



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
POSGRADO EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

**CARGA DE TROMBO EN DISECCIÓN ARTERIAL
EXTRACRANEAL: CORRELACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS
DEL TROMBO CON LA EXTENSIÓN DEL INFARTO CEREBRAL**

TESIS

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS**

**PRESENTA:
DIEGO LOPEZ MENA**

**TUTOR PRINCIPAL:
DOCTOR ANGEL ANTONIO ARAUZ GÓNGORA
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIRUGÍA**

**COMITÉ TUTOR:
DOCTOR JESUS RAMIREZ BERMUDEZ
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIRUGÍA**

**DOCTOR ERWIN CHIQUETE ANAYA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN**

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., JULIO, 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

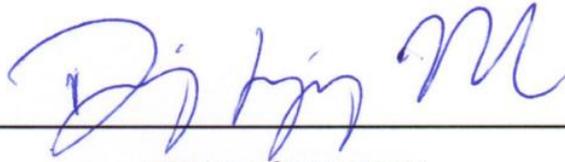


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.



DIEGO LÓPEZ MENA

ALUMNO

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA



ANGEL ANTONIO ARAUZ GÓNGORA

TUTOR PRINCIPAL

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA



JULIO EVERARDO SOTELO MORALES

RESPONSABLE DE LA ENTIDAD ACADÉMICA

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mi familia, que nunca ha dejado de apoyarme.

Agradezco al Dr. Arauz, por su incansable asesoría.

Agradezco a Mireille, por acompañarme y alentarme a seguir adelante.

INDICE

Resumen	5
Antecedentes	6
Pregunta de investigación	19
Planteamiento del problema	20
Hipótesis	20
Objetivos	21
Justificación	22
Metodología	23
Variables	25
Consideraciones éticas	32
Resultados	33
Discusión	40
Conclusiones	43
Bibliografía	44
Anexo	49

1. RESUMEN

Introducción: La Enfermedad Vascul ar Cerebral (EVC) es un conjunto de padecimientos que confluyen en lesiones vasculares que afectan la perfusión sanguínea cerebral. Constituye la primera causa de discapacidad y mortalidad dentro de las enfermedades neurológicas. La disección arterial extracraneal es una de las causas de EVC de tipo isquémica. Existen dos teorías propuestas como causantes de infarto en pacientes con disección arterial: Una de ellas es la disminución de flujo sanguíneo secundario al decremento del diámetro del lumen arterial transversal y longitudinal; la otra es la embolización arterioarterial. No existe un estudio que haya realizado una correlación con la de carga de trombo, definida como el volumen del trombo intramural arterial, con la extensión del infarto cerebral en pacientes con disección arterial extracraneal.

Objetivo: Correlacionar las características del trombo intramural en pacientes con disección arterial extracraneal y la extensión del infarto cerebral

Métodos: Realizamos un análisis de los pacientes tratados en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suarez, con diagnóstico confirmado de disección arterial extracraneal por angiotomografía computarizada o angiorresonancia magnética. La medición del volumen del trombo se realizó con el programa electrónico *ITK SNAP*, fue realizada por dos equipos conformados por un neurorradiólogo y un residente de alta especialidad de neurología vascular, con análisis de concordancia interobservador y posterior análisis de correlación. La extensión del infarto cerebral fue medida con el instrumento *Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS)* en caso de infartos en territorio de la circulación anterior, y con *posterior circulation Acute Stroke Prognosis Early Computed Tomography Score (pc-ASPECTS)* en infartos en territorio de la circulación posterior.

Resultados: Se incluyeron 71 pacientes; 17 (24 %) con disección carotidea y 54 (76 %) con disección vertebral. La mediana de edad fue de 39 años (Rango intercuartil [RIC] 33 – 49) para pacientes con Disección Arterial Carotidea (DAC) y de 40 (RIC 35 – 47) para Disección Arterial Vertebral (DAV). El síntoma inicial más común en ambas fue el de cefalea. La mediana del tiempo para realizar el diagnóstico desde el ictus fue de 1 (RIC 0 – 6) días en DAC y 4 (RIC 0 – 10) días en DAV. La mediana de la carga del trombo fue de 608 (RIC 468 – 1601) mm³ en DAC y de 57.24 (RIC 0 – 262) mm³ en DAV. La correlación entre carga de trombo carotideo y ASPECTS fue de 0.718 ($p = 0.172$) y de carga de trombo vertebral y pc – ASPECTS fue de 0.157 (0.591).

Conclusiones: En este estudio encontramos correlación estadísticamente no significativa entre los valores del trombo intramural carotideo y la extensión del infarto cerebral. Por el tamaño de la muestra y los hallazgos reportados, consideramos adecuado continuar con el estudio de este tipo de pacientes con las herramientas propuestas para confirmar o descartar la correlación descrita.

ANTECEDENTES

La Enfermedad Vascul ar Cerebral (EVC) es un conjunto de enfermedades que confluyen en la alteración de la perfusión sanguínea cerebral. Dentro de las enfermedades neurológicas constituye la principal causa de mortalidad, y también se encuentra en el primer lugar dentro de los años de vida ajustados por discapacidad (*DALY – Disability Adjusted Life Years*), seguida por migraña y por meningitis. ^{1,2}

Entre el espectro de la EVC, la de etiología isquémica ha adquirido especial interés en los últimos años, ya que su estudio etiológico ha permitido otorgar un tratamiento cada vez más óptimo. ³ Una de las principales causas de EVC isquémica en pacientes jóvenes es la disección arterial, ⁴ e implica un mayor impacto personal, familiar y social ya que ocurre en pacientes que frecuentemente se encuentran en edad económicamente productiva. Además, el tratamiento para esta enfermedad no está completamente determinado, y existen múltiples estudios que han comparado el tratamiento con antiagregantes, anticoagulantes, o intervencionista mediante terapia endovascular. ⁵⁻⁷ Por tanto, es importante esclarecer la fisiopatología de estos eventos para determinar los tratamientos apropiados.

Disección arterial cervical extracraneal

La disección arterial cervical consiste en la lesión y separación de las capas de la arteria, con acumulación de sangre entre las mismas.⁸ Esto produce una disminución del lumen transversal y longitudinal arterial, lo cual se traduce en un

incremento en la resistencia al flujo sanguíneo.⁹ Se ha documentado que no todos los pacientes con disección arterial desarrollan isquemia cerebral, sin embargo, hasta el 20% de los infartos cerebrales en pacientes menores de 45 años, lo presentan debido a una disección arterial cervical. ^{10,11}

Epidemiología de la disección arterial cervical extracraneal

En el 2006 se realizó un estudio en población mexicana que reportó una edad promedio de presentación de 34.4 ±12 en pacientes con disección carotídea, y de 36.3 ±8 en pacientes con disección vertebral. Este mismo estudio encontró una presentación de 55% en mujeres, y del 45% en hombres en disecciones carotídeas; y en disecciones vertebrales de 39% en mujeres, y del 61% en hombres; además se encontró un predominio de disección no traumática, aunque sin significancia estadística. ⁴ Estos datos son similares a los que se encontraron en otros estudios en población de Estados Unidos de América, donde se estima una incidencia anual de 2.6–3 casos por 100,000 habitantes. ^{12,13}

Etiología de la disección arterial cervical extracraneal

Existen múltiples mecanismos propuestos como causales de la disección arterial extracraneal. Dentro de los más frecuentes se encuentran: Traumáticos, genéticos, infecciones, migraña, tabaquismo, hipertensión arterial sistémica, y uso de anticonceptivos. ^{14–17}

Traumatismos. Las vértebras cervicales confieren soporte al cráneo y protección a porciones de las arterias vertebrales. Debido a que en ocasiones estas se lesionan o se desplazan debido a la acción de estímulos físicos aplicados en la zona cervical o en las regiones circundantes, las arterias vertebrales (y carotídeas) pueden también lesionarse y presentar disección. La disección arterial extracraneal también se ha encontrado en pacientes en quienes el estímulo físico no fue suficiente para dañar las estructuras óseas, pero sí logró lesionar las estructuras en tejidos blandos.

18

Genéticos. Existen múltiples mutaciones genéticas a las que se les ha adjudicado un incremento del riesgo para la presentación de esta enfermedad, entre ellas algunas localizadas en los genes *MTHFR 677TT*, *ICAM1* y *COL3A1*. La mayoría de los reportes se han asociado con la enfermedad de Ehlers-Danlos, o con enfermedades asociadas a alteraciones en la estructura de la proteína colágeno. Aunque existe evidencia discordante, se ha relacionado especialmente un riesgo elevado con homocigocidad para la variante 677 T en el gen *MTHFR*. El modelo más aceptado hasta ahora, es que se trata de una afección poligénica en la mayoría de los casos, y monogénica en la minoría.¹⁹ Un estudio de análisis de variantes del número de copia de genes encontró que las personas presentan un riesgo incrementado de disección de arterias cervicales cuando se encuentra un enriquecimiento de variantes en el número de copias en genes relacionados con los procesos de desarrollo muscular y de división celular.²⁰

Infecciones. Procesos infecciosos de las vías respiratorias superiores, bronquitis, enfermedad tipo influenza, o infecciones del tracto gastrointestinal, se han asociado

con un incremento en el riesgo del desarrollo de disección arterial cervical. ²¹ La correlación de la infección con la disección arterial cervical otorga una razón de momios de 2.87 (1.18 – 7.00), cuando se presenta dentro de la primera semana del evento de disección.²²

Migraña. La migraña se ha asociado con un incremento de desenlaces vasculares cerebrales. Estudios han mostrado que la migraña otorga una razón de momios de 2.06 (1.33 - 3.19) para la disección arterial, y que, de manera interesante, esto no tiene relación con el aura, en comparación con otras enfermedades vasculares cerebrales. ^{23,24}

