desarrollo como el nuestro, en países desarrollados la incidencia es de 42%²⁹.

Según el Global Burden of Disease 2013 Study la incidencia de accidente cerebrovascular isquémico fue 132,8 por 100.000 habitantes/años en varones contra 98.9 por cada 100.000 habitantes/años en mujeres³⁰. Así mismo las personas afectadas por IC y/o mortalidad ha aumentado dramáticamente probablemente por el crecimiento poblacional y el envejecimiento de la misma.

Hablando de IC mundialmente en 2013 existían 25.7 millones de sobrevivientes (71% de tipo isquémico); pero lo mas preocupante de este tema es que afecta a individuos en edad productiva (menores de 50 años). Traducido en serias consecuencias en la vida laboral, social, educación y planificación familiar, teniendo implicaciones socioeconómicas lo que constituye un problema de salud pública. De no existir intervenciones de prevención adecuadas, se calcula que para el año 2030, su incidencia se incrementará hasta 44%³¹.

La DACC es la principal causas de IC en este grupo de edad y en nuestra serie hospitalaria corresponde hasta el 30% de los casos³². La prevalencia es mayor para la disección vertebral hasta con un 62%² en población mexicana con un promedio de edad de 37.5 años. La recurrencia anual es de 1.4-10.4% probablemente por las diferencias metodológicas de los estudios realizados; con una recanalización completa de la circulación posterior en 64% de los pacientes a los 6 meses⁴.

Esto cobra importancia ya que es necesario iniciar el tratamiento correcto lo antes posible después de realizar el diagnóstico y no dejarlo al criterio del clínico como hasta ahora se ha manejado. Conociendo el mecanismo se debe de otorgar el tratamiento pertinente.

Hasta el momento no existen estudios que analicen el probable mecanismo de la isquemia cerebral en pacientes con DAV y lograr con ello catalogar si el origen es embólico o hemodinámico para así dirigir la terapéutica hacia anticoagulantes o antiplaquetarios respectivamente.

3. Preguntas de Investigación.

¿Es posible conocer el mecanismo de infarto cerebral, ya sea hemodinámico o embólico, en pacientes con disección arterial vertebral mediante patrones específicos de neuroimagen?

4. Hipótesis.

HIPÓTESIS DE TRABAJO: “ El mecanismo de isquemia en pacientes con DAV serán de predominio embólico según los patrones de imagen analizados en pacientes con DAV en el INNN”

HIPÓTESIS ALTERNA: “Los pacientes con diagnóstico de DAV del INNN presentan un mecanismo de isquemia cerebral de tipo embólico hasta en un 70%”

HIPÓTESIS NULA: “Los pacientes con diagnóstico de DAV del INNN presentan un mecanismo de isquemia cerebral de tipo hemodinámico hasta en un 70%”

5. Objetivo.

- **Objetivo General (Principal):**
Establecer mediante patrones observados en estudios de neuroimagen el mecanismo de isquemia en pacientes con DAV, para así orientar al médico neurólogo que ante mecanismos de isquemia cerebral de tipo embólicos se otorgue anticoagulación y con mecanismos hemodinámicos se otorguen antiagregantes plaquetarios.
- **Objetivos secundarios:**
Describir los datos demográficos de nuestra población (edad, género, síntomas clínicos al momento de admisión, lateralidad de las disecciones vertebrales (derecha o izquierda), sitio afectado (extracraneal, intracraneal), tipo de disección (oclusión, estenosis, y dilatación aneurismática y segmento disecado (vertebral V1 a V4).
Promover la aplicación de la escala de Borgess y Kwon en circulación posterior.

6. Justificación.

Con este estudio se generará nuevo conocimiento sobre los posibles mecanismos de isquemia cerebral en pacientes con disección vertebral para contribuir a una mejor comprensión de su fisiopatología y orientar al médico en el tratamiento tanto de inicio como de seguimiento en este tipo de patología.

Existen pocos estudios en los que se analicen los mecanismos de isquemia en pacientes con infartos de circulación anterior debidos a disección carotídea y ninguno en circulación posterior exclusivamente.

Este estudio será el primero de este tipo, realizado en nuestro país en el que se relacionen patrones de isquemia cerebral en pacientes con disección vertebral y su posible mecanismo para orientar al clínico y otorgar al paciente el tratamiento correcto en el momento adecuado.

7. Metodología.

Se realizó un estudio en el cual se revisaron retrospectivamente los registros de todos los casos confirmados de IC secundario a disección DAV, recopilándose 100 casos desde *octubre de 1998 hasta Diciembre del 2016* por la clínica de enfermedad vascular cerebral

del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Manuel Velasco Suarez de la Ciudad de México.

Se incluyeron:

1. Aquellos pacientes con diagnóstico confirmado de infarto cerebral por TAC de cráneo o IRM de encéfalo.
2. Infarto cerebral secundario a DAV, diagnosticado por angioRMN, angioTAC, o angiografía por sustracción digital. Los casos confirmados de DAV se catalogaron según la modificación de los criterios previos²⁶:
 - a. Imagen de doble lumen
 - b. Imagen de dilatación aneurismática (pseudoaneurisma) en un sitio que no corresponda a una bifurcación
 - c. Presencia de un hematoma intramural
 - d. Estrechamiento de la luz del vaso, con signo de la cuerda o en collar de perlas y/o disminución gradual de la luz del vaso con terminación en oclusión (signo de la flama o terminación en punta de lápiz) que no corresponda a un sitio de aterosclerosis²⁶.
3. Que las imágenes sean claras y se encuentran disponibles en el PACs de la Institución o impresas en expediente clínico.

Se recopilaron prospectivamente datos demográficos (edad, género, síntomas clínicos al momento de admisión) y las disecciones serán categorizadas de acuerdo a su lateralidad (derecha o izquierda), al sitio afectado (intracraneal [V1-V3] y extracraneal [V4]; cuando el sitio afectado fuera tanto extra como intracraneal se clasificó como extracraneal ya que el sitio de disección generalmente sucede a nivel proximal y segundo porque el hematoma intramural se extenderá según el flujo sanguíneo); tipo de disección (oclusión, estenosis, y dilatación aneurismática y segmento disecado (vertebral V1 a V4). Así mismo se valoró el seguimiento de cada paciente al egreso, 3, 6 y 18 meses después del diagnóstico de DAV y se catalogó según la escala modificada de Rankin (mRs). Para nuestro análisis un buen pronóstico se catalogó con un mRs 0-2.

