



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION**

**THE AMERICAN BRITISH COWDRAY
MEDICAL CENTER I.A.P.**

DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

Elegibilidad para Tratamiento de Reperusión Cerebral en
Pacientes con Diagnóstico de Enfermedad Vasculay Cerebral
Isquémica con Evolución Mayor a 4.5 horas, atendidos en el
Centro Médico ABC.

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA
DR. ARTURO CADENA FERNANDEZ

TUTOR DE TESIS
DR. JUAN MANUEL CALLEJA CASTILLO





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

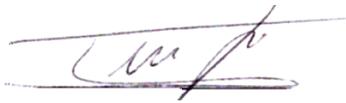
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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. Juan Osvaldo Talavera Piña
JEFE DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA
CENTRO MEDICO ABC



Dr. Francisco Moreno Sánchez
JEFE DE DIVISION DE MEDICINA INTERNA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA
CENTRO MEDICO ABC

DEDICATORIA

A mis padres, por su apoyo incondicional en mi formación.

A mi hermana, por su ánimo y su ímpetu.

A mi mejor amiga, por su ejemplo a seguir

AGRADECIMIENTOS

A mi tutor por su paciencia y enseñanza

A mis maestros por enseñarme el camino de las ciencias

A los pacientes, por recordarme siempre el ser buen médico

Ciudad de México, 2020

INDICE GENERAL

I. Resumen.....	7
II. Abstract.....	8
III. Introducción.....	9
IV. Marco Teórico.....	10
Abordaje y tratamiento.....	11
Las Distintas Modalidades de la Resonancia Magnética en Ictus....	13
Circulación Colateral Cerebral y su Impacto Pronóstico.....	15
Los Nuevos Estudios.....	17
V. Planteamiento del Problema.....	20
Pregunta de Investigación.....	20
VI. Justificación.....	21
VII. Objetivos.....	21
Objetivo General.....	21
Objetivos Específicos.....	21
VIII. Hipótesis.....	22
IX. Material y Metodología.....	22
Diseño de Estudio.....	22
Tamaño de Muestra.....	22
Población.....	23
Criterios Inclusión.....	23
Criterios Exclusión.....	24
Variables del Estudio.....	25
Estrategia del Estudio.....	25
Recolección de datos.....	25
Errores de medición.....	26
Análisis Estadístico.....	26
Aspectos Éticos.....	26
Factibilidad del Estudio.....	27
Conflicto de Intereses.....	27
X. Resultados.....	27
XI. Discusión.....	31
XII. Conclusiones.....	35
XIII. Referencias.....	36
XIV. Anexos.....	39

INDICE DE TABLAS

1. Variables del estudio
2. Análisis univariado datos demográficos
3. Análisis univariado datos diagnósticos
4. Análisis univariado datos desenlace
5. Tabla cruzada entre clasificación TOAST, volumen necrosis menor a 70 ml y etapas de evolución.
6. Análisis bivariado del score de NIHSS basal y volumen de necrosis inicial, entre LVO y no-LVO.
7. Análisis bivariado del score de NIHSS basal y volumen de necrosis inicial de acuerdo a la etapa de evolución.

INDICE DE ANEXOS

1. Histograma y Box Plot del número de casos y score de NIHSS a su ingreso.
2. Estratificación de pacientes de acuerdo al tiempo de evolución según las horas.
3. Histograma y Box plot sobre el número de casos y el tiempo de inicio de síntomas a IRM.
4. Estratificación de pacientes de acuerdo a mecanismo fisiopatológico.
5. Estratificación de pacientes de acuerdo a arteria ocluida.
6. *Histograma y box plot del volumen de necrosis inicial*
7. Número de casos de acuerdo al volumen de necrosis y etapa.
8. Número de casos de acuerdo a enfermedad de Gran Vaso, etapa y volumen de necrosis.
9. Número de casos de acuerdo a enfermedad de Pequeño Vaso, etapa y volumen de necrosis.
10. Número de casos de acuerdo a Cardioembolismo, etapa y volumen de necrosis.
11. *Histograma y Box plot del score de NIHSS basal en pacientes con LVO vs no LVO.*
12. *Histograma y box plot que comparan el volumen de necrosis inicial en LVO vs no LVO*
13. Box plot en el que presenta la distribución del score de NIHSS basal y el volumen de necrosis inicial en las distintas etapas de evolución.

ABREVIATURAS

AB = arteria basilar

ACA = arteria cerebral anterior

ACM = arteria cerebral media

ACP = arteria cerebral posterior

ACS = arteria cerebelosa superior

ADC = Coeficiente de difusión
aparente

AHA/ASA = Asociación Americana
del Corazón/Asociación Americana
de la Enfermedad Vascul ar Cerebral

AMEVASC = Asociación Mexicana de
Enfermedad Vascul ar Cerebral

ASITN/SIR = Sociedad de
Neurorradiología Intervencionista y
Terapéutica/ Sociedad de
Imagenología Intervencionista

AV = arteria vertebral

CT = tomografía computada

DALYs = años de vida ajustados por
discapacidad

DSA = sustracción digital angiográfica

DWI = difusión por resonancia
magnética

FLAIR = recuperación de inversión
atenuada de fluido

LVO = oclusion de vaso grande

mRankin = escala de Rankin
modificada

MRI = imagen por resonancia
magnética

NIHSS = escala de infarto cerebral de
las Instituciones Nacionales de Salud

PWI = imagen por perfusión

TCD = ultrasonido doppler
transcraneal

TOF = secuencia angiográfica sin
contraste (Time of flight)

RESUMEN

Introducción: El ictus es una de las principales enfermedades a nivel mundial que genera gran discapacidad en los pacientes. El propósito de este estudio es analizar la proporción de pacientes con diagnóstico de ictus con una evolución mayor a 4.5 horas que serían candidatos a recibir tratamiento con trombólisis intravenosa y terapia endovascular de acuerdo a diferentes criterios de inclusión/exclusión (WAKE UP, DAWN, DEFUSE 3, EXTEND, ABC, con el fin de poder aplicar los criterios de cada uno de los protocolos en el futuro y así mejorar la atención en nuestra Institución.

Material y Métodos: Es un estudio observacional, analítico, comparativo, retrospectivo y de carácter transversal, en donde se incluyeron un total de 73 pacientes mayores de 18 años con enfermedad vascular cerebral isquémico con un tiempo de evolución mayor a 4.5 horas y menor de 24 horas, y que fueron atendidos en el Centro Médico ABC campus Santa Fe y Observatorio. Además con criterios de inclusión para cada uno de los estudios. Se recopiló la información del expediente médico electrónico y digitalizado de las plataformas TIMSA, Onbase y PACS. Se hizo análisis univariado y bivariado por medio de tablas cruzadas, chi cuadrada y ANOVA.

Resultados: Se dividió en 5 grupos a los pacientes de acuerdo al tiempo de evolución. 13 pacientes fueron candidatos a los criterios ABC, 6 personas fueron candidatos a WAKE UP y sólo 2 pacientes al grupo B DAWN. Los demás pacientes no fueron incluidos ya que la mayoría no contaba con estudio de perfusión. Se comparó a aquellos pacientes que tenían un volumen necrótico inicial menor a 70 ml, con el tiempo INI-IRM. Se observó que a mayor tiempo de evolución, menor volumen de necrosis sin tratamiento previo ($p=0.007$). Hubo también un mayor número de ictus de circulación posterior, así como de origen cardioembólico. Los infartos cerebrales de origen cardioembólico igual tuvieron una proporción mayor de pacientes con un volumen necrótico menor a 70 ml en etapas tardías una tendencia del volumen a disminuir conforme al tiempo ($p=0.061$).

Conclusión: La proporción de casos que cumplieron los criterios de inclusión de los distintos estudios fue pequeña, debido a la falta de realización de estudios y el completo llenado de expedientes. Es necesario homologar el manejo del ictus con la solicitud de estudios de imagen necesarios para catalogar adecuadamente a los pacientes para reperfusión cerebral. La proporción de ictus con origen cardioembólico pudo deberse a la ambigüedad de los síntomas haciendo más tardío su reconocimiento. El volumen de necrosis inicial fue menor con respecto al tiempo de evolución, pudiendo explicarse por el efecto de la *paradoja de la ventana ampliada*. A pesar de tener un mayor tiempo de evolución y que la mayoría de los pacientes no tuvieron tratamiento de reperfusión, una gran proporción de pacientes tuvo un desenlace favorable.

ABSTRACT

Introduction: Stroke is one of the main diseases worldwide that generates great disability in patients. The purpose of this study is to analyze the proportion of patients diagnosed with stroke with an evolution greater than 4.5 hours than the candidates to receive treatment with intravenous thrombolysis and endovascular therapy according to different inclusion / exclusion criteria (WAKE UP, DAWN, DEFUSE 3, EXTEND, ABC, in order to be able to apply the criteria of each of the protocols in the future and thus improve care in our Institution.

Material and Methods: It is an observational, analytical, comparative, retrospective and cross-sectional study, where a total of 73 patients over 18 years of age with ischemic cerebrovascular disease with a time of evolution greater than 4.5 hours and less than 24 hours were included. They were treated at the ABC Medical Center, Santa Fe campus and Observatory. Also with inclusion criteria for each of the studies. The information from the electronic and digitized medical record was collected from the TIMSA, Onbase and PACS platforms. Univariate and bivariate analysis was performed using cross tables, chi square, and ANOVA.

Results: Patients were divided into 5 groups according to time of evolution. 13 patients were candidates for the ABC criteria, 6 people were candidates for WAKE UP and only 2 patients for group B of the DAWN study. The other patients were not included since the majority had no perfusion imaging. Those patients who had an initial necrotic volume less than 70 ml were compared with INI-MRI time. It was observed that the longer the evolution, the lower the volume of necrosis without previous treatment ($p = 0.007$). There were also a greater number of strokes of posterior circulation, as well as cardioembolic origin. Cerebral infarcts of equal cardioembolic origin had a higher proportion of patients with a necrotic volume less than 70 ml in late stages, a tendency of the volume to decrease with time ($p = 0.061$).

Conclusion: The proportion of cases that fulfilled the inclusion criteria of the different studies was small, due to the lack of studies and the complete filling of files. It is necessary to standardize stroke management with the request for imaging studies necessary to properly catalog patients for cerebral reperfusion. The proportion of strokes of cardioembolic origin could be due to the ambiguity of the symptoms, making their recognition later. The initial necrosis volume was lower with respect to the evolution time, and can be explained by the effect of the paradox of the enlarged window. Despite having a longer evolution time and the fact that most of the patients did not have reperfusion treatment, a large proportion of patients had a favorable outcome.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad vascular cerebral se define como un episodio de disfunción neurológica causado por un evento isquémico o hemorrágico, a nivel cerebral, espinal o retiniano [1]. Se habla de infarto cerebral o ictus, cuando se evidencia isquemia focal mediante patología o imagen, con una distribución vascular definida con clínica persistente mayor de 24 horas, excluyendo otras patologías [1]. Algunos infartos pueden no tener clínica, los cuales reciben el nombre de infartos silentes [1].

En el 2013, El ictus tuvo una incidencia de 133 personas por cada 100,000 personas/año en el caso de los hombres, y un 99 por cada 100,000 personas/año en el caso de las mujeres a nivel mundial [2]; sin embargo, su relevancia reside más en su pronóstico. Fue responsable del 11.8% de todas las muertes en el mundo con 10 muertes por cada 100,000 personas/año, convirtiéndose en la segunda causa de mortalidad en ese mismo año[2]. Además, sigue siendo la tercera causa de discapacidad siendo el 4.5% del total de DALYs con 1807 personas/año [2,3]. En México, la prevalencia del ictus es de 83 personas por cada 10,000 individuos de 65 a 74 años de edad [4]. De acuerdo al registro por la Asociación Mexicana de Enfermedad Vascular Cerebral (AMEVASC, por sus siglas) en el 2008, ocurrieron más de 30 mil muertes debido a eventos vasculares cerebrales (ya sea tipo isquémico o hemorrágico), siendo la tercera causa de mortalidad en nuestro país, con una tasa de 28.4 por cada 100,000 habitantes [5].

Gracias al estilo de vida sedentaria, los malos hábitos alimenticios, el aumento de las enfermedades crónico-degenerativos como la hipertensión arterial sistémica y la diabetes mellitus, y el aumento de la esperanza de vida en general, se espera que el ictus continúe en los primeros lugares de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. De ahí reside la importancia de su prevención así como la generación de nuevos esquemas de tratamiento de reperfusión cerebral para disminuir las complicaciones e impactar en la calidad de vida de los pacientes.

MARCO TEÓRICO

Los factores de riesgo más importantes para desarrollar un ictus son la hipertensión arterial sistémica, hipercolesterolemia, tabaquismo, fibrilación auricular, diabetes mellitus, aterosclerosis, y algunos polimorfismos genéticos que propician el desarrollo de algunos procesos fisiopatológicos [3].

Existen 6 mecanismos por los que se produce isquemia: a) oclusión por aterosclerosis, b) enfermedad de pequeño vaso, c) embolismo de origen cardiaco, d) otras causas determinadas, e) disección carotídea y f) causa indeterminada [3]. De acuerdo a los antecedentes y la evolución del paciente, se puede correlacionar la clínica con la zona y la arteria comprometida, para realizar un diagnóstico y tratamiento oportunos.

Se puede hacer distinción de síndromes clínicos específicos de acuerdo a la localización de la isquemia, si la arteria ocluida pertenece a la circulación anterior (arteria carótida interna ACI, arteria cerebral anterior ACA y media ACM con sus respectivas ramas) o si hay afección de una arteria de la circulación posterior (arterias vertebrales AV, arteria basilar AB, arteria cerebral posterior ACP, arterias cerebelosas superior ACS, anteroinferior AICA y posteroinferior PICA, y sus diversas ramas). Los síntomas típicos en general son: paresia unilateral, alteración del lenguaje (afasia), alteración en la visión (hemianopsia), ataxia, diplopía, vértigo, entre otros. Cuando están involucradas arterias de menor tamaño (enfermedad de pequeño vaso) - arterias perforantes de los núcleos de la base y del tallo cerebral, por ejemplo -, dan como resultado síndromes lacunares particulares que confieren un mejor pronóstico[6].