Tabaquismo. El fumar cigarrillos de tabaco ha mostrado resultados ambivalentes: Aunque algunos artículos no han mostrado asociación con tabaquismo actual o pasivo, ²⁵ otros han encontrado asociación, específicamente cuando se realiza un análisis de grupos de pacientes con disección arterial cervical con isquemia concurrente y tabaquismo activo. ²⁶

Hipertensión arterial sistémica. La hipertensión arterial sistémica es un factor de riesgo para la mayoría de las enfermedades cardiovasculares. En la enfermedad vascular cerebral, representa riesgo tanto para pacientes con infarto cerebral debido a causa no relacionada a disección arterial cervical, como para pacientes con disección arterial cervical e infarto cerebral. ²⁶

Uso de anticonceptivos. Aunque no existe mucha evidencia científica, hay reportes con que el uso de anticonceptivos incrementa el riesgo de presentar disección arterial cervical. ²⁷

Fisiopatología del infarto cerebral en pacientes con disección arterial cervical extracraneal

Existen dos teorías propuestas como causales de isquemia y posteriormente de infarto en pacientes con disección arterial. Una de ellas es la disminución de flujo sanguíneo secundario al decremento del diámetro del lumen arterial en el eje transversal y longitudinal.²⁸ La segunda es la embolización arterioarterial de trombos intramurales.^{17,28-32} El identificar qué mecanismo produce el infarto cerebral es de suma importancia debido a que el tratamiento debe enfocarse a su causa fisiopatológica. La presencia de trombos intramurales y su implicación en infarto cerebral orientaría al uso de anticoagulación de manera similar a los pacientes que presentan trombos intravasculares o intracavitarios.³³

Diagnóstico de disección arterial cervical extracraneal

El diagnóstico de disección arterial cervical extracraneal puede realizarse mediante angiografía por sustracción digital, angiotomografía computarizada o angiorresonancia magnética.³⁴⁻³⁸ Aunque la angiografía por sustracción digital es el estándar de oro, la afinación de las técnicas de adquisición en otros estudios como la angiorresonancia magnética han mostrado que pueden ser tan eficientes para realizar el diagnóstico como la angiografía por sustracción digital.³⁴ Es importante que la persona que realiza el análisis cuente con entrenamiento para discernir esta condición.^{39,40}

Diagnóstico por angiografía por sustracción digital

Es el método de diagnóstico estándar aceptado para esta enfermedad. Consiste en el acceso vascular a través de la arteria femoral o radial y la introducción de un catéter para la canalización selectiva de las arterias supra-aórticas y posteriormente la administración de medio de contraste radiopaco, con lo que se permite la visualización indirecta del vaso con el uso de rayos X. Posee la ventaja de realizar una visualización directa y poder realizar múltiples tomas del vaso y obtener una canalización selectiva del vaso dañado. Entre los riesgos que implica, existe el uso de radiación, nefropatía por el uso de medio de contraste, y lesión vascular. ³⁵

Diagnóstico por angiotomografía computarizada

Debido al costo menor que representa realizar este estudio en comparación con los otros, además de la mayor disponibilidad del equipo para realizarlo, es el método diagnóstico empleado en la mayoría de los centros hospitalarios. Los signos que se buscan en este estudio son: Disminución del volumen del lumen, hiperdensidad crescéntica (que representa el hematoma subendotelial), crecimiento de la pared vascular sin cambios en el calibre del vaso. Se debe de diferenciar de defectos de llenado secundarios a protrusiones óseas. Según el estudio reportado, su sensibilidad va del 51 al 100% y su especificidad del 67 al 100%, aunque la mayoría de los estudios reportan una sensibilidad del 90% y una especificidad del 85%. ³⁵

Diagnóstico por angiorresonancia magnética

El diagnóstico de disección arterial mediante angiorresonancia magnética está basado en la interpretación del estudio por el médico, usualmente radiólogo. Los signos radiológicos usualmente empleados son: Incremento del diámetro externo, disminución del lumen. Estos hallazgos pueden buscarse en la angiografía por resonancia magnética, con una sensibilidad del 95% y una especificidad del 99%; y en la imagen por resonancia magnética, con una sensibilidad de 84% y una especificidad del 99%.⁴¹

Se prefiere realizar la adquisición con un equipo de resonancia magnética de 3 Teslas. Las secuencias para la evaluación de un paciente con disección arterial, comprenden: Angiografía por resonancia magnética por afluencia en tercera dimensión de sangre fresca (*Bright blood 3D inflow MRA*), eco-gradiente alterado ponderado en T1 por sangre negra agua-selectiva mediante activación-cardíaca (*black blood cardiac-gated water-selective T1w 3D spoiled GE*), y la imagen ponderada en T2 por eco-espín-turbo con supresión de grasa y desencadenada por sangre negra cardíaca (*Black blood cardiac triggered fat suppressed T2w TSE*).³⁴ Independientemente de la disección, también se puede realizar una fase T2-FLAIR (*Fluid attenuation inversion recovery*) y una fase DWI (*Diffuse-weighted imaging*) para correlacionar si existe infarto relacionado con la disección arterial.³⁷

Tratamiento de la disección arterial de las arterias precerebrales

Hasta la fecha, no existe un tratamiento que permita recuperar la integridad del tejido neuronal infartado, independientemente de la etiología. El tratamiento médico de los infartos cerebrales está enfocado en establecer la etiología del mismo y en otorgar el tratamiento médico (y quirúrgico, si es necesario) para evitar la aparición de un nuevo infarto cerebral; es decir: si el mecanismo causal prevalece posterior al infarto; su principal objetivo es evitar la recurrencia del infarto cerebral.

En los pacientes con disección arterial, existen artículos que hablan acerca del tratamiento con medicamentos antiagregantes o anticoagulantes, con la teoría fisiopatológica de ayudar a disminuir el daño en la pared vascular para restaurar el flujo sanguíneo. ⁴²⁻⁴⁵

La carga del trombo: Definición

El término carga del trombo se utilizó inicialmente en pacientes con infarto cerebral con lesiones vasculares arteriales intracraneales, en las cuales se ha realizado un puntaje para estimar el grado de oclusión arterial mediante tomografía computarizada. (Imagen 1) Este puntaje constó de un máximo de 10 y se substrajeron puntos por lesiones oclusivas observadas en las porciones de la arteria cerebral media, anterior, o en la porción infraclinoidea carotidea. El puntaje fue desarrollado para pacientes con infarto cerebral por oclusión de la circulación anterior, y demostró una correlación con el desenlace funcional del paciente (medido en la escala modificada de Rankin) y con el puntaje en la escala de *Alberta*

Stroke Program Early CT Scores (ASPECTS). ⁴⁶ Posteriormente, también se demostró que se podía emplear de manera satisfactoria con la resonancia magnética. ⁴⁷



Imagen 1. Puntaje de carga de trombo intracraneal de diez puntos. Uno o dos puntos (según lo indicado) se restan por ausencia de llenado de contraste en la imagen de tomografía computarizada de la arteria carótida interna (ICA) infraclinoidea (1), ICA supraclinoidea (2), segmento M1 proximal (2), segmento M1 distal (2), ramas M2 (uno cada uno) y segmento A1 (1). Reproducido de: *Puetz V, Dzialowski I, Hill MD, et al. Intracranial thrombus extent predicts clinical outcome, final infarct size and hemorrhagic transformation in ischemic stroke: The clot burden score. Int J Stroke. 2008;3(4):230-236. doi:10.1111/j.1747-4949.2008.00221.x*

Desde su creación, la carga de trombo ha permitido al médico establecer un desenlace funcional y de extensión cerebral esperado según las porciones vasculares ocluidas, con peor desenlace funcional y mayor extensión conforme mayores lesiones vasculares. Además, también ha mostrado que se puede utilizar para estimar desenlaces en pacientes que reciben tratamiento trombolítico. ^{48,49}

Definición de la carga del trombo en disección arterial cervical extracraneal

En nuestro estudio, y con base en el estudio previamente mencionado, definimos la carga del trombo en arterias extracraneales como el volumen intramural del mismo, debido a que el mecanismo de isquemia e infarto posterior a la oclusión es similar a lo que se observó en el estudio mencionado: Se correlaciona el grado de lesión vascular con la zona de isquemia e infarto.