Posteriormente estos datos prospectivamente se catalogaron según la Clasificación de Borgess (Tipo IA, IB, IIA, IIB). Se incluyeron sólo aquellos pacientes con A-RMN, A-TC y/o angiografía por sustracción digital que involucre el vaso afectado. Para fines de nuestro estudio nos apoyaremos en la Clasificación de Borges y catalogaremos a los pacientes con DAV Tipo I como mecanismo hemodinámico y Tipo II como embólico. Por último se analizaron las imágenes por RMN (en especial la secuencia de difusión), AngioTAC, angiografía y datos clínicos para catalogar a los pacientes con disección de circulación posterior según Kwon, et. al. en^{21 22}:

- Embolismo arteria-arteria: La secuencia de difusión demuestra infartos distales al vaso con estenosis, no correspondientes a su territorio o a su lateralidad. Usualmente son múltiples, dispersos, asociados con déficits neurológicos por hipoperfusión.
- Oclusión de rama local: el infarto se localiza en área adyacente al vaso disecado. presumiblemente porque el orificio de uno o más de los pequeños perforantes que irrigan la región es ocluido por formación de trombos locales. Dando origen a infartos hemodinámicos.

Criterios de Exclusión.

1. DACC causada por un procedimiento endovascular (angiografía, angioplastia, etc.)
2. Que no se encuentren imágenes completas o sean no concluyentes para realizar ambas clasificaciones antes propuestas.

Definición Operacional de Variables.

Variable Dependiente

1. Mecanismo de isquemia cerebral por disección arterial vertebral
 - a. Clasificación de Borgess Tipo I como mecanismo hemodinámico y Tipo II como embólico
 - b. Según Kwon: Embolismo arteria-arteria y Oclusión de rama local

Variables Independientes.

1. Edad, género, síntomas clínicos al momento de admisión
2. Lateralidad (derecha o izquierda)
3. Sitio afectado (intracraneal [V1-V3] y extracraneal [V4])
4. Tipo de disección (oclusión, estenosis, y dilatación aneurismática y segmento disecado (vertebral V1 a V4).

Variable	Definición Operacional	Definición conceptual	Instrumento de Medición	Tipo	Codificación, unidades de medición.
Disección arterial vertebral	<p>Infarto cerebral secundario a DAV, diagnosticado por angiorrresonancia, angiogramografía, o angiografía por sustracción digital. Los casos confirmados de DAV se catalogaron según la modificación de los criterios previos²⁶:</p> <ol style="list-style-type: none"> e. Imagen de doble lumen f. Imagen de dilatación aneurismática (pseudoaneurisma) en un sitio que no corresponda a una bifurcación g. Presencia de un hematoma intramural h. Estrechamiento de la luz del vaso, con signo de la cuerda o en collar de perlas y/o disminución gradual de la luz del vaso con terminación en oclusión (signo de la flama o terminación en punta de lápiz) que no corresponda a un sitio de aterosclerosis. 	Es el desgarre espontáneo de la pared de la arteria vertebral, lo que conduce a la oclusión, estenosis, y dilatación aneurismática	<ol style="list-style-type: none"> 1. Angiografía. 2. Angiorresonancia magnética. 3. Angiotomografía 	Nominal. Dicotómica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Con disección arterial. 2. Sin disección arterial.
Tipos de disecciones según la clasificación de Borgess	Disecciones arteriales con integridad de la íntima o disecciones arteriales con ruptura de la íntima.	<p>Tipo I: disecciones arteriales con integridad de la íntima</p> <p>Tipo IA: existen varios sitios de estenosis en el vaso debido al trombo intramural, pero el flujo anterógrado persiste.</p> <p>Tipo IB: la disección presenta una oclusión total</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Angiografía. • Angiorresonancia magnética. • Angiotomografía 	Cualitativa Ordinal	<p>Tipo IA, IB, IIA y IIB según la clasificación de Borgess</p> <p>Tipo I como mecanismo hemodinámico y Tipo II como</p>

		<p>del lumen debido al trombo intramural, con pérdida completa del flujo anterógrado.</p> <p>Tipo II: disecciones arteriales con ruptura de la íntima.</p> <p>Tipo IIA: Las disecciones tienen una pequeña disrupción focal de la íntima con desarrollo de un aneurisma de paredes laterales (la túnica adventicia está intacta por lo que el término pseudoaurisma es inexacto) de tamaño variable y estancamiento del flujo dentro del aneurisma.</p> <p>Tipo IIB tienen una gran disrupción de la íntima, ya sea con lumen falso (se puede ver "el flap íntimal" y la falsa luz puede volver a conectarse con la luz original) o dilatación aneurismática del vaso afectado.</p>			embólico
Tipo de mecanismo de isquemia según Kwon	imágenes por RMN (en especial la secuencia de difusión), AngioTAC, angiografía y datos clínicos para catalogar a los pacientes con disección de circulación posterior	<p>Oclusión de rama local: el infarto se localiza en área adyacente al vaso disecado. presumiblemente porque el orificio de uno o más de los pequeños perforantes que irrigan la región es ocluido por formación de trombos locales. Dando origen a infartos hemodinámicos.</p> <p>Embolismo arteria-arteria: La secuencia de difusión demuestra infartos distales al vaso con estenosis, no correspondientes a su territorio o a su lateralidad. Usualmente son múltiples, dispersos, asociados con déficits neurológicos por hipoperfusión.</p>	Angiografía. Angiorresonancia magnética en especial Angiotomografía	Cualitativa Ordinal	<p>1.Hemodinámico u Oclusión de rama local.</p> <p>2.Embolismo arteria-arteria</p>
Edad.	Años transcurridos desde el nacimiento hasta el momento de la disección arterial cervico-cerebral.	Número de años del sujeto.	Historia Clínica	Continua.	Años.
Género.	Género del paciente de acuerdo a su historia clínica.	Características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres	Historia Clínica	Nominal. Dicotómica.	<p>1. Hombre</p> <p>2. Mujer.</p>
Lateralidad	Sitio encontrado por imagen de disección vertebral	Sitio de afección de la disección vertebral que pueda ser visible por cualquier estudio de imagen	Historia Clínica y neuroimagen	Nominal. Dicotómica	<p>1.Derecha</p> <p>2. Izquierda</p>
Sitio afectado	Disección extracraneal en DAV serán catalogadas aquellas que se originen desde el segmento extradural (V1, V2 y V3) La disección intracraneal en DAV serán aquellas que se	Disección extracraneal porciones correspondientes a V1, V2 y V3 de la arteria vertebral Disección intracraneal porción correspondiente a	Hallazgos por neuroimagen • Angiografía. • Angiorresonancia magnética. Angiotomografía	Nominal. Dicotómica	<p>1.Extra-craneal</p> <p>2.Intracraneal</p>