La oclusión de grandes vasos (large vessel occlusion o LVO, término en inglés con sus siglas) es el bloqueo agudo de las porciones proximales intracraneales de la circulación anterior y posterior, abarcando las arterias ACI, ACP, ACM ACA, AV y AB [15]. Ocupa el 46% de los EVC isquémicos agudos, siendo entre el 70 a 80% de circulación anterior. Son 4 los mecanismos fisiopatológicos que dan origen a los LVO: la oclusión por

ateroesclerosis proximal de arteria intracraneal, embolismo artero-arterial con origen extracraneal (arco aórtico o carótida interna extracraneal o común, cardioembolismo u origen indeterminado [15]. Se caracterizan por tener una mayor mortalidad que los otros subtipos de infarto cerebral, debido a una menor respuesta a la trombólisis intravenosa [15]. La importancia de su identificación oportuna permite la posibilidad de recibir un tratamiento endovascular, con la finalidad de disminuir su morbimortalidad.

Abordaje y Tratamiento

La escala NIHSS (*National Institutes of Health Stroke Scale*, por sus siglas en inglés) se usa para escrutinio en un paciente con sospecha de ictus, que no suple una adecuada exploración neurológica, pero que orienta y determina la severidad del cuadro (puntaje que va de 0 a 42 puntos) [6]. Abarca 11 aspectos clínicos: alteración de consciencia, orientación, campos visuales, movimientos oculares, fluencia de lenguaje y comprensión, alteración del habla, pérdida de sensibilidad y negligencia, fuerza motora y ataxia. Es una herramienta que tiene algunas deficiencias, entre ellas, una subestimación de los infartos de circulación posterior así como una sobrestimación en ciertos caso afección de hemisferio dominante [6]. No obstante, es útil para discernir si el paciente es candidato para terapia endovascular (puntaje ≥ 6 escala de NIHSS con sospecha de LVO), terapia con doble antiagregación (infarto menor con puntaje ≤ 3 escala de NIHSS con sospecha de infarto lacunar), o pronóstica (puntaje > 25 escala de NIHSS con una evolución 3 a 4.5 horas, pudiera considerarse como contraindicación relativa por riesgo a sangrado) [16].

El primer estudio de imagen a solicitar ante la sospecha de un infarto cerebral agudo, es la tomografía de cráneo simple, ya que proporciona un abordaje diagnóstico con énfasis en el plan terapéutico, permitiendo descartar un evento hemorrágico de uno isquémico, así como la distinción del mecanismo fisiopatológico para un tratamiento oportuno con uso de trombolíticos y posible terapia endovascular, y dilucidar diagnósticos diferenciales.

La resonancia magnética es un estudio complementario con una importancia diagnóstica y terapéutica significativa. Sus diferentes modalidades de imagen permiten distinguir aquellos infartos pequeños y con una localización de difícil acceso para adquisición de imágenes (fosa posterior y tallo cerebral), así como el probable origen de los mismos, que resultan difíciles de distinguir en una tomografía computada.

El tratamiento para infarto cerebral agudo de elección es la trombólisis intravenosa con alteplasa [3]. La dosis es 0.9 mg/kg de peso infundida en 60 minutos con dosis máxima de 90 mg, y se debe de dar el 10% de la dosis en el primer minuto en bolo. El periodo de ventana establecido es de 4.5 horas desde que inicia el primer síntoma o desde la última vez que “se le vio bien a la persona”. Los estudios de imagen y de laboratorio complementarios no deben atrasar el manejo terapéutico en pacientes que acuden en dicho periodo, ya que su retraso confiere un mayor riesgo de sangrado posterior al procedimiento, así como un peor desenlace general. Las contraindicaciones absolutas para su administración son: tiempo de evolución mayor a 4.5 horas, evidencia de hemorragia intracraneal, ictus en los últimos 3 meses, traumatismo craneoencefálico severo en los 3 meses previos, cirugía intracraneal o intraespinal en los últimos 3 meses, historia de hemorragia intracraneal o subaracnoidea, sangrado de tubo digestivo en los últimos 21 días, antecedente de coagulopatía, uso de anticoagulantes, endocarditis infecciosa activa, disección del arco aórtico, neoplasia intracraneal y presión arterial \geq 185/110 mmHg[16].

En cuanto a la terapia endovascular, existen distintas modalidades, siendo la de mayor validez la trombectomía mecánica con colocación de stent, para aquellos pacientes con infarto tipo LVO, especialmente las que involucran circulación anterior, con menor riesgo de complicaciones [16]. De acuerdo a la última guía de la American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA, siglas en inglés) del 2018, los criterios para trombectomía mecánica con colocación de stent para casos de LVO de circulación anterior son: un mRankin pre-ictus con puntaje de 0 o 1, oclusión de la AC o

de la ACM porción M1, edad mayor a 18 años, puntaje en escala de NIHSS ≥ 6 , un puntaje de ASPECTS ≥ 6 , y un tiempo de evolución desde inicio de síntomas $<$ de 6 horas [16]. Existe poca evidencia sobre el tratamiento en oclusión en el segmento M2 de la ACM o involucro de circulación posterior, aunque con cierto beneficio de utilizar mismo tratamiento (recomendación IIb, según la guía) [16], a excepción de oclusión de arteria basilar donde es ampliamente recomendado su uso[17].

De un 14 al 27% de los pacientes con ictus se desconoce el tiempo de inicio de los síntomas, en gran medida porque se reconoce la sintomatología al momento en que la persona se despierta [8]. Las nuevas modalidades en imagen de difusión y perfusión, tanto en la resonancia magnética como en la tomografía computada, han permitido nuevos estudios experimentales sobre el uso de trombólisis y de terapia endovascular como tratamiento en aquellos pacientes que sobrepasen dichos tiempos. Esto ha generado un nuevo auge entre los neurólogos, neurorradiólogos, terapeutas endovasculares y especialistas en enfermedad vascular cerebral, con esperanzas de impactar en un desenlace más favorable en este grupo de pacientes.

Las Distintas Modalidades de la Resonancia Magnética en Ictus

En los últimos años, la imagen en difusión por resonancia magnética (DWI, por sus siglas en inglés), ha permitido distinguir infartos agudos de manera temprana (menos de dos horas de evolución) con una sensibilidad del 88-100% y una especificidad del 95-100%, superando a la tomografía computada [5]. En este tipo de estudio, las lesiones isquémicas son representadas como zonas hiperintensas (centro isquémico) que reflejan el edema citotóxico producido por el daño celular inmediato tras una oclusión arterial [7]. En cambio, la imagen por modalidad FLAIR (*fluid attenuated inversion recovery*, por sus siglas en inglés) de resonancia magnética, muestra las mismas lesiones isquémicas hiperintensas, que ahora reflejan un edema vasogénico producido por un proceso subagudo o crónico, en el que el daño es prácticamente irreversible [7]. De ahí, que la diferencia DWI-FLAIR (mismatch) es necesaria para distinguir el tiempo de evolución del ictus.

En algunos casos, cuando el tiempo de evolución es mayor a 3 horas, las regiones focales hiperintensas en DWI pueden resultar en falsos positivos por un proceso subagudo –“fenómeno de T2”- , por lo que se suele complementar con imagen ADC (Apparent Diffusion Coefficient, por siglas en inglés), en la que se realiza una corrección [6]. Las lesiones agudas se atenúan, mientras que las lesiones subagudas-crónicas conservan su hiperintensidad [7].

La PWI (perfusion weighted imaging, por siglas en inglés) es un método semicuantitativo de resonancia magnética que evalúa el flujo cerebral y la microcirculación de la red capilar cerebral y que brinda distintas mediciones y parámetros, como son el volumen cerebral, la cantidad flujo sanguíneo que recibe y el tiempo en el que se distribuye en el cerebro [5]. Permite distinguir la zona infartada (centro isquémico, con un flujo sanguíneo cerebral regional $<10\text{ml}/100\text{g}/\text{min}$, irreversible) de la porción circunscrita al centro isquémico que todavía puede ser viable si es reperfundida, conocida como zona de penumbra (definido como flujo sanguíneo cerebral regional entre 10 a 22 $\text{ml}/100\text{g}/\text{min}$) [20]. Dicha zona se caracteriza por tener circulación colateral, por lo que la función neurológica puede recuperarse por completo si el flujo cerebral se reestablece. La suma del centro isquémico y la zona de penumbra da lugar al tejido isquémico total [20].

La diferencia PWI-DWI (mismatch), por tanto, permite observar qué porcentaje de la lesión es zona de penumbra y qué porcentaje es zona de infarto. Dicha relación, entre más grande sea su diferencia, significa que hay mayor tejido recuperable y por ende, es posible ofrecer tratamiento activo.

La terapia con trombólisis en el ictus siempre debe estar guiada por la clínica y el tiempo de evolución, prescindiendo de una imagen por resonancia magnética, y descartando por tomografía computada algún proceso hemorrágico. Sin embargo, el DWI-FLAIR mismatch, así como el PWI-DWI mismatch, se han vuelto objetos de estudio

para dilucidar si un paciente es o no candidato a trombólisis o terapia endovascular, a pesar de una evolución mayor a 4.5 horas y 6 horas, respectivamente.

Circulación Colateral Cerebral y su Impacto Pronóstico

La tasa de letalidad de la enfermedad vascular cerebral (incluyendo eventos hemorrágico e isquémicos) es del 15% en un mes, hasta 50% en 5 años [3]. El 40% de los supervivientes, presentarán alguna discapacidad importante (con un mRankin entre 3 a 5 puntos) [3]. En cuanto al riesgo de recurrencia, se estima que va desde un 10% en la primera semana, hasta un 40% a los 10 años posterior al evento [3].

Uno de los factores pronósticos que ha cobrado mayor auge es la circulación colateral cerebral que consiste en aquella estructura vascular auxiliar que ayuda a compensar el flujo sanguíneo cerebral, cuando ocurre la reducción del mismo, por una oclusión o estenosis severa de alguna arteria [12]. Existe una serie de beneficios en aquellos pacientes que presentan mayor colateralidad, entre los que destacan: la reducción de transformación hemorrágica posterior a tratamiento trombolítico, reducción de recurrencia de ictus por aterosclerosis, reducción del centro isquémico así como mayor territorio de penumbra, mejor desenlace a los 3 meses, mejor puntaje 0 a 2 en la escala modificada de Rankin (mRankin), entre otros [12,13]. Ésta última escala (mRankin), es una herramienta útil que evalúa la funcionalidad motora posterior a un infarto cerebral, tras la realización de una serie de preguntas que permite catalogar la severidad de la discapacidad que va del 0 sin síntomas, 1 síntomas como secuelas de infarto sin discapacidad, 2 con ligera discapacidad sin necesitar asistencia, 3 con discapacidad moderada con requerir cierta ayuda (marcha sin asistencia), 4 con discapacidad severa con asistencia para caminar y para otras necesidades, 5 con discapacidad muy severa con postración en cama y asistencia todo el tiempo y 6 muerte [18].

La circulación colateral cerebral se clasifican de acuerdo al tamaño arterial y al territorio que irrigan [12]. Las colaterales primarias se refieren a los segmentos arteriales que conforman al círculo de Willis. La colaterales secundarias abarcan las arterias oftálmicas, leptomeníngicas y anastomóticas de pequeño vaso. Las colaterales terciarias son los microvasos que se forman a la angiogénesis promovida en la periferia de la región isquémica, posterior a un ictus, en respuesta a la hipoperfusión cerebral [12].

Existen diferentes estudios imagenológicos que permiten valorar la circulación colateral, entre ellos: TCD (*Transcranial doppler*, siglas en inglés), TOF-MRI (*Time Of Flight Magnetic Resonance Imaging angiography*, siglas en inglés), DSA (*Digital Subtraction Angiography* siglas en inglés), entre otros. El estándar de oro es la DSA. El TOF-MRI puede ser combinado con TCD, para mejorar su rendimiento[12]. Las principales desventajas de la DSA son su método invasivo y su alto costo. No obstante, es considerada dicha modalidad como buen método para valorar terapia de reperfusión mecánica [12].

Se han realizado distintas escalas para valorar el grado de colateralidad, de acuerdo al flujo y tamaño. La escala más usada es la de la “Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology/Society of Interventional Radiology” (ASITN/SIR), en el que usa la modalidad DSA y lo divide en 5 grados: grado 0 sin colaterales visibles, grado 1 con colaterales en la periferia de bajo flujo, grado 2 con colaterales alto flujo en la periferia que abarca parte del territorio del infarto, grado 3 colaterales bajo flujo pero que abarca todo el territorio del infarto, por último, grado 4 con alto flujo y abarca todo el territorio [13].

Por otro lado, la escala mCTA colateral, usa la angiotomografía multifásica y de igual forma divide en 5 grados las colaterales cerebrales: 0 sin colaterales visibles en ninguna de las fases, 1 se ven escasas colaterales en una de las fases dentro del territorio vascular ocluido, 2 hay un retraso de dos fases de llenado en vasos periféricos y retraso de llenado en una fase en una región isquémica sin colaterales, 3 hay un retraso de dos

fases de llenado en vasos periféricos y retraso de llenado en una fase en una región isquémica con número reducido de colaterales, 4 hay un retraso de llenado en una fase de los vasos periféricos, 5 No hay retraso de llenado y puede verse normal o prominencia de los vasos piales [19].

De acuerdo a revisiones sistemáticas y a un metaanálisis, se ha observado que una buena proporción de colaterales, confiere mayor tasas de éxito para reperusión con terapia endovascular [12].

Los Nuevos Estudios

El protocolo WAKE UP, es un estudio multicéntrico aleatorizado, doble ciego, realizado en 61 centros médicos de 8 países europeos, publicado en mayo del 2018 [7]. Se involucró a pacientes mayores de 18 y menores de 80 años de edad, en los que se desconocía el tiempo de evolución del ictus, pero que cumplían más de 4.5 horas desde “la última vez que se les vio bien”, y que tuvieran resonancia magnética con un mismatch DWI-FLAIR. Se excluyeron aquellos en los que se evidenció hemorragia intracraneal al inicio y en los que se demostró una oclusión arterial mayor de un tercio de la arteria cerebral media por angiografía por resonancia magnética. Se realizó aleatorización 1:1 , los cuales 254 personas recibieron alteplasa acorde a las guías y 249 personas recibieron placebo. El puntaje promedio de NIHSS fue de 6 puntos, así como un intervalo de tiempo promedio entre la última vez que fueron vistos los pacientes y el inicio de tratamiento de 10.3 horas aproximadamente. Se les dio seguimiento por resonancia magnética a las 24-36 horas para descartar complicaciones y para la medición del volumen del infarto.