Disección arterial y carga del trombo

Hasta la fecha, no existe estudio que correlacione las características por estudio de imagen en disección arterial extracraneal en infarto cerebral, en especial si se considera el nivel de la disección arterial como se realizó en el estudio previo del puntaje de la carga del trombo. ⁴⁶

Programas electrónicos para la medición del volumen

El programa utilizado en el presente estudio para el estudio es el *ITK-SNAP*, el cual es un programa de código libre, con distribución en múltiples sistemas operativos, que permite el análisis de estructuras y la medición del volumen (Imagen 2).⁵⁰

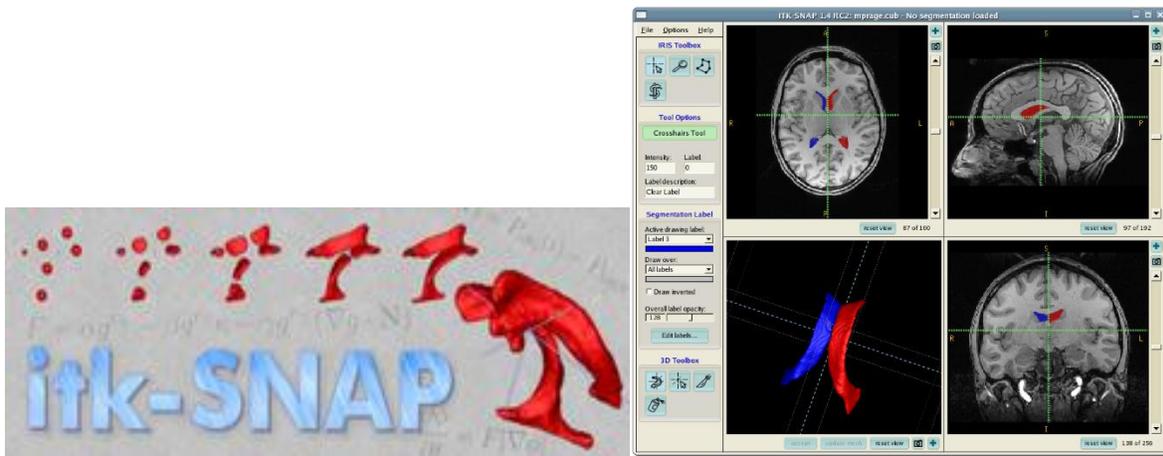


Imagen 2. Programa *ITK-SNAP*. Procesamiento de los ventrículos laterales como estructuras tridimensionales. Reproducido de: *Yushkevich PA, Gao Y, Gerig G. ITK-SNAP: An interactive tool for semi-automatic segmentation of multi-modality biomedical images. In: Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS. Vol 2016-October. Institute of Electrical and Electronics Engineers Inc.; 2016:3342-3345. doi:10.1109/EMBC.2016.7591443*

El uso de este programa ha sido validado y corroborado previamente en estudios, donde se ha encontrado que su resolución tridimensional es adecuada incluso para

objetos con morfología compleja, lo que permite emplearlo para el objetivo del presente estudio.^{51,52}

Aunque existen otros programas que también permiten realizar una valoración tridimensional de las estructuras obtenidas por imágenes, el programa actual fue elegido por su disponibilidad, facilidad de uso en distintos sistemas operativos, y acceso libre de costos económicos.

Extensión del infarto cerebral

La extensión del infarto cerebral fue medida con el instrumento *Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS)*⁵³ en caso de infartos en territorio de la circulación cerebral anterior , y con *posterior circulation Acute Stroke Prognosis Early Computed Tomography Score (pc-ASPECTS)*⁵⁴ en infartos en territorio de la circulación posterior.

La escala *ASPECTS* (Imagen 3) resta un punto a cada zona dañada a nivel del encéfalo, con un puntaje máximo de 10 y mínimo de 0. Si se considera que la zona del encéfalo ya se encuentra dañada, esta se resta del puntaje máximo (10). La escala fue diseñada como predictor del desenlace funcional de los pacientes con infarto cerebral previo tratamiento con trombólisis endovenosa, y se correlacionó inversamente con el puntaje obtenido en la escala clínica para valoración de la extensión del infarto cerebral *National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)*⁵⁵.

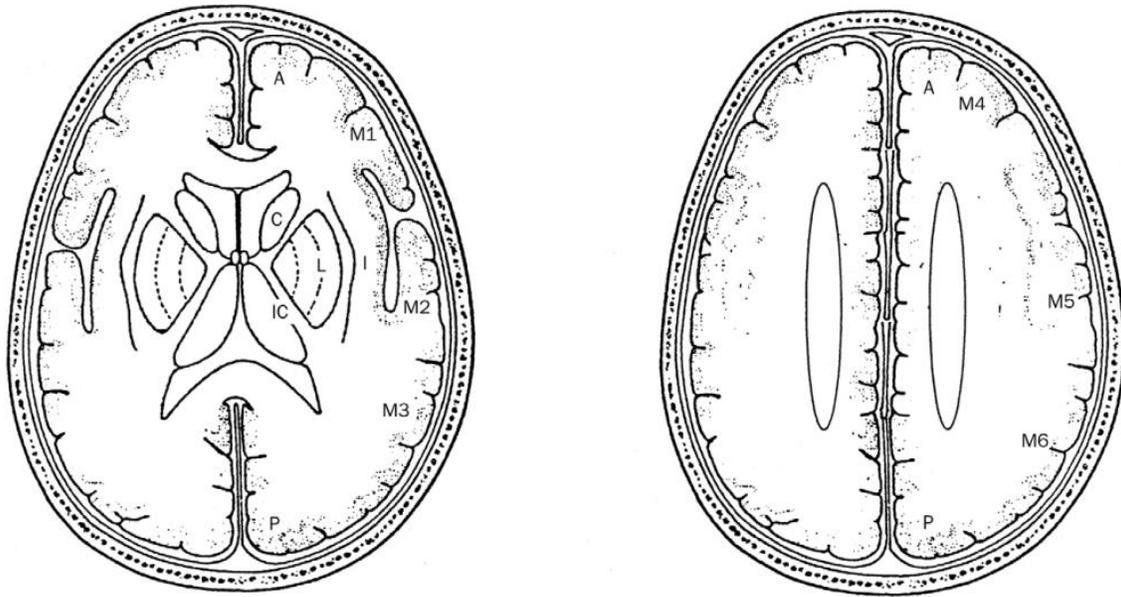


Imagen 3. Escala Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS). Cada letra (a excepción de la “A” y de la “P”) representa los sitios que pueden ser cuantificados como dañados. Al señalar un sitio dañado, este se resta del puntaje máximo (10). Reproducido de Barber, P. A., Demchuk, A. M., Zhang, J., Buchan, A. M., & ASPECTS Study Group. (2000). *Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. The Lancet*, 355(9216), 1670-1674.

Por otro lado, la escala pc-ASPECTS (Imagen 4), realizada en resonancia magnética cerebral, también mostró correlación con el desenlace funcional en pacientes que presentaron infarto en el territorio posterior de la circulación arterial cerebral.⁵⁶

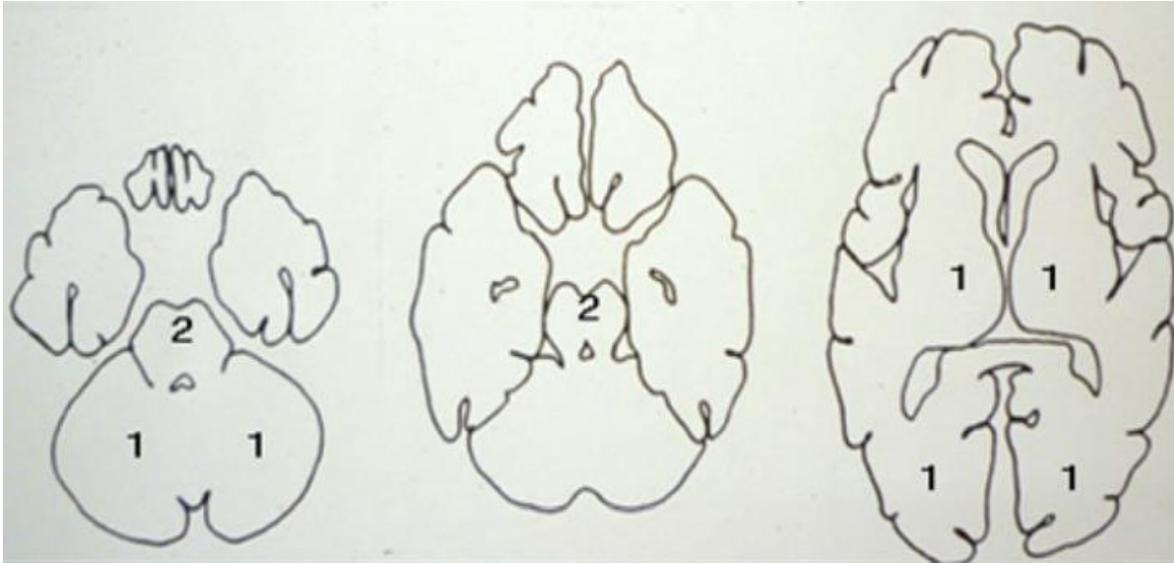


Imagen 4. Escala *posterior circulation Alberta Stroke Program Early CT Score (pc-ASPECTS)*. Cada uno de los números representa el valor que se resta del máximo (10) en caso de que se considere dañada esta zona. Reproducido de *Tei, H., Uchiyama, S., Usui, T., & Ohara, K. (2010). Posterior circulation ASPECTS on diffusion-weighted MRI can be a powerful marker for predicting functional outcome. Journal of neurology, 257(5), 767-773.*

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe relación entre la carga del trombo y la extensión del infarto cerebral medido en la escala de *ASPECTS* en circulación anterior, y en *pc-ASPECTS* en circulación posterior; en los pacientes con diagnóstico de disección arterial cervical extracraneal del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía?

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La disección arterial es causa de infarto cerebral, especialmente en menores de 50 años de edad, lo que se considera como infarto en paciente joven. Este grupo es de interés particular en el sentido social, económico y familiar, debido al rol económicamente productivo que se les asigna a las personas de este grupo de edad. La mayoría de las personas que sobreviven al evento, presentan síntomas neurológicos que merman su calidad de vida, y disminuyen su funcionalidad, algo que se ha estudiado en indicadores como el de *años de vida ajustados por discapacidad (DALY: Disability adjusted life years)*.

Aunque existen algunos estudios que han mostrado de manera indirecta que el infarto cerebral se produce por embolismo arterioarterial, no existe un mecanismo fisiopatológico aceptado. Tampoco existen hasta ahora, otros marcadores radiológicos que correlacionen con extensión del infarto cerebral y/o severidad clínica, que permitan la selección temprana de las diferentes opciones terapéuticas (antiagregantes, anticoagulantes o terapia endovascular).

5. HIPÓTESIS

5.1 Hipótesis nula

La carga del trombo intramural en pacientes con disección arterial cervical extracraneal no tiene correlación con la extensión del infarto cerebral medido en la escala *ASPECTS* en circulación anterior, y *pc-ASPECTS* en la circulación posterior.