	origen a partir del segmento intradural (V4)	V4 de la arteria vertebral			
Tipo de disección vertebral:	<p>1. Oclusión: Ausencia de flujo sanguíneo.</p> <p>2. Estenosis: Se define como una reducción del calibre del vaso con estrechamiento segmentario del mismo.</p> <p>3. Se define como la dilatación segmentaria de la arteria visible con la inyección del contraste en la luz arterial en la secuencia angiográfica.</p> <p>4. Imagen de doble lumen: Solución de continuidad, con fractura y separación de la íntima (imagen lineal añadida a la luz arterial) y formación de una falsa luz arterial.</p> <p>5. Estrechamiento de la luz del vaso, con signo de la cuerda: Consiste en la disminución progresiva e irregular de la luz de la arteria disecada.</p> <p>6. Signo de la flama o terminación en punta de lápiz: Disminución gradual de la luz del vaso con terminación en oclusión.</p>		Hallazgos por neuroimagen <ul style="list-style-type: none"> • Angiografía. • Angiorresonancia magnética. Angiotomografía	Cualitativa Ordinal	<p>1. oclusión</p> <p>2. estenosis</p> <p>3. dilatación aneurismática</p> <p>4. Imagen de doble lumen</p> <p>5. Estrechamiento de la luz del vaso, con signo de la cuerda.</p> <p>6. Signo de la flama o terminación en punta de lápiz</p>

8. Análisis Estadístico.

Se compararon los datos demográficos, las características de los infartos por neuroimagen y la escala de Modificado (mRs) de los pacientes con disección vertebral utilizando la chi-cuadrada y la prueba exacta de Fisher para las variables categóricas; la prueba t de Student para las variables continuas. Las correlaciones bivariadas o multivariadas se analizaron con la prueba de Pearson (paramétricas) y Spearman (no paramétricas). Se realizaron análisis univariado y regresión de Cox. El umbral de significación se estableció en $p < 0,05$. Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando SPSS versión 21.0 software (SPSS, Chicago, IL)

9. Consideraciones Éticas.

Este estudio fue sometido al comité de Investigación y al comité de Bioética de la Institución, otorgándole el número 02/17. No será necesario que los casos firmen consentimiento informado, ya que no se realizará ninguna intervención.

10. Consideraciones financieras.

- Aporte Financiero: no se requerirá ninguna intervención financiera.
- Recursos con los que se cuenta: Expedientes clínicos del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Programa de visualización de imágenes PACs y Programa SPSS versión 21.0 software (SPSS, Chicago, IL).
- Recursos a solicitar: ninguno
- Análisis de costo por paciente: ninguno

11. Resultados.

En un periodo de 18 años se registraron 100 casos de disección vertebral; 58 hombres y 42 mujeres con una media de edad de 38 años (IQR 35-47.2). Los antecedentes comunes entre los pacientes fueron hipertensión arterial (16%), diabetes mellitus (4%), obesidad (20%) y consumo de alcohol hasta en un 20%, siendo significativo ($p < 0.001$). (TABLA 1).

TABLA 1. Antecedentes de la población

	Hombre, n=58 (%)	Mujer, n=42 (%)	Total, N=100 (%)	Valor de P
Antecedentes				
Hipertensión arterial	8 (13,8)	8 (19,0)	16 (16)	0,48
Diabetes mellitus	2 (3,4)	2 (34,8)	4 (4)	0,74
Alcoholismo	41 (70,7)	2 (4,8)	43 (43)	<0,001
Obesidad	12 (20,7)	8 (19,0)	20 (20)	0,84

Se muestran las características generales de la población. Se señalan como antecedentes hipertensión arterial, diabetes mellitus, alcoholismo y obesidad.

En cuanto a la sintomatología presentada al inicio del cuadro el 80% de los pacientes refirieron cefalea, 73% se presentó con vértigo, 70% refiriendo ataxia y en 66 pacientes a la exploración se encontró dismetría/disdiadococinesia, 59 casos cumplieron algún patrón del Síndrome de Wallemborg (Patrón I como el más común), 54% disartria y 53% nistagmus; 36 pacientes se presentaron con un Síndrome de Horner en el servicio de Urgencias de la Institución y 34% reportaron cervicalgia al inicio del déficit. Con antecedente de disección traumática catalogamos a 64% de los pacientes; siendo más frecuente éste mecanismo en los hombres 44% (TABLA 2).

TABLA 2. Características generales

	Hombre, n=58 (%)	Mujer, n=42 (%)	Total, N=100 (%)	Valor de P
Clínica				
Cervicalgia	22 (37,9)	12 (28,6)	34 (34)	0,33
Cefalea	43 (74,1)	37 (88,1)	80 (80)	0,08
Alteración estado conciencia	13 (22,4)	7 (16,7)	20 (20)	0,48
Síndrome de Horner	21 (36,2)	15 (35,7)	36(36)	0,96
Síndrome de Wallemborg	37 (63,8)	22 (52,4)	59 (59)	0,25
Hemianopsia/cuadrantopsia	6 (10,3)	6 (14,3)	12 (12)	0,30
Diplopía	8 (13,8)	14 (33,3)	22 (22)	0,02
Síndrome hemimotor	7 (12,1)	8 (19,0)	15 (15)	0,33
Vértigo	40 (69,0)	33 (78,6)	73 (73)	0,28
Dismetría/disdiadococinesia	40 (69,0)	26 (61,9)	66 (66)	0,46
Disfagia	26 (44,8)	14 (33,3)	40 (40)	0,25
Disartria	32 (55,2)	22 (52,4)	54 (54)	0,78
Ataxia	43 (74,1)	27 (64,3)	70 (70)	0,29
Nistagmus	32 (55,2)	21 (50,0)	53 (53)	0,61

Signos y síntomas más frecuentes presentados por los casos al momento del inicio de la sintomatología y a la exploración a su llegada al servicio de Urgencias de nuestra Institución.