El objetivo principal era obtener un desenlace favorable a 90 días (medido por escala de Rankin modificada (mRankin), siendo 0 a 1 los mejores puntajes) en aquellos que recibían trombolítico comparado con los que recibieron placebo con más de 4.5 horas de evolución del cuadro. El resultado final fue lo esperado, con un desenlace favorable

(mRankin 0-1) en aquellos que recibieron alteplasa en un 53.3%, comparado con un 41.8% de los que recibieron placebo (OR ajustado de 1.61 con un intervalo de confianza 95%, 1.09-2.35, P= 0.02). El volumen del infarto post-tratamiento fue similar en los dos grupos (3ml vs. 3.3ml, respectivamente). En cuanto a mortalidad, en el primer grupo fue mayor con un 4.1% comparado con un 1.2%, relacionado a complicaciones de alteplasa con 4 muertes por sangrado intracraneal [9].

Los estudios DAWN y DEFUSE 3 se realizaron para que aquellas personas que tenían criterios para terapia endovascular por su extensión y tipo de lesión, pero que lamentablemente se salían de tiempo máximo establecido para el procedimiento. El objetivo principal de los dos protocolos era el mismo que WAKE UP, saber si tenían un desenlace favorable a 90 días, pero comparando aquellos que recibían terapia endovascular y trombolítico, que aquellos que recibían tratamiento trombolítico únicamente. Los dos usaron la escala de mRankin para valorar discapacidad, y valoraban mediante técnica de perfusión y angiografía (tanto por tomografía computada como en resonancia magnética) si existía zona de penumbra alrededor de la zona infartada que pudiera ser recuperable mediante las dos terapias. No obstante, los criterios de selección y de tiempo fueron diferentes para cada uno.

El DEFUSE 3 fue un estudio aleatorizado 1:1, ciego, realizado en 38 centros médicos de Estados Unidos, en donde los autores tomaron como criterio de inclusión, aquellos pacientes que tenían un tiempo de evolución de hasta 16 horas desde el inicio de síntomas, y que presentaban - por angiografía por resonancia magnética o tomografía computada - , oclusión de arteria carótida interna porción intracraneal o segmento proximal de la arteria cerebral media (M1); así como un centro del área infartada (*ischemic core* en inglés, o centro isquémico) <70 ml, la relación del área infartada con el volumen inicial total del infarto (el tejido isquémico, definido previamente) >1.8, y un volumen de zona de penumbra >15 ml – obtenidos por imagen por perfusión de tomografía o resonancia [8]. Se comprobó que los pacientes alcanzaban un mejor mRankin usando terapia endovascular y trombolítico que aquellos que recibían

únicamente manejo con trombolítico (3 y 4 mRankin respectivamente, OR 2.77 con intervalo 1.63-4.7, $p < 0.001$), así como una menor mortalidad (14% y 26%, respectivamente, OR 0.55 con intervalo 0.30–1.02 $p < 0.05$) y mayor independencia (45% y 15%, respectivamente, OR 2.67 1.60–4.48, $p < 0.001$) a 90 días.

En cuanto al estudio DAWN, éste fue un protocolo multicéntrico a nivel mundial, aleatorizado 1:1, ciego, en el que se tomó el tiempo límite para reperfusión por terapia endovascular y trombólisis hasta de 24 horas, comparando aquellos que sólo recibieron tratamiento trombolítico. Dividieron a la población en tres grupos siendo el grupo A mayores de 80 años con INHSS mayor de 10 y un volumen infarto (centro isquémico) < 21 ml; el grupo B en aquellos menores de 80 años, con INHSS mayor a 10 y un volumen infarto < 31 ml; y el grupo C en aquellos menores de 80 años, con NIHSS mayor a 20 y un volumen infarto de 31-51 ml. Usaron análisis Bayesiano, en donde tuvieron como resultado una escala de Rankin modificada 5.5 ajustada a 2 puntos, con mayor independencia funcional y menor mortalidad también ajustados [11].

En el estudio EXTEND, se realizó trombólisis intravenosa en pacientes que cumplían entre 4.5 y 9 horas o pacientes con ictus del despertar, con un tiempo no mayor de 9 horas. Se efectuó un análisis multicéntrico aleatorizado 1:1 controlado con placebo, donde 112 pacientes recibieron tratamiento con alteplasa, de una población de 225 personas. El resto de los pacientes recibieron placebo. Los criterios de inclusión constaban: ser mayor de 18 años, tener un puntaje de mRankin inicial 0-2, puntaje de NIHSS 4-26, contar con imagen de perfusión (CT o MRI) con relación Tejido isquémico/centro isquémico > 1.2 , una diferencia absoluta del volumen de penumbra > 10 ml, volumen del centro del infarto < 70 ml. El resultado fue que el 35% de los que recibieron tratamiento de reperfusión, obtuvieron un desenlace favorable a los 90 días (mRankin 0-1), comparado con un 29% de los que recibieron placebo (efecto ajustado, 1.44 con un IC 1.01-2.06, $p=0.04$), con un aumento en hemorragia intracraneal (6.2%) esperado [14].

Recientemente, el Centro Médico ABC se convirtió en el tercer Centro Especializado para la Atención de Ictus de Latinoamérica acreditado por la Joint Comission International. Nuestra Institución es pionera en nuestro país, al ser el primer centro médico al recibir dicho aval – con acreditación a los dos campus Observatorio y Santa Fe. Gracias a la participación de varios expertos, se ha podido realizar los Criterios ABC de Ictus para mejorar la atención de nuestros pacientes, que abarcan los siguientes puntos: se incluye a perfusión cerebral a aquellos pacientes con oclusión de arteria cerebral media proximal (M1,M2), Arteria vertebrobasilar, ACP, ACA proximal), presencia de una lesión de núcleo necrótico (infarto establecido) menor a 70 cc en estudio de IRM secuencia de difusión, o en estudio de Tomografía Computada Perfusión por CBV (volumen sanguíneo cerebral).

Gracias a la nueva evidencia, se ha marcado una nueva pauta para el tratamiento del ictus en la actualidad, con la posibilidad de brindar tratamiento a mayor cantidad de pacientes y con la posibilidad de disminuir discapacidad y mortalidad de los mismos. De ahí, el surgimiento de nuestro estudio para poder discernir en nuestra población, qué proporción de nuestros pacientes pudieron haberse beneficiado de terapia trombolítica o combinada con terapia endovascular, de acuerdo al tiempo de evolución y a los distintos criterios utilizados en el estudio WAKE UP principalmente, así como en los estudios DIFUSE 3, DAWN, EXTEND y los criterios ABC.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Pregunta de Investigación

¿Cuál es la proporción de pacientes candidatos a recibir diferentes terapias de reperusión cerebral en pacientes con infarto cerebral mayor de 4.5 horas de evolución?

JUSTIFICACIÓN

El ictus es una enfermedad con una gran prevalencia en nuestro país. Se encuentra dentro de las principales causas de muerte en México, generando también gran discapacidad a los pacientes que sobreviven. Los nuevos estudios (WAKE UP, EXTEND, DAWN y DEFUSE 3) que proponen ampliar los criterios para reperfusión cerebral, han permitido que el tratamiento sea más permisivo respecto al tiempo de evolución – aquellos con una evolución mayor a 4.5 horas, tiempo límite actual para trombólisis intravenosa, así como 6 horas, límite para terapia endovascular -, con resultados favorables en el pronóstico de los afectados. Aunado a esto, el Centro Médico ABC ha creado también sus propios parámetros de atención, de acuerdo a la reciente evidencia sobre la extensión de tratamiento, abarcando afección en circulación anterior y posterior. Este estudio retrospectivo permitirá reconocer qué personas pudieron resultar beneficiadas, con el fin de poder aplicar los criterios de cada uno de los protocolos en el futuro y así mejorar la atención en nuestra Institución.

OBJETIVOS

Objetivo General

1. Analizar la proporción de pacientes con diagnóstico de ictus con una evolución mayor a 4.5 horas que serían candidatos a recibir tratamiento con trombólisis intravenosa y terapia endovascular de acuerdo a diferentes criterios de inclusión/exclusión (WAKE UP, DAWN, DEFUSE 3, EXTEND, ABC).

Objetivos Específicos

1. Analizar el impacto del análisis de imagen no automatizado en la selección de pacientes.

2. Analizar la proporción de pacientes que presentan oclusión de gran vaso mayor a 4.5 horas.
3. Valorar el desenlace de los pacientes a su egreso de acuerdo con el tratamiento recibido.

HIPÓTESIS

Hipotesis alterna

Existe una gran proporción de pacientes con un ictus mayor de 4.5 horas que cumplen criterios de inclusión/exclusión de los distintos estudios (WAKE UP, DAWN, DEFUSE 3, EXTEND, ABC) y pudieran verse beneficiados de terapia de reperfusión cerebral.

Hipotesis nula

Existe una menor proporción de pacientes con un ictus mayor de 4.5 horas que cumplen criterios de inclusión/exclusión de los distintos estudios (WAKE UP, DAWN, DEFUSE 3, EXTEND, ABC) y pudieran verse beneficiados de terapia de reperfusión cerebral.

MATERIAL Y METODOLOGÍA

Diseño del Estudio

Estudio observacional analítico comparativo, retrospectivo y de carácter transversal.

Tamaño de Muestra

Para una población en promedio de 200 personas que padecieron EVC a lo largo de 5 años en ambos Campus de nuestra Institución, necesito una n de 132 personas, para alcanzar un intervalo de confianza del 95% y un margen de error del 5%. Lo anterior obtenido de la fórmula para cálculo de muestra:

$$n = \frac{k^2 * p * q * N}{(e^2 * (N-1)) + k^2 * p * q}$$

Población

El estudio se realizará con pacientes atendidos en nuestra Institución desde enero 2015 hasta enero 2020, con el diagnóstico de enfermedad vascular cerebral de tipo isquémico.

Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 18 años con enfermedad vascular cerebral isquémico con un tiempo de evolución mayor a 4.5 horas, atendidos en el Centro Médico ABC campus Santa Fe y Observatorio, que cumplan con los criterios específicos de los distintos estudios:

1. WAKE UP: pacientes entre los 18 a 80 años de edad con más de 4.5 horas de evolución, paciente funcional, NIHSS < 25, con síntomas al despertar o que no podían referir el tiempo (por confusión, afasia, entre otros), con imagen por resonancia magnética (secuencia DWI, FLAIR, TOF, y alguna sensible a hemorragia), no considerados para trombectomía.
2. EXTEND: pacientes con puntaje mRankin < 2 pre-infarto, puntaje en escala de NIHSS 4-26, no considerados para trombectomía desde el inicio, con imagen de perfusión (CT o MRI), relación volumen infarto/centro isquémico 1.2, una diferencia absoluta del volumen de penumbra >10 ml, volumen del centro del infarto < 70 ml.
3. DEFUSE 3: paciente con criterios para terapia endovascular, oclusión arteria carótida interna intracraneal o segmento proximal arteria cerebral media (M1) con

una evolución entre 6 y 16 horas, con imagen de perfusión con un centro de infarto < 70 ml, penumbra > 15 ml y una relación volumen infarto/centro isquémico > 1.8.

4. DAWN: pacientes con puntaje mRankin 0-1 pre-infarto, que cuenten con angiotomografía o angioresonancia, que presenten oclusión arteria carótida interna porción intracranial o porción proximal arteria cerebral media (M1), con una evolución de 6 a 24 horas. Se dividieron en 3 grupos: grupo A mayores de 80 años con puntaje de NIHSS mayor de 10 y un volumen infarto <21 ml; el grupo B en aquellos menores de 80 años, con NIHSS mayor a 10 y un volumen infarto < 31 ml; y el grupo C en aquellos menores de 80 años, con NIHSS mayor a 20 y un volumen infarto de 31-51 ml.
5. ABC: Oclusión de arteria cerebral media proximal (M1,M2), Arteria vertebrobasilar, ACP, ACA proximal), presencia de una lesión de núcleo necrótico (infarto establecido) menor a 70 ml en estudio de IRM secuencia de difusión (DWI), o en estudio de Tomografía Computada Perfusión por CBV (volumen sanguíneo cerebral).

Para los estudios correspondientes, los criterios para terapia endovascular se basarán en los referidos por la Guía de la AHA/ASA 2018 mencionados anteriormente.

Criterios de exclusión

Serán excluidos aquellos pacientes que: no cuenten con estudios de imagen, que tengan diagnóstico de EVC hemorrágico al inicio, que presenten una evolución mayor de 24 horas al ingreso, que obtengan un puntaje según la escala NIHSS > 26 al ingreso (para el estudio WAKE UP), que se objetive un volumen de infarto >70 ml mediante estudio de perfusión (para los criterios según EXTEND, DAWN y DEFUSE 3), o que presenten un mRankin ≥ 3 previo al evento.

Variables del Estudio

Ver *tabla 1*.

Estrategia de Estudio

Se hará la recopilación de información. Se dividirán a los pacientes en grupos de acuerdo al tiempo de evolución desde inicio de síntomas: grupo 1 aquellos con una evolución menor a 4.5 horas, grupo 2 aquellos con 4.5 a 6 horas de evolución, grupo 3 con 6 a 9 horas de evolución, grupo 4 con 9 a 16 horas de evolución y grupo 5 con 16 a 24 horas de evolución. Se analizarán los datos de acuerdo al tipo de variable, y se determinará qué pacientes cumplen los criterios de los distintos estudios (WAKE UP, EXTEND, DEFUSE 3, DAWN, ABC). Se hará un análisis comparativo entre los distintos grupos.

Recolección de datos

Se revisará el expediente electrónico de la plataforma TIMSA y PACS, así como el expediente médico digitalizado OnBase, para la obtención de los datos clínicos, de laboratorio y gabinete, de los pacientes que cumplan criterios de inclusión del proyecto. Se tomarán las variables pertinentes y se realizará un análisis estadístico de las mismas.

Se realizarán mediciones específicas del volumen de infarto, centro isquémico y penumbra de los estudios de imagen por método de perfusión, tanto de los solicitados de forma inicial, como los solicitados posteriormente para su seguimiento, usando las mismas herramientas proporcionadas de medición por la plataforma PACS. Las mediciones se llevarán a cabo por dos médicos, uno con especialidad en Neurología y otro con especialidad en Imagenología Diagnóstica y Terapéutica. En caso de no coincidir, se hará una tercera revisión con un tercer médico, con especialidad en Imagenología Diagnóstica y Terapéutica.

Errores de medición

La medición del centro de infarto se realizará de forma cuantitativa con una herramienta volumétrica del sistema PACS (*Picture Archiving and Communication System*) en las secuencias DWI de resonancia magnética y en cortes axiales de tomografía computada.