5.2 Hipótesis alterna

La carga del trombo intramural en pacientes con disección arterial cervical extracraneal tiene una correlación positiva con la extensión del infarto cerebral medido en la escala *ASPECTS* en circulación anterior, y *pc-ASPECTS* en la circulación posterior.

6 OBJETIVOS

6.1 Objetivo principal

6.1.1 Correlacionar el volumen del trombo intramural en pacientes con disección arterial extracraneal y la extensión del infarto cerebral medido en la escala *ASPECTS* en circulación anterior, y *pc-ASPECTS* en la circulación posterior.

6.2 Objetivos secundarios

6.2.1 Considerar el nivel de disección arterial en el segmento arterial con la extensión medido en la escala *ASPECTS* en circulación anterior, y *pc-ASPECTS* en la circulación posterior de infarto cerebral

6.2.2 Identificar la morfología (razón del eje máximo longitudinal entre el eje transversal) del trombo intramural y la extensión del infarto cerebral

6.2.3 Valorar la variabilidad interobservador en las mediciones realizadas

6.2.4 Describir los factores demográficos asociados al infarto cerebral en pacientes con disección arterial

7 JUSTIFICACIÓN

En México existe un estudio que identificó que los pacientes que tienen disección arterial carotídea tienen una media de edad de 34 años, ⁴ lo que los catalogaría dentro del grupo de enfermedad de infarto cerebral en paciente joven, por tanto, es fundamental esclarecer la causa fisiopatológica de la disección arterial, ya que esto implicaría un ajuste en el tratamiento médico de esta enfermedad, otorgando evidencia de la importancia de la anticoagulación o de la aplicación de terapia endovascular en pacientes con este hallazgo. Aunque existen estudios previos que no han demostrado diferencia en los pacientes con medicamento antiagregante o anticoagulante, no se ha realizado un estudio que pondere la importancia del trombo intramural para definir su participación etiopatogénica. Además, las herramientas diagnósticas tecnológicas han evolucionado en los últimos años, con lo que es posible utilizar la angiotomografía computarizada o la angiorresonancia magnética en lugar de la angiografía diagnóstica por sustracción digital para diagnosticar una disección arterial. Esto constituye un avance diagnóstico, ya que permite evitar los riesgos que se asumen al realizar la angiografía digital. El identificar y describir las características de la carga del trombo intramural en pacientes con disección arterial mediante estos estudios, permitirá clasificar de manera más específica el grado de infarto esperado. De esta manera, se contará con un modelo diagnóstico y terapéutico más acertado para esta patología.

8 METODOLOGÍA

8.1 Diseño del estudio

Realizamos un estudio ambispectivo, observacional, analítico, longitudinal.

8.2 Población

Universo de Estudio: Pacientes tratados en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suarez, con diagnóstico confirmado de disección arterial extracraneal por angiotomografía computarizada o angiorresonancia magnética.

Población de Estudio: Pacientes ingresados a la cohorte prospectiva de disección arterial extracraneal en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suarez, entre los años 2013-2021.

8.3 Muestreo

Tamaño de muestra: Estudios han reportado una prevalencia de hasta el 20% de disección arterial cervical extracraneal en los pacientes con infarto cerebral, con una incidencia estimada de 2.6 a 2.9 por 100,000 habitantes.

Realizamos la fórmula de cálculo de poder estadístico, con una muestra de 113 pacientes por disponibilidad, para una prueba unilateral con comparación de dos medias

$$z_{1-\beta} = \sqrt{\frac{n}{2}} \frac{d}{S} - z_{1-\alpha/2}$$

8.4 Criterios de inclusión

Pacientes que cumplan las siguientes características:

- 1) Edad mayor de 18 años.
- 2) Infarto cerebral corroborado por estudio de imagen (TAC o RMN)
- 3) Confirmación por estudio de imagen de disección arterial extracraneal (TAC o RMN)

8.5 Criterios de exclusión

No participan en el presente estudio sujetos que cumplan cualquiera de las siguientes características:

- 1) Paciente con diagnóstico previo de disección arterial extracraneal
- 2) Diagnóstico previo de enfermedad vascular cerebral, de cualquier tipo
- 3) Cualquier otro tipo de evento cerebral vascular concurrente fuera de infarto cerebral, tales como: ataque isquémico transitorio, hemorragia cerebral, hemorragia subaracnoidea y trombosis venosa cerebral.
- 4) Uso de prótesis de metal en región cervical o craneal
- 5) Antecedente de cirugía vascular cervical

8.6 Criterios de eliminación

- 1) Retiro del consentimiento informado.

2) Sujetos que abandonen el estudio y que no se cuente con las variables de desenlace.

3) Imagen que no se considere apta para su interpretación

8.7 Variables y métodos de evaluación

Variable	Naturaleza de la variable	Tipo	Definición operacional	Definición conceptual
Sexo	Cualitativa	Dicotómica	Sexo biológico	Género sexual biológico
Edad	Cuantitativa	Razón	Número de años transcurridos desde el nacimiento	Número de años transcurridos desde el nacimiento hasta el momento actual
Traumatismo	Cualitativa	Dicotómica	Lesión física en región cervical o circundante	Lesión por estímulo físico aplicado a la región corporal cervical previo al inicio de los síntomas
Tabaquismo activo	Cualitativa	Dicotómica	Consumo de cigarrillos de tabaco	Inhalación de cigarrillos de tabaco actualmente

Tabaquismo previo	Cualitativa	Dicotómica	Consumo de cigarrillos de tabaco, suspendido previo al inicio de los síntomas	Uso de cigarrillos de tabaco, suspendido previo al inicio de los síntomas
Uso de anticonceptivos	Cualitativa	Dicotómica	Consumo de medicamentos con derivados de estrógenos	Consumo de medicamentos con derivados de estrógenos previo al inicio de los síntomas
Hipertensión arterial sistémica	Cualitativa	Dicotómica	Diagnóstico de hipertensión arterial sistémica según niveles de ACC/AHA	Cifras de tensión arterial de 130/80 mmHg o mayores
Migraña	Cualitativa	Dicotómica	Diagnóstico previo de migraña	Diagnóstico previo de migraña por personal médico según ICHD-3
Diabetes Mellitus	Cualitativa	Dicotómica	Diagnóstico previo de Diabetes Mellitus 2	Diagnóstico previo de Diabetes Mellitus 2 por personal de salud
Enfermedad de colágena	Cualitativa	Dicotómica	Diagnóstico previo de enfermedad	Diagnóstico previo de enfermedad del

			relacionada a las fibras de colágeno	tejido conectivo con afección de las fibras del colágeno
Infección	Cualitativa	Dicotómica	Infección previa al inicio de los síntomas	Diagnóstico de infección previo al inicio de los síntomas, o síntomas de sistema respiratorio, gastrointestinal o urinario
Síntoma inicial	Cualitativa	Nominal	Síntoma de inicio	Síntoma manifestado por el paciente o acompañante como inicio de los síntomas
Gravedad del infarto	Cuantitativa	Razón	Puntaje obtenido a través de la evaluación de la escala NIHSS	Puntaje total obtenido en el instrumento de evaluación NIHSS (ver anexo)
Región del infarto	Cualitativa	Nominal	Zona cerebral infartada limitada por la irrigación	Región cerebral infartada según la arteria cerebral

			sanguínea arterial cerebral	(anterior, media o posterior) infartada
Estado funcional	Cuantitativa	Intervalo	Estado funcional estimado a través de la evaluación de la escala Rankin	Nivel asignado en la escala modificada de Rankin (ver anexo)
Carga del trombo	Cuantitativa	Continua	Extensión tridimensional intraluminal del trombo intracraneal	Medida volumétrica en tres cortes (transversal, axial y longitudinal), expresada en mm ³ del trombo intramural de pacientes con disección arterial.
Comunicación del trombo intramural con el lumen arterial	Cualitativa	Dicotómica	Comunicación del trombo intramural con el lumen arterial	Lesión vascular observada por el examinador que comunique el trombo intramural con el lumen arterial
Extensión del infarto	Cuantitativa	Razón	Extensión del infarto medido en la escala <i>ASPECTS</i> en	Puntaje obtenido en el instrumento de evaluación <i>ASPECTS</i> y <i>pc-</i>

			circulación anterior y pc- <i>ASPECTS</i> en circulación posterior	<i>ASPECTS</i> en circulación posterior (ver anexo)
--	--	--	---	---

8.8 Procedimiento

Realizamos un análisis retrospectivo de los estudios realizados a pacientes con diagnóstico de disección arterial, mediante angiotomografía cerebral computarizada o mediante angiorresonancia magnética. Así mismo, se ingresaron al estudio pacientes que acudieron al Instituto Nacional de Neurología hasta el periodo de junio del 2021 y que cumplieron los criterios de inclusión. Los datos demográficos fueron asentados y codificados por el investigador principal en el programa electrónico *IBM-SPSS*. El análisis de las características del trombo se analizó en el programa *ITK-SNAP*; donde se realizó un análisis volumétrico del mismo.