Se registraron como disecciones extracraneales al 72% de la población, dato a resaltar ya que en muestras mexicanas previamente reportadas, la población mexicana

presentaba mayor disección vertebral intracraneal; en nuestra serie 28 pacientes presentaron disección a nivel intracraneal. Se analizó la evolución funcional de los pacientes de acuerdo al segmento disecado, sin encontrar diferencias significativas entre los grupos. (TABLA 3)

Tabla 3. Evolución funcional (mRs) según el sitio de disección.

	Intracraneal n=28 (%)	Extracraneal n=72 (%)	Total N=100 (%)	P
mRs 0-2 (egreso)	17 (60,7)	39 (54,2)	56 (56)	0,55
mRs 0-2 (3m)	21 (75,0)	51 (70,8)	72 (72)	0,67
mRs 0-2 (18 m)	21 (75,0)	59 (81,9)	80 (80)	0,43
mRs 0-2 (Final)	24 (85,7)	61 (84,7)	85 (85)	0,90

Se describe la evolución funcional de los pacientes según la localización de la disección ya sea intra o extracraneal con Rankin modificado de buen pronóstico al egreso hospitalario, 3, 18 meses y última valoración.

Respecto al sitio de infarto lo mas encontrado fueron los infartos en tallo (46%) seguido por los infartos en cerebelo (33%) y cortical 21%.

Posterior a la observación de los estudios de neuroimagen se catalogaron los casos según la escala de Borgess; el patrón Ib es el mas frecuente en población mexicana (52%) seguido por 39 pacientes con Ia, 5 pacientes IIb y únicamente 4 pacientes fueron catalogados como IIa. Según Kwon la población estudiada el mecanismo por embolismo arteria-arteria es mas común en 52% (29 hombres y 23 mujeres) y 48% de los IC por DAV responden a un mecanismo hemodinámico.

Se realizó una Kappa de Cohen para observar la correlación del mecanismo y el patrón de disección utilizando las escalas antes mencionadas; encontrando una baja correlación (K=0.05, p= 0.35).

TABLA 4. Correlación de mecanismo vs. patrón de disección

Clasificación de Kwon	Clasificación Borgess		Total
	Embolia A-A [IIa + IIb] (%)	Hemodinámico [Ia + Ib] (%)	
Embolismo A-A	6 (6)	46 (46)	52 (52)
Hemodinámico	3 (3)	45 (45)	48 (48)
Total	9 (9)	91 (91)	100 (100)

Se determinó se existe correlación entre ambas escalas (Borgess y Kwon) entre los mecanismos de infarto, embolismo arteria arteria y hemodinámico. Con una P intergrupo de 0.35 y Kappa de Cohen: 0.05 (baja correlación)

Según los mecanismos de IC por DAV el mecanismo mas común para las DAV extracraneales fue embolismo arteria-arteria en un 30% y 27% las disecciones intracraneales fueron a causa de oclusión de rama local.

Mediante U-Mann Whitmey el porcentaje de recanalización fue de 51 paciente (TABLA 5) con un tiempo de recanalización de 9.5 meses (IQR 3-3.5). Con un Rankin de buen pronóstico al egreso en 56%, a los tres meses el 72% se catalogaron con buen estado funcional y a los 18 meses el 85% se encontraba con un mRs entre 0-2 puntos. Un buen pronóstico clínico para la recanalización en el seguimiento final fue significativo (47% de casos, HR 4.2 [IC 95% 2.4-7.2; p <0.001]) (FIGURA 1). Según el mecanismo del infarto

los pacientes presentaron una tasa de recanalización mayor con un mecanismo de Embolismo arteria-arteria (30%), comparado con el 19% de los pacientes que recanalizaron secundarios a un mecanismo hemodinámico del infarto (FIGURA 2).

Tabla 5. Evolución funcional de acuerdo a recanalización

	Si n=51 (%)	No n=49 (%)	Total N=100 (%)	P
mRs 0-2 (egreso)	28 (54,9)	28 (57,1)	56 (56)	0,82
mRs 0-2 (3m)	38 (74,5)	34 (69,4)	72 (51)	0,57
mRs 0-2 (18 m)	38 (77,6)	42 (82,4)	80 (80)	0,55
mRs 0-2 (Final)	47 (92,2)	38 (77,6)	85 (85)	0,04

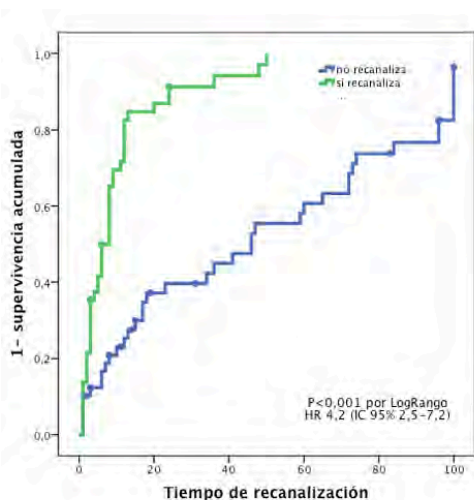


FIGURA 1. Supervivencia acumulada según tiempo de recanalización Representa el buen pronóstico de los pacientes recanalizados con una razón de riesgo en el tiempo de buen pronóstico de 4.2 veces en los recanalizados.