La recaudación de información sobre los datos epidemiológicos, datos clínicos y pronóstico, dependerá del cumplimiento de los expedientes con los datos requeridos.

Análisis Estadístico

Se utilizará el programa IBM SPSS Statistics Versión 25. Se realizará un análisis descriptivo y exploratorio para conocer el comportamiento de los datos, es decir, detectar la distribución y proporción de cada una de las variables y comprobar una adecuada captura de datos. Se analizará por medio de medidas de tendencia central y de dispersión, qué variables tuvieron un comportamiento normal para poder ser evaluadas con estadísticas paramétricas o no paramétricas según corresponda.

Las variables dicotómicas se analizarán mediante prueba de chi cuadrada. Las medias de las variables continuas con distribución normal, se analizarán mediante la prueba de T de Student. Se realizarán pruebas no paramétricas en variables con distribución anormal, para conocer la relación de las diferentes variables.

Aspectos éticos

Por el tipo de estudio a realizar, no habrá interacción directa con los pacientes. La información obtenida de los expedientes será únicamente utilizada para fines del protocolo y por los miembros que participarán en la función de recopilación de datos. No se divulgarán los datos personales de los pacientes y la información sólo se presentará

con medidas de resumen para grupos de datos. Se cuidará siempre la confidencialidad de la identidad e información de los pacientes.

Factibilidad del estudio

En cuanto a recursos humanos, económicos y de infraestructura, no existe impedimento de los mismos para la realización del estudio. Una probable limitante es la cantidad de estudios de perfusión realizados en el Instituto, debido al reciente auge en su uso que pudiera restringir el tamaño de muestra para el cumplimiento de algunos criterios.

Conflicto de intereses

No existe ningún conflicto de interés.

RESULTADOS

Se analizaron 641 expedientes de pacientes con enfermedad vascular cerebral de tipo isquémico que fueron atendidos en el Centro Médico ABC en ambos campus, de enero 2015 a enero 2020, de los cuales, sólo 73 pacientes cumplieron con el diagnóstico de ictus con un tiempo mayor de 4.5 horas y menor de 24 horas de evolución (*ver tabla 2*). El 49.7% (n=36) fueron mujeres, y la edad promedio fue de 71 años (rango de 70 años, con edad mínima de 24 y máxima de 94 años). Nueve pacientes presentaron ictus del joven (menores de 55 años) equivalente al 12% del total. La comorbilidad más importante fue la hipertensión arterial sistémica en el 67.1% de los casos, siguiéndole diabetes mellitus el 20.5%, dislipidemia 19.2%, fibrilación auricular 15.1%, cardiopatía isquémica 13.7%, ictus previo 6.8%, isquemia cerebral transitoria 5.5% y cáncer (activo o con antecedente) en un 5.4%. El tabaquismo (antecedente con un tiempo menor de 15 años de suspensión o activo) fue relevante en un 56% de los pacientes. El 42.5% de los enfermos refirieron inactividad física. El 20% de la población recibió anticoagulante o antiagregante para enfermedades de base. La severidad de la clínica fue medida mediante el score de NIHSS, obteniendo un score promedio de 8 puntos, con el 65% de

los pacientes con un score <9 puntos, el 20% entre 9-15 puntos y el restante mayor de 15 puntos, con un score máximo de 36 puntos (*figura 1*).

El 84% de la población se le realizó una resonancia magnética de cráneo a su ingreso (*ver tabla 3*). El tiempo transcurrido desde el inicio de síntomas a la toma del estudio (tiempo INI-IRM) tuvo una media de 12.48 horas, con un tiempo mínimo de 4 horas y un máximo de 24 horas. Se catalogaron en 5 etapas a los pacientes, de acuerdo a su tiempo INI-IRM: etapa I que comprende 270 a 360 minutos (4.5 a 6 horas), etapa II de 361 a 540 minutos (6 a 9 horas), etapa III de 541 a 720 minutos (9 a 12 horas), etapa IV de 721 a 960 minutos (12 a 16 horas) y etapa V de 961 a 1440 minutos (16 a 24 horas). El mayor número de casos pertenece a la etapa II, siendo del 29% (*ver figura 2 y 3*).

El origen del ictus fue determinada de acuerdo a la clasificación de TOAST, con un 39.7% de los casos de etiología cardioembólica, seguido de un 32.9% por enfermedad de grandes vasos, 15.1% enfermedad de pequeño vaso y el restante fue por otras causas o no determinada (*ver figura 4*). En 30 pacientes se identificó un sitio de oclusión, siendo la arteria vertebral la más afectada en un 23.3%, comparada con la arteria cerebral media proximal en un 20% (*ver figura 5*).

El volumen de necrosis o centro necrótico inicial se midió en 47 enfermos, mediante la secuencia de difusión (DWI) por resonancia magnética y de manera cuantitativa con la herramienta de medición de volumetría en el sistema PACS. El 72.4% presentó un volumen menor a 70 ml, con una media de 100.63 ml y un máximo de 627 ml. Sólo el 24.1% del total de 62 pacientes que se les realizó resonancia magnética a su ingreso, presentó mismatch DWI/FLAIR.

En cuanto a los que se les realizó tomografía computada simple de cráneo, el 54% (32 de 59 pacientes) tuvo un ASPECTS de 10 puntos, el 28.8% tuvo 9 puntos y el 15.3% tuvo 8 puntos. A la población que se les realizó estudio de angiotomografía de cráneo y

angiografía con sustracción digital, se les determinó grado de colateralidad de vasos, de acuerdo a las escalas mCTA collateral score y ASITN score, respectivamente.

Ningún paciente recibió trombólisis intravenosa ni intra-arterial (*ver tabla 4*). Se identificó en 20 pacientes oclusión de vaso largo, de los cuales 12 recibieron terapia endovascular, 9 de ellos se les colocó stent arterial (3 en arteria carótida interna, 3 en arteria cerebral media M1 y 3 en el sistema vertebrobasilar) y a los 3 restantes, se les realizó dilatación con balón y aspiración de trombo. Sólo 4 pacientes presentaron mismatch DWI/FLAIR de los 12 que recibieron terapia endovascular (3 con colocación de stent y 1 con dilatación y aspiración). Fueron sometidos a terapia endovascular 4 pacientes más, sin embargo, se descartó oclusión arterial durante el procedimiento.

El volumen de necrosis final en los estudios de control, realizado entre las primeras 24 horas hasta el quinto día de evolución, fue realizado en su mayoría por tomografía computada simple de cráneo, obteniendo de 43 pacientes, un volumen medio de 93.57 ml, con un volumen máximo de 527 ml. El NIHSS score al egreso fue prácticamente el mismo que a las 24 horas del evento agudo. El 87.1% tuvo un desenlace favorable con un NIHSS de ≤ 5 puntos, al igual que un mRankin ≤ 2 en el 82.9% de los casos al egreso.

De los 12 pacientes que recibieron terapia endovascular, 3 padecieron transformación hemorrágica intraparenquimatosa. La mortalidad total fue de 9 pacientes (12.9% de 70 pacientes de los que se contó con el registro en el expediente del mRs al egreso), siendo cinco por oclusión de vaso largo, recibiendo uno de ellos, terapia endovascular por oclusión en tandem y que tuvo como complicación transformación hemorrágica intraparenquimatosa.

En cuanto al cumplimiento de los criterios de los diferentes estudios, 13 pacientes fueron candidatos a Criterios ABC, 6 pacientes a WAKE-UP y 2 al grupo B del DAWN. Sólo a 6 de los enfermos se les realizó estudios de perfusión, 5 por resonancia magnética

y 1 por tomografía computada. Sin embargo, no se pudieron recuperar las imágenes de perfusión por cuestiones técnicas.

Se comparó a aquellos pacientes que tenían un volumen necrótico inicial menor a 70 ml, con el tiempo INI-IRM. Se observó que el 25.81% y el 24.19% de los que tuvieron un volumen menor de 70 ml, se catalogaron dentro de las etapas IV y V, respectivamente, pudiendo intuir que a mayor tiempo de evolución, menor volumen de necrosis sin tratamiento previo (*ver figura 7*). Se analizó mediante Chi cuadrada siendo significativa dicha asociación ($p= 0.007$). Se realizó también un análisis de varianza (ANOVA) de los promedios de los volúmenes de necrosis de cada etapa, la cual existe una tendencia a disminuir conforme al tiempo de evolución ($p= 0.640$).

Al extendernos por mecanismo fisiopatológico clasificado por TOAST (*figuras 8,9 y 10*), se analizó que los infartos cerebrales de origen cardioembólico igual tienen una proporción mayor de pacientes con un volumen necrótico menor a 70 ml en etapas tardías (31.6% y 36.8% en las etapas IV y V respectivamente) con una tendencia del volumen a disminuir conforme al tiempo (*Tabla 5*); sin embargo, la prueba de Chi cuadrada salió sin significancia estadística ($p= 0.061$). No existe dicha tendencia al analizar por enfermedad de grande vaso ni por los demás mecanismos.

En cuanto a los infartos cerebrales por oclusión de vaso largo (LVO), se comparó el NIHSS basal y el volumen de necrosis con los otros tipos de ictus. El NIHSS promedio fue mayor en LVO con 14.3 puntos, comparado con no-LVO de 6.69 puntos (*figura 11*). El volumen de necrosis fue menor en LVO con un promedio de 70.79 ml, a diferencia con los no-LVO de 110 ml.

En el análisis bivariado, el score NIHSS basal y el volumen de necrosis de todos los pacientes fue muy similar en las 5 etapas de evolución (*ver tabla 7 y figuras 13 y 14*).

DISCUSIÓN

El total de la población fue de 73 pacientes, de los cuales, únicamente 13 personas fueron candidatos a Criterios ABC, 6 personas a los criterios WAKE-UP y 2 personas fueron candidatos al grupo B del DAWN. En cuanto a los criterios EXTEND y DEFUSE 3, no se pudo observar qué enfermos pudieron haberse beneficiado del tratamiento de reperusión cerebral, ya que a la mayoría no se les realizó estudios de perfusión. Probablemente la falta del uso de las técnicas de perfusión se deba a los resultados recientes de todos estos estudios generando incertidumbre del empleo de los mismos por parte del cuerpo médico. Lamentablemente, a las 6 personas que sí se les hicieron dichas imágenes, la información no fue recuperable debido a cuestiones técnicas.

Sólo se realizó resonancia magnética a 62 de los participantes, por lo que a los otros 11 no se les pudo valorar el mismatch DWI/FLAIR, ni medir de manera estándar el volumen de necrosis inicial. Para el volumen de necrosis final, sólo se midió en 43 personas, casi en su totalidad mediante tomografía de cráneo simple, pues sólo 11 tenían resonancia magnética de control. Es de suma importancia, por tanto, elaborar un consenso en el hospital para la realización de estudios de control de manera uniforme, tomando en cuenta la resonancia magnética para determinar mismatch DWI/FLAIR al ingreso, determinar volumen de necrosis y realizar también estudio de perfusión, ya sea por tomografía o resonancia magnética, según el caso.

Otra de las razones por las que no se pudieron catalogar a las demás personas en los distintos criterios, fue la falta de datos en el expediente médico. Sólo a 60 pacientes (el 82.1%) pudo documentarse el NIHSS, sin detallarse en algunos casos la exploración física de manera adecuada, para corroborar dicha puntuación. En cuanto al mRankin, fue catalogado por el investigador en la mayoría de los casos, de acuerdo al NIHSS al egreso y lo reportado en la nota médica.

Los criterios que tuvieron mayor número de candidatos fueron los del ABC para terapia endovascular, ya que, a diferencia de los demás, no incluyen criterios clínicos de severidad tan estrictos como el DAWN o DEFUSE 3. No se toman en cuenta el score de NIHSS ni el límite de edad. Tampoco es necesario un estudio de perfusión, ya que la mejor manera de medir el volumen de necrosis es por medio de la secuencia DWI por resonancia magnética [21]. Gran parte del beneficio de la extensión de la ventana terapéutica endovascular, se debe al limitar los criterios de inclusión por medio del volumen menor a 70 ml, que se traduce en una progresión lenta de la necrosis, probablemente debida a la colateralidad del paciente, y a la evidencia de oclusión de arterias grandes en sus porciones proximales.

Cabe destacar que 3 pacientes que cumplieron criterios ABC tuvieron mismatch DWI/FLAIR, por lo cual hubiesen sido candidatos a trombólisis intravenosa, como se reporta en el trabajo WAKE UP [9]. Sin embargo, estos criterios logran capturar a más pacientes que se benefician de tratamiento con terapia endovascular mas que trombólisis intravenosa como los demás estudios.

En cuanto a los cadidatos de WAKE UP, vale la pena comentar que estos criterios toman en cuenta la edad y el NIHSS como criterios de inclusión/exclusión, sin tomar en cuenta grado de colateralidad ni volumen de necrosis. Actualmente la edad y el score de NIHSS se han convertido en contraindicaciones relativas, en las que cada vez hay mayor evidencia del posible beneficio de trombólisis intravenosa en pacientes con una evolución menor de 4.5 horas [22]. De acuerdo a un estudio del 2014, en personas mayores de 80 años existe una mejoría en el 17.6% con reperusión con alteplasa vs el 13.2% en el grupo control que no recibieron tratamiento, con un OR 1.56 (IC 95%, 1.17-2.08) [22]. Así mismo, a pesar de score alto, aún sigue habiendo beneficio con alteplasa en aquellos con NIHSS mayor de 22 puntos del 7.1% vs en el grupo control 2.6% (OR 3.25, IC 95% 1.42-7.47) [22]. Esto no ha sido reproducido en pacientes con una ventana terapéutica ampliada, pudiendo ser una oportunidad para mejorar el desenlace de los pacientes,

tomando el volumen de necrosis y la colateralidad como criterios de inclusión, como en la terapia endovascular.

En este estudio, ningún paciente se trombolizó, a pesar de que hubo 15 pacientes con mismatch DWI/FLAIR y no se tenía criterios de exclusión. Sería interesante determinar si las imágenes de perfusión, facilitarían en la toma de decisión para tener un mayor porcentaje de pacientes reperfundidos. Hace falta más estudios prospectivos que incluyan criterios menos estrictos.

El volumen de necrosis inicial fue medido de manera cuantitativa por medio de la herramienta de medición volumétrica del sistema PACS en secuencia DWI de resonancia magnética. Sin embargo, el volumen de necrosis final fue medido con la misma herramienta, pero en corte axial de tomografía de cráneo simple. Se vio que hubo una reducción del volumen final comparado al inicial, pudiendo intuir que no hay una discrepancia con la técnica. Probablemente la medición del mismo con técnicas avanzadas como de inteligencia artificial, así como el usar el mismo método de imagen al inicio y en el control, darían resultados más exactos.