Aunque existen otros programas para la valoración de imágenes como *3D Slicer*, *Osirix*, *InVesalius*, *Ginkgo CADx*, *GIMIAS*; el programa utilizado para este proyecto fue el *ITK SNAP* debido a que es un programa abierto, con el que se tiene experiencia de su uso previamente. Además, el programa *ITK-SNAP* es multiplataforma, lo cual permite ejecutarse en sistemas operativos como Windows, MacOS, Linux, entre otros. A la fecha, no existe una correlación de la sensibilidad de estos programas o la comparación de los

mismos para esta enfermedad, sin embargo, ya se reportó la utilidad de esta herramienta diagnóstica en el ámbito médico. ^{50,51}

Los pacientes estudiados fueron valorados a partir de los registros realizados en el expediente electrónico y/o físico, y en los estudios de imagen electrónicos. Posterior al ingreso de las imágenes de los pacientes incluidos, ejecutamos un análisis en el programa de la lesión identificada por el médico que analiza los datos, en sentido axial, longitudinal y transversal, para realizar un análisis volumétrico de la misma. Este resultado se asentó en variable cuantitativa continua, con una sensibilidad de 1 mm³. Así mismo, se identificó si existe o no comunicación del trombo intramural con el lumen arterial.

Para asegurar un adecuado desempeño, el equipo de neurorradiología e intervencionismo vascular otorgó orientación y entrenamiento a cada uno de los participantes. La medición del volumen del trombo intramural se hizo por dos equipos de observadores que estuvieron conformados por un neurólogo vascular y un residente de alta especialidad de neurología vascular, y posteriormente realizamos una correlación de Pearson o de rango de Spearman en las mediciones.

8.9 Análisis estadístico

Para la descripción de la población basal utilizamos frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas. Mientras que para las numéricas establecimos pruebas de normalidad (Kolmogorov-Smirnoff o Levine) y en caso de distribución normal utilizamos pruebas de t para muestras independientes para la comparación de variables continuas, pruebas de χ^2 para variables nominales y obtuvimos correlaciones a través de prueba de Pearson. En caso de una distribución anormal utilizamos pruebas no-paramétricas como U de Mann Whitney y M de Wilcoxon.

$$r_{xy} = \frac{n \sum x_i y_i - \sum x_i \sum y_i}{\sqrt{n \sum x_i^2 - (\sum x_i)^2} \sqrt{n \sum y_i^2 - (\sum y_i)^2}}$$

En caso de distribución anormal, se utilizó la prueba de correlación de rango de Spearman

$$\rho = 1 - \frac{6 \sum d_i^2}{n(n^2 - 1)}$$

Los resultados se expresaron con el nivel de relevancia estadístico. Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el programa SPSS versión 19.0.

9 CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio fue aprobado por el comité de ética del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (Registro 100/20). Según el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, en su Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I, se clasificó como investigación sin riesgo, por lo que no requirió consentimiento informado.

No se utilizaron datos sensibles de los pacientes. Se garantizó el resguardo y confidencialidad de la información obtenida. Se aseguró la calidad de los datos obtenidos a través de los cuestionarios y escalas aplicados y, una vez recolectados, su manejo, análisis e interpretación se realizó de acuerdo con el protocolo de estudio.

Los sujetos que no desearon participar en el estudio no tuvieron repercusiones en la atención que reciban en esta u otra institución. Todos los procedimientos se hicieron de acuerdo a lo estipulado en las Guías Éticas Internacionales.

10 RESULTADOS

De un total de 113 pacientes con sospecha de disección arterial extracraneal, estudiamos 71; 17 con disección carotídea y 54 con disección vertebral (Figura 1). Las características de la población se muestran en la Tabla 1.

Figura 1. Pacientes estudiados

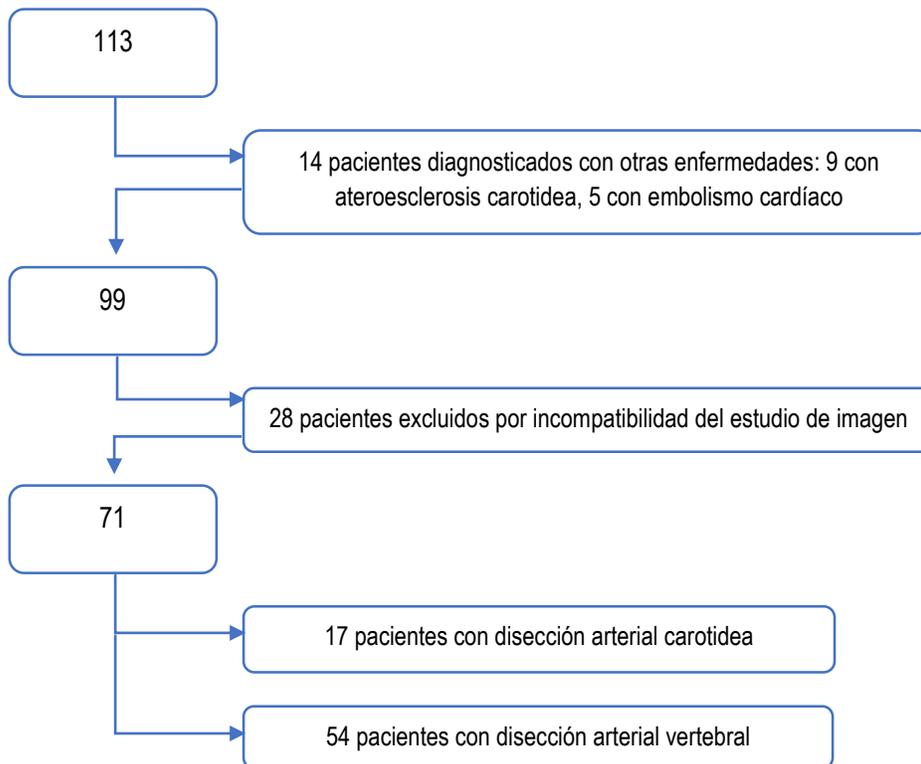


Tabla 1. Características de la población

	Disección carotídea	Disección vertebral
	(n = 17)	(n = 54)
Edad, mediana (RIC), años	39 (33–49)	40 (35–47)
Género, n (%)		
Femenino	8 (47.1)	19 (35.2)
Masculino	9 (52.9)	35 (64.8)
Antecedentes médicos, n (%)		
Hipertensión arterial sistémica	2 (11.8)	11 (20.4)
Diabetes mellitus	2 (11.5)	3 (5.6)
Hipertrigliceridemia	0	2 (3.7)
Hipercolesterolemia	1 (5.9)	3 (5.6)
Tabaquismo previo	5 (29.4)	22 (40.7)
Tabaquismo activo	1 (5.9)	17 (31.5)
Traumatismo cervical	1 (5.9)	21 (38.9)
Uso de anticonceptivos	0	2 (3.7)
Migraña	1 (5.9)	3 (5.6)
Colagenopatía	1 (5.9)	1 (1.9)

Infección sistémica	0	2 (3.7)
Síntoma inicial, n (%)		
Cervicalgia	0	11 (20.4)
Cefalea	8 (47.1)	26 (48.1)
Debilidad	2 (11.8)	1 (1.9)
Alteraciones sensitivas	1 (5.9)	0
Síntomas oculares	0	1 (1.9)
Crisis epilépticas	2 (11.8)	0
Síncope	3 (17.6)	0
Puntaje en NIHSS, mediana (RIC)	8 (4 - 13)	4 (1 - 5)
Puntaje en ASPECTS, mediana (RIC)	5 (3 - 7)	-
Puntaje en pc-ASPECTS, mediana (RIC)	-	9 (8 - 10)
Tiempo transcurrido para el diagnóstico, mediana (RIC), días	1 (0-6)	4 (0-10)
Estudio de imagen realizado		
Angiotomografía computarizada	14 (82.4%)	33 (61.1%)
Angiorresonancia magnética	10 (58.8%)	37 (68.5%)

Carga del trombo en mm3, mediana,	608 (468 –	57.24 (0 -
RIC	1601)	262)

RIC: Rango intercuartil

En cada uno de los pacientes analizados, realizamos una medición en tercera dimensión, como se muestra en la Imagen 5.

Imagen 5. Medición tridimensional del trombo intramural en paciente con disección carotídea

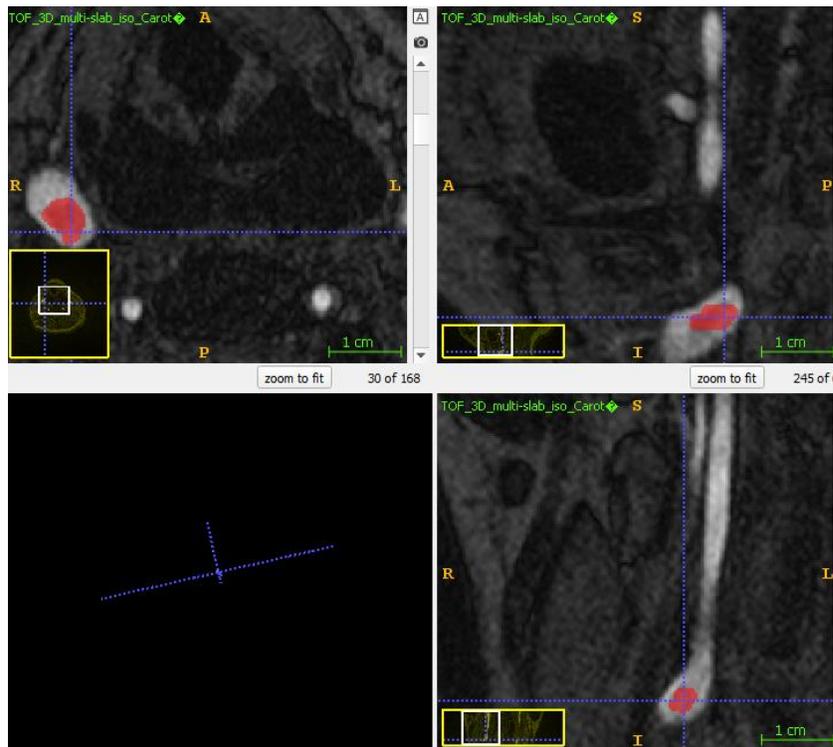


Imagen 5. Medición en el eje axial, coronal y sagital del trombo intramural.
 Angiograma por resonancia magnética en un paciente con disección carotídea y

trombo intramural con comunicación al lumen vascular. El trombo fue resaltado en rojo. Una vez que se delimitó el área en los tres ejes, el programa *ITK-SNAP* realizó una reconstrucción tridimensional y otorgó un valor en volumen expresado en milímetros cúbicos.