FIGURA 2. Porcentaje de recanalización según mecanismo según Kwon

		Mecanismo		Total	
		Embolismo A-A	Hemodinámico		
Recanalización	no	Recuento	30	19	49
		% dentro de Recanalización	61.2%	38.8%	100.0%
		% dentro de Mecanismo	57.7%	39.6%	49.0%
		% del total	30.0%	19.0%	49.0%
	si	Recuento	22	29	51
		% dentro de Recanalización	43.1%	56.9%	100.0%
		% dentro de Mecanismo	42.3%	60.4%	51.0%
		% del total	22.0%	29.0%	51.0%
Total	Recuento	52	48	100	
	% dentro de Recanalización	52.0%	48.0%	100.0%	
	% dentro de Mecanismo	100.0%	100.0%	100.0%	
	% del total	52.0%	48.0%	100.0%	

Mecanismo del infarto cerebral (embolismo arteria-arteria y hemodinámico) y porcentaje de recanalización según criterios de imagen de Kwon.

12. Análisis.

La principal causa de infartos cerebrales IC^{4 5} en población joven³ es por disección de la arteria vertebral (DAV) con una media de edad que se corrobora en nuestro estudio con 38 años (IQR 35-47.2) para la población mexicana.

La mayoría de estos pacientes no cuentan con factores de riesgo cardiovascular y en nuestra serie se encontró un antecedente importante que orienta a un origen de trauma menor, corroborado por la alta incidencia de disecciones extracraneales (72%).

La sospecha clínica en este padecimiento se basa en las manifestaciones con las que debuta el paciente. La cervicalgia o dolor en cuello se ha reportado hasta en 45% de los casos (34% en nuestra serie). La presencia de cefalea y vértigo deben ser datos pivotes que suelen estar infraestimados en el servicio de Emergencia y llevan a que el paciente pueda tener menos posibilidades de tratamiento; en nuestra serie solamente un paciente fue sometido a trombolisis (Paciente 100). El resto de los síntomas dependerán del territorio afectado y la extensión del mismo¹². Respecto a la localización del infarto en nuestra serie los infartos en tallo (46%) seguidos por los infartos en cerebelo (33%) son las localizaciones más frecuentes. En cuanto a la forma de presentación de las DAV como (HSA), sólo se encontró que un paciente presentó este patrón siendo que en otras series se reportan hasta en un 33%^{9 13}.

En nuestro Instituto el método de imagen más utilizado para realizar el diagnóstico de DAV es la AngioTAC (método poco útil para observar la zona de isquemia en infartos de fosa posterior) seguido por la Angio-RMN y angiografía; estos métodos nos otorgan ciertas características que se intentaron registrar para agrupar los probables mecanismos de IC por disección vertebral (origen embólico arteria-arteria o por falla hemodinámica⁷).

Utilizando la escala de Borgess para catalogar la lesión del vaso y posterior correlación con el probable mecanismo y la escala de Kwon para catalogar los patrones de imagen y traducirlos a las probables etiologías del infarto, posterior a esta clasificación no fue posible establecer una correlación entre el patrón de neuroimagen con el mecanismo de DAV. El patrón Tipo I según la Clasificación de Borgess^{19 20} es más frecuente para la población mexicana al igual que para la estadounidense en un 91%, pero la diferencia con esta población fue que en mexicanos el Tipo Ib (52%) es más frecuente versus el Tipo Ia (79%) en estadounidenses. Según el mecanismo del infarto los pacientes presentaron una tasa de recanalización mayor con un mecanismo de Embolismo arteria-arteria(30%), comparado con el 19% de los pacientes que recanalizaron secundarios a un mecanismo hemodinámico del infarto.

De acuerdo a los mecanismos de IC por DAV el mecanismo más común para las DAV extracraneales fue embolismo arteria-arteria en un 96.8% y 73% las disecciones intracraneales fueron a causa de oclusión de rama local.

La mayoría de los pacientes recanalizarán en promedio a los 3 a 12 meses, con una recanalización completa de la circulación posterior en 64% de los pacientes a los 6 meses⁴, según estudios realizados con anterioridad, en nuestra serie se observa un porcentaje de recanalización fue de 51% con un tiempo de recanalización de 9.5 meses (IQR 3-3,5 meses). Siendo significativo ($p < 0.001$) el tiempo de recanalización y el Rankin final con una asociación significativa con un HR de 4.2 para buen pronóstico.

La recurrencia anual de eventos propuesta por diversos estudios es de 1.4-10.4%³, (CADIPS 2.1%)²⁷; en nuestro estudio solamente una paciente presentó recurrencia en la primer semana.

13. Conclusiones

Los pacientes con DAV presentan imágenes y patrones en angioTAC y angioRMN que no son fáciles catalogar por diversas escalas, pero las escalas de Borgess y Kwon, establecen que los infartos en pacientes con DAV son más comunes por el mecanismo de embolismo arteria-arteria en nuestra población en un 52%. Esto debido a la estrecha relación que tienen los territorios derecho e izquierdo por la arteria basilar. Aún así debe existir alguna razón por la cual los infartos de fosa posterior presentan un predominio de mecanismo embolismo arteria-arteria a diferencia de los de circulación anterior.

Este predominio de mecanismo sugiere que la mejor terapéutica para el inicio de la enfermedad deba de realizarse con anticoagulación en los pacientes en fase aguda y posterior a recanalización realizar el cambio a antiagregación para la fase preventiva si es que no se encuentra un factor agregado que indique continuar con anticoagulación.

La importancia de catalogar el mecanismo de los infartos de circulación posterior sigue en constante discusión ya que la terapéutica empírica sigue siendo una práctica médica común. Se necesitan más estudios que nos ayuden a comprender el mecanismo de estos infartos en pacientes con DAV para así otorgar al clínico una guía terapéutica para este padecimiento.