El análisis realizado sobre el volumen de necrosis y el tiempo de evolución, arrojó que hay una tendencia importante en la reducción del centro isquémico conforme pasa el tiempo. Este fenómeno ha sido reportado previamente, poco después de los estudios DAWN y DEFUSE 2 y 3, conocido con el nombre de “Paradoja de la Ventana Tardía” (*Late window paradox*, en inglés) [23]. Se debe a una velocidad de crecimiento lento del infarto, gracias a una adecuada red colateral de vasos, que permiten compensar la irrigación cerebral de la zona afectada por el ictus. En este estudio, se muestra dicha reducción con significancia estadística general, pero al momento de dividirlo por mecanismo fisiopatológico, sólo existe una tendencia en aquellos ictus de origen cardioembólico. Probablemente si el número de muestra hubiera sido mayor, hubiera alcanzado algo de significancia estadística. Por otra parte, debido a la escasez de

estudios angiográficos, no se pudo realizar un adecuado análisis del impacto de la colateralidad en los pacientes con oclusión de vasos grandes.

El principal mecanismo fisiopatológico atribuido fue el cardioembólico en un 39% (reportado en la literatura entre un 20 a 30% del total de los ictus), superando a la enfermedad de grandes vasos de origen aterosclerótico con el 32.9% de los casos. Esto puede ser explicado por los distintos factores de riesgo cardiovasculares de la población (el principal fue la hipertensión arterial sistémica, similar a lo ya reportado, al igual que en fibrilación auricular, diabetes mellitus y cardiopatía isquémica), la amplitud en el rango de edad de los enfermos (en población de tercera edad, la fibrilación auricular se ha convertido en uno de los principales riesgos, al igual que la disección de la arteria vertebral y foramen oval permeable en gente joven), y la afección principal al sistema vertebrobasilar (el sitio de oclusión más frecuente fue la arteria basilar en un 9.6%), que por el tipo de síntomas dificulta el acceso a los servicios de salud y diagnóstico de los mismos. Estudios recientes indican que hay una tendencia de aumento de ictus de origen cardioembólico en personas de raza blanca [24].

De acuerdo a la literatura, del 38 al 46% de la Enfermedad Vasculare de origen Isquémico son atribuidos a oclusión de largo vaso [15]. El 27% de los enfermos presentaron LVO, de los cuales, sólo 1 fue de origen cardioembólico, el resto por enfermedad aterosclerótica. El tercer mecanismo más frecuente fue el de enfermedad de pequeño vaso, seguido de otras causas y no determinado. No hubo ningún paciente con ictus de origen genético.

A pesar de no recibir tratamiento de reperusión cerebral en la mayoría de los casos, el 87.1% tuvo un desenlace favorable con un NIHSS de ≤ 5 puntos, y un mRankin ≤ 2 en el 82.9% de los casos al egreso. El volumen de necrosis final tuvo también tendencia a disminuir. De los 12 pacientes que recibieron terapia endovascular, 3 padecieron transformación hemorrágica intraparenquimatosa. La mortalidad total fue de 9 pacientes.

CONCLUSIONES

La proporción de casos que cumplieron los criterios de inclusión de los distintos estudios fue pequeña, debido a la falta de realización de estudios (como perfusión por tomografía o resonancia magnética) y el completo llenado de expedientes.

El principal mecanismo fisiopatológico determinado en este estudio fue el cardioembólico que pudiera ser explicado por la afección frecuente al sistema vertebrobasilar, que dificulta su distinción por la ambigüedad de síntomas, así como las características demográficas del estudio.

El volumen de necrosis inicial fue menor con respecto al tiempo de evolución, pudiendo explicarse por el efecto de la *paradoja de la ventana ampliada*.

A pesar de tener un mayor tiempo de evolución y que la mayoría de los pacientes no tuvieron tratamiento de reperusión, una gran proporción de pacientes tuvo un desenlace favorable.

Es necesario homologar el manejo del ictus con una evolución mayor de 4.5 horas y menor de 24 horas, con la solicitud de estudios de resonancia magnética y de perfusión (ya sea por tomografía o resonancia magnética de acuerdo a la expertise del servicio hospitalario) para determinar el volumen de necrosis y la colateralidad de vasos, para determinar un mejor tratamiento de reperusión cerebral e impactar en el desenlace de los pacientes.

Referencias

1. Sacco RL, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: A statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke*. 2013;44(7):2064–89.
2. Feigin VL, Norrving B, Mensah GA. Global Burden of Stroke. *Circ Res*. 2017;120(3):439–48.
3. Hankey GJ. Stroke. *Lancet*. 2017;389(10069):641–54
4. Cabrera RA, Martínez OO, Laguna HG, Juárez OR y col. Epidemiología de la enfermedad vascular cerebral en hospitales de la Ciudad de México. Estudio multicéntrico. *Med Int Mex* 2008;24(2):98-103.
5. Erwin C, Luis RSJ, Manuel MBL, Antonio A., et al. Mortalidad por enfermedad vascular cerebral en México, 2000-2008: Una exhortación a la acción. *Rev Mex Neurocienc*. 2011;12(5):235–41.
6. Southerland A. Clinical Evaluation of the Patient With Acute Stroke. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2017;23(1):40–61.
7. Kim BJ, Kang HG, Kim H-J, Ahn S-H, Kim NY, Warach S, et al. Magnetic Resonance Imaging in Acute Ischemic Stroke Treatment. *J Stroke [Internet]*. 2014;16(3):131.
8. Okorie CK, Ogbale GI, Owolabi MO, Ogun O, Ogunniyi A. Role of Diffusion-weighted Imaging in Acute Stroke Management using Low-field Magnetic Resonance Imaging in Resource- limited Settings. *West Afr J Radiol [Internet]*. 2015;22(2):61.
9. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, Cheng B, et al. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *N Engl J Med [Internet]*. 2018;NEJMoa1804355.
10. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med [Internet]*. 2018;378(8):708–18.

11. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;NEJMoa1706442.
12. Liu L, Ding J, Leng X, Pu Y, Huang LA, Xu A, et al. Guidelines for evaluation and management of cerebral collateral circulation in ischaemic stroke 2017. *Stroke Vasc Neurol*. 2018;3(3):117–30.
13. D.S. L, N. S. How well do blood flow imaging and collaterals on angiography predict brain at risk? *Neurology* [Internet]. 2012;79(13 SUPPL. 1):S105–9.
14. Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, Churilov L, Levi CR, Hsu C, et al. Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging up to 9 Hours after Onset of Stroke. *N Engl J Med*. 2019;380(19):1795–803.
15. Rennert RC, Wali AR, Steinberg JA, Santiago-Dieppa DR, Olson SE, Pannell JS, et al. Epidemiology, Natural History, and Clinical Presentation of Large Vessel Ischemic Stroke. *Neurosurgery*. 2019;85(1):4–8.
16. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Vol. 49, *Stroke*. 2018. 46–110 p.
17. Banerjee G, Stone SP, Werring DJ. Posterior circulation ischaemic stroke. *BMJ* [Internet]. 2018;361(April):1–7.
18. Bruno A, Akinwuntan AE, Lin C, Close B, Davis K, Baute V, et al. Simplified modified rankin scale questionnaire: Reproducibility over the telephone and validation with quality of life. *Stroke*. 2011;42(8):2276–9.
19. ASPECTS. Universidad de Calgary. mCTA collaterals score and description. <http://aspectsinstroke.com/collateral-scoring> [revisado el 30 enero 2020]
20. Wu L, Wu W, Tali ET, Yuh WT. Oligemia, Penumbra, Infarction: Understanding Hypoperfusion with Neuroimaging. *Neuroimaging Clin N Am*. 2018;28(4):599–609.
21. Silva GS, Nogueira RG. Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Continuum (Minneapolis)*. 2020;26(2):310–31.

22. Rabinstein A. Update on Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Continuum (Minneap Minn)*. 2020;26(2):268–286.
23. Albers GW. Late window paradox. *Stroke*. 2018;49(3):768–71.
24. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart disease and stroke statistics—2020 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2020. 139–596 p.

ANEXOS

Tabla 1. Variables del estudio

VARIABLES	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDICIÓN	DEFINICIÓN OPERACIONAL	REFERENCIA
VARIABLES DEPENDIENTES					
I. Demográficas					
Sexo	Cualitativa nominal	Escala Nominal	1: Femenino 2: Masculino	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas.	Real Academia Española. Diccionario de la lengua española 23.ª ed. [versión 23.2 en línea]
Edad	Cuantitativa discreta	Escala de razón	Años de vida	Tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales o vegetales	Real Academia Española. Diccionario de la lengua española 23.ª ed. [versión 23.2 en línea]
II. Factores de riesgo					
Inactividad física	Cualitativa nominal	Escala Nominal	No: 0 Sí: 1	No alcanzar 150 minutos de actividad física de intensidad moderada a vigorosa por semana o 75 minutos de actividad física vigorosa por semana o una combinación equivalente de actividad física de intensidad moderada y vigorosa. Actividad moderada 3-6 METs, vigorosa >6	Sedentary Behaviour Research Network. Definición obtenida de https://www.sedentarybehaviour.org/sbrn-terminology-consensus-project/spanish-translation/
Consumo de tabaco	Cualitativa nominal	Escala Nominal	No: 0 Sí: 1	La utilización de productos que están hechos total o parcialmente con tabaco, sean para fumar, chupar, masticar o esnifar	Organización mundial de la Salud (OMS). Definición obtenida de https://www.who.int/topics/tobacco/es/
Hipertensión arterial sistémica	Cualitativa nominal	Escala Nominal	No: 0 Sí: 1	Una presión sistólica mayor o igual a 130 mmHg o una presión diastólica mayor o igual a 80 mmHg.	American College of Cardiology, Similarities and Differences Between the 2017 ACC/AHA Blood Pressure Guideline and the 2017 ADA Diabetes and Hypertension Position Statement. Definición obtenida de https://www.acc.org
Diabetes mellitus	Cualitativa nominal	Escala Nominal	No: 0 Sí: 1	Grupo de enfermedades caracterizadas por un alto nivel de glucosa resultado de defectos en la capacidad del cuerpo para producir o usar insulina	American Diabetes Association. Definición obtenida de http://archives.diabetes.org/es/informacion-basica-de-la-diabetes/?loc=db-es-slabnav
Dislipidemia	Cualitativa nominal	Escala Nominal	No: 0 Sí: 1	Alteración de la concentración normal de los lípidos en la sangre.	Norma Oficial Mexicana NOM-037-SSA2-2002, Para la prevención, tratamiento y control de las dislipidemias.
Enfermedad Vascular Cerebral previo	Cualitativa nominal	Escala Nominal	No: 0 Sí: 1	Episodio de disfunción neurológica causado por un evento isquémico o hemorrágico, a nivel cerebral, espinal o retiniano	An updated definition of stroke for the 21st century: A statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. Stroke. 2013;44(7):2064-89
mRankin previo	Cuantitativa, discreta	Escala de razón	Escala con puntaje 0 al 6	Escala que mide el desenlace a los 90 días según el grado de incapacidad o dependencia en las actividades diarias en pacientes que padecieron un ictus.	Broderick et al. Evolution of the Modified Rankin Scale and Its Use in Future Stroke Trials. Stroke. 2017;48:2007-2012
NIHSS previo	Cuantitativa, discreta	Escala de razón	Escala con puntaje 0 al 42	Escala que mide de forma cuantitativa el déficit neurológico en un evento agudo de ictus, que determina gravedad, tratamiento y pronóstico. Se usará en caso que el paciente cuente con antecedente de ictus previo.	NIH Stroke Scale International. http://www.nihstrokeScale.org/index.html
Isquemia Cerebral Transitoria previa	Cualitativa nominal	Escala Nominal	No: 0 Sí: 1		
Fibrilación auricular	Cualitativa nominal	Escala Nominal	No: 0 Sí: 1	Enfermedad debida a una alteración del ritmo cardiaco caracterizada por una frecuencia cardiaca rápida e irregular, que puede ser asintomática o sintomática y con alto riesgo de ictus.	Atrial fibrillation. Nature Reviews Disease Primers. 2016
Cardiopatía	Cualitativa nominal, descriptiva	Escala Nominal	No: 0 Sí: 1	Enfermedad del corazón.	Real Academia Española. Diccionario de la lengua española 23.ª ed. [versión 23.2 en línea]
Tipo de Cardiopatía	Cualitativa nominal	Escala Nominal	0: Ninguna 1: Isquémica 2:Valvulopatía protésica mecánica 3: Valvulopatía biológica 4: Arritmogénica con marcapaso 5: Arritmogénica sin marcapaso	Tipo de enfermedad de corazón	
Estado de Hipercoagulabilidad	Cualitativa nominal, descriptiva	Escala Nominal	No: 0 Sí: 1 Descripción	La tendencia a desarrollar trombosis como resultado de alteraciones moleculares, adquiridas o hereditarias, que propician dicho estado	Arch Intern Med. 2001;161(20):2433-2439. doi:10.1001/archinte.161.20.2433
Antecedentes Heredofamiliares de EVC	Cualitativa nominal, descriptiva	Escala Nominal	No: 0 Sí: 1 Descripción	Enfermedad causada por alguna mutación genética, transmitida de generación en generación, y que está relacionada con EVC	Definición modificada. OMS. Obtenida de http://www.who.int/genomics/public/geneticdiseases/en/

Uso de anticoagulante	Cualitativa nominal	Escala Nominal	No: 0 Sí: 1	Uso de un medicamento anticoagulante	
Uso de antiagregante	Cualitativa nominal	Escala Nominal	No: 0 Sí: 1	Uso de un medicamento antiagregante	
III. Características del Ictus					
Fecha inicio síntomas	Cuantitativa discreta	Escala de razón	DD.MM.AA	Fecha de inicio de sintomatología	Determinado por el equipo de trabajo
Symptom Onst Time SOT(Tiempo inicial de síntomas)	Cuantitativa, discreta	Escala de razón	Horas y minutos	Tiempo transcurrido desde inicio de síntomas o tiempo transcurrido desde la última vez que se le vio bien al paciente por última vez hasta llegada a Urgencias	Determinado por el equipo de trabajo
Fecha ingreso al hospital	Cuantitativa discreta	Escala de razón	DD.MM.AA	Fecha de ingreso al servicio de Urgencias	Determinado por el equipo de trabajo
Hora Llegada	Cuantitativa, discreta	Escala de razón	Horas y minutos	Hora de arribo al servicio de Urgencias	Determinado por el equipo de trabajo
Hora CT	Cuantitativa, discreta	Escala de razón	Horas y minutos	Hora de realización de estudio de CT	Determinado por el equipo de trabajo
Hora IRM	Cuantitativa, discreta	Escala de razón	Horas y minutos	Hora de realización de estudio de IRM	Determinado por el equipo de trabajo
Hora Trombólisis	Cuantitativa, discreta	Escala de razón	Horas y minutos	Hora inicio trombólisis cerebral	Determinado por el equipo de trabajo
Hora Terapia endovascular	Cuantitativa, discreta	Escala de razón	Horas y minutos	Hora de inicio terapia endovascular	Determinado por el equipo de trabajo
NIHSS inicial	Cuantitativa, discreta	Escala de razón	Escala con puntaje 0 al 42	Escala que mide de forma cuantitativa el déficit neurológico en un evento agudo de ictus, que determina gravedad, tratamiento y pronóstico. Medido a su llegada a Urgencias	NIH Stroke Scale International. http://www.nihstrokecale.org/index.html
Sitio Arterial de Oclusión	Cualitativa, nominal	Escala Nominal	0: No oclusión 1: ACI proximal 2: ACI distal 3 ACA 4 ACM proximal 5 ACM distal 6 ACP 7 AV 8 ABASILAR 9 Tandem		Afifi A, Bergman R. Neuroanatomía Funcional, texto y atlas. McGrawHill, 2da Edición. 2006. ISBN 970-10-5504-7
III. Proceso fisiopatológico					
Clasificación de TOAST	Cualitativa, nominal	Escala Nominal	1: Enfermedad de Grandes vasos 2: Enfermedad de pequeño vasos 3 Cardioembólico 4: Otras causas 5: Indeterminada	Clasificación de acuerdo al proceso fisiopatológico y origen del trombo o émbolo causante del infarto cerebral	Bruce C.V. Campbell et. al. Ischaemic Stroke. Nature. 2019 5:70. https://doi.org/10.1038/s41572-019-0118-8
IV. Estudios de Imagen					
Ultrasonido Carotídeo	Cualitativa, nominal	Escala Nominal	No: 0 Sí: 1	Presencia de estudio	
CT	Cualitativa, nominal	Escala Nominal	No: 0 Sí: 1	Presencia de estudio	
ASPECTS CT Inicial	Cuantitativa, discreta	Escala de razón	Escala con puntaje 0-10	Escala cuantitativa de 10 puntos para determinar cambios isquémicos tempranos en tomografía de cráneo simple	ASPECT Score in Stroke. University of Calgary. http://www.aspectsinstroke.com
Angiotomografía computada	Cualitativa, nominal	Escala Nominal	No: 0 Sí: 1	Presencia de estudio	
IRM	Cualitativa, nominal	Escala Nominal	No: 0 Sí: 1	Presencia de estudio	
Mismatch DWI/FLAIR Inicial	Cualitativa, nominal	Escala Nominal	No: 0 Sí: 1	Lesión con restricción a la difusión sin evidencia de lesión en FLAIR, sugerente de lesión isquémica aguda.	
ASPECTS IRM Inicial	Cuantitativa, discreta	Escala de razón	Escala con puntaje 0-10	Escala ASPECTS modificada para IRM para determinar cambios isquémicos tempranos en DWI	J Neurol. 2012 Oct; 259(10): 2045–2052.
Angioresonancia magnética	Cualitativa, nominal	Escala Nominal	No: 0 Sí: 1	Presencia de estudio	
Perfusión CT	Cualitativa, nominal	Escala Nominal	No: 0 Sí: 1	Presencia de estudio	
Perfusión IRM	Cualitativa, nominal	Escala Nominal	No: 0 Sí: 1	Presencia de estudio	
Angiografía cerebral DSA	Cualitativa, nominal	Escala Nominal	No: 0 Sí: 1	Presencia de estudio	
Volumen necrosis (core isquémico)	Cuantitativa, discreta	Escala de razón	Unidades en ml	Porción infartada no reversible sintomática según el sitio de lesión que corresponda a un flujo cerebral regional <10ml/100g/min	Neuroimag Clin N Am 28 (2018) 599–609
Zona penumbra inicial	Cuantitativa, discreta	Escala de razón	Unidades en ml	Porción lesionada que es sintomática y aún reversible, con alto riesgo de convertirse en infarto con flujo cerebral regional 10-22 ml/100g/min	Neuroimag Clin N Am 28 (2018) 599–609
Volumen Tejido necrótico	Cuantitativa, discreta	Escala de razón	Unidades en ml	Porción lesionada que abarca la suma del core isquémico con la zona de penumbra	Neuroimag Clin N Am 28 (2018) 599–609

Relación core/penumbra	Cuantitativa, discreta	Escala de razón	Unidades en ml	División entre el volumen necrótico y la zona de penumbra	Neuroimag Clin N Am 28 (2018) 599–609
mCTA collateral score	Cuantitativa, discreta	Escala de razón	Escala con puntaje 0 al 5	Escala que mide el grado de colateralidad por medio de angiogramografía	mCTA collateral flow assessment in Acute Stroke. University of Calgary. http://www.aspectsinstroke.com/collateral-scoring
ASITN/SIR collateral scale	Cuantitativa, discreta	Escala de razón	Escala con puntaje 0 al 5	Escala que mide el grado de colateralidad por medio de DSA	Liu L, Ding J, Leng X, Pu Y, Huang LA, Xu A, et al. Guidelines for evaluation and management of cerebral collateral circulation in ischaemic stroke 2017. Stroke Vasc Neurol. 2018;3(3):117–30
CT control	Cualitativa, nominal	Escala Nominal	No: 0 Sí: 1	Presencia de estudio control a las 24 horas	
IRM control	Cualitativa, nominal	Escala Nominal	No: 0 Sí: 1	Presencia de estudio de control a las 24 horas	
AngioCT control	Cualitativa, nominal	Escala Nominal	No: 0 Sí: 1	Presencia de estudio de control a las 24 horas	
Volumen infarto final (5 días)	Cuantitativa, discreta	Escala de razón	Unidades en ml	Medición del centro del infarto en ml por IRM a los 5 días	
mCTA control (5 días)	Cuantitativa, discreta	Escala de razón	Escala con puntaje 0 al 5	Escala que mide el grado de colateralidad por medio de angiogramografía	
ASITN/SIR collateral scale	Cuantitativa, discreta	Escala de razón	Escala con puntaje 0 al 5	Escala que mide el grado de colateralidad por medio de DSA	
V. Tratamiento					
Trombólisis rtpA	Cualitativa, nominal	Escala Nominal	No: 0 Sí: 1	Paciente recibió o no tratamiento con trombólisis intravenosa con alteplasa	
Terapia Endovascular	Cualitativa, nominal	Escala Nominal	No: 0 Sí: 1	Paciente recibió o no tratamiento con terapia endovascular	
Stent	Cualitativa, nominal	Escala Nominal	No: 0 Sí: 1	Colocación o no de stent arterial	
Arteria stent	Cualitativa, descriptiva	Descriptiva	1: M1 2: M2 3: ACI 4: AVB	Arteria en la que se colocó stent	
VARIABLES INDEPENDIENTES					
I. Elegibilidad					
Oclusión vaso largo	Cualitativa, nominal	Escala Nominal	No: 0 Sí: 1	Lesión aterosclerótica que provoca oclusión de vaso largo (ACI, AB, AV)	
Candidato WAKE UP	Cualitativa, nominal	Escala Nominal	No: 0 Sí: 1	Cumplimiento o no de criterios WAKE UP	
Candidato DAWN	Cualitativa, nominal	Escala Nominal	No: 0 Sí: 1	Cumplimiento o no de criterios DAWN	
Candidato DEFUSE 3	Cualitativa, nominal	Escala Nominal	No: 0 Sí: 1	Cumplimiento o no de criterios DEFUSE 3	
Candidato EXTEND	Cualitativa, nominal	Escala Nominal	No: 0 Sí: 1	Cumplimiento o no de criterios EXTEND	
Candidato ABC	Cualitativa, nominal	Escala Nominal	No: 0 Sí: 1	Cumplimiento o no de criterios ABC	
II. Desenlace					
Conversión Hemorrágica Post trombólisis intravenosa	Cualitativa, nominal	Escala Nominal	No: 0 Sí: 1	Paciente que presentó conversión hemorrágica tras terapia trombolítica intravenosa a las 24 horas	
Conversión Hemorrágica Post Terapia Endovascular	Cualitativa, nominal	Escala Nominal	No: 0 Sí: 1	Paciente que presentó conversión hemorrágica tras terapia endovascular a las 24 horas	
NIHSS post-tratamiento 24 horas	Cuantitativa, discreta	Escala de razón	Escala con puntaje 0 al 42	Escala que mide de forma cuantitativa el déficit neurológico en un evento agudo de ictus, que determina gravedad, tratamiento y pronóstico. Medido a las 24 horas posterior a tratamiento de reperfusión cerebral	NIH Stroke Scale International. http://www.nihstrokescale.org/index.html
NIHSS egreso	Cuantitativa, discreta	Escala de razón	Escala con puntaje 0 al 42	Escala que mide de forma cuantitativa el déficit neurológico en un evento agudo de ictus, que determina gravedad, tratamiento y pronóstico. Medido a las 24 horas posterior a tratamiento de reperfusión cerebral	NIH Stroke Scale International. http://www.nihstrokescale.org/index.html

Tabla 2. Análisis univariado datos demográficos

Variables	n = 73 (%)
Sexo	
Mujer	36 (49,3)
Hombre	37 (50.7)
Edad (años)	
Moda	84
Media	71
Mínimo	24
Máximo	94
Desviación	13.82
Inactividad física	31 (42.5)
Tabaquismo	41 (56.2)
Hipertensión arterial sistémica	49 (67.1)
Diabetes mellitus	15 (20.5)
Dislipidemia	14 (19.2)
Ictus previo	5 (6.8)
mRs 1	3/5 (60%)
ND	2/5 (40%)
Isquemia cerebral transitoria previa	4 (5.5)
Fibrilación auricular	11 (15.1)
Cardiopatía isquémica	10 (13.7)
Valvulopatía	3 (4.1)
Cáncer	4 (5.4)
Uso anticoagulante	15 (20.5)
Uso antiagregante	15 (20.5)

Tabla 3 Análisis univariado datos diagnósticos

Variables	n = 73 (%)
NIHSS	60 (82.1)
1-8	39/60 (65)
9-15	12/60 (20)
>15	9/60 (15)
Media	8 puntos
IC 95% L. Bajo	6.17 puntos
IC 95% L. Alto	11.1 puntos
Mínimo	1 punto
Máximo	36 puntos
Tiempo INI-IRM	62 (84.9)
Media	12.48 horas
Mediana	11.98 horas
Desviación	5.28 horas
Mínimo	4 horas
Máximo	24 horas
Rango IQ	8 horas
ETAPAS INI-IRM	62 (84.9)
I	4/62 (6.5)
II	18/62 (29.0)
III	9/62 (14.5)
IV	16/62 (25.8)
V	15/62 /24.2)
CT simple ingreso	64 (87)
AngioCT ingreso	10 (13.7)

IRM	62 (84.9)
AngioIRM	22 (30.1)
CT/IRM Perfusión	6 (8.2)
AngioDSA	17 (23.3)
Oclusión arterial	30 (41.1)
Sitio de Oclusión	
ACIP	5 (6.8)
ACID	3 (4.1)
ACMP	6 (8.2)
ACMD	4 (5.5)
ACP	2 (2.7)
AV	7 (9.6)
Basilar	1 (1.4)
Tandem	2 (2.7)
TOAST	
EGV	24 (32.9)
EPV	11 (15.1)
CE	29 (39.7)
OTROS	5 (6.8)
ND	4 (5.5)
LVO	20 (27.4)
ASPECT score	59 (80)
5	1/59 (1.7)
8	9/59 (15.3)
9	17/59 (28.8)
10	32/59 (54.2)
Mismatch DWI/FLAIR	15 (20.5)
Vol. necrosis inicial	58 (79.4)
Volumen < 70 ml	42/58 (72.41)
Media	100.63 ml
Mediana	38.03 ml
Desviación estándar	159.92 ml
IC 95% L. Bajo	53.67 ml
IC 95% L. Alto	147.59 ml
Mínimo	3 ml
Máximo	627 ml
MCTA Score inicial	12 (16.4)
1	1/12 (8.3)
2	1/12 (8.3)
3	2/12 (16.7)
4	3/12 (25)
5	5/12 (41.7)
ASITN Score	14 (19.2)
0	1/14 (7.1)
1	4/14 (28.6)
2	6/14 (42.9)
3	1/14 (7.1)
4	2/14 (14.3)

Tabla 4 Análisis univariado datos desenlace

Variables	n = 73 (%)
Trombólisis intravenosa	0 (0)
Terapia endovascular	16 (21.9)
Stent	9/16 (56.25)
Dilatación y aspiración	3/16 (18.75)
Diagnóstico	4/16 (25)
Colocación stent	9 (12.3)
ACI	3/9 (33.3)
ACM M1	3/9 (33.3)
AVB	3/9 (33.3)
CT control	42 (57.5)
AngioCT control	13 (17.8)
IRM control	11 (15.1)
Volumen necrosis final	43 (58)
Media	93.57 ml
Mediana	40.02 ml
Desviación	126.76 ml
Mínimo	0 ml
Máximo	527 ml
Hemorragia post TEV	3/16 (18.7)
NIHSS score 24 horas	51 (69.8)
≤5	45/51 (88.2)
≥6	6/51 (11.8)
Media	3
Mediana	2
Mínimo	0
Máximo	19
NIHSS score egreso	54 (73.9)
≤5	47 (87.1)
≥6	7 (12.9)
Media	3
Mediana	2
Mínimo	0
Máximo	19
mRankin score egreso	70/73 (95.9)
Media	1.83
0	9/70 (12.9)
1	33/70 (47.1)
2	16/70 (22.9)
3	3/70 (4.3)
4	0
5	0
6	6/70 (12.9)

Tabla 5. Tabla cruzada entre clasificación TOAST, volumen necrosis menor a 70 ml y etapas de evolución