Realizamos un análisis de concordancia entre ambos grupos de observadores mediante el coeficiente de correlación intraclase mediante el modelo de análisis de varianza en medidas repetidas. (Tabla 2)

Tabla 2. Coeficiente de correlación intraclase de las mediciones realizadas

Coeficiente de correlación intraclase	IC 95% inferior	IC 95% superior	Significancia
Disección arterial carotídea			
Mediciones únicas: 0.994	0.957	0.999	< 0.001
Mediciones promedio: 0.997	0.978	1.000	< 0.001
Disección arterial vertebral			
Mediciones únicas: 0.997	0.990	0.999	< 0.001
Mediciones promedio: 0.998	0.995	0.999	< 0.001

IC: Intervalo de confianza

Después de este cálculo, realizamos también una correlación entre los valores del trombo intramural y los puntajes obtenidos en la escala ASPECTS y pc-ASPECTS (Tabla 3), con un valor de 0.718 ($p=0.172$) y de 0.157 ($p=0.591$), respectivamente.

Tabla 3. Correlación lineal entre la carga del trombo y los puntajes obtenidos en ASPECTS y en pc-ASPECTS

	ASPECTS	pc- ASPECTS	Significancia
Carga del trombo carotideo	0.718 *	-	0.172
Carga del trombo vertebral	-	0.157 *	0.591

* Correlación mediante Rho de Spearman

Así mismo, realizamos una correlación con las mediciones de la carga del trombo, y el puntaje obtenido en la escala NIHSS (Tabla 4), donde obtuvimos un valor de 0.667 ($p=0.219$) y de 0.192 ($p=0.510$), respectivamente.

Tabla 4. Correlación lineal entre la carga del trombo y los puntajes obtenidos en la escala NIHSS

	NIHSS	Significancia
Carga del trombo carotideo	0.667 *	0.219
Carga del trombo vertebral	0.192 *	0.510

* Correlación mediante Rho de Spearman

Todos los estudios analizados mostraron una comunicación del trombo intramural con el lumen arterial (Imagen 4).

11 DISCUSIÓN

La muestra de pacientes que estudiamos mostró una edad mediana de presentación de 39 (disección arterial carotídea) y 40 años (disección arterial vertebral). El factor de riesgo más frecuente en ambas presentaciones fue el consumo de tabaco, y el síntoma más común fue la cefalea. La mediana de tiempo para llegar al diagnóstico fue mayor en caso de pacientes con disección arterial vertebral, en comparación los de disección arterial carotídea. Observamos también que los puntajes obtenidos en la escala NIHSS, así como los valores tridimensionales de la carga del trombo, fueron mayores en pacientes con lesiones carotídeas.

Sillanpaa *et al.* y Shaban *et al.* ^{48,57} mostraron la utilidad de cuantificar la carga del trombo para el manejo agudo en pacientes con infarto cerebral ya que permite estimar desenlaces cuando se emplea el tratamiento trombolítico, lo que ayuda al médico a tomar decisiones clínicas. Por otro lado, en el presente estudio analizamos el volumen del trombo intramural ya que su correlación con la extensión del infarto orientaría hacia un origen fisiopatológico, por tanto, apoyaría al médico a discernir con respecto al tratamiento: Antiagregación, anticoagulación o incluso tratamiento intervencionista.

Una diferencia demográfica importante en comparación con los estudios realizados previamente fue el del tipo de disección más frecuente: Mientras Redekop señaló una incidencia anual de 2.5 a 3 por 100,000 habitantes en caso de la disección arterial carotídea, y de 1 a 1.5 por 100,000 habitantes en caso de

la disección arterial vertebral, ⁵⁸ los resultados que mostramos indican un predominio de casos de disección arterial vertebral, en comparación con la disección arterial carotídea, esto puede deberse a variantes anatómicas en la anatomía arterial cervical de la población mexicana, como es el caso de hipoplasia arterial vertebral. ⁵⁹

Efectuamos un coeficiente de correlación intraclase, el cual reportó adecuada correspondencia (>0.9). Posteriormente, al efectuar las pruebas de correlación, no encontramos relación estadísticamente significativa entre los valores de la carga del trombo y los puntajes obtenidos en las escalas ASPECTS, pc-ASPECTS o NIHSS. Sin embargo, existen algunas limitaciones del presente estudio que pueden estar relacionadas con estos resultados: En primer lugar, la incidencia de esta enfermedad es baja, lo cual dificulta el análisis de los sucesos estudiados en este tipo de pacientes. En segundo, aunque el estudio se realizó de manera ambispectiva, la gran mayoría de las mediciones fueron realizadas a partir de estudios ya ejecutados, debido al punto previo. Tercero, el tiempo de realización del estudio respecto al ictus no fue estandarizado, ya que el tiempo de llegada de los pacientes fue variable.

Entre las fortalezas encontramos una adecuada estandarización del equipo con el que se adquirió la imagen cerebral ya que se realizó en el mismo centro, una adecuada reproducibilidad del método empleado por los observadores, y una muestra justa para una enfermedad de baja incidencia en el caso de disecciones arteriales vertebrales.

Los resultados que encontramos orientaron hacia una correlación de la carga del trombo carotideo y el valor de ASPECTS (0.718, $p=0.172$) y el valor del puntaje en la escala NIHSS (0.667, $p=0.219$), sin embargo, no mostraron una correlación significativa de manera estadística. Debido a que la muestra de pacientes con lesiones carotideas fue menor a los de las vertebrales, es importante considerar incrementar el tamaño de la muestra de estos casos para valorar si la correlación observada tendrá una relación estadísticamente significativa, por lo que el estudio podría continuar a futuro. Esto es importante especialmente para la población en la que se presenta: Personas menores de 50 años, en los que este tipo de eventos suelen ser catastróficos por la edad económicamente productiva en la que se encuentran.

Es importante esclarecer la implicación fisiopatológica de trombos intramurales o intravasculares para considerar el tratamiento adecuado, ya que el paciente puede beneficiarse de tratamiento anticoagulante sólo en casos en los que se sospecha de trombo intravascular o intramural con conexión al lumen arterial. Aunque el presente estudio no mostró correlación, esto puede deberse a las limitaciones mencionadas, por lo que son necesarios estudios subsecuentes para confirmar o refutar estos hallazgos y beneficiar a la población mencionada.

12 CONCLUSIONES

En este estudio no encontramos correlación estadísticamente significativa entre la carga del trombo intramural arterial extracraneal (carotideo o vertebral) y la extensión del infarto cerebral.

Encontramos una correlación estadísticamente no significativa de 0.718 entre la carga del trombo intramural arterial carotideo y la extensión del infarto cerebral medido en la escala de ASPECTS.

Debido al número de sujetos analizados y a los resultados reportados, consideramos apropiado continuar el estudio de pacientes con disección arterial extracraneal con las herramientas utilizadas, puesto que, al disponer de una muestra suficiente, se confirmará o descartará si existe correlación estadísticamente significativa.

13 REFERENCIAS

1. Feigin VL, Krishnamurthi R V., Theadom AM, et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Neurol.* 2017;16(11):877-897. doi:10.1016/S1474-4422(17)30299-5
2. Feigin VL, Nichols E, Alam T, et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019;18(5):459-480. doi:10.1016/S1474-4422(18)30499-X
3. Boodt N, Compagne KCJ, Dutra BG, et al. Stroke Etiology and Thrombus Computed Tomography Characteristics in Patients with Acute Ischemic Stroke: A MR CLEAN Registry Substudy. *Stroke.* Published online 2020:1727-1735. doi:10.1161/STROKEAHA.119.027749
4. 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
5. Menon R, Kerry S, Norris JW, Markus HS. Treatment of cervical artery dissection: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(10):1122-1127. doi:10.1136/JNNP.2007.138800
6. Ahlhelm F, Benz RM, Ulmer S, Lyrer P, Stippich C, Engelter S. Endovascular Treatment of Cervical Artery Dissection: Ten Case Reports and Review of the Literature. *Interv Neurol.* 2012;1(3-4):143-150. doi:10.1159/000351687
7. Bejjani GK, Monsein LH, Laird JR, Satler LF, Starnes BW, Aulisi EF. Treatment of Symptomatic Cervical Carotid Dissections with Endovascular Stents. *Neurosurgery.* 1999;44(4):755-760. doi:10.1097/00006123-199904000-00037
8. Bogousslavsky J, Despland P. Dissection With Acute Stroke. Published online 2014:2-5.
9. Caplan LR. Dissections of brain-supplying arteries. *Nat Clin Pract Neurol.* 2008;4(1):34-42. doi:10.1038/ncpneuro0683
10. Bogousslavsky J, Pierre P. Ischemic stroke in patients under age 45. *Neurol Clin.* 1992;10(1):113-124. doi:10.1016/s0733-8619(18)30236-6
11. Leys D, Bandu L, Hénon H, et al. Clinical outcome in 287 consecutive young adults (15 to 45 years) with ischemic stroke. *Neurology.* 2002;59(1):26-33. doi:10.1212/WNL.59.1.26
12. Kim YK, Schulman S. Cervical artery dissection: Pathology, epidemiology and management. *Thromb Res.* 2009;123(6):810-821. doi:10.1016/j.thromres.2009.01.013
13. Schievink WI, Roiter V. Epidemiology of Cervical Artery Dissection. In: *Handbook on Cerebral Artery Dissection.* Vol 20. KARGER; 2005:12-15. doi:10.1159/000088125
14. Thanvi B, Munshi SK, Dawson SL, Robinson TG. Carotid and vertebral artery dissection syndromes. *Postgrad Med J.* 2005;81(956):383-388. doi:10.1136/pgmj.2003.016774

15. Biffi WL, Moore EE, Offner PJ, Burch JM. Blunt carotid and vertebral arterial injuries. *World J Surg.* 2001;25(8):1036-1043. doi:10.1007/s00268-001-0056-x
16. Fusco MR, Harrigan MR. Cerebrovascular dissections - A review part I: Spontaneous dissections. *Neurosurgery.* 2011;68(1):242-257. doi:10.1227/NEU.0b013e3182012323
17. Milhaud D, de Freitas GR, van Melle G, Bogousslavsky J. Occlusion Due to Carotid Artery Dissection. *Arch Neurol.* 2002;59(4):557. doi:10.1001/archneur.59.4.557
18. Engelter ST, Grond-Ginsbach C, Metso TM, et al. Cervical artery dissection trauma and other potential mechanical trigger events. *Neurology.* 2013;80(21):1950-1957. doi:10.1212/WNL.0b013e318293e2eb
19. Debette S, Markus HS. The genetics of cervical artery dissection: A systematic review. *Stroke.* 2009;40(6). doi:10.1161/STROKEAHA.108.534669
20. Grond-Ginsbach C, Chen B, Krawczak M, et al. Genetic Imbalance in Patients with Cervical Artery Dissection. *Curr Genomics.* 2017;18:206-213. doi:10.2174/138920291766616080515
21. Guillon B, Berthet K, Benslamia L, Bertrand M, Bousser M-G, Tzourio C. Infection and the Risk of Spontaneous Cervical Artery Dissection. *Stroke.* 2003;34(7):10-12. doi:10.1161/01.str.0000078309.56307.5c
22. Grau AJ, Brandt T, Bugglc F, et al. Association of cervical artery dissection with recent infection. *Arch Neurol.* 1999;56(7):851-856. doi:10.1001/archneur.56.7.851
23. Rist PM, Diener HC, Kurth T, Schürks M. Migraine, migraine aura, and cervical artery dissection: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia.* 2011;31(8):886-896. doi:10.1177/0333102411401634
24. Metso TM, Tatlisumak T, Debette S, et al. Migraine in cervical artery dissection and ischemic stroke patients. *Neurology.* 2012;78(16):1221-1228. doi:10.1212/WNL.0b013e318251595f
25. Arnold M, Pannier B, Chabriat H, et al. Vascular risk factors and morphometric data in cervical artery dissection: A case-control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80(2):232-234. doi:10.1136/jnnp.2008.151324
26. Debette S, Metso T, Pezzini A, et al. Association of vascular risk factors with cervical artery dissection and ischemic stroke in young adults. *Circulation.* 2011;123(14):1537-1544. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.000125
27. D'Anglejan-Chatillon J, Ribeiro V, Mas JL, Youl BD, Bousser MG. Migraine - A Risk Factor for Dissection of Cervical Arteries. *Headache J Head Face Pain.* 1989;29(9):560-561. doi:10.1111/j.1526-4610.1989.hed2909560.x
28. Morel A, Naggara O, Touzé E, et al. Mechanism of ischemic infarct in spontaneous cervical artery dissection. *Stroke.* 2012;43(5):1354-1361. doi:10.1161/STROKEAHA.111.643338
29. Lucas C, Moulin T, Deplanque D, et al. Stroke patterns of internal carotid artery dissection in 40 patients. *Stroke.* 1998;29(12):2646-2648. doi:10.1161/01.STR.29.12.2646
30. Steinke W, Schwartz A, Hennerici M. Topography of cerebral infarction associated with

carotid artery dissection. *J Neurol*. 1996;243(4):323-328. doi:10.1007/BF00868406

31. Benninger DH, Georgiadis D, Kremer C, Studer A, Nedeltchev K, Baumgartner RW. Mechanism of Ischemic Infarct in Spontaneous Carotid Dissection. *Stroke*. 2004;35(2):482-485. doi:10.1161/01.STR.0000109766.27393.52
32. 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
33. Turpie AGG, Esmon C. Venous and arterial thrombosis - Pathogenesis and the rationale for anticoagulation. *Thromb Haemost*. 2011;105(4):586-596. doi:10.1160/TH10-10-0683
34. Bachmann R, Nassenstein I, Kooijman H, et al. Spontaneous acute dissection of the internal carotid artery: High-resolution magnetic resonance imaging at 3.0 tesla with a dedicated surface coil. *Invest Radiol*. 2006;41(2):105-111. doi:10.1097/01.rli.0000195836.57778.1f
35. Provenzale JM, Sarikaya B. Comparison of test performance characteristics of MRI, MR angiography, and CT angiography in the diagnosis of carotid and vertebral artery dissection: A review of the medical literature. *Am J Roentgenol*. 2009;193(4):1167-1174. doi:10.2214/AJR.08.1688
36. Scott McNally J, Hinckley PJ, Sakata A, et al. Magnetic resonance imaging and clinical factors associated with ischemic stroke in patients suspected of cervical artery dissection. *Stroke*. 2018;49(10):2337-2344. doi:10.1161/STROKEAHA.118.021868
37. Shakir HJ, Davies JM, Shallwani H, Siddiqui AH, Levy EI. Carotid and Vertebral Dissection Imaging. *Curr Pain Headache Rep*. 2016;20(12). doi:10.1007/s11916-016-0593-5
38. 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
39. Provenzale JM, Sarikaya B, Hacein-Bey L, Wintermark M. Causes of misinterpretation of cross-sectional imaging studies for dissection of the craniocervical arteries. *Am J Roentgenol*. 2011;196(1):45-52. doi:10.2214/AJR.10.5384
40. Mehdi E, Aralasmak A, Toprak H, ... SY-CM, 2018 undefined. Craniocervical dissections: radiologic findings, pitfalls, mimicking diseases: a pictorial review. *ingentaconnect.com*. Accessed July 30, 2020. <https://www.ingentaconnect.com/content/ben/cm/2018/00000014/00000002/art00007>
41. Levy C, Laissy JP, Raveau V, et al. Carotid and vertebral artery dissections: Three-dimensional time-of-flight MR angiography and MR imaging versus conventional angiography. *Radiology*. 1994;190(1):97-103. doi:10.1148/radiology.190.1.8259436
42. Markus H. Antiplatelet therapy vs. anticoagulation in cervical artery dissection; Rationale and design of the Cervical Artery Dissection in Stroke Study (CADISS). In: *International Journal of Stroke*. Vol 2. ; 2007:292-296. doi:10.1111/j.1747-4949.2007.00165.x
43. Kennedy F, Lanfranconi S, Hicks C, et al. Antiplatelets vs anticoagulation for dissection:

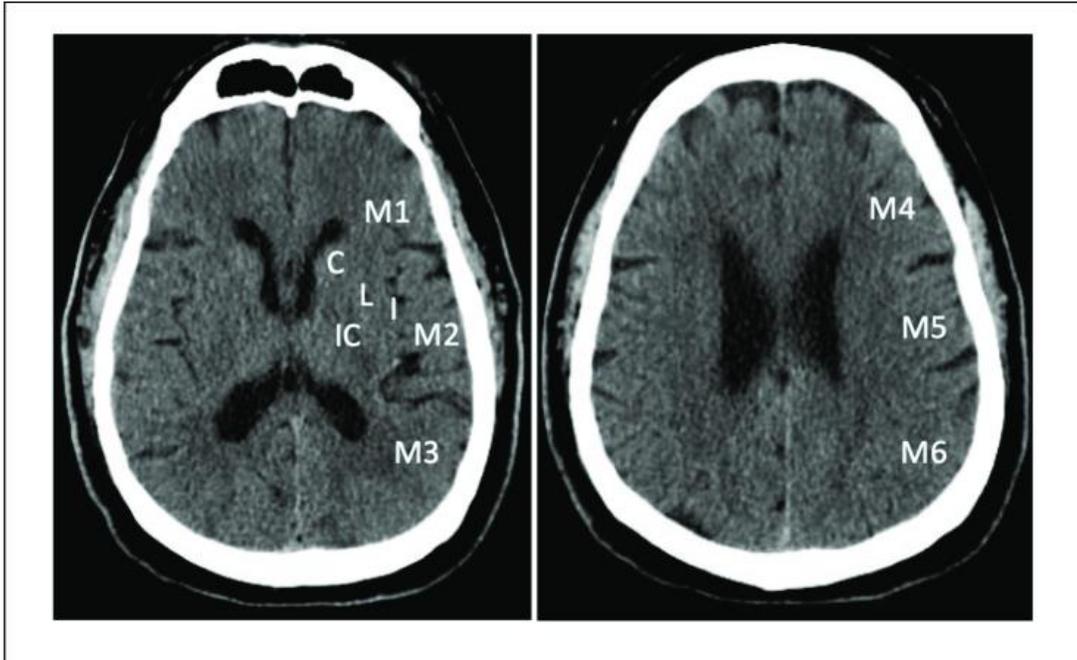
- CADISS nonrandomized arm and meta-analysis. *Neurology*. 2012;79(7):686-689. doi:10.1212/WNL.0b013e318264e36b
44. Markus HS, Hayter E, Levi C, et al. Antiplatelet treatment compared with anticoagulation treatment for cervical artery dissection (CADISS): A randomised trial. *Lancet Neurol*. 2015;14(4):361-367. doi:10.1016/S1474-4422(15)70018-9
 45. Markus HS, Levi C, King A, Madigan J, Norris J. Antiplatelet therapy vs anticoagulation therapy in cervical artery dissection: The cervical artery dissection in stroke study (cadiss) randomized clinical trial final results. *JAMA Neurol*. 2019;76(6):657-664. doi:10.1001/jamaneurol.2019.0072
 46. Puetz V, Dzialowski I, Hill MD, et al. Intracranial thrombus extent predicts clinical outcome, final infarct size and hemorrhagic transformation in ischemic stroke: The clot burden score. *Int J Stroke*. 2008;3(4):230-236. doi:10.1111/j.1747-4949.2008.00221.x
 47. Legrand L, Naggara O, Turc G, et al. Clot burden score on admission T2*-MRI predicts recanalization in acute stroke. *Stroke*. 2013;44(7):1878-1884. doi:10.1161/STROKEAHA.113.001026
 48. Sillanpaa N, Saarinen JT, Rusanen H, et al. The clot burden score, the Boston Acute Stroke Imaging Scale, the cerebral blood volume ASPECTS, and two novel imaging parameters in the prediction of clinical outcome of ischemic stroke patients receiving intravenous thrombolytic therapy. *Neuroradiol 2011 547*. 2011;54(7):663-672. doi:10.1007/S00234-011-0954-Z
 49. Treurniet KM, Yoo AJ, Berkhemer OA, et al. Clot Burden Score on Baseline Computerized Tomographic Angiography and Intra-Arterial Treatment Effect in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2016;47(12):2972-2978. doi:10.1161/STROKEAHA.116.014565
 50. Yushkevich PA, Piven J, Hazlett HC, et al. User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: Significantly improved efficiency and reliability. *Neuroimage*. 2006;31(3):1116-1128. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.01.015
 51. Yushkevich PA, Gao Y, Gerig G. ITK-SNAP: An interactive tool for semi-automatic segmentation of multi-modality biomedical images. In: *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS*. Vol 2016-October. Institute of Electrical and Electronics Engineers Inc.; 2016:3342-3345. doi:10.1109/EMBC.2016.7591443
 52. Gomes AF, Brasil DM, Silva AIV, Freitas DQ, Haiter-Neto F, Groppo FC. Accuracy of ITK-SNAP software for 3D analysis of a non-regular topography structure. *Oral Radiol*. 2020;36(2):183-189. doi:10.1007/s11282-019-00397-y
 53. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. *Lancet*. 2000;355(9216):1670-1674. doi:10.1016/S0140-6736(00)02237-6
 54. Tei H, Uchiyama S, Usui T, Ohara K. Posterior circulation ASPECTS on diffusion-weighted MRI can be a powerful marker for predicting functional outcome. *J Neurol 2009 2575*. 2009;257(5):767-773. doi:10.1007/S00415-009-5406-X

55. Ortiz GA, Sacco RL. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). *Wiley Encycl Clin Trials*. Published online June 13, 2008:1-9. doi:10.1002/9780471462422.EOCT400
56. Tei H, Uchiyama S, Usui T, Ohara K. Posterior circulation ASPECTS on diffusion-weighted MRI can be a powerful marker for predicting functional outcom. *J Neurol*. 2010;257(5):767-773. doi:10.1007/s00415-009-5406-x
57. Shaban A, Samaniego E, Aksan N, et al. Abstract WP59: A Clot Burden Score Predicts Functional Outcome and Neurological Complications After Cerebral Venous Sinus Thrombosis. *Stroke*. 2018;49(Suppl_1). doi:10.1161/str.49.suppl_1.WP59
58. Redekop GJ. Extracranial Carotid and Vertebral Artery Dissection: A Review. *Can J Neurol Sci*. 2008;35(2):146-152. doi:10.1017/S0317167100008556
59. Katsanos AH, Kosmidou M, Kyritsis AP, Giannopoulos S. Is Vertebral Artery Hypoplasia a Predisposing Factor for Posterior Circulation Cerebral Ischemic Events? A Comprehensive Review. *Eur Neurol*. 2013;70(1-2):78-83. doi:10.1159/000351786

14 ANEXO

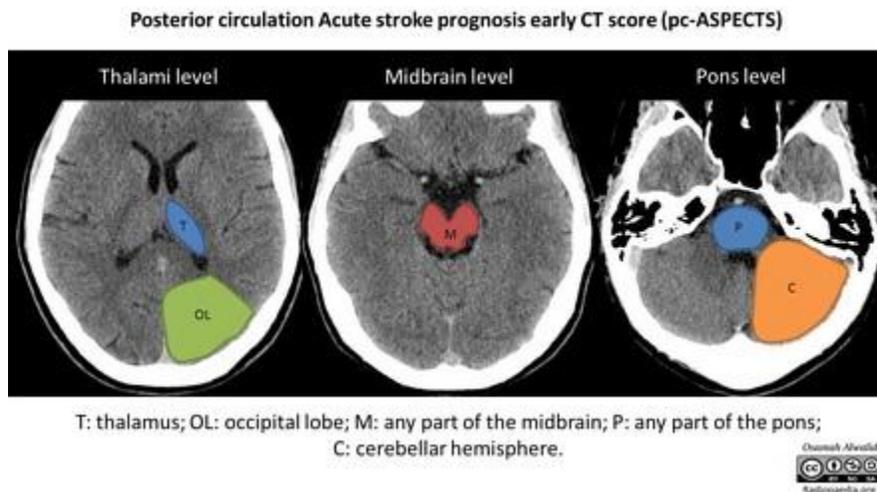
A) Escala de ASPECTS

Se resta un punto por cada zona marcada afectada, máximo 10.



B) Escala pc-ASPECTS

Se resta el número marcado en la zona afectada, máximo 10.



C) Escala de NIHSS

ANEXO IV. ESCALA NIHSS

ESCALA NIHSS (Goldstein <i>et al.</i> , 1989)		
ÍTEM	DESCRIPCIÓN	RESPUESTA Y PUNTUACIÓN
1A	Nivel de conciencia	0 – alerta, respuestas normales 1 – somnoliento, responde a estímulos mínimos 2 – estuporoso. Requiere estimulación repetida <u>3 – coma, no respuesta o sólo respuestas reflejas</u>
1B	Orientación (dos preguntas: ¿En qué mes estamos? ¿Qué edad tiene?)	0 – responde ambas bien 1 – responde una bien <u>2 – no responde ninguna</u>
1C	Órdenes (dar dos órdenes motoras)	0 – hace las dos tareas correctamente 1 – hace sólo una tarea <u>2 – no hace ninguna de las dos</u>
2	Mirada conjugada	0 – movimientos en el plano horizontal normales 1 – parálisis de la mirada parcial. No hay desviación forzada de la mirada. 2 – parálisis de la mirada completa o desviación forzada de la mirada
3	Campos visuales	0 – sin defectos 1 – hemianopsia parcial 2 – hemianopsia completa <u>3 – hemianopsia bilateral o ceguera</u>
4	Movimientos faciales	0 – normal y simétrico 1 – debilidad facial mínima (asimetría mínima) 2 – debilidad facial menor (hemicara inferior) <u>3 – parálisis facial unilateral completa (hemicara o bilateral)</u>
5	Función motora (brazo) a- izquierdo b- derecho Explorar primero el brazo no parético. Pedir que mantengan el brazo a 45° o 90° según si está en decúbito o sentado	0 – mantiene posición durante 10 segundos sin caer 1 – claudica < 10 segundos pero sin golpear la cama/apoyo 2 – puede levantar el brazo (hay algún esfuerzo contra gravedad) pero claudica rápidamente 3 – no vence gravedad 4 – sin movimiento 9 – extremidad amputada. No sumar estos puntos
6	Función motora (pierna) a- izquierda b- derecha Pedir que levante la pierna a 30° en extensión. Explorar primero la pierna no parética	0 – mantiene la posición durante 5 segundos sin caer 1 – la pierna claudica al final de los 5 segundos pero no golpea la cama/soporte 2 – algún esfuerzo contra gravedad pero claudica rápidamente 3 – no vence gravedad 4 – sin movimiento <u>9 – extremidad amputada. No sumar estos puntos</u>
7	Dismetria Si hay déficit motor que no permita valorarlo hay que puntuar 0	0 – ausente 1 – presente en una extremidad 2 – presente en dos extremidades <u>9 – extremidad amputada</u>
8	Sensibilidad	0 – normal 1 – alteración leve a moderada (hipoestesia) <u>2 – alteración grave a total (anestesia)</u>
9	Lenguaje	0 – normal 1 – afasia leve a moderada (fluencia alterada, etc.) 2 – afasia grave (lenguaje muy fragmentado) <u>3 – mutismo, afasia global</u>
10	Disartria	0 – normal 1 – leve a moderada (habla inteligible) 2 – grave (habla ininteligible, anartria) 9 – paciente intubado u otras barreras físicas
11	Extinción e inatención	0 – sin alteraciones 1 – visual, táctil, auditiva, espacial o personal (sólo una modalidad) 2 – hemiinatención grave (más de una modalidad)

D) Escala de Rankin modificada

Tabla 4
Escala de Rankin modificado

0	Asintomático
1	Discapacidad no significativa a pesar de los síntomas; capaz de llevar a cabo todas las tareas y actividades habituales.
2	Discapacidad leve; incapaz de llevar a cabo todas sus actividades anteriores, pero capaz de cuidar de sus propios asuntos sin ayuda
3	Discapacidad moderada; requiere alguna asistencia, pero es capaz de andar sin ayuda
4	Discapacidad moderadamente severa; incapaz de andar y de atender satisfactoriamente sus necesidades corporales sin ayuda.
5	Discapacidad severa; confinamiento en la cama, incontinencia y requerimiento de cuidados y atenciones constantes.
6	Exitus.