Referencias

1. Agtmael T Van, Bailey MA, Schlötzer-Schrehardt U, et al. Col4a1 mutation in mice causes defects in vascular function and low blood pressure associated with reduced red blood cell volume. doi:10.1093/hmg/ddp584.
2. Arauz A, Ruíz A, Pacheco G, et al. Diferencias entre disección arterial carotídea y vertebral: Estudio hospitalario de seguimiento a largo plazo en 215 pacientes. *Rev Mex Neurocienc.* 2012;13(1):8-14. <http://revmexneuroci.com/wp-content/uploads/2012/11/Nm121-02.pdf>.
3. Arauz A, Hoyos L, Espinoza C, Cantú C, Barinagarrementeria F, Román G. Dissection of cervical arteries: Long-term follow-up study of 130 consecutive cases. *Cerebrovasc Dis.* 2006;22(2-3):150-154. doi:10.1159/000093244.
4. Arauz A, Márquez JM, Artigas C, Balderrama J, Orrego H. Recanalization of vertebral artery dissection. *Stroke.* 2010;41(4):717-721. doi:10.1161/STROKEAHA.109.568790.
5. Debette S, Compter A, Labeyrie M-A, et al. Epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and management of intracranial artery dissection. *Lancet Neurol.* 2015;14(6):640-654. doi:10.1016/S1474-4422(15)00009-5.
6. Schievink W. SPONTANEOUS DISSECTION OF THE CAROTID AND VERTEBRAL ARTERIES. *Curr Concepts N Engl J Med.* 2001;898(12). <http://www.nejm.org.pbid.unam.mx:8080/doi/pdf/10.1056/NEJM200103223441206>. Accessed December 26, 2016.
7. Thanvi B. Carotid and vertebral artery dissection syndromes. *Postgrad Med J.* 2005;81(956):383-388. doi:10.1136/pgmj.2003.016774.
8. Lucas C, Moulin T, Deplanque D, Tatu L, Chavot D. Stroke patterns of internal carotid artery dissection in 40 patients. *Stroke.* 1998;29(12):2646-2648. doi:10.1161/01.STR.29.12.2646.
9. Kobayashi H, Morishita T, Ogata T, et al. Extracranial and intracranial vertebral artery dissections: A comparison of clinical findings. *J Neurol Sci.* 2016;362:244-250. doi:10.1016/j.jns.2016.01.062.
10. Lee VH, Brown Jr. RD, Mandrekar JN, Mokri B. Incidence and outcome of cervical artery dissection: a population-based study. *Neurology.* 2006;67(10):1809-1812. doi:10.1212/01.wnl.0000244486.30455.71.

11. Hinse P, Thie A, Lachenmayer. Dissection of the Extracranial artery: Report of four cases and review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991;54(10):863-869. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pbidi.unam.mx:2443/pmc/articles/PMC1014568/pdf/jnnpsyc00508-0011.pdf>.
12. Saeed AB, Shuaib A, Al-Sulaiti G, Emery D. Vertebral artery dissection: warning symptoms, clinical features and prognosis in 26 patients. *Can J Neurol Sci*. 2000;27(4):292-296. doi:10.1017/S0317167100001025.
13. Kwak JH, Choi JW, Park HJ, et al. Cerebral artery dissection: spectrum of clinical presentations related to angiographic findings. *Neurointervention*. 2011;6(2):78-83. doi:10.5469/neuroint.2011.6.2.78.
14. Chang FC, Yong CS, Huang HC, et al. Posterior circulation ischemic stroke caused by arterial dissection: Characteristics and predictors of poor outcomes. *Cerebrovasc Dis*. 2015;40(3-4):144-150. doi:10.1159/000437172.
15. Choi K-D, Jo J-W, Park K-P, et al. Diffusion-weighted imaging of intramural hematoma in vertebral artery dissection. *J Neurol Sci*. 2007;253(1-2):81-84. doi:10.1016/j.jns.2006.11.011.
16. Gottesman RF, Sharma P, Robinson KA, et al. Imaging Characteristics of Symptomatic Vertebral Artery Dissection. *Neurologist*. 2012;18(5):255-260. doi:10.1097/NRL.0b013e3182675511.
17. Rodallec MH, Marteau V, Gerber S, Desmottes L, Zins M. Craniocervical Arterial Dissection: Spectrum of Imaging Findings and Differential Diagnosis. *RadioGraphics*. 2008;28(6):1711-1728. doi:10.1148/rg.286085512.
18. Robertson JJ, Koyfman A. Cervical Artery Dissections: A Review. *J Emerg Med*. 2016;51(5):508-518. doi:10.1016/j.jemermed.2015.10.044.
19. Al-Ali F, Perry BC. Spontaneous cervical artery dissection: The Borgess classification. *Front Neurol*. 2013;4 SEP(September):1-6. doi:10.3389/fneur.2013.00133.
20. Nouh A, Remke J, Ruland S. Ischemic posterior circulation stroke: A review of anatomy, clinical presentations, diagnosis, and current management. *Front Neurol*. 2014;5 APR(April):1-16. doi:10.3389/fneur.2014.00030.
21. Kwon JY, Kim NY, Suh DC, Kang DW, Kwon SU, Kim JS. Intracranial and extracranial arterial dissection presenting with ischemic stroke: Lesion location and stroke mechanism. *J Neurol Sci*. 2015;358(1-2):371-376. doi:10.1016/j.jns.2015.09.368.
22. Kim JS, Nah HW, Park SM, et al. Risk factors and stroke mechanisms in atherosclerotic stroke: Intracranial compared with extracranial and anterior compared with posterior circulation disease. *Stroke*. 2012;43(12):3313-3318. doi:10.1161/STROKEAHA.112.658500.
23. Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM, et al. *Scientific Rationale for the Inclusion and Exclusion Criteria for Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association*. Vol 47.; 2016. doi:10.1161/STR.0000000000000086.
24. Fuentes B, Masjuan J, de Leciñana MA, et al. Benefits of intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke related to extra cranial internal carotid dissection. Dream or reality? *Int J Stroke*. 2012;7(1):7-13. doi:10.1111/j.1747-4949.2011.00637.x.
25. CADISS trial investigators T. Articles Antiplatelet treatment compared with anticoagulation treatment for cervical artery dissection (CADISS): a randomised trial. *Lancet Neurol*. 2015;14:361-367. doi:10.1016/S1474-4422(15)70018-9.
26. Engelter ST, Rutgers MP, Hatz F, et al. Intravenous thrombolysis in stroke attributable to cervical artery dissection. *Stroke*. 2009;40(12):3772-3776.

- doi:10.1161/STROKEAHA.109.555953.
27. Debette S, Grond-Ginsbach C, Bodenant M, et al. Differential features of carotid and vertebral artery dissections: The CADISP Study. *Neurology*. 2011;77(12):1174-1181. doi:10.1212/WNL.0b013e31822f03fc.
 28. Spsychala MS, Honarpisheh P, McCullough LD. Sex differences in neuroinflammation and neuroprotection in ischemic stroke. *J Neurosci Res*. 2017;95(1-2):462-471. doi:10.1002/jnr.23962.
 29. Johnson W, Onuma O, Owolabi M SS. WHO | Stroke: a global response is needed. *WHO*. 2016;94:634. doi:10.2471/BLT.16.181636.
 30. Feigin VL, Norrving B, George MG, Foltz JL, Roth GA, Mensah GA. Prevention of stroke: a strategic global imperative. *Nat Rev Neurol*. 2016;12(9):501-512. doi:10.1038/nrneurol.2016.107.
 31. Strong K, Mathers C, Bonita R. Preventing stroke: saving lives around the world. *Lancet Neurol*. 2007;6(2):182-187. doi:10.1016/S1474-4422(07)70031-5.
 32. Arauz A, Ruiz A, Pacheco G, et al. Aspirin versus anticoagulation in intra- and extracranial vertebral artery dissection. *Eur J Neurol*. 2013;20(1):167-172. doi:10.1111/j.1468-1331.2012.03825.x.

9. Cronograma De Actividades

Obtención de datos: Diciembre 2016
Análisis de datos: Enero 2017
Presentación de resultados: Febrero 2017
Presentación de tesis: Febrero 2017
Artículo para publicación: Por definir.

10. Resultados que se esperan obtener y su posible impacto en la investigación biomédica (contribución de la investigación en el avance del conocimiento científico).

Se espera generar nuevo conocimiento sobre los mecanismos de isquemia cerebral secundarios a una disección vertebral para contribuir a una mejor comprensión de su fisiopatología, obteniendo importantes implicaciones clínicas respecto a decisiones terapéuticas en la etapa aguda y así prevenir recurrencias.

11. Satisfacción de una necesidad de salud con el desarrollo de este trabajo.

Los infartos cerebrales constituyen la segunda causa global de muerte según la OMS y la tercera causa de incapacidad. Es la quinta causa de muerte en hombres y la tercera en mujeres²⁸. En los últimos cuarenta años la incidencia de eventos vasculares se ha duplicado en países en vías de desarrollo como el nuestro, en países desarrollados la incidencia es de 42%²⁹.

Mundialmente en 2013 existían 25.7 millones de sobrevivientes de isquemia cerebral (71% de tipo isquémico); pero lo más preocupante de este tema es que afecta a individuos en edad productiva (menores de 50 años). Traducido en serias consecuencias en la vida laboral, social, educación y planificación familiar, teniendo implicaciones socioeconómicas lo que constituye un problema de salud pública. De no existir intervenciones de prevención adecuadas, se calcula que para el año 2030, su incidencia se incrementará hasta 44%³¹.

La DACC es la principal causas de IC en este grupo de edad y en nuestra serie hospitalaria corresponde hasta el 30% de los casos³². La prevalencia es mayor para la disección vertebral hasta con un 62%² en población mexicana con un promedio de edad de 37.5 años. La recurrencia anual es de 1.4-10.4% probablemente por las diferencias metodológicas de los estudios realizados; con una recanalización completa de la circulación posterior en 64% de los pacientes a los 6 meses⁴.

Esto cobra importancia ya que es necesario iniciar el tratamiento correcto lo antes posible después de realizar el diagnóstico y no dejarlo al criterio del clínico como hasta ahora se ha manejado. Conociendo el mecanismo se debe de otorgar el tratamiento pertinente.

Hasta el momento no existen estudios que analicen el probable mecanismo de la isquemia cerebral en pacientes con DAV y lograr con ello catalogar si el origen es embólico o hemodinámico para así dirigir la terapéutica hacia anticoagulantes o antiplaquetarios respectivamente.

12. Mencione que aportará el desarrollo del trabajo a la comprensión, prevención, diagnóstico y tratamiento a las afecciones del sistema nervioso.

Con este estudio se generará nuevo conocimiento sobre los mecanismos de isquemia cerebral en pacientes con disección vertebral para contribuir a una mejor comprensión de su fisiopatología y generar una conducta terapéutica .

La gran mayoría de los estudios que investigan los mecanismos de isquemia en pacientes con disección cervico-cerebral se basan en la circulación anterior y no indagan en los mecanismos de isquemia en circulación posterior por disección vertebral, teniendo incógnitas de la terapéutica y adecuado manejo de éstos pacientes actualmente.

Este estudio será el primero de este tipo, realizado en nuestro país y para búsqueda de patrones de neuroimagen para catalogar los tipos de mecanismos de isquemia cerebral en pacientes con disección vertebral.

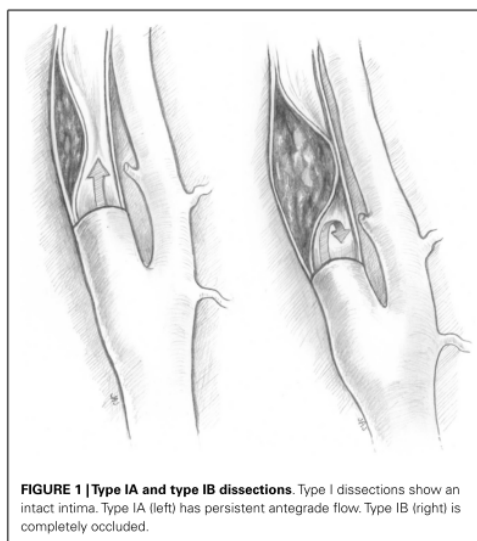
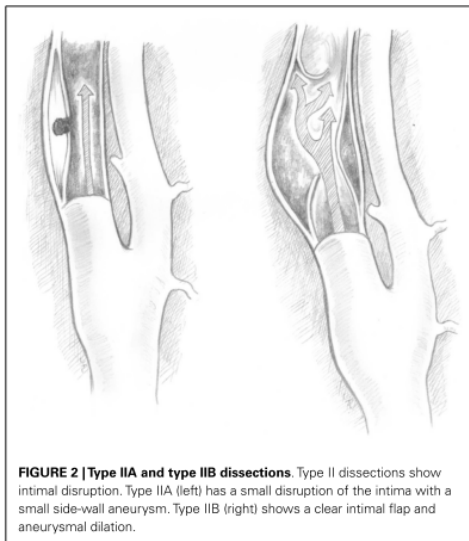
14. Apéndice 1.

Carta de consentimiento informado

No es necesaria carta de consentimiento informado en este protocolo.

15. Apéndice 2:

Otros criterios de acuerdo al tipo de estudio



16. ETAPAS EN QUE PROGRAMA SU INVESTIGACION (NUMERO DE ETAPAS QUE USTED CONSIDERE INTERVIENEN EN SU PROYECTO):

1a.	Inclusión de pacientes e intervención _____ _____	100%
2a.	Análisis de imágenes y catalogar según escalas propuestas _____ _____	50%
3a.	Análisis de resultados _____ _____	50%
4a.	Publicación de artículo _____ _____	70%
5a.	_____ _____	_____%
6a.	_____ _____	_____%

FECHA DE INICIO PROGRAMADA:	<u>Marzo</u> MES	<u>2015</u> AÑO
FECHA DE INICIO REAL:	<u>Noviembre</u> MES	<u>2016</u> AÑO
FECHA DE TERMINACIÓN PROGRAMADA:	<u>Agosto</u> MES	<u>2016</u> AÑO
FECHA DE TERMINACIÓN REAL:	<u>Enero</u> MES	<u>2017</u> AÑO



INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA
MANUEL VELASCO SUÁREZ

Insurgentes Sur 3877
Col. La Fama, C. P. 14269
Ciudad de México, Tel. 56-06-14-07
<http://www.innn.salud.gob.mx>

Ciudad de México, a 1 de enero de 2017

DR. DANIEL SAN JUAN ORTA
JEFE DEL DEPTO. DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA,
P R E S E N T E.

A fin de cumplir con lo que exige la Ley General de Salud de México, y el Reglamento para Investigación Clínica del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, envío a usted:

1. El protocolo titulado "Mecanismo de Infarto Cerebral en Pacientes con Disección Vertebral", elaborado de acuerdo al formato oficial, firmado por todos los autores. Original y cuatro copias.
2. El formato de identificación del ámbito de estudio del protocolo.

Para su evaluación de acuerdo con los Principios Básicos Científicos aceptados en las Declaraciones sobre Investigación Biomédica en seres humanos, de Helsinki II en 1975, Venecia en 1983, Hong Kong en 1989, Sudáfrica 1996, Edimburgo 2000, que señalan textualmente "el protocolo se remitirá a un comité independiente del investigador y de la entidad patrocinadora, para consideración, comentarios y asesoramiento", en lo cual se basará la aprobación, en cuyo caso el investigador principal se encargará de la dirección técnica del estudio y tendrá las siguientes atribuciones; cumplir los procedimientos indicados en el protocolo y solicitar autorización para la modificación en los casos necesarios sobre aspectos de ética y bioseguridad, documentar y registrar todos los datos generados durante el estudio en el expediente clínico y su propio archivo sobre el estudio, elaborar y presentar los informes parciales trimestrales y finales de la investigación y comprometerse en generar un producto científico.

A T E N T A M E N T E

María Alejandra González Patiño R3NL
Nombre y firma del Investigador Principal

FORMATO DE IDENTIFICACIÓN DEL ÁMBITO DE ESTUDIO DE LOS PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Título del proyecto: "Mecanismo de Infarto Cerebral en Pacientes con Disección Vertebral"

1) Mencione cual es la vinculación de su proyecto de investigación con las líneas de avance médico actual y futuro:

Con este proyecto se generará nuevo conocimiento sobre los mecanismos de isquemia cerebral en pacientes con disección vertebral para contribuir a una mejor comprensión de su fisiopatología y generar una conducta terapéutica .

2) Mencione el vínculo de su proyecto con las líneas de interés nacional:

La DACC es la principal causas de IC en este grupo de edad y en nuestra serie institucional del INNN corresponde hasta el 30% de los casos. La prevalencia es mayor para la disección vertebral hasta con un 62% en población mexicana con un promedio de edad de 37.5 años. La recurrencia anual es de 1.4-10.4% probablemente por las diferencias metodológicas de los estudios realizados; con una recanalización completa de la circulación posterior en 64% de los pacientes a los 6 meses.

Esto cobra importancia ya que es necesario iniciar el tratamiento correcto lo antes posible después de realizar el diagnóstico y no dejarlo al criterio del clínico como hasta ahora se ha manejado. Conociendo el mecanismo se debe de otorgar el tratamiento pertinente.

3) Diga cómo se vincula su investigación con las líneas de interés para la Secretaría de Salud:

Los infartos cerebrales (IC) en pacientes menores de 45 años representan un problema de salud pública que debe de llamar la atención del personal de médico implicado en ello. En México la disección arterial cérico-cerebral (DACC) explica el 25% de estos eventos² y se documentó que la disección de la circulación del territorio vertebrobasilar en especial de la arteria vertebral (DAV) en población mexicana abarca más de la mitad de los eventos constituyendo la primera causa de IC en jóvenes.

Hasta el momento no existen estudios que analicen el probable mecanismo de la isquemia cerebral en pacientes con DAV y lograr con ello catalogar si el origen es embólico o hemodinámico para así dirigir la terapéutica hacia anticoagulantes o antiplaquetarios respectivamente.

4) Diga cómo se vincula su proyecto con las líneas de interés para el Instituto:

La prevalencia de esta enfermedad en el Instituto es alta, con un promedio de edad de 37.5 años. Es necesario responder algunas preguntas acerca del correcto diagnóstico y manejo de este padecimiento para esclarecer las dudas que han surgido en investigaciones anteriores respecto a la adecuada terapéutica de este padecimiento.

5) Mencione cuales son las líneas de investigación de interés para usted mismo:

En relación a esta investigación el interés principal es en relación a las enfermedades cerebrovasculares. En especial la disección vertebral, ya que me encuentro trabajando en un proyecto GWAS que busca generar una relación entre esta enfermedad y su probable causa genética. Fuera de esta línea de investigación mi interés profesional actualmente es la neurofisiología.

Fecha: 02.01.2017

Firma del investigador: María Alejandra González Patiño