TOAST				Etapas (número de horas)					Total
				4.5-6	6-9	9-12	12-16	16-24	
EGV	Menor a 70 ml	No	Número de pacientes	1	2	2	3	0	8
			% de pacientes	12.5%	25.0%	25.0%	37.5%	0.0%	100.0%
		Sí	Número de pacientes	0	6	1	3	2	12
			% de pacientes	0.0%	50.0%	8.3%	25.0%	16.7%	100.0%
	Total		Número de pacientes	1	8	3	6	2	20
			% de pacientes	5.0%	40.0%	15.0%	30.0%	10.0%	100.0%
EPV	Menor a 70 ml	No	Número de pacientes	1	3		1	2	7
			% de pacientes	14.3%	42.9%		14.3%	28.6%	100.0%
		Sí	Número de pacientes	0	0		0	2	2
			% de pacientes	0.0%	0.0%		0.0%	100.0%	100.0%
	Total		Número de pacientes	1	3		1	4	9
			% de pacientes	11.1%	33.3%		11.1%	44.4%	100.0%
CARDIOEMB	Menor a 70 ml	No	Número de pacientes	1	1	3	1	0	6
			% de pacientes	16.7%	16.7%	50.0%	16.7%	0.0%	100.0%
		Sí	Número de pacientes	0	3	3	6	7	19
			% de pacientes	0.0%	15.8%	15.8%	31.6%	36.8%	100.0%
	Total		Número de pacientes	1	4	6	7	7	25
			% de pacientes	4.0%	16.0%	24.0%	28.0%	28.0%	100.0%
OTROS	Menor a 70 ml	No	Número de pacientes		1		0		1
			% de pacientes		100.0%		0.0%		100.0%
		Sí	Número de pacientes		1		2		3
			% de pacientes		33.3%		66.7%		100.0%
	Total		Número de pacientes		2		2		4
			% de pacientes		50.0%		50.0%		100.0%
ND	Menor a 70 ml	No	Número de pacientes	1	1			0	2
			% de pacientes	50.0%	50.0%			0.0%	100.0%
		Sí	Número de pacientes	0	0			2	2
			% de pacientes	0.0%	0.0%			100.0%	100.0%
	Total		Número de pacientes	1	1			2	4
			% de pacientes	25.0%	25.0%			50.0%	100.0%
Total	Menor a 70 ml	No	Número de pacientes	4	8	5	5	2	24
			% de pacientes	16.7%	33.3%	20.8%	20.8%	8.3%	100.0%
		Sí	Número de pacientes	0	10	4	11	13	38
			% de pacientes	0.0%	26.3%	10.5%	28.9%	34.2%	100.0%
	Total		Número de pacientes	4	18	9	16	15	62
			% de pacientes	6.5%	29.0%	14.5%	25.8%	24.2%	100.0%

Tabla 6. Análisis bivariado del score de NIHSS basal y volumen de necrosis inicial, entre LVO y no-LVO

Variable	LVO	Estadística	Resultados
NIHSS	No	Media	6.69 (error std. 0.992)
		IC 95% L. Bajo	4.67
		IC 95% L. Alto	8.70
		Mediana	5.00
		Desv. Estándar	5.87
		Rango IQ	8
	Sí	Media	14.33
		IC 95% L. Bajo	6.80
		IC 95% L. Alto	21.87
		Mediana	8.50
		Desv. Estándar	11.85
		Rango IQ	22
Volumen necrosis inicial	No	Media	100.86
		IC 95% L. Bajo	49.60
		IC 95% L. Alto	172.12
		Mediana	38.03
		Desv. Estándar	178.33
		Rango IQ	79
	Sí	Media	70.79
		IC 95% L. Bajo	16.33
		IC 95% L. Alto	125.26
		Mediana	44.05
		Desv. Estándar	85.72
		Rango IQ	98

Tabla 7. Análisis bivariado del score NIHSS basal y volumen inicial de acuerdo a la etapa de evolución.

Variabes	Etapas	Estadística	Resultados
NIHSS	I (n= 2)	Media	10.5
		IC 95% L. Bajo	-46.68
		IC 95% L. Alto	67.68
		Mediana	10.5
		Desv. Estándar	6.36
		Rango IQ	.
	II (n= 12)	Media	7.25
		IC 95% L. Bajo	3.64
		IC 95% L. Alto	10.86
		Mediana	7.5
		Desv. Estándar	5.67
		Rango IQ	8
	III (n= 6)	Media	4.5
		IC 95% L. Bajo	1.95
		IC 95% L. Alto	7.05
		Mediana	3.5
		Desv. Estándar	2.42
		Rango IQ	5
	IV (n=13)	Media	10.77
		IC 95% L. Bajo	3.71
		IC 95% L. Alto	17.83
		Mediana	5.00
		Desv. Estándar	11.68
		Rango IQ	17
	V (n=12)	Media	8.75
		IC 95% L. Bajo	2.91

		IC 95% L. Alto Mediana Desv. Estándar Rango IQ	14.59 4.00 9.196 13
Volumen Inicial	I (n= 2)	Media IC 95% L. Bajo IC 95% L. Alto Mediana Desv. Estándar Rango IQ	86.9 -121.55 295.34 86.9 23.2 .
	II (n= 12)	Media IC 95% L. Bajo IC 95% L. Alto Mediana Desv. Estándar Rango IQ	154.2 17.31 291.17 36.36 215.511 241
	III (n= 6)	Media IC 95% L. Bajo IC 95% L. Alto Mediana Desv. Estándar Rango IQ	147.13 -103.3 397.57 64.5 238.63 242
	IV (n=13)	Media IC 95% L. Bajo IC 95% L. Alto Mediana Desv. Estándar Rango IQ	66.14 21.56 110.73 46.4 73.787 63
	V (n=12)	Media IC 95% L. Bajo IC 95% L. Alto Mediana Desv. Estándar Rango IQ	63.37 -26.89 153.62 13.22 142.04 45

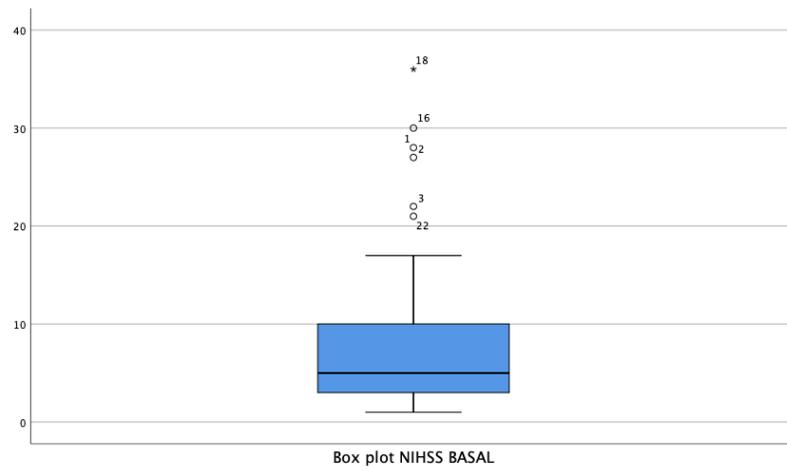
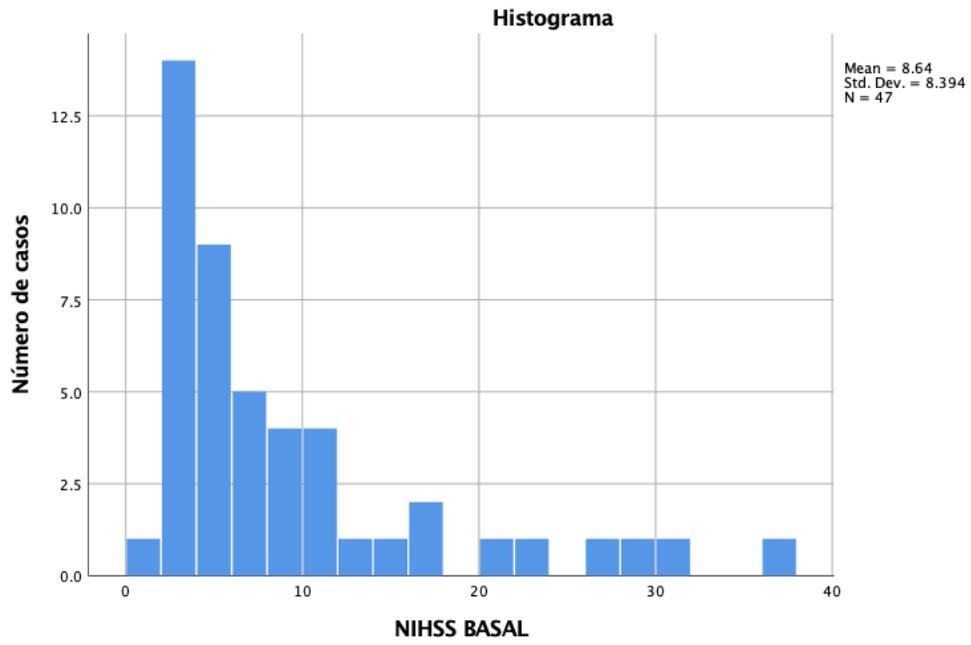


Figura 1. Histograma y Box Plot del número de casos y score de NIHSS a su ingreso.

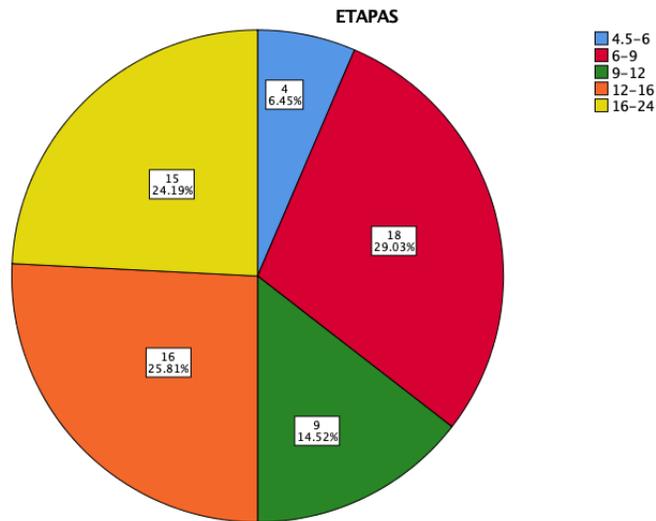


Figura 2. Estratificación de pacientes de acuerdo al tiempo de evolución según las horas.

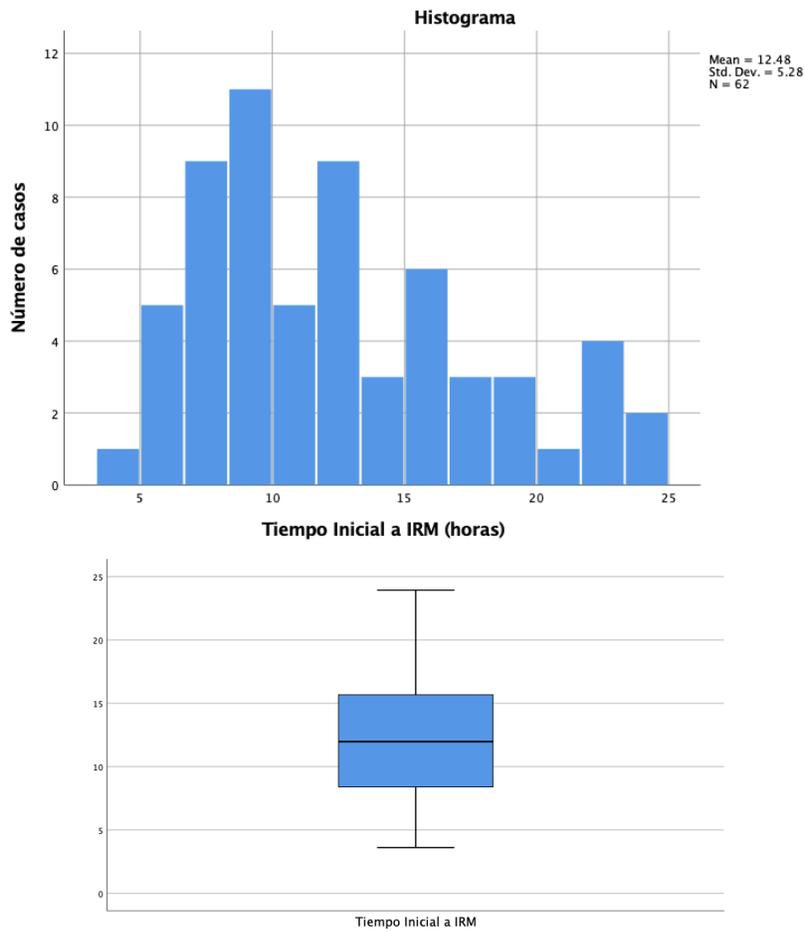


Figura 3. Histograma y Box plot sobre el número de casos y el tiempo de inicio de síntomas a IRM.

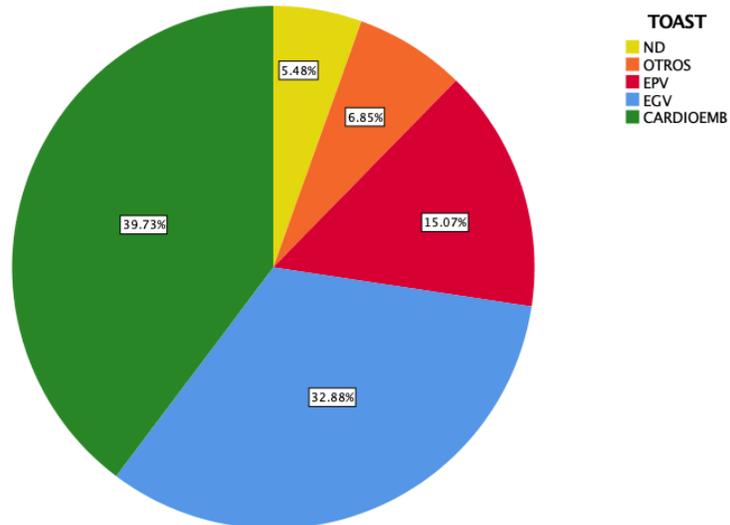


Figura 4. Estratificación de pacientes de acuerdo a mecanismo fisiopatológico.

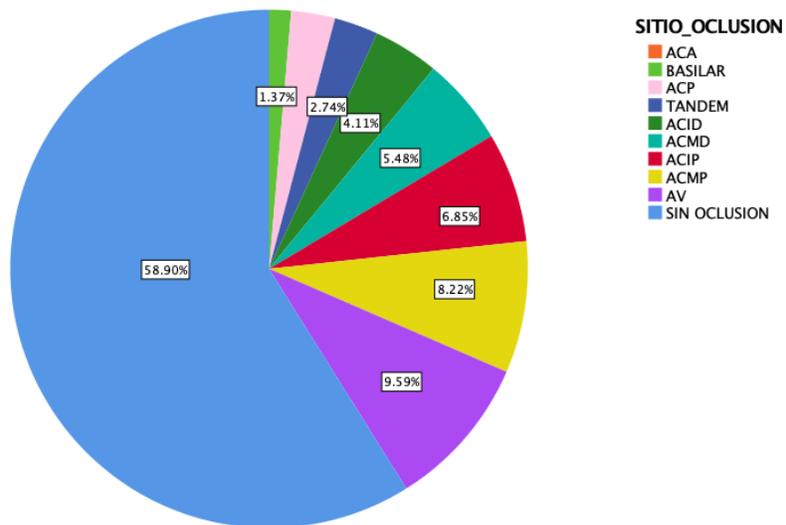


Figura 5. Estratificación de pacientes de acuerdo a arteria ocluida.

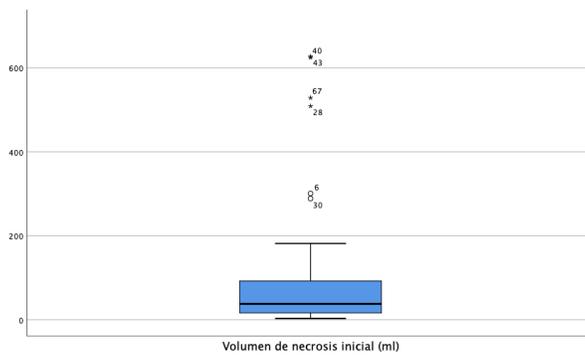
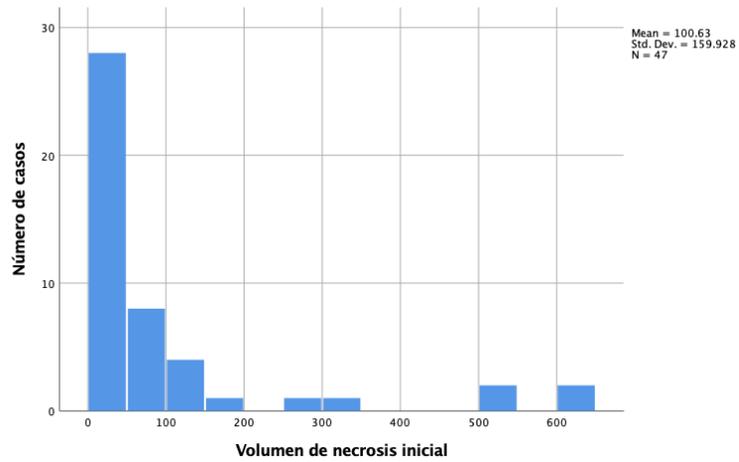


Figura 6. Histograma y box plot del volumen de necrosis inicial

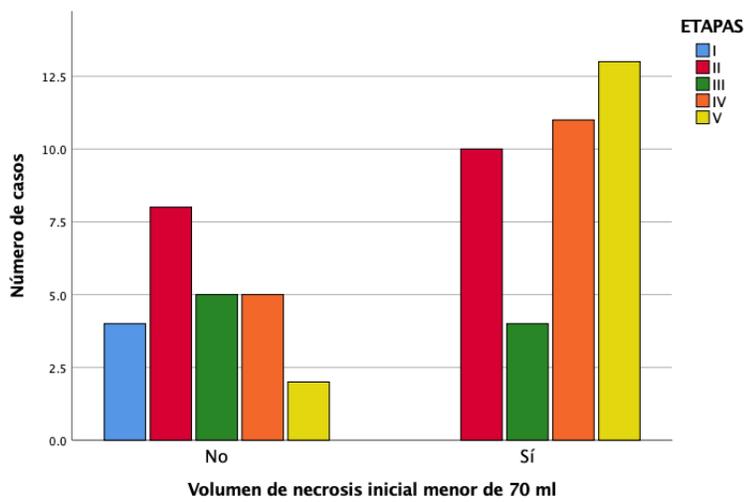


Figura 7. Número de casos de acuerdo al volumen de necrosis y etapa.

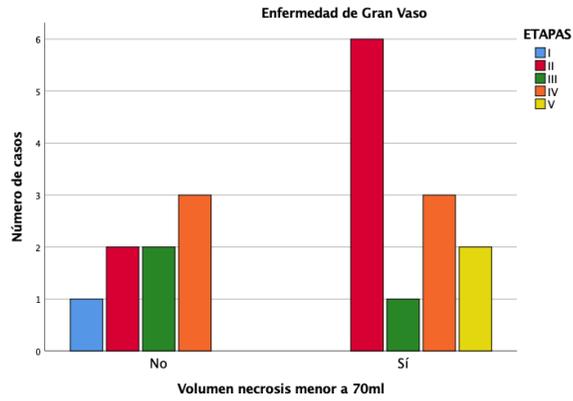


Figura 8. Número de casos de acuerdo a enfermedad de Gran Vaso, etapa y volumen de necrosis.

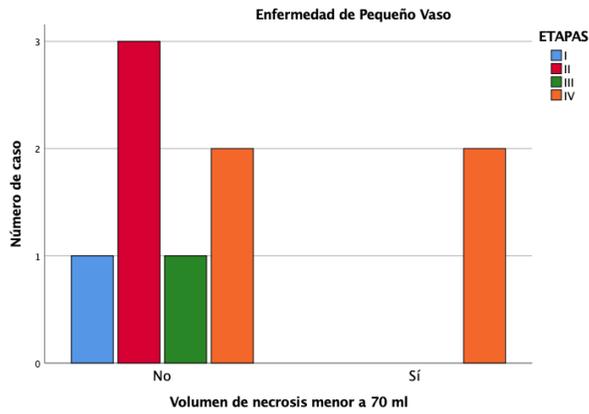


Figura 9. Número de casos de acuerdo a enfermedad de Pequeño Vaso, etapa y volumen de necrosis.

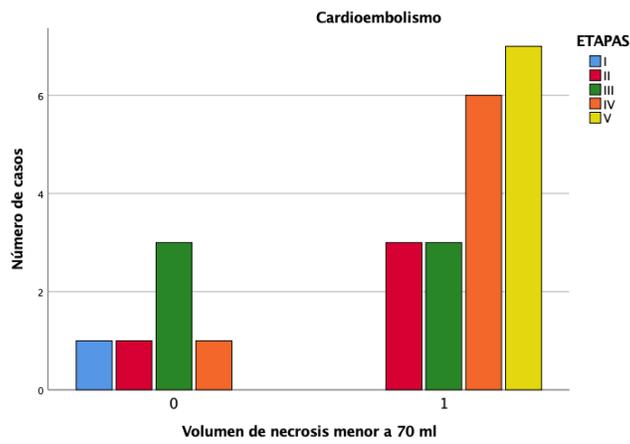


Figura 10. Número de casos de acuerdo a Cardioembolismo, etapa y volumen de necrosis.

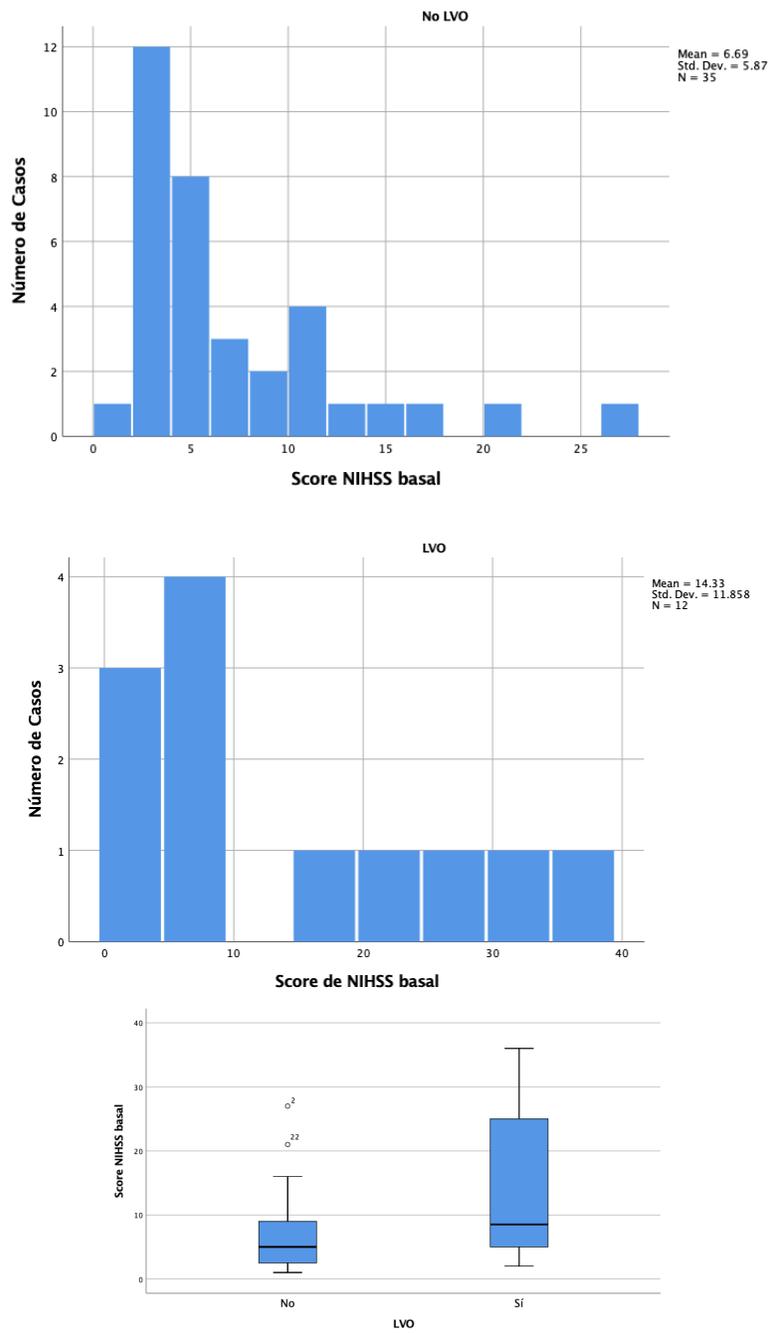


Figura 11. Histograma y Box plot del score de NIHSS basal en pacientes con LVO vs no LVO

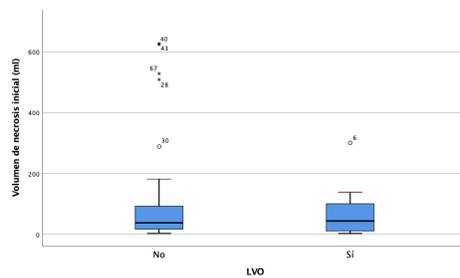
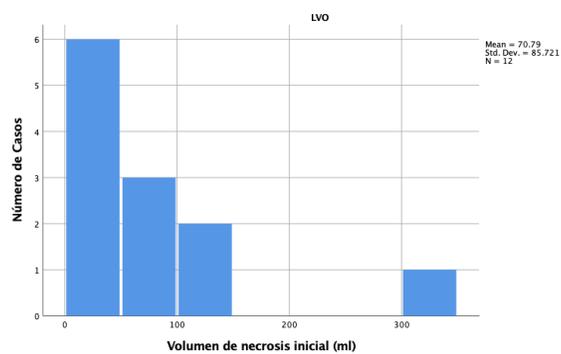
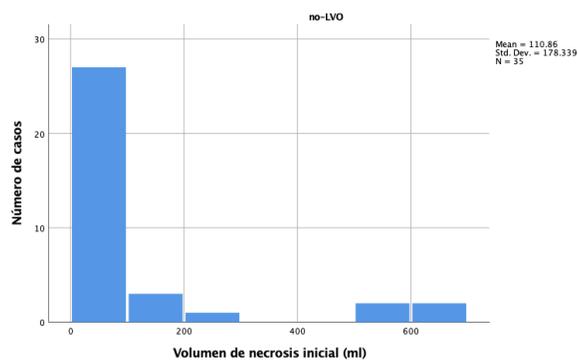


Figura 12. Histograma y box plot que comparan el volumen de necrosis inicial en LVO vs no LVO

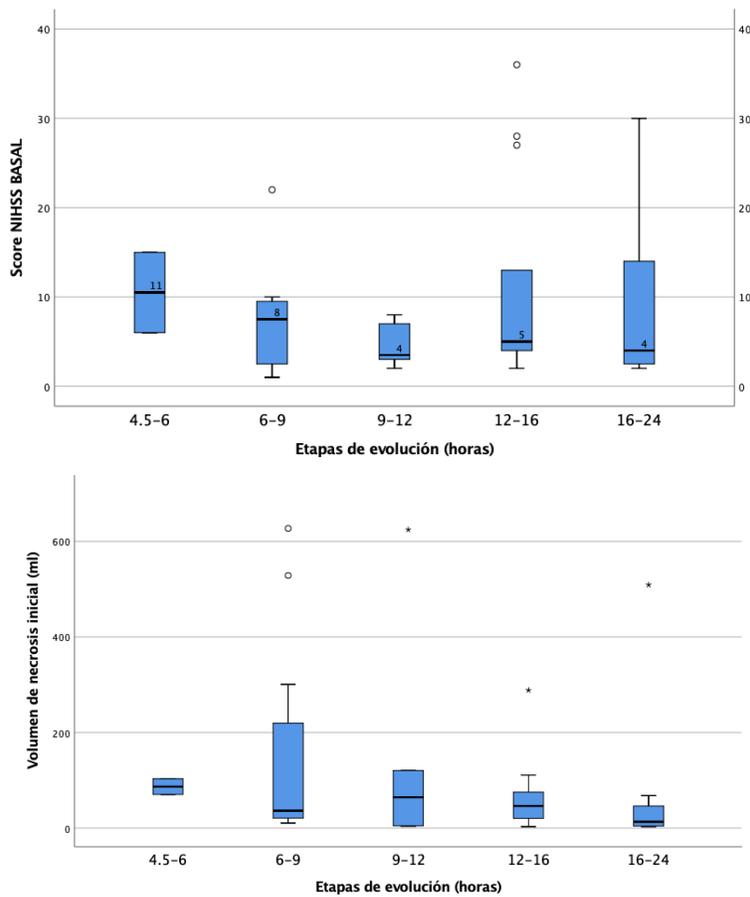


Figura 13. Box plot en el que presenta la distribución del score de NIHSS basal y el volumen de necrosis inicial en las distintas etapas de evolución.