

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

TEMA:

**“FACTORES CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS ASOCIADOS A
COLATERALIDAD VASCULAR EN PACIENTES CON INFARTO
CEREBRAL EVALUADA POR NEUROIMAGEN”**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA CLÍNICA**

AUTOR:

DRA. CLAUDIA CECILIA CEDEÑO CABRERA

ASESOR:

DRA. ANGÉLICA RUÍZ FRANCO

CIUDAD DE MÉXICO, 2020

<<Esta tesis corresponde a los estudios realizados con una beca de excelencia otorgada por el Gobierno de México, a través de la Agencia Mexicana de Cooperación Internacional para el Desarrollo>>



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AUTORIZACIÓN DE TESIS

DR. JAIME MELLADO ABREGO

**TITULAR DE LA UNIDAD DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

DR. VÍCTOR MANUEL FLORES MÉNDEZ

JEFE DE POSGRADO DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

DR. ALEJANDRO GONZÁLEZ MUÑOZ

**JEFE Y PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROLOGÍA
CLÍNICA DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

DRA. ANGÉLICA RUÍZ FRANCO

**MÉDICO ADSCRITO Y PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO
DE NEUROLOGÍA CLÍNICA DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

ASESOR DE TESIS

Registro: HJM 0669/19-R

DEDICATORIA

A Dios, por la vida, estoy segura que solo su gran amor me ha bendecido el camino, permitiéndome encontrar con personas buenas y me ha dado la vocación por la medicina.

A mi familia, pilar fundamental, sobre todo a mi madre Zoila Esperanza Cabrera Cárdenas, por su invaluable esfuerzo en este recorrido... la distancia ha fortalecido nuestros corazones en la espera de volvernos a abrazar.

A mi padre Onofre Cedeño Pin (†), ¡las personas recordadas con amor viven eternamente!

A mi compañero de vida Edgar David, porque juntos la carga ha sido más ligera y con su motivación día a día y en cada adversidad, al fin llegamos a la primera meta lejos de casa.

A las demás generaciones, para animarlos a continuar con empeño en la búsqueda de mejores condiciones para el tratamiento de nuestros pacientes.

Claudia Cecilia Cedeño Cabrera.

AGRADECIMIENTOS

Este proyecto de tesis fue posible gracias a la asistencia académica de mi maestra y tutora de tesis, Dra. Angélica Ruíz, gracias por brindarme su amistad, ideas y supervisión, siguiendo de cerca la realización en tiempo y forma de cada progreso del proyecto.

De igual manera, a la Agencia Mexicana de Cooperación Internacional para el Desarrollo AMEXCID, mediante la beca de excelencia otorgada por el gobierno de México, cuyo apoyo ha sido de gran utilidad en la sustentabilidad de mis estudios.

También quiero reconocer a mis demás maestros, Dr. Alejandro González y Dr. Antonio Fernández, por la paciencia y las enseñanzas brindadas todos estos años en la búsqueda de superación profesional, además por su valiosa amistad.

Doy las gracias así mismo, al Hospital Juárez de México y la UNAM por abrirme sus puertas al conocimiento, donde descubrí personas admirables, jamás encontraré profesores y compañeros así.

Y finalmente agradecer a los pacientes y demás personas que de una u otra forma colaboraron para finalizar este proyecto.

Claudia Cecilia Cedeño Cabrera.

ÍNDICE

| | | |
|-----|----------------------------------------------|----|
| 1. | TÍTULO | 1 |
| 2. | AUTORES | 2 |
| 3. | ABREVIATURAS..... | 3 |
| 4. | ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO..... | 5 |
| 5. | JUSTIFICACIÓN..... | 23 |
| 6. | PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN | 26 |
| 7. | HIPÓTESIS..... | 26 |
| 8. | OBJETIVOS..... | 26 |
| 9. | METODOLOGÍA | 26 |
| | 9.1 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN | 26 |
| | 9.2 DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN | 27 |
| | 9.3 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES | 28 |
| | 9.4 TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS..... | 32 |
| 10. | ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS..... | 32 |
| 11. | RECURSOS | 33 |
| 12. | ASPECTOS ÉTICOS..... | 33 |
| 13. | ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD..... | 33 |
| 14. | CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES..... | 34 |
| 15. | RESULTADOS..... | 35 |
| 16. | DISCUSIÓN..... | 47 |
| 17. | CONCLUSIONES..... | 52 |
| 18. | RECOMENDACIONES | 55 |
| 19. | BIBLIOGRAFÍA..... | 56 |
| 20. | APÉNDICE | 59 |

1. TÍTULO

“FACTORES CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS ASOCIADOS A COLATERALIDAD VASCULAR EN PACIENTES CON INFARTO CEREBRAL EVALUADA POR NEUROIMAGEN”

<<Esta tesis corresponde a los estudios realizados con una beca de excelencia otorgada por el Gobierno de México, a través de la Agencia Mexicana de Cooperación Internacional para el Desarrollo>>

2. AUTORES

TUTOR DE TESIS

Dra. Angélica Ruiz Franco: Médico adscrito al servicio de Neurología Hospital Juárez de México.

AUTOR DE TESIS

Dra. Claudia Cecilia Cedeño Cabrera. Médico residente de Neurología Hospital Juárez de México.

COLABORADORES

1.- Dr. Medardo Alejandro González Muñoz. Jefe de servicio de Neurología Hospital Juárez de México.

2.- Dr. Luis Daniel Rojas Chávez. Médico adscrito, Jefe de Radiología vascular e intervencionista Hospital Juárez de México.

3. ABREVIATURAS

| | |
|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ACC/AHA: | American College of Cardiology / American Heart Association. |
| ACM: | Arteria Cerebral Media. |
| ACV: | Accidente cerebro vascular. |
| AHA/ASA: | American Heart Association / American Stroke Association. |
| ARA II: | Antagonistas de Receptores de Angiotensina II. |
| ASPECTS: | Alberta Stroke Program Early CT Score. |
| ATP: | Adenosin trifosfato. |
| CDMX: | Ciudad de México. |
| DAWN: | Clinical Mismatch in the Triage of Wake Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention With Trevo. |
| DEFUSE: | Endovascular Therapy Following Imaging Evaluation for Ischemic Stroke. |
| DWI: | Imagen ponderada por difusión. |
| Ej. | Ejemplo. |
| EPO: | Eritropoyetina. |
| <i>Et al.</i> | Colaboradores. |
| ET-1: | Endotelina 1. |
| etc.: | Etcétera. |
| EVC: | Enfermedad vascular cerebral. |
| FDA: | Food and Drug Administration. |
| FLAIR: | Recuperación de Inversión Atenuada de Fluido. |
| HIC: | Hemorragia intracerebral. |
| HIF-1: | Factor inductor de Hipoxia-1 |
| HMG-CoA reductasa: | 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa. |
| HRE: | Hipoxia Response Element. |
| HSA: | Hemorragia subaracnoidea. |
| HV: | Hiperintensidad vascular. |
| ICT: | Isquemia cerebral transitoria. |
| IRM: | Imagen de Resonancia Magnética. |
| IV: | Intravenoso. |
| MET: | Equivalente metabólico. |
| MIP: | Proyección de Intensidad Máxima. |
| mRS: | Escala de Rankin modificada. |
| msnm: | Metros sobre el nivel del mar. |
| MTT: | Tiempo de tránsito medio. |
| NIHSS: | National institute of Health Stroke Scale. |
| NOS2: | Óxido nítrico sintetasa. |
| OF1: | Oncins France 1. |
| ON: | Óxido nítrico. |

| | |
|--------------------|-------------------------------------------------------------|
| PWI: | Imagen ponderada por perfusión. |
| RENAMEVASC: | Registro Nacional Mexicano de Enfermedad Vascular Cerebral. |
| RM: | Resonancia Magnética. |
| rtPA: | Activador Tisular del Plasminógeno Recombinante. |
| SAOS: | Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño. |
| TC: | Tomografía computarizada. |
| TCBF: | Flujo sanguíneo cerebral total. |
| TOAST: | Trial of Org 10172 in Acute Stroke treatment. |
| TVC: | Trombosis venosa cerebral. |
| VEGF: | Factor de Crecimiento Endotelial Vascular. |
| VEGFR: | Receptor de Factor de Crecimiento Endotelial Vascular. |

4. ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO

Generalidades del accidente cerebrovascular isquémico y colateralidad

El accidente cerebrovascular isquémico agudo es una patología de gran importancia clínica en el ámbito de la neurología, consistiendo en una de las principales emergencias neurológicas que requieren atención oportuna para reducir el impacto negativo que condiciona a pacientes y familiares en cuanto al estado de salud, calidad de vida, carga emocional y económica.

Usualmente es el principal padecimiento neurológico, se reporta una incidencia de más de 9.5 millones de casos nuevos de accidente cerebrovascular isquémico en 2016 a nivel mundial y una prevalencia de más de 67.5 millones de personas con infarto cerebral. ¹

Según varios estudios recientes el accidente cerebrovascular isquémico agudo afecta en igual proporción tanto hombres como a mujeres, pero su influencia es diferente dependiendo los grupos de edad y de étnia; tiene una mayor incidencia en indios americanos / nativos de Alaska (5.4%), negros no hispanos (4.5%), otras razas y personas multirraciales (4.7%) en comparación con los blancos no hispanos (2.5%). ²

En México es causa importante de mortalidad, varios estudios informan que con el transcurrir del tiempo el accidente cerebrovascular va ocupando los primeros lugares en tasa de muerte, siendo considerada la cuarta causa de mortalidad general en el año 2000, y la tercera en el 2008. ³

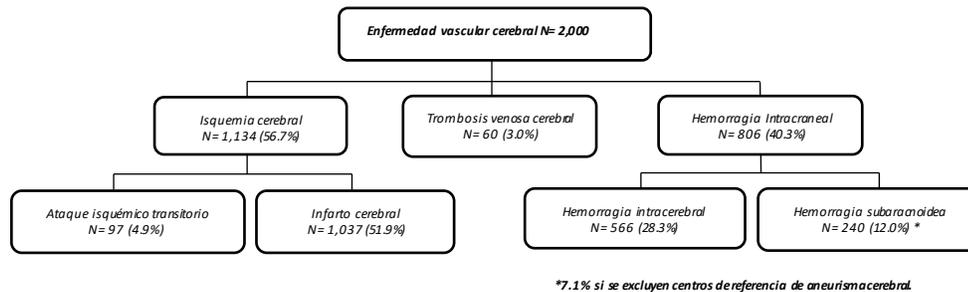
Después del déficit físico, las secuelas cognitivas son causa de impacto considerable en la morbilidad; de las cuales, hay ausencia de registro como se comenta en la Revista Mexicana de Neurociencia, Publicación Oficial de la Academia Mexicana de Neurología de marzo-abril 2016, en la que se resumen varios estudios epidemiológicos con número variable de pacientes y en diversos estados de la república mexicana, se mencionan entre ellos al Registro Nacional Mexicano de Enfermedad Vascular Cerebral (RENAMEVASC) que consta de

información correspondiente al periodo 2002 – 2004, obtenida en 25 hospitales distribuidos en 14 estados de la República Mexicana.⁴

Este estudio fue publicado en 2011 y se analizaron 2000 pacientes con EVC, en el que nos damos cuenta que el evento cerebrovascular del tipo isquémico es el que se presenta con mayor frecuencia.

“De los 2,000 eventos cerebrovasculares, 97 correspondieron a ICT (4.9%), 1,037 a infarto cerebral (51.9%), 566 a HIC (28.3%), 240 a HSA (12.0%; siendo 7% si se excluyen los centros de referencia para HSA) y 60 a TVC (3.0%)”.⁵ (Figura 1).

Figura 1. Distribución de los tipos de EVC en RENAMEVASC.



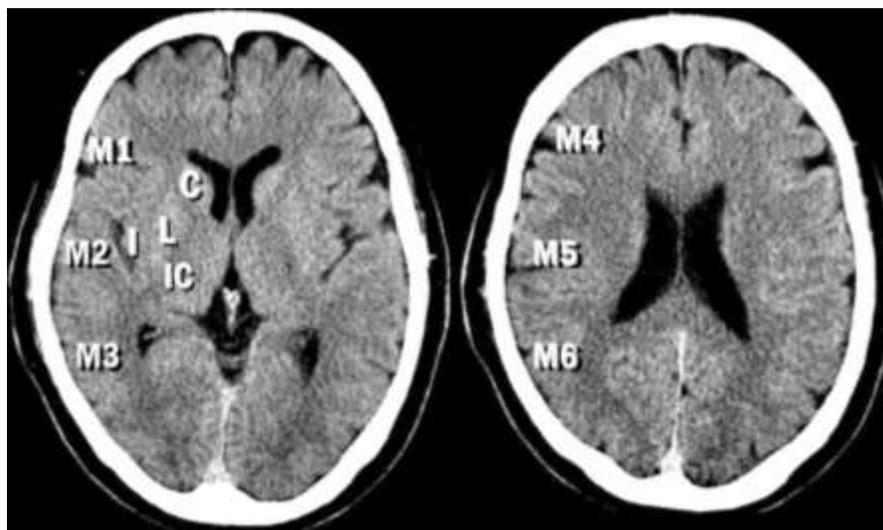
Los factores de riesgo de enfermedad cerebrovascular son de conocimiento general en el ámbito médico y están bien establecidos; la edad, sexo, raza, antecedente familiar que no se pueden modificar, pero en su mayoría son factores asociados al estilo de vida y por lo tanto son modificables, como el sobrepeso/obesidad, tabaquismo, alcoholismo, sedentarismo, niveles de glucosa, presión arterial, hábitos alimenticios inadecuados, etc; en relación a dichos factores las medidas de promoción de salud en prevención se han difundido y es poca la población que toma conciencia y cambia su estilo de vida, viéndose reflejado en el ascenso de las estadísticas en cuanto a incidencia de esta patología. Recientemente se añaden factores desencadenantes como desordenes inflamatorios, infección, contaminación y trastornos auriculares cardíacos independientes de la fibrilación auricular.⁶

Dependiendo la severidad del infarto los pacientes pueden tener buena recuperación funcional y reinserción a la sociedad; existe una relación directamente proporcional, en cuanto mayor es el tamaño del infarto, mayor será la discapacidad o mortalidad. El método diagnóstico de elección es la TC no contrastada de cerebro por su disponibilidad y rapidez, siendo recomendación clase I en la guía de stroke AHA/ASA 2018, indicándose la administración intravenosa de alteplasa en el contexto de cambios isquémicos tempranos de grado leve a moderado, excluyendo de trombólisis a los pacientes con hipodensidad franca y con hemorragia cerebral.⁷

La puntuación más baja de ASPECTS se correlaciona con la gravedad del accidente cerebrovascular y la mayor tasa de hemorragia sintomática después de la administración del activador de plasminógeno tisular recombinante intravenoso (rtPA).⁸

La escala ASPECTS (Figura 2) evalúa 10 territorios arteriales en dos cortes axiales, uno a nivel ganglionar y otro 2 centímetros supraganglionar, la puntuación consiste en restar puntos por la identificación de cambios isquémicos tempranos en cada una de las áreas, (M1, M2, M3, M4, M5, M6, C caudado, I ínsula, L lenticular, IC brazo posterior de cápsula interna) por tanto, una tomografía cerebral normal será de 10 puntos.⁹

Figura 2. TC simple que ejemplifica la escala ASPECTS.



Los cambios tempranos incluyen hipo atenuación, pobre diferenciación cortico-subcortical o borramiento de surcos. Pero hay que recordar que la puntuación obtenida no influye de forma contundente en la exclusión de pacientes para la trombólisis dentro de las 3 horas de inicio de los síntomas, pues no hubo evidencia de modificación del efecto del tratamiento por el valor basal de ASPECTS en el estudio NINDS rtPA. Existe una tendencia a reducir la mortalidad y aumentar los beneficios de rtPA si la TC basal es favorable (ASPECTS 7).⁹

Las intervenciones terapéuticas recomendadas como la trombólisis o la trombectomía mecánica tienen sus tiempos establecidos, actualmente de 4.5 horas para trombólisis intravenosa y de 6 horas para trombectomía mecánica. Sin embargo, ya se recomienda en la guía de la AHA 2018, que se incluyan pacientes a trombectomía mecánica en ventana extendida, siempre y cuando cumplan con los criterios de selección de los estudios que avalan esta intervención, como el DAWN y DEFUSE 3 que son los únicos ensayos clínicos que muestran beneficio de trombectomía mecánica después de seis horas de inicio;⁷ o como el EXTEND que aún no se incluye en las guías pero abre camino a la extensión de la ventana terapéutica de la trombólisis a 9 horas.¹⁰

El punto cardinal en todos estudios ha sido la determinación de tejido cerebral alrededor del núcleo isquémico que puede ser rescatable, identificándolo ya sea mediante Resonancia Magnética ponderada en difusión o Tomografía Computarizada (TC) por perfusión usando un software automatizado (RAPID).^{10,11,12}. Se sugiere que éste fenómeno es debido a la presencia de circulación colateral que intenta suplir el aporte de flujo sanguíneo en la periferia del núcleo isquémico evitando la extensión del infarto por varias horas, hasta días. En estudios previos se ha reportado que pacientes con buenas colaterales aparte de responder mejor a las terapias de reperfusión, tienen menor riesgo de desarrollar complicaciones como la transformación hemorrágica.¹³

La escala de ASPECTS disminuye en tomografía computarizada no contrastada probablemente debido a la rápida transformación de la penumbra

isquémica en tejido infartado irreversible cuando existe flujo colateral insuficiente, por el contrario una buena circulación colateral en la TC basal se ha asociado con menor volumen final de infarto y mejor resultado funcional; por lo que podemos considerar el estado colateral no solo como un biomarcador pronóstico, sino que también se puede utilizar al seleccionar pacientes para terapia endovascular; como ya se ha demostrado en ensayos recientes, los pacientes con buenas colaterales observadas en la angiografía por TC pretratamiento tienen mejores resultados funcionales después de la terapia endovascular en comparación con rtPA IV.⁸

La presencia de colaterales en aquellos pacientes que no reperfundan podría reducir o limitar el área isquémica y ser candidatos a otras intervenciones o a tomar medidas para mejorar el aporte de flujo colateral.¹⁴

Anatomía de la circulación colateral

En cuanto a la anatomía de la circulación colateral existen tres patrones principales (Figura 3):

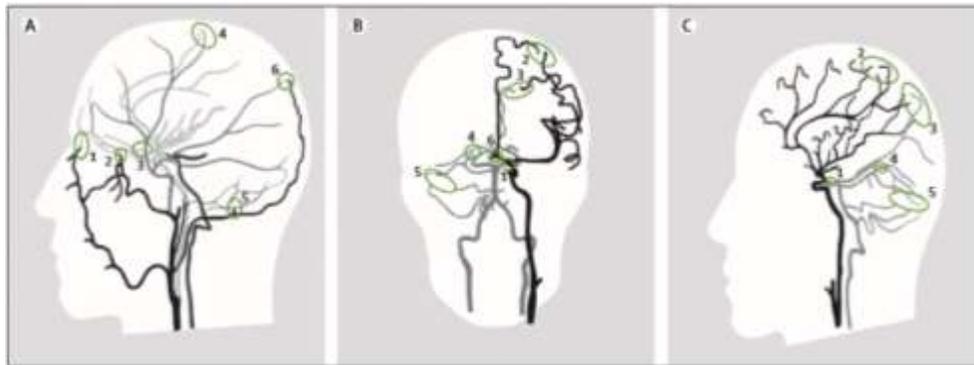
1. Comunicaciones de arterias grandes entre las circulaciones extracraneal e intracraneal: de la circulación anterior y posterior. La arteria carótida externa da lugar a muchas ramas en el cuello, especialmente en el caso de estenosis crónica u oclusión de la arteria carótida interna. Los circuitos colaterales importantes de la circulación anterior incluyen el flujo a través de las arterias oftálmicas (retrógradas) y temporales superficiales a los vasos intracraneales. También existen anastomosis en circulación posterior entre las arterias vertebrales y las ramas musculares a nivel cervical: Las arterias espinales anterior y posterior también se comunican con las ramas de las arterias intracraneales proximales que irrigan la médula y la protuberancia.¹³

2. El polígono de Willis, participa como un distribuidor igualitario, que puede redistribuir el flujo sanguíneo en caso de una oclusión repentina de uno de los vasos que lo conforman. La anatomía del círculo de Willis es variable entre pacientes y es un determinante importante que influye en qué tan bien puede ocurrir el desvío del flujo sanguíneo en presencia de una oclusión arterial. Las

variaciones más comunes son, en orden de frecuencia, arterias comunicantes anterior o posterior atrésicas o en forma de cuerdas, triplicación o duplicación de vasos y un origen fetal de una o ambas arterias comunicantes posteriores. La presencia de cualquiera de estas anomalías, particularmente los vasos comunicantes atrésicos, puede comprometer seriamente la capacidad de compensar oclusiones repentinas.¹³

3. Anastomosis leptomeníngeas: potencialmente proporcionan sangre arterial a la superficie cortical, en las cuales la sangre puede fluir en ambas direcciones en función de las necesidades hemodinámicas y metabólicas de los dos territorios que conectan.¹³

Figura 3. Patrones de circulación colateral arterial cerebral.



Circulación colateral arterial extracraneal (A). Se muestran anastomosis de las arterias faciales (1), maxilares (2) y meníngeas medias (3) a la arteria oftálmica, y anastomosis arteriales durales de la arteria meníngea media (4) y arteria occipital a través del agujero mastoideo (5) y agujero parietal (6).

Circulación colateral arterial intracraneal en vistas frontal (B) y lateral (C). Se muestran la arteria comunicante posterior (1); anastomosis leptomeníngeas entre arterias cerebrales anterior y media (2) y entre arterias cerebrales posterior y media (3); el plexo tectal entre las arterias cerebrales posteriores y cerebelosas superiores (4); anastomosis de arterias cerebelosas distales (5); y la arteria comunicante anterior (6).

Las anastomosis leptomeníngeas que unen las secciones distales de las arterias cerebrales principales son conexiones arteriolares pequeñas (~ 50–400 µm) que permiten la perfusión retrógrada de territorios adyacentes. Son rutas importantes para el flujo colateral, especialmente en tiempos de oclusión vascular aguda. Dichas conexiones muestran configuraciones variables, incluidas las anastomosis de extremo a extremo y de extremo a lado. Estas anastomosis

arteriolares se unen a la arteria cerebral media tanto con la arteria cerebral anterior como con la arteria cerebral posterior. Las anastomosis de la arteria cerebral anterior suministran potencialmente las divisiones superior o anterior de la arteria cerebral media con flujo colateral que la mayoría de las divisiones posteriores o inferiores que surge de la arteria cerebral posterior.¹³

Las anastomosis leptomeníngicas se consideran las más importantes en conjunto con las colaterales perforantes que conectan lenticuloestriadas y talamoestriadas con arteriolas perforantes terminales de ramas superficiales de la arteria cerebral media y arteria cerebral posterior.¹⁵

Las características que comparten las redes colaterales son la variabilidad y que son dinámicas. En cuanto a variabilidad como ya se comentó sobre todo en el polígono de Willis solo la mitad de todos los pacientes tienen un círculo intacto de Willis; en relación a que son dinámicos se refiere a que las colaterales distales pueden crecer o retroceder dependiendo de la demanda neurofisiológica, como por ejemplo, en la enfermedad de Moya Moya, se desarrollan vasos colaterales perforantes anormales para evitar consecuencias de la estenosis severa o la oclusión de las arterias carótidas internas distales.¹⁵

Evaluación por imagen

Son múltiples los métodos de imagen que permiten evaluar la anatomía de la colateralidad (Tabla 1), sin embargo, la mayoría son escalas de graduación no validadas; en varios de los estudios realizados dichos métodos de imagen se comparan contra el gold estándar que es la angiografía con sustracción digital.

En su estudio Kucinski, *et al.* utilizan angiografía por sustracción digital, categorizando 2 grados de colateralidad, en buenas y pobres, Higashida, *et al.*, Miteff, *et al.*, Maas, *et al.* y Tan, *et al.* utilizaron angiografía por TC graduando en diversos puntajes, Lee, *et al.* gradúa las colaterales mediante RM en tres niveles, Silvestrini, *et al.* lo propone como bueno o pobre en base a Doppler transcraneal.¹³

Tabla 1. Métodos de imagen utilizados para determinar colateralidad vascular

| Autores | Modalidad | Sistema de graduación | Comentarios |
|----------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kucinski, et al. | Angiografía cerebral | 1 (bueno): ≥ 3 ramas ACM (relleno retrógrado) 2 (pobre): < 3 ramas ACM | Series pequeñas; sistema de puntuación no validado |
| Higashida, et al. | Angiografía cerebral | 0: sin vasos colaterales llenos 1: relleno colateral lento a la periferia 2: llenado colateral rápido a la periferia 3: colaterales con flujo lento pero completo en lecho isquémico 4: flujo rápido y completo en territorio isquémico completo | Sistema de puntuación no validado |
| Miteff, et al. | Angiografía por TC | 1 (bueno): ACM completa distal a la oclusión reconstituido con contraste 2 (moderado): algunas ramas de ACM reconstituido en fisura de Silvio 3 (pobre): ramas superficiales distales reconstituidas | Grandes series de trombólisis; excelente resultado en pacientes con buenas colaterales |
| Maas, et al. | Angiografía por TC | 1: ausente 2: menos que el lado contralateral 3: igual al lado contralateral 4: mayor que el lado contralateral 5: exuberante | Grandes series de dos centros; sistema de puntuación no validado |
| Tan, et al. | Angiografía por TC | 0: ausente 1: $< 50\%$ de relleno de ACM colateral 2: $> 51-99\%$ 3: 100% | Series pequeñas; volumen del coágulo también calculado; sistema de puntuación no validado |
| Lee, et al. | Angiografía por Resonancia Magnética | Vasos hiperintensos distales en IRM FLAIR 1: ausente 2: sutil 3: prominente | Series pequeñas; todos los pacientes tenían oclusión proximal de ACM; vasos hiperintensos prominentes buen resultado previsto; sistema de puntuación no validado |
| Silvestrini, et al. | Doppler transcranial | Suministro colateral inferido por la dirección del flujo en arteria oftálmica, arteria cerebral anterior y arteria cerebral posterior Bueno: ≥ 2 vasos insonados Pobre: ≤ 1 vaso insonados | Serie de casos de disección carotídea; buen flujo colateral asociado con buen pronóstico; No estudio de validación |

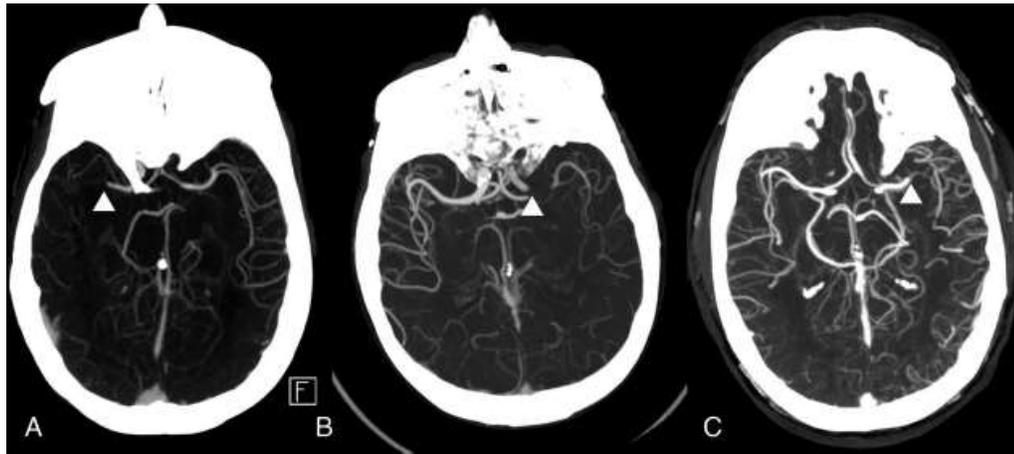
© Shuaib, A., Butcher, K., Mohammad, A. A., Saqqur, M. & Liebeskind, D.

La escala de la Sociedad de Cirugía Neurointervencionista (anteriormente Sociedad Americana de Neurorradiología Intervencionista y Terapéutica) / Sociedad de Radiología Intervencionista (ASITN / SIR) inicialmente aplicada

con angiografía por sustracción digital y posteriormente se aplicó con angiografía por TC es la más aceptada y consta de 5 puntos. Yeo, *et al.* compararon el sistema de Miteff, *et al.*, Maas, *et al.*, Tan, *et al.* modificado y sistemas leptomenígeos regionales, de los cuales solo el sistema Miteff era confiable para predecir resultados clínicos, aunque menos que las puntuaciones colaterales ASITN / SIR.¹⁵

Por su mayor practicidad las últimas tendencias en estudios y en la actividad laboral es el uso de escalas prácticas, con graduaciones precisas y cortas, por ejemplo: pobres, moderadas y buenas. (Figura 4).

Figura 4. Puntuación colateral.



Ejemplos de MIPs (proyección de intensidad máxima) axiales de CTA con (A) pobres, (B) moderadas y (C) buenas colaterales. Las puntas de flecha denotan el sitio de oclusión.

La angiografía por TC es la que más se utiliza en la evaluación de las colaterales, por su carácter no invasivo y mejor disposición en los establecimientos de salud, así como la obtención de la imagen en menor tiempo, en comparación con la angiografía que por ser un procedimiento invasivo implica una serie de preparaciones previas a la intervención.

Por lo regular la obtención de imagen de angiografía por TC utiliza un escáner de TC estándar, se realiza inyección intravenosa de 70 a 100 ml de contraste en bolo de 4 a 5 ml/segundo, con imágenes realizadas aproximadamente

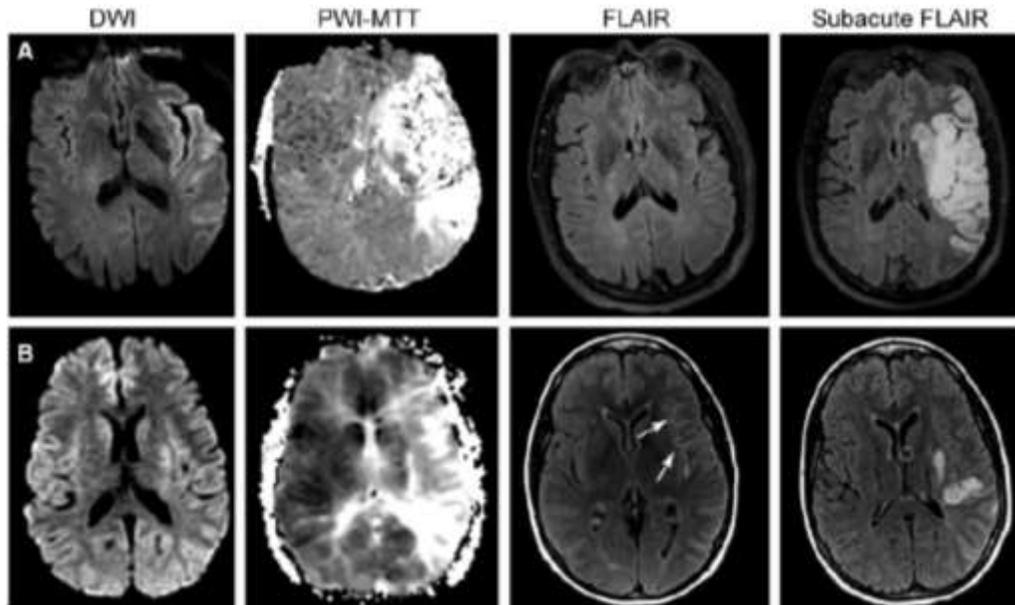
20 segundos después del inicio de la inyección del bolo. Las imágenes de proyección de intensidad máxima (MIP) se utilizan para la evaluación colateral. La mayor limitación de la angiografía por TC estándar es que se puede perder el bolo de contraste dando falsas malas colaterales, sobre todo en los pacientes con gasto cardiaco bajo o estenosis de arteria cervical, para esto se dispone de nuevas técnicas de TC que combinan adquisiciones en múltiples puntos temporales para capturar el flujo colateral a pesar de las variaciones hemodinámicas, se denomina angiografía por TC invariante en el tiempo.¹⁵

Un estudio mostro superioridad en angiografía por TC multifase en la identificación de mejores colaterales, por tanto, una población específica de pacientes con infarto agudo por oclusiones de M1/M2 y/o de la arteria carótida interna puede beneficiarse de angiografía por TC multifase para determinar su elegibilidad para la terapia endovascular.¹⁶

La resonancia magnética también nos permite determinar el estado de colateralidad, en 2009 Lee, *et al.* (Figura 5), partiendo de pocos informes que sugerían que la hiperintensidad vascular (HV) se relacionaba con mal pronóstico o que no tenían valor pronóstico a más de la oclusión arterial, y considerando a éstos sesgados por la heterogeneidad de su población, concluyeron mediante el estudio de 52 pacientes con infarto no lacunar en territorio de arteria cerebral media que la identificación de HV en FLAIR antes del tratamiento trombolítico se asoció a un gran desajuste difusión-perfusión y volúmenes de lesión isquémica subaguda más pequeños.¹⁷

HV se definió como la hiperintensidad en FLAIR lineal o serpenteante con un curso arterial típico, se clasifico como proximal cuando estaba en o dentro de fisura de Silvio, catalogada como ausente o presente; así como HV distal a aquella que se identificaba distal a la fisura de Silvio, y se calificó como ausente, sutil o prominente, sin embargo, no se encuentran en todos los pacientes. ¹⁷

Figura 5. Colateralidad determinada por RM.



Ejemplos representativos de Lee, et al.

En el caso A, la RM en difusión y perfusión inicial muestra grandes lesiones isquémicas y de perfusión en la ACM izquierda, no se evidencia HV distal en la imagen inicial de FLAIR, 5 días después se muestra infarto grande. En el caso B la DWI muestra pequeña isquemia con gran área de perfusión disminuida, en FLAIR se observa HV distal prominente, 3 días después el infarto es pequeño.

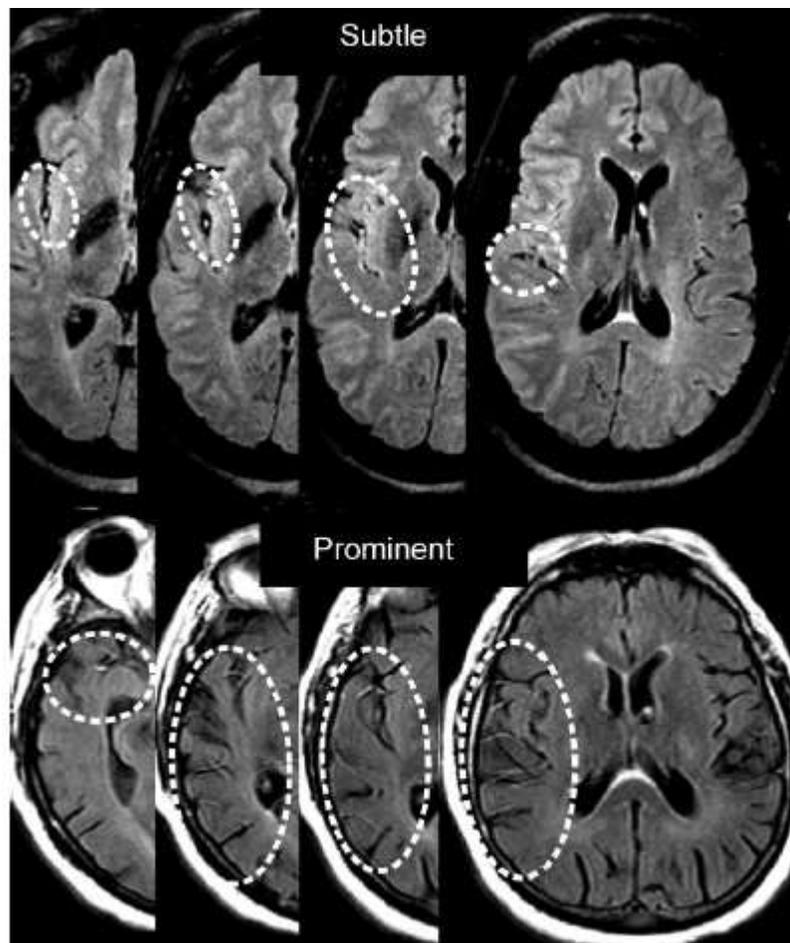
Se clasificó en sutil, si la HV era menor de 1/3 de la lesión de perfusión y prominente si era mayor de 1/3 de la lesión de perfusión. Se seleccionaron dos casos representativos (Figura 6) donde se evidencia oclusión de ACM derecha que tienen diferentes grados de HV proximal y distal, determinadas como sutil y prominente.¹⁷

Sanossian, et al., confirmaron mediante angiografía cerebral en 632 pacientes con accidente cerebrovascular agudo, que aquellos que tenían HV distal a la oclusión arterial se asociaron con un alto grado de flujo sanguíneo colateral leptomeníngeo.¹⁸

Ya que el mismatch de imágenes por resonancia magnética ponderadas por perfusión (PWI) y de imagen ponderada por difusión (DWI) como lo describió Lee, et al., para seleccionar pacientes con accidente cerebrovascular agudo para la terapia de recanalización, requiere inyección de gadolinio, software

específico y mayor duración del tiempo de escaneo, Legrand, *et al.*, en 2016 propusieron un modelo alternativo basado en el mismatch entre la HV en FLAIR (FVH) y DWI para evaluar la presencia de penumbra. Recordando que la FVH se ha reportado en 45 a 100% de los pacientes con ACV con oclusión intracraneal, y que representan flujo lento retrógrado en colaterales leptomeníngicas, que mantienen cierta perfusión distal a la oclusión. El mismatch FVH-DWI se centra en FVH por fuera de los límites de la lesión cortical en DWI, ignorando FVH adyacente a la lesión en DWI.¹⁹

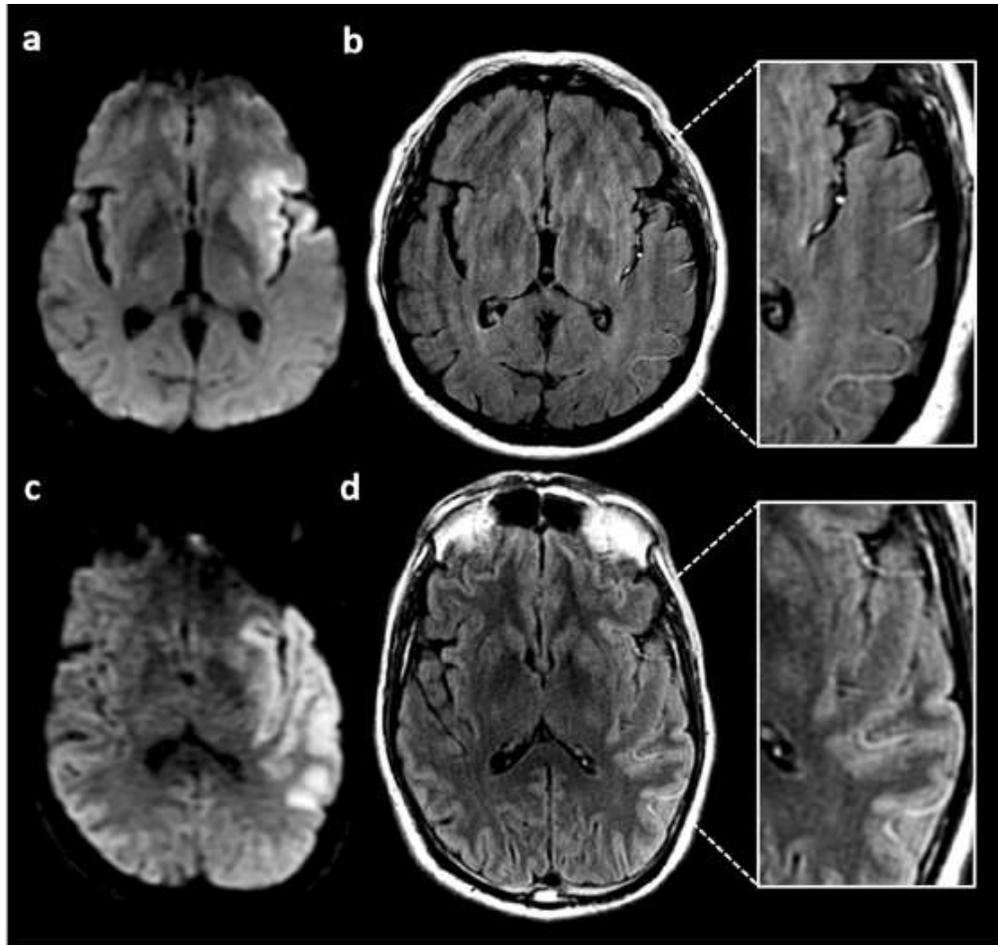
Figura 6. Grados de Hiperintensidad Vascular en RM.



Nuevamente en 2019, analizaron pacientes de diferentes centros, llegando a conclusiones similares al estudio previo, como que el mismatch FVH-DWI (Figura 7) identifica a los pacientes con mayor probabilidad de beneficiarse de la

revascularización, independientemente del volumen de lesión inicial en DWI y gravedad clínica del ACV y que podría servir como un marcador sustituto útil para la evaluación de penumbra, en consecuencia, de colateralidad; recalcando que el mismatch FVH-DWI es la identificación de FVH fuera del área de lesión en DWI.²⁰

Figura 7. Mismatch FVH-DWI en RM.



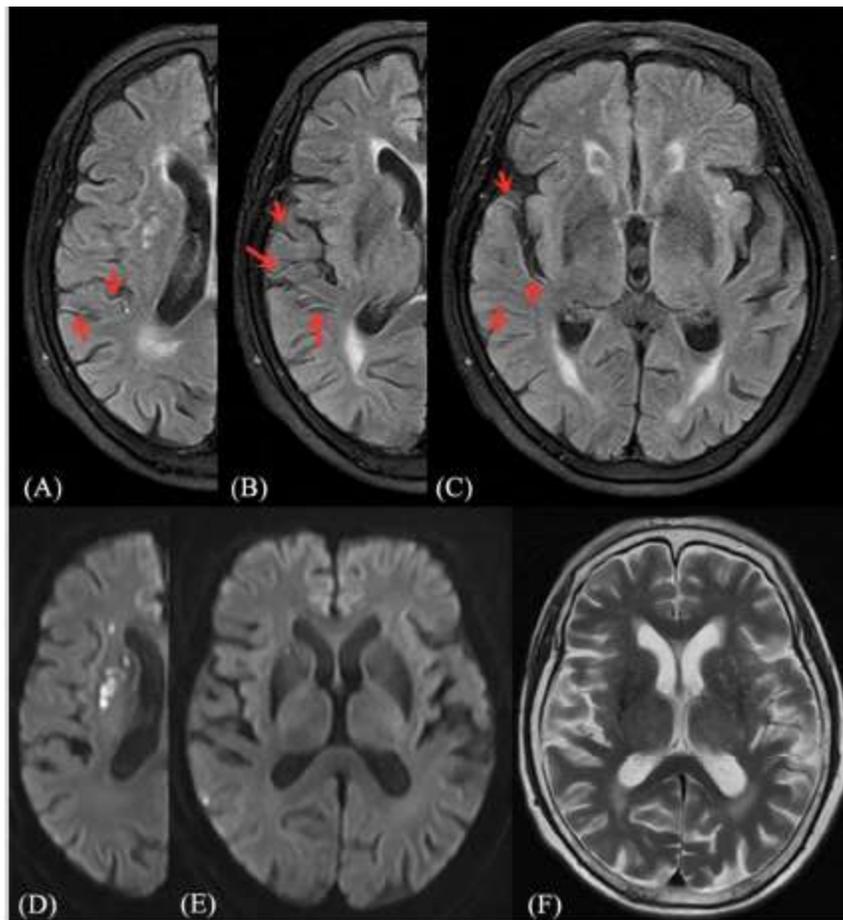
Mismatch FVH_DWI. (a, b). RM de una mujer de 70 años obtenida 148 minutos después del inicio del ACV, con lesión hiperintensa en territorio de ACM izquierda en DWI (a), con FVH posterior en FLAIR (b) frente a la corteza normal. No mismatch FVH-DWI (c, d). RM de un hombre de 50 años obtenida 110 minutos después del inicio del ACV, con gran lesión hiperintensa en territorio de ACM izquierda en DWI (c), con FVH en FLAIR (d) frente a la corteza con cambios de señal DWI.

Se considera esta opción como otra alternativa que no requiere mayor tiempo de escaneo, ni administración de contraste, como un modelo simple,

siendo evaluable rápidamente a simple vista, reproducible y predice grandes mismatch PWI-DWI con excelente sensibilidad.¹⁹

En septiembre de 2019, Song, *et al.* publicaron los resultados de su análisis de 109 pacientes con infarto de ACM, concluyendo que la puntuación DWI-ASPECTS (Figura 8) fue un predictor independiente, es decir puede determinar aproximadamente si hay mismatch FVH-DWI. En DWI-ASPECTS igual o menor a 3, el mismatch FVH-DWI no ofrece ningún valor pronóstico; mientras que en DWI-ASPECTS igual o mayor a 8, el mismatch FVH-DWI tuvo el valor pronóstico más alto.²¹

Figura 8. Puntuación DWI-ASPECTS.



RM de un hombre de 71 años, 1 día después de ACV, se observa FVH prominente (A – C) con pequeñas lesiones hiperintensas en el territorio derecho de ACM al ingreso en DWI (D, E), FVH están más allá de los límites del área de alta señal de DWI, lo que indica un mismatch FVH-DWI. FVH presentan vacíos de flujo en T2WI (F).

Factores determinantes de colateralidad vascular

Los factores que determinan la abundancia de la red colateral son en su mayoría desconocidos, en base a estudios en animales se considera la participación de los polimorfismos en genes que controlan la formación de la circulación colateral durante el desarrollo; el envejecimiento y disfunción endotelial crónica que se consideran factores ambientales se han asociado al adelgazamiento de los vasos colaterales y más lesión tisular grave en modelos experimentales de infarto cerebral y enfermedad arterial periférica. Se ha observado asociación débil en estudios piloto entre antecedente de hipertensión y pobres colaterales. Otras hipótesis, son la edad, preconditionamiento isquémico y presencia de enfermedades cardiovasculares. El síndrome metabólico, la hiperuricemia y la edad se asocian con un estado colateral leptomeníngeo deficiente en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo.²²

La anatomía vascular, y la edad demostraron que afectan las tasas de flujo arterial independientemente de enfermedad, así lo demostró un estudio en el que se evaluaron prospectivamente 325 personas sanas, adultos de entre 18 y 84 años, mediante angiografía por resonancia magnética cuantitativa de contraste de fase, se midieron los flujos en los principales vasos intracraneales y extracraneales, y todos los flujos de vasos individuales y el flujo sanguíneo cerebral total (TCBF) disminuyó con la edad, a 2.6 ml/ minuto por año para TCBF. Los flujos se encontraron significativamente disminuidos en la arteria basilar en los que tenían una o ambas cerebrales posteriores hipoplásicas, y en la carótida interna con cerebral anterior hipoplásica; mientras que el flujo fue significativamente mayor en carótida interna cuando tenían cerebral posterior fetal. El impacto de las variaciones anatómicas continuó en la arteria carótida interna y basilar, a pesar de indexar el flujo de los vasos a TCBF, pero si se neutralizó el efecto de la edad considerándose de forma global como normal. Sin embargo, hay que considerar la edad y la anatomía vascular como factor influyente en la colateralidad.²³

Otro estudio de 206 pacientes detectó que los individuos con un estado colateral deficiente eran mayores, la mayoría hipertensos y tenían valores más altos de glucosa en sangre y recuento de glóbulos blancos al inicio del evento cerebrovascular, así como niveles más altos de dímero D y de ácido úrico en suero y síndrome metabólico, siendo relevantes la identificación de síndrome metabólico, el ácido úrico sérico elevado y envejecimiento como predictores independientes de un estado colateral leptomeníngeo deficiente al inicio del estudio. Éste estudio se realizó en Asia Oriental, por lo que sus hallazgos no se pueden aplicar a otras regiones poblacionales, y necesita ser validado en otras cohortes de pacientes, y hasta el momento es el más grande que examina los determinantes del estado colateral leptomeníngeo. Otros factores no demostraron asociación fuerte, y se considera la hipertensión crónica como factor modificable en base a un estudio en las ratas hipertensas que tenían colaterales pobres en comparación con las ratas normotensas, y que después del tratamiento con bloqueantes de los receptores de angiotensina II, habrían aumentado el crecimiento colateral y mejorado el flujo sanguíneo al cerebro isquémico.²²

Los estudios experimentales han sugerido que el óxido nítrico derivado de la sintetasa del óxido nítrico endotelial es un factor de mantenimiento para los vasos colaterales.²² Y es uno de los mecanismos por los cuales se cree que las estatinas se asocian a mayor colaterales, logrando vasodilatación y mejoría del flujo en las arteriolas preexistentes (arteriogénesis) y segundo, promoviendo la proliferación, migración, y supervivencia de células progenitoras endoteliales circulantes que aumentan la neovascularización inducida por isquemia (angiogénesis).²⁴

El citrato de sildenafil en ratas recién nacidas sometidas a hipoxia-isquemia (120 minutos de oclusión carotídea) administrado en una sola dosis intraperitoneal (10mg/kg) tuvo efecto neuroprotector induciendo permeabilidad colateral, astrogliosis reactiva y activación de macrófagos/microglia a las 72 horas y 7 días después de la hipoxia-isquemia, por lo que la pérdida de tejido se redujo significativamente y los animales recuperaron la coordinación motora.²⁵

A nivel cardíaco se ha demostrado *in vivo* que la isquemia coronaria induce formación de colaterales, correlacionándose con los niveles de Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF) en leucocitos expuestos a hipoxia. Se ha demostrado que este factor incrementa o es expresado en condiciones de hipoxia ante el estímulo de Factor inductor de Hipoxia-1 (HIF-1) movilizando todos los aspectos necesarios para proveer de oxígeno a todos los tejidos y mejorar su aprovechamiento.²⁶

La expresión de este factor se ha relacionado con circunstancias ambientales como:

Altura: En la altura existe aumento de expresión de HIF-1 acompañándose de incremento de EPO y cambios en el músculo esquelético, y especialmente en el número y actividad de mitocondrias; a nivel pulmonar se estimulan de mecanismos de remodelado de la vasculatura, que llevan a mayor hipertensión pulmonar y para la producción por el endotelio pulmonar de ET-1, un péptido capaz de inducir vasoconstricción y proliferación del músculo liso de los vasos pulmonares y VEGF.²⁶

Ejercicio: en los cambios hipóxicos relacionados con el ejercicio el sistema de HIF-1 participa en la adaptación muscular, favoreciendo el paso de la glucólisis aerobia a la anaerobia, lo que permite mantener los niveles de ATP a pesar de falta de energía aeróbica.²⁶ Se reporta que el ejercicio agudo induce aumentos significativos en el ARNm de los HIF-1 α y 2 α , aunque luego de seis horas de la recuperación, en pacientes con una duración de entrenamiento de cuatro semanas.²⁷

Anemia: HIF-1 es esencial en la inducción fisiológica del gen de Eritropoyetina (EPO), el efecto de ésta se asocia a la influencia sobre algunos genes como: el de la transferrina, que es relevante en la inducción de formación de glóbulos rojos en la anemia, el del VEGF estimulando angiogénesis y el de la NOS2 necesario para producción de óxido nítrico.²⁶

Tabaco: “la exposición al humo del tabaco reduce la angiogénesis inducida por hipoxia, disminuyendo la expresión de VEGF y HIF-1 α , a través de una desestabilización de HIF-1 α por el monóxido de carbono producido en la combustión del cigarrillo”.²⁶

Enfermedad inflamatoria intestinal: La sobreexpresión de HIF-1 protege el epitelio colónico ante la inflamación, mientras que la ausencia de HIF-1 produce el efecto contrario.

Obesidad: Al avanzar la obesidad, aumenta el tamaño de los adipocitos y en la medida en que la masa grasa se incrementa, la red vascular es insuficiente para mantener la normoxia y se estimula la angiogénesis, en la que se ha identificado el papel del factor de transcripción nuclear kappa beta, adenosín monofosfato cíclico y el papel fundamental del HIF-1.²⁸

Síndrome de apnea obstructiva del sueño: se acompaña de niveles elevados de VEGF en sangre, en proporción al grado de hipoxia; este dato proporciona una pista en la dirección de un posible incremento de HIF-1 y por consiguiente de otros genes potencialmente relevantes.²⁶

Ictus: Marti, *et al.*, realizaron un estudio experimental con ratonas OF1, ocasionando infarto cortical y realizando estudio histológico incluyendo inmunohistoquímica, demostrando la expresión elevada de HIF-1 y 2 después de las 72 horas de isquemia, y considerándolos determinantes en la expresión de VEGF, cuyos receptores (VEGFR) también estaban regulados al alza, en el borde isquémico después de 48 horas y más tarde en el núcleo.²⁹

Otro factor no asociado a HIF-1, pero planteado como hipótesis para buenas colaterales es el preconditionamiento isquémico, descrito por Murry, *et al.*, al observar en estudio experimental con perros, que el tamaño del infarto de miocardio debido a una oclusión coronaria de 40 minutos se podía reducir en gran medida, si previo a la oclusión definitiva se sometía al corazón a cuatro periodos breves de 5 minutos de isquemia de forma intermitente con 5 minutos de reperfusión, denominándose preconditionamiento isquémico clásico y se ha

demostrado en otros mamíferos como ratas, conejo y cerdo, existiendo evidencia de que lo mismo podría ocurrir en corazones humanos, mediante el efecto de adenosina, proteinquinasa C y otros mediadores.³⁰ Aunque se han realizado estudios en humanos consistentes en medición de distintos factores en suero, como por ejemplo en pacientes sometidos a cirugías de revascularización aún no se ha podido determinar la vía mediante la cual el preconditionamiento isquémico, reduciría la cantidad de tejido cardíaco infartado en humanos.³⁰

5. JUSTIFICACIÓN

Como nos damos cuenta el infarto cerebral es la principal patología cerebrovascular en México y en todo el mundo, que afecta a población económicamente activa siendo causante de discapacidad funcional llevando como consecuencia a grandes gastos económicos y repercusión emocional para pacientes y familiares, por lo que requiere especial atención en medidas de prevención y reducción del impacto negativo, actualmente la determinación de buena colateralidad es objeto de varias publicaciones con la finalidad de permitir la selección de pacientes para intervenciones terapéuticas en un mayor periodo de tiempo desde el inicio del infarto. Derivado de esto, existe información prometedora acerca de la colateralidad la cual se relaciona con el volumen del infarto, siendo inversamente proporcional, es decir un infarto de menor dimensión ante la presencia de mejores colaterales, y el volumen de infarto se extiende comprometiendo el área de penumbra en casos con malas colaterales.

A nivel cardíaco ya se estudian tratamientos intravenosos que estimulan angiogénesis con factor de crecimiento endotelial vascular considerado como el de mejor efecto, por lo que con todos los antecedentes descritos es conveniente investigar la utilidad de factores de transcripción a nivel cerebral, en éste caso por la factibilidad del proyecto de tesis consideramos investigar la asociación de factores clínico-epidemiológicos que en la literatura se asocian a aumentos o reducción en la expresión de HIF-1, VEGF y demás, a pesar que los efectos descritos en la angiogénesis de dichos factores se ha expresado a nivel local, sería interesante identificar si su presencia se asocia de manera positiva o negativa a

nivel cerebral en la colateralidad arterial, sabiendo que ésta última influye en el pronóstico de los pacientes, de modo que los resultados podrían abrir puertas para más estudios que lleven a la obtención de dianas de tratamiento para mejorar la presencia de colateralidad, algunos de estos factores ya se han comentado en varios estudios asociados a la colateralidad .

Se ha descrito previamente en un estudio en 2013 la influencia negativa en la colateralidad cerebral de factores metabólicos, como el síndrome metabólico y la hiperuricemia, así como mayor edad; pero dichos estudios han sido realizados a población diferente a la nuestra. Planteamos estudiar la relación de factores determinados como edad, sexo, altitud, SAOS, ejercicio, anemia, tabaquismo, obesidad, preconditionamiento isquémico, estatinas, hipertensión arterial, tratamiento con ARA II y sildenafil específicamente, debido al antecedente de que estos factores tienen influencia en el estado de colateralidad o en el efecto sobre HIF-1, VEGF, ON, que están ampliamente asociados con la angiogénesis. Aunque en algunos estudios piloto se ha observado asociación débil entre antecedente de hipertensión y pobres colaterales, incluiremos a la hipertensión arterial sistémica en general no tratada o tratada con cualquier antihipertensivo o con varios medicamentos, separándola de la tratada con ARA II solamente, ya que en estudios experimentales en animales hipertensos el tratamiento con este último grupo de medicamentos mostró mejor estado de colateralidad.

No hay reportes de estudios en México que determinen factores asociados a colateralidad cerebral, y ya sabemos en base a literatura internacional que las colaterales buenas son factor pronóstico importante para la evolución del paciente, si llegáramos a demostrar algún factor asociado a buenas colaterales tendríamos una herramienta más para la selección de pacientes que cursan con disociación entre la clínica y el hallazgo de imagen en la TC inicial, con posibilidad de ser candidatos a estudio de evaluación de colaterales que les permitan ser seleccionados para otras opciones terapéuticas en un periodo de tiempo mayor, influyendo de forma positiva en el tamaño del infarto, riesgo de

hemorragia y en la recuperación. De igual forma de determinarse algún factor relacionado con malas colaterales podríamos intervenir en la población creando medidas que reduzcan la exposición a dichos factores.

Para la evaluación de la colateralidad arterial cerebral, la Angiografía por TC es el método más competitivo contra el gold estándar que es la angiografía, ocupando el segundo lugar ya que por su carácter no invasivo y la obtención de imagen en una menor cantidad de tiempo permite ganar ventaja a la hora de la decisión de la mejor intervención terapéutica a la que se someterá al paciente, además este método diagnóstico está disponible en la mayoría de las instituciones hospitalarias y es ampliamente utilizado por su practicidad en el abordaje diagnóstico de primera línea para determinar la etiología del EVC. Existen varias escalas de colateralidad creadas y presentadas en múltiples estudios, la tendencia actual es utilizar aquellas con estadificación sencilla, que facilite su aplicación y análisis. La escala de Miteff et al mostró ser confiable para predecir resultados clínicos y es la única utilizada en grandes series de trombólisis mostrando buenos resultados en pacientes con buenas colaterales, todas las demás no tienen estudios de validación. En cuanto a RM también es ampliamente utilizada como abordaje de la etiología del EVC y tiene la ventaja de no exponer a radiación a los pacientes, aunque no hay escalas validadas de determinación de colateralidad vascular cerebral con RM si hay varios estudios que relación ciertos hallazgos en RM con buen pronóstico como las hiperintensidades vasculares asociadas a menor área de lesión en RM ponderada por difusión, y por lo tanto interpretadas como buen estado colateral.

Este estudio es factible pues no requerimos una alarmante inversión de recursos económicos, los pacientes con EVC acuden muy frecuentemente a la urgencia de nuestra institución, la mayoría de los datos necesarios para realizar el análisis estadístico se obtienen del interrogatorio realizado en la historia clínica del paciente y los estudios complementarios son solicitados como protocolo diagnóstico de forma regular a todos los pacientes con infarto cerebral, y sobre todo están disponibles para su realización en este hospital sin necesidad de

derivarlos a otra casa de salud. (Estudios de laboratorio, TC simple, Angio TAC, RM + Angio RM, Doppler de vasos de cuello, Ecocardiograma transtorácico, Holter si es necesario, Angiografía diagnóstica y terapéutica si es necesario).

6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe asociación entre los factores clínico- epidemiológicos y el grado de colateralidad arterial cerebral en pacientes con infarto cerebral evaluada por neuroimagen?

7. HIPÓTESIS

Existe asociación entre los factores clínico- epidemiológicos y el grado de colateralidad arterial cerebral en pacientes con infarto cerebral evaluada por neuroimagen.

8. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar la asociación entre los factores clínico- epidemiológicos y la presencia de colateralidad arterial cerebral en pacientes con infarto cerebral evaluada por neuroimagen.

OBJETIVOS PARTICULARES

1. Describir las características clínicas y sociodemográficas de la población a estudiar
2. Definir la distribución de los grados de colateralidad leptomenígea en nuestra muestra

9. METODOLOGÍA

9.1 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Estudio ambispectivo, no experimental, descriptivo, observacional, transversal.

9.2 DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN

Población de estudio: todos los pacientes con diagnóstico de infarto cerebral de circulación carotidea y cerebral media, no lacunares.

Área de Estudio: Hospital Juárez de México.

Muestreo: no probabilístico por conveniencia, pacientes con infarto cerebral, que cuenten con estudios de neuroimagen disponible para su análisis en el sistema Clinical Collaboration Platform Carestream, obtenidos de base de datos previa y los que se logren reclutar hasta junio de 2020.

Criterios de inclusión:

- Mayores o igual de 18 años.
- Ambos géneros.
- Pacientes con estenosis aterosclerótica u oclusión de otra etiología de arterias de circulación anterior extra e intracraneal (carótida y cerebral media) con infarto cerebral.
- Constar con estudios de neuroimagen que evalúen vascularización.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con infarto lacunar.
- Pacientes con infarto de circulación posterior o únicamente arteria cerebral anterior.
- Mujeres embarazadas.
- Pacientes que tengan EVC hemorrágico previo.
- Pacientes con antecedente de tumor cerebral o neurocirugía.

Criterios de eliminación:

- Expedientes con datos incompletos de paciente.
- Diagnóstico equivocado o descartado de EVC.

9.3 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE INDEPENDIENTE:

FACTORES CLÍNICO – EPIDEMIOLÓGICOS

Factores clínicos son el conjunto de signos y síntomas que caracterizan un síndrome o enfermedad, y los factores epidemiológicos se refiere a la distribución de los determinantes de estados o eventos relacionados con la salud.

| Dimensiones | Definición | Definición operacional | Tipo de variable | Indicador |
|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Edad | Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento | Tiempo en años de vida de una persona desde su nacimiento | Paramétrica Cuantitativa Discreta | 1. Número de años cumplidos |
| Sexo | Características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres | Sexo reportado en expediente clínico o por examinación directa del paciente | No paramétrica Nominal Dicotómica | 1. Femenino 2. Masculino |
| Altitud | Distancia vertical de un punto de la superficie terrestre respecto al nivel del mar | Altitud de referencia establecida según los estados de origen | Paramétrica Cuantitativa Continua | 1. Altura sobre el nivel del mar del lugar de residencia |
| Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño, SAOS | Trastorno común en donde la respiración se interrumpe o se hace muy superficial durante el sueño | Historia de SAOS, o reporte verbal de alteraciones de la respiración durante el sueño | No paramétrica Nominal dicotómica | 1. Si 2. No |
| Ejercicio | Actividad física que se hace para conservar o recuperar la salud, para prepararse para un deporte o en actividad diaria. | Actividad física realizada por el paciente que puede ser moderada o intensa según la OMS. (Apéndice 1) | No paramétrica Cualitativa Ordinal | 1. Ninguno 2. Moderado 3. Intenso |

| Dimensiones | Definición | Definición operacional | Tipo de variable | Indicador |
|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------|
| Anemia | Disminución anormal del número o tamaño de los glóbulos rojos en sangre o de su nivel de hemoglobina. | Niveles de hemoglobina reportados en sangre al ingreso hospitalario | Paramétrica Cuantitativa Continua | 1.Niveles de Hemoglobina en sangre (mg/dl) |
| Índice tabáquico | Es un número de referencia que refleja el promedio de consumo de tabaco en un individuo por año | [Número de cigarrillos fumados al día] X [Años durante los cuales se ha fumado] / 20 | Paramétrica Cuantitativa Continua | 1.Índice tabáquico (paquetes/año) |
| Obesidad | Estado patológico que se caracteriza por un exceso o una acumulación excesiva y general de grasa en el cuerpo. La OMS define el sobrepeso como un IMC igual o superior a 25, y la obesidad como un IMC igual o superior a 30. | Relación del peso en kilogramos entre la estatura en metros elevada al cuadrado ($IMC = kg/m^2$) | Paramétrica Cuantitativa Discreta | 1.IMC |
| Precondicionamiento Isquémico | Adaptación del tejido ante exposición de periodos transitorios de isquemia no letal, tornándose resistente al infarto frente a una nueva isquemia. | Número de accidentes isquémicos transitorios AIT, definidos como déficit neurológico agudo atribuido a isquemia focal del cerebro mediante antecedentes o examinación con resolución completa de los síntomas. | Cualitativa Nominal Dicotómica | 1.Si 2.No |

| Dimensiones | Definición | Definición operacional | Tipo de variable | Indicador |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Estatinas Lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, cerivastatina, rosuvastatina, pitavastatina. | Inhibidores de la HMG-CoA reductasa, que produce la disminución de las lipoproteínas en el organismo. | Consumo previo de estatinas | Cualitativa Nominal Dicotómica | 1.Si 2.No |
| Hipertensión Arterial Sistémica | Aumento de las resistencias vasculares periféricas que condiciona cifras elevadas de tensión arterial sobre sus valores normales | Pacientes conocidos hipertensos con o sin tratamiento, o con registro de cifras sobre el valor normal según ACC/AHA 2017 durante su primer día de hospitalización Normal: 120/80 mmHg Elevada: 120-129/<80 mmHg Estadio 1: > 130/80 mmHg Estadio 2: > 140/90 mmHg. | No paramétrica Cualitativa Ordinal | 1.Normal 2.Elevada 3.Estadio 1 4.Estadio 2 |
| ARA II Losartán, candesartán, eprosartán, valsartán, irbesartán, telmisartán, olmesartán, azilsartán. | Anti-hipertensivos antagonistas de los receptores de la angiotensina II. | Antecedente de Hipertensión arterial tratada con ARA II solamente | No paramétrica Cualitativa Dicotómica | 1.Si 2.No |
| Sildenafil | Inhibidor potente y selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) específica de guanosina monofosfato cíclica (GMPc) | Uso previo de sildenafil en tratamiento de disfunción eréctil o hipertensión pulmonar | Cualitativa Nominal Dicotómica | 1.Si 2.No |

VARIABLE DEPENDIENTE:

COLATERALIDAD VASCULAR CEREBRAL

| Dimensiones | Definición | Definición operacional | Tipo de variable | Indicador |
|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Circulación colateral | Circulación sanguínea que tiene lugar por las anastomosis colaterales que existen entre las arterias. | Escala de Miteff en angiografía por TC, dividiremos en dos grados: bueno y malo. Se considerará grado bueno a colaterales con grado de escala de Miteff buena y moderada, y como grado malo a los pacientes con pobres colaterales. | No paramétrica Cualitativa Ordinal | 1.Buena: Toda ACM reconstituida con contraste 2.Moderada: Algunas ramas de ACM reconstituida en cisura silviana 3.Pobre: Ramas de ACM reconstituida en superficie distal |
| | | Escala de Lee, et al. Vasos hiperintensos en IRM FLAIR | No paramétrica Cualitativa Ordinal | 1. Ausente 2. Sutil 3. Prominente |
| | | Mismatch FHV-DWI según Legrand, et al. | No paramétrica Cualitativa Nominal | 1.Si 2.No |

9.4 TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS

- Las variables de esta investigación son de importancia habitual al obtener la historia clínica del paciente por lo que se solicitará autorización de levantamiento documental de expedientes clínicos.
- Se recopilarán los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de EVC isquémico por oclusión en circulación anterior (carótida, cerebral media) de los cuales se obtendrán los datos clínico-epidemiológicos a partir de las historias clínicas realizadas al ingreso hospitalario.
- Los datos que no consten en el expediente clínico y que sean factibles de obtener verbalmente se recabaran mediante llamada telefónica, el número se obtendrá de la ficha socioeconómica.
- Se procurará que todos los pacientes nuevos con criterios de inclusión cuenten con interrogatorio completo a su ingreso hospitalario.
- Se observarán los estudios de Angio-TAC en el sistema digital y se clasificarán en pobres, moderadas o buenas colaterales de acuerdo a escala de Miteff, también las resonancias magnéticas y se determinará la presencia o ausencia de mismatch FVH-DWI.
- Se registrarán los datos en base de datos de IBM SPSS Statistics 25.

10. ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

- Se realizará recolección de datos y captura de los mismos en el programa IBM SPSS Statistics versión 25, para su posterior análisis estadístico.
- Las variables numéricas serán analizadas con T de Student para datos con distribución paramétrica y con U de Mann Whitney para los no paramétricos.
- Las variables cualitativas se calcularán con las pruebas de Chi cuadrada y se determinara la significancia estadística con una $p < 0.05$.
- Para medir la asociación se utilizará razón de momios, riesgo relativo e intervalo de confianza al 95%.

11. RECURSOS

Los recursos en este estudio incluyen:

- Recursos humanos.
- Recursos tecnológicos: 1 Computadora, Programa IBM SPSS Statistics, Sistema digital de imagen (Clinical Collaboration Platform Carestream).
- Recursos materiales: expedientes clínicos, materiales de papelería básicos.

Los estudios realizados a los pacientes como los de laboratorio y neuroimagen no implican gastos extras para el paciente ni en la investigación, pues forman parte de la evaluación clínica necesaria al momento de la hospitalización de los pacientes con infarto cerebral.

- Recursos económicos

Serán asumidos por autor de tesis, con recursos obtenidos de beca otorgada por el gobierno mexicano, AMEXCID.

- Servicios participantes: Neurología y Radiología vascular e Intervencionista

12. ASPECTOS ÉTICOS

La presente investigación está diseñada de acuerdo a las normas éticas y en cumplimiento al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (Última reforma publicada DOF 02-04-2014). Para este efecto no tiene riesgo ya que se trata de un estudio observacional y sus datos se manejarán de forma confidencial únicamente para este estudio.

13. ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD

La toma y manipulación de los recursos biológicos (muestras para química sanguínea) se hará de acuerdo a las normas de bioseguridad internas del laboratorio central del hospital.

La obtención de los datos clínico epidemiológicos no tiene riesgos biológicos.

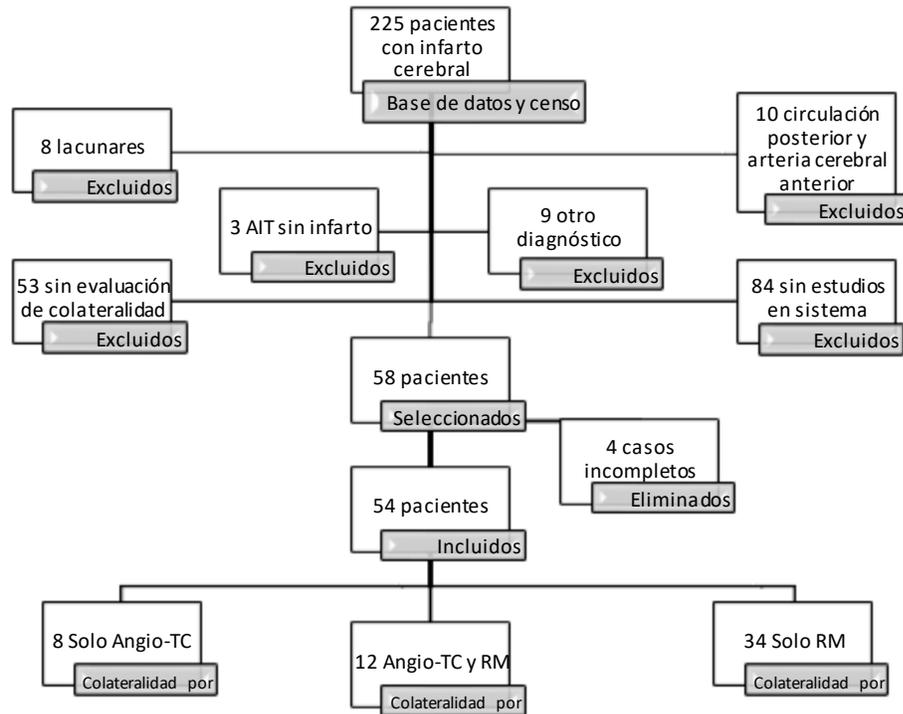
14. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

| ACTIVIDADES | TIEMPO | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------------|-------------|-------------|-------------|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | JUN 2019 | JUL 2019 | AGO 2019 | SEPT 2019 | OCT 2019 | NOV 2019 | DIC 2019 | ENE 2020 | FEB 2020 | MAR 2020 | ABR 2020 | MAY 2020 | JUN 2020 | JUL 2020 | AGO 2020 | SEP 2020 |
| Planteamiento del problema | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Objetivo de estudio | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Búsqueda de bibliografía | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Antecedentes | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Hipótesis | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Metodología | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Registro de Protocolo | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Aprobación de protocolo | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Recolección de datos | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Análisis estadístico | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Clasificación de resultados | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Discusión | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Conclusiones | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Reporte final | | | | | | | | | | | | | | | | |

15. RESULTADOS

Se buscaron los estudios de neuroimagen de 225 pacientes (Gráfico 1) incluidos en la base de datos de pacientes con EVC isquémico y del censo del servicio de neurología, sean hospitalizados o valorados mediante interconsulta por infarto cerebral, la búsqueda en el sistema digital de imágenes del hospital (Clinical Collaboration Platform Carestream) se realizó en los casos atendidos a partir del mes de agosto de 2018 a junio de 2020, ya que el sistema fue instalado en esas fechas y debido a la contingencia hospitalaria actual, no fue posible recuperar los estudios de pacientes que permanecen en el sistema previo, únicamente de 12 casos.

Gráfico 1. Proceso de selección de casos.



En el proceso se descartaron 8 casos por ser lacunares, 8 con infarto de circulación posterior, 2 con infarto solamente de arteria cerebral anterior, 3 fueron AIT sin infarto, 9 otro diagnóstico al observar la imagen, 53 tenían algún estudio en el sistema, pero no los necesarios para determinar colateralidad vascular y de 84 casos no se encontraron estudios en el sistema; por lo que se

revisaron los expedientes de 46 casos de los censos de agosto 2018 a junio 2020 y 12 casos de base de datos, de los que si se lograron recuperar sus estudios, siendo en total 58 pacientes; de estos se eliminaron 4 por no completar los datos necesarios en su expediente, lo que resultó en una muestra total de 54 casos.

Al finalizar la revisión de los expedientes y los estudios de neuroimagen de los 54 pacientes con infarto cerebral no lacunar en territorio de circulación anterior (carótida y cerebral media) de cualquier etiología por TOAST, describimos los resultados generales del sitio de oclusión arterial (Tabla 1) y la clasificación por TOAST (Tabla 2).

Tabla 1. *Territorio arterial ocluido.*

| <i>Sitio de la oclusión</i> | <i>n (%)</i> |
|-----------------------------|--------------|
| Carótida común derecha | 2 (3.7%) |
| Carótida interna derecha | 5 (9.3%) |
| Carótida interna izquierda | 7 (13.0%) |
| Cerebral media derecha M1 | 7 (13.0%) |
| Cerebral media izquierda M1 | 9 (16.7%) |
| Cerebral media derecha M2 | 11 (20.4%) |
| Cerebral media izquierda M2 | 8 (14.8%) |
| Coroidea anterior derecha | 3 (5.6%) |
| Coroidea anterior izquierda | 2 (3.7%) |

Se determinó el sitio de la oclusión según el área de restricción a la DWI en resonancia magnética, excepto los carotídeos, en los que fue mediante estudio de vasos de cuello sea Doppler, Angio-TAC o ambas. Imagen 1.

El sitio de oclusión más frecuente fue en la arteria cerebral media derecha 11 (20.4%), de su porción M2 en adelante, el menor fue de 2 (3.7%) en carótida común derecha, igual en coroidea anterior izquierda.

Imagen 1. Localización de vasos sanguíneos y territorios correspondientes en IRM por DWI.

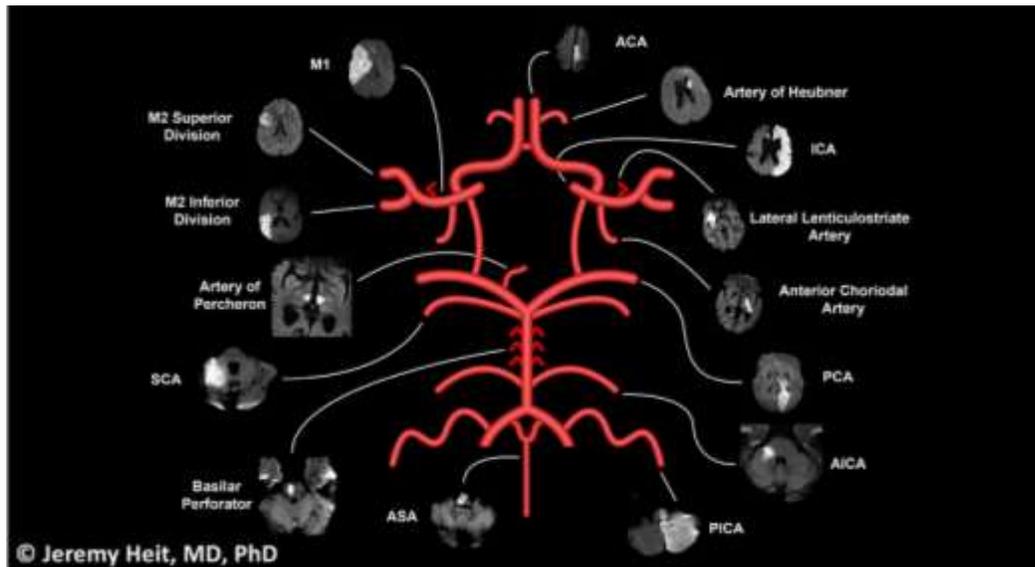


Tabla 2. Distribución por TOAST.

| <i>Clasificación TOAST</i> | <i>n (%)</i> |
|---------------------------------|--------------|
| Aterosclerosis de grandes vasos | 15 (27.8%) |
| Cardioembólico | 10 (18.5%) |
| Otra etiología determinada | 4 (7.4%) |
| Etiología indeterminada | 25 (46.3%) |

Se describen únicamente los tipos encontrados en esta muestra, no se incluyeron infartos lacunares por lo tanto no hay casos con oclusión de pequeño vaso. Las otras etiologías determinadas fueron masa intracardiaca, arteritis de Takayasu, disección arterial traumática y estado procoagulante.

En la mayoría de los pacientes 25 (46.3%), no se logró determinar la etiología del EVC isquémico principalmente por falta de algún estudio complementario al momento de la alta médica, que en su mayoría fue el ecocardiograma transtorácico; la principal etiología identificada fue la aterosclerosis de grandes vasos 15 (27.8%).

Para una muestra más homogénea se separó el análisis en dos grupos de pacientes con base al método de neuroimagen utilizado para determinar la existencia de colateralidad vascular cerebral:

Grupo 1: casos con datos relacionados a colateralidad, determinados mediante resonancia magnética, incluye el mayor número de casos y por lo tanto es el grupo con el que se analizó la asociación de los factores clínico-epidemiológicos seleccionados como variables del estudio.

Grupo 2: casos con colateralidad determinada mediante Angio-TAC, con los cuales se describe la distribución de los grados de colateralidad vascular cerebral, ya que este método de estudio las clasifica en buenas, moderadas o pobres según la escala de Miteff que está validada.

GRUPO 1

Se trata de un total de 46 pacientes, con edad media de 59.26 ± 10.74 años, siendo la mínima de 34 y máxima de 79 años, predominio del género masculino con un total de 26 pacientes (56.5%), el nivel de escolaridad “secundaria” tuvo superioridad con 17 casos (37%), estado civil “casado” predominó con 27 casos (58.7%), 33 casos tuvieron nivel socioeconómico equilibrio (71%), lo que significa que reciben de 1.5 a 6 salarios básicos.

La mayoría de casos 21 (45.7%), fueron residentes de CDMX, la altitud media en metros sobre el nivel del mar del lugar de residencia fue $2,330.37 \pm 723.57$.

Los factores de riesgo cardiovascular se presentaron de la siguiente forma: antecedente de hipertensión arterial en 27 casos (58.7%), 15 (32.6%) eran diabéticos y solo 6 (13%) tenían fibrilación auricular; la media de índice tabáquico fue de 5.71 ± 20.34 paquetes/año, IMC de 25.9 ± 3.76 (kg/m²), colesterol HDL 38.94 ± 9.41 mg/dl, colesterol LDL 95.80 ± 35.22 mg/dl, ácido úrico 5.37 ± 1.85 mg/dl. Ningún paciente (0%) tuvo antecedente de diagnóstico de SAOS, 4 (8.7%) pacientes cursaron con AIT previo. El consumo anterior de ARA II se reportó en 9 (19.6%) y sildenafil en 2 (4.4%).

Al ingreso la media de la escala de Glasgow fue de 13.93 ± 1.8 puntos, NIHSS 10.26 ± 5.36 puntos, ASPECT 7.04 ± 2.2 puntos, temperatura de $36.6 \pm$

5.36 °C, días de hospitalización 8.26 ± 5.88 días, fueron egresados con escala Rankin modificada de 3.44 ± 1.19 puntos.

Se determinó la asociación entre los factores clínicos, de laboratorio y epidemiológicos con la “presencia o ausencia” de colateralidad por resonancia magnética (Tabla 3). Se catalogó como presencia de colateralidad a los que presentaron mismatch FVH-DWI ($n=15$ casos) [Imagen 2 y 3] y sin colateralidad aquellos que no tenían mismatch FVH-DWI ($n=31$ individuos) [Imagen 4].

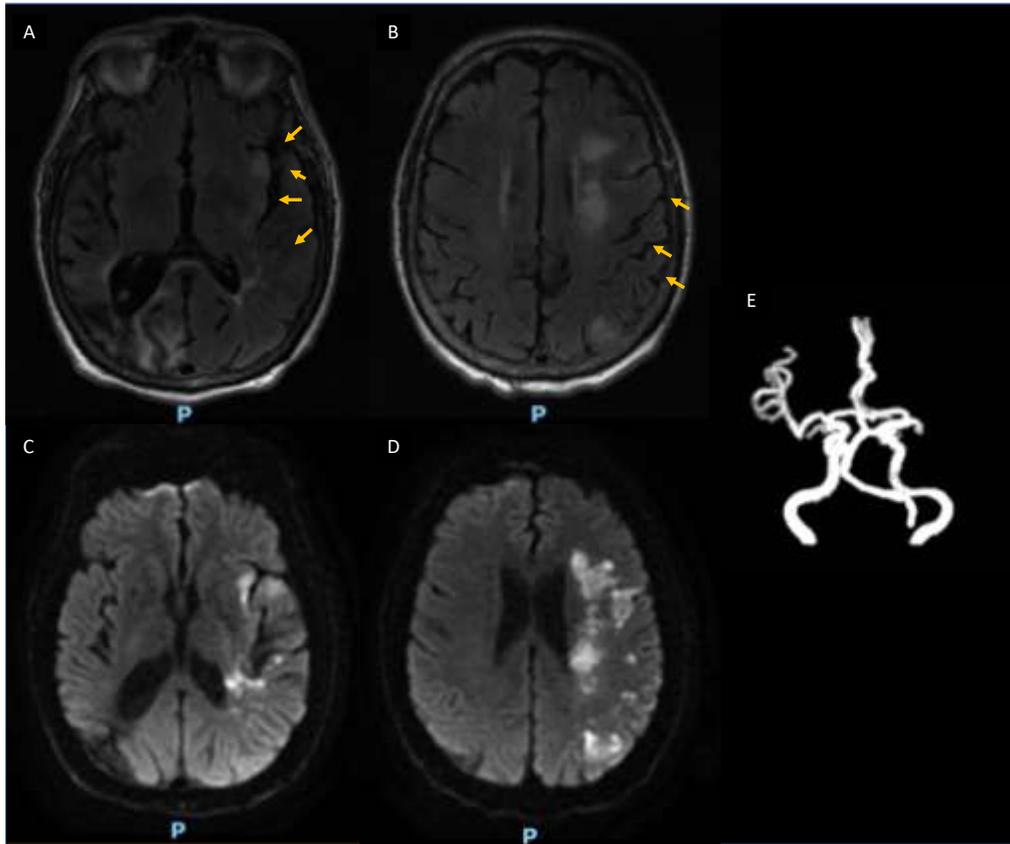
Tabla 3. Características de laboratorio, clínicas y epidemiológicas.

| <i>Factores relacionados</i> | <i>Con colateralidad n=15</i> | <i>Sin colateralidad n=31</i> | <i>p</i> |
|---------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|----------|
| Ácido úrico, mg/dl | 5.61 ± 0.43 | 5.25 ± 0.53 | 0.66 |
| Colesterol HDL, mg/dl | 39.41 ± 2.92 | 38.67 ± 1.90 | 0.82 |
| Colesterol LDL, mg/dl | 97.96 ± 7.47 | 94.52 ± 9.49 | 0.78 |
| Temperatura °C | 36.46 ± 0.08 | 36.75 ± 0.14 | 0.19 |
| Glasgow | 13.93 ± 0.46 | 13.94 ± 0.35 | 0.99 |
| NIHSS | 9.27 ± 1.18 | 10.74 ± 1.02 | 0.38 |
| mRS egreso | 3.14 ± 0.32 | 3.52 ± 0.21 | 0.33 |
| Días de hospital | 6.80 ± 0.99 | 8.97 ± 1.18 | 0.24 |
| Nivel socioeconómico de 1.5 a 6 salarios | 12 (80%) | 21 (67.7%) | 0.62 |
| Hipertensión arterial | 11 (73.35) | 16 (51.6%) | 0.16 |
| Diabetes Mellitus II | 8 (53.3%) | 7 (22.6) | 0.03 |
| Fibrilación auricular | 2 (13.3%) | 4 (12.9%) | 0.96 |

Los datos de laboratorio, antecedentes patológicos, escalas clínicas y nivel socioeconómico se tomaron al ingreso del paciente o en las primeras 24 horas, la temperatura también, pero en aquellos que registraron alza térmica, se tomó la mayor reportada durante su estancia; días de hospitalización y escala de Rankin modificada fueron tomados de la alta médica.

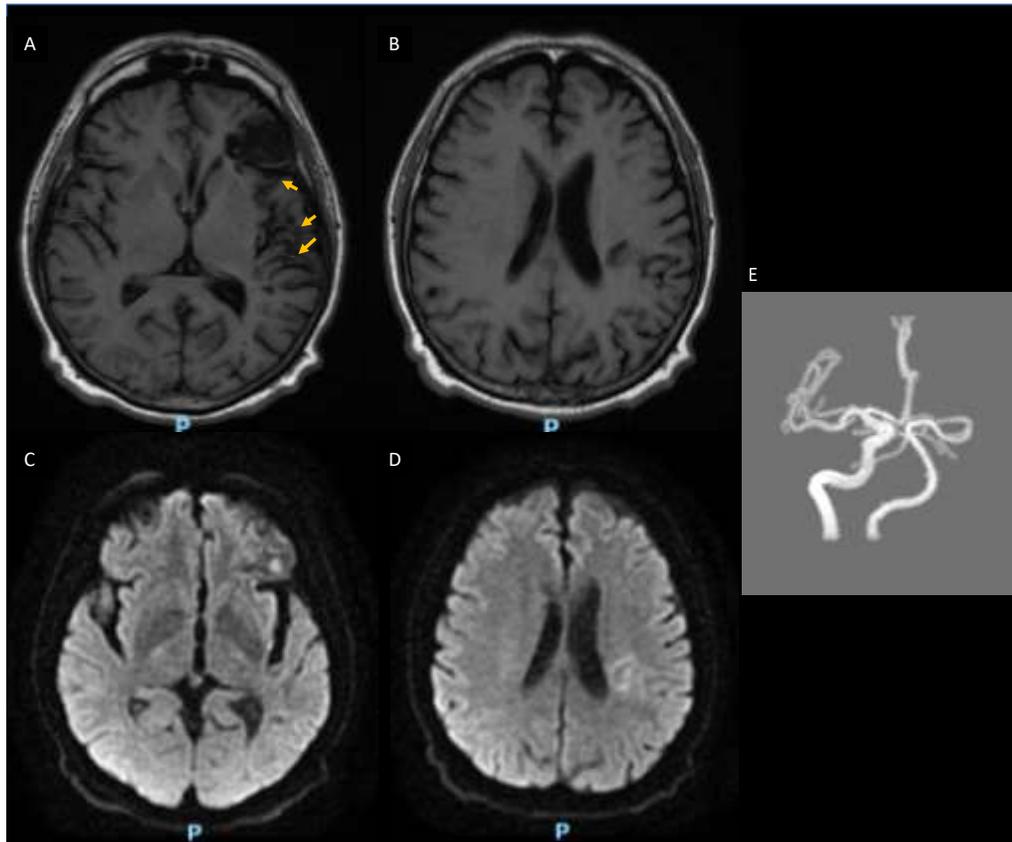
Se identificó que los pacientes con antecedente de Diabetes Mellitus II 8 (53.3%), tuvieron mayor predisposición a tener colateralidad con una $p=0.03$.

Imagen 2. Presencia de mismatch, buenas colaterales por RM. Ej. 1.



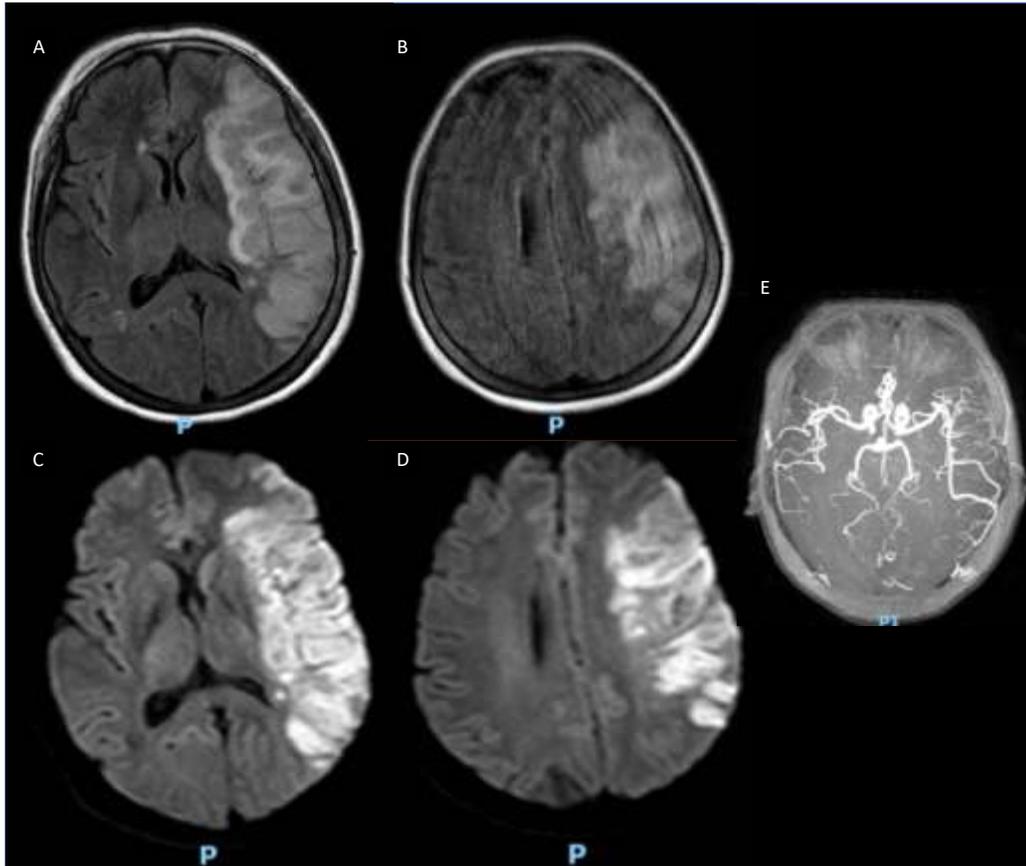
Masculino de 69 años, con oclusión de ACM en porción M1 izquierda, con mismatch FVH-DWI en RM tomada 7 días después del infarto, NIHSS 10. (A y B) HV en FLAIR (flechas), (C y D) pequeñas áreas de lesión con restricción a la DWI, (E) reconstrucción angiográfica que demuestra oclusión M1 izquierda.

Imagen 3. Presencia de mismatch, buenas colaterales por RM. Ej. 2.



Masculino de 57 años, con oclusión carotidea izquierda, con mismatch FVH-DWI en RM a pesar de 90 días después del infarto, NIHSS 6. (A y B) HV en FLAIR (flechas), (C y D) pequeñas áreas de lesión con leve restricción a la DWI (por tiempo de evolución), (E) reconstrucción angiográfica que evidencia ausencia de carótida intracraneal izquierda; otra forma de colateralidad en este caso, es a través del polígono de Willis.

Imagen 4. Ausencia de mismatch, malas colaterales por RM.



Femenino de 57 años, con oclusión de ACM izquierda, sin mismatch FVH-DWI en RM tomada 5 días después del infarto, NIHSS 17. (A y B) no existe HV en FLAIR (artefacto por movimiento), (C y D) extensa área de lesión con restricción a la DWI, (E) reconstrucción angiográfica que en la que se evidencia adecuada circulación al momento del estudio, por lo que se asume que previo a la reperusión del vaso, no hubo adecuado aporte de colaterales.

Las variables principales propuestas en el estudio se seleccionaron en base a reportes previos de relación con buen o mal estado colateral, y con factores que han demostrado influir en los niveles de HIF-1, VEGF y otros, para evaluar su asociación con el estado colateral (Tabla 4).

Tabla 4. Factores clínico-epidemiológicos asociados.

| <i>Factores</i> | <i>Con colateralidad</i> <i>n=15</i> | <i>Sin colateralidad</i> <i>n=31</i> | <i>p</i> |
|-------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|----------|
| Edad en años | 60.07 ± 11.20 | 58.87 ± 10.68 | 0.72 |
| Género masculino | 8 (53.3%) | 18 (58.1%) | 0.76 |
| Altitud msnm | 2,076.47 ± 217.88 | 2,290.00 ± 118.81 | 0.35 |
| Hemoglobina mg/dl | 14.82 ± 2.46 | 15.28 ± 1.79 | 0.48 |
| Índice tabáquico | 1.18 ± 0.57 | 7.9 ± 4.41 | 0.29 |
| IMC | 26.22 ± 1.00 | 25.77 ± 0.67 | 0.71 |
| AIT | 1 (6.7%) | 3 (9.7%) | 0.73 |
| Estatinas | 1 (6.7%) | 3 (9.7%) | 0.73 |
| ARA II | 5 (33.3%) | 4 (12.9%) | 0.10 |
| Sildenafil | 1 (6.7%) | 1 (3.2%) | 0.59 |

Los datos sociodemográficos, antropométricos, antecedentes farmacológicos y de laboratorio se tomaron al ingreso del paciente.

No se identificó ningún factor clínico-epidemiológico que se asocie de forma significativa al estado de colateralidad vascular cerebral.

Se describen de forma separada el antecedente de ejercicio (Tabla 5), consumo de alcohol (Tabla 6) y las cifras de tensión arterial (Tabla 7) durante su hospitalización.

Tabla 5. Ejercicio.

| <i>Tipo de ejercicio</i> | <i>Con colateralidad</i> <i>n=15</i> | <i>Sin colateralidad</i> <i>n=31</i> | <i>p</i> |
|--------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|----------|
| Ninguno | 5 (45.5%) | 10 (43.5%) | |
| Moderado | 5 (45.5%) | 10 (43.5%) | 0.94 |
| Intenso | 1 (9.1%) | 3 (13.0%) | |

La intensidad de la actividad física se determinó según la OMS (Apéndice 1).

No se identificó asociación significativa ($p=0.94$) con el tipo de ejercicio y el estado de colateralidad.

Tabla 6. *Alcohol.*

| <i>Consumo</i> | <i>Con colateralidad</i> <i>n=15</i> | <i>Sin colateralidad</i> <i>n=31</i> | <i>p</i> |
|----------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|----------|
| Frecuente | 4 (26.7%) | 5 (16.1%) | 0.27 |
| Infrecuente | 4 (26.7%) | 16 (51.6%) | |
| Negado | 7 (46.7%) | 10 (32.3%) | |

Frecuente: consumo referido como diario hasta cada 15 días. Infrecuente: consumo descrito con separación mayor a 15 días.

Tampoco se identificó asociación significativa ($p=0.27$) con la frecuencia del consumo de alcohol y el estado de colateralidad.

Tabla 7. *Clasificación de la tensión arterial según ACC/AHA 2017 durante hospitalización.*

| <i>Tensión arterial</i> | <i>Con colateralidad</i> <i>n=15</i> | <i>Sin colateralidad</i> <i>n=31</i> | <i>p</i> |
|-------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|----------|
| Normal | 2 (13.3%) | 13 (41.9%) | 0.26 |
| Elevada | 1 (6.7%) | 1 (3.2%) | |
| HTA Estadio 1 | 5 (33.3%) | 6 (19.4%) | |
| HTA Estadio 2 | 7 (46.7%) | 11 (35.5%) | |

Las cifras de tensión arterial se tomaron del reporte a la admisión hospitalaria.

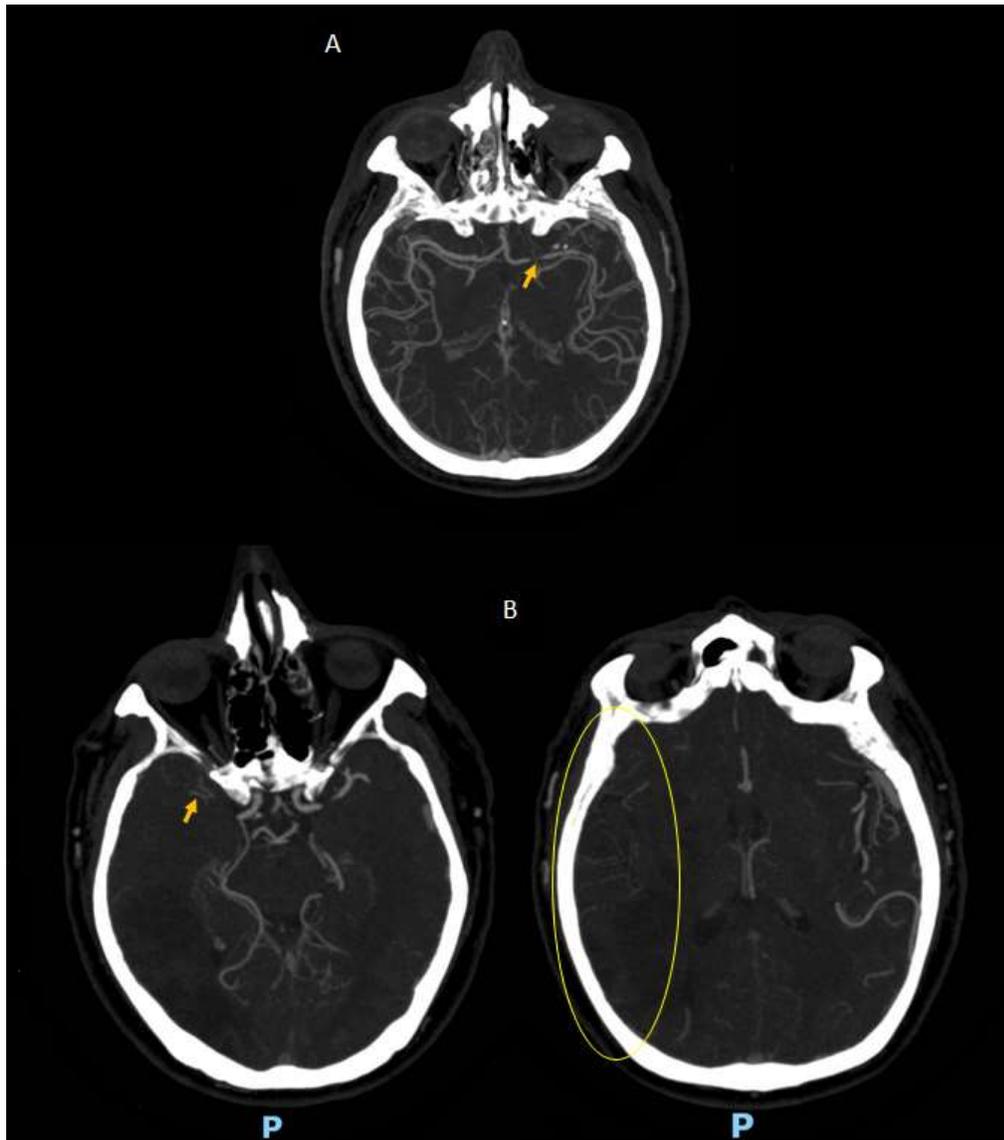
La mayoría no tiene un adecuado control de presión arterial, pero no se identificó asociación significativa ($p=0.26$) entre el grado de tensión arterial y el estado de colateralidad.

GRUPO 2

Se evaluó el grado de colateralidad de 20 pacientes que disponían de Angiotomografía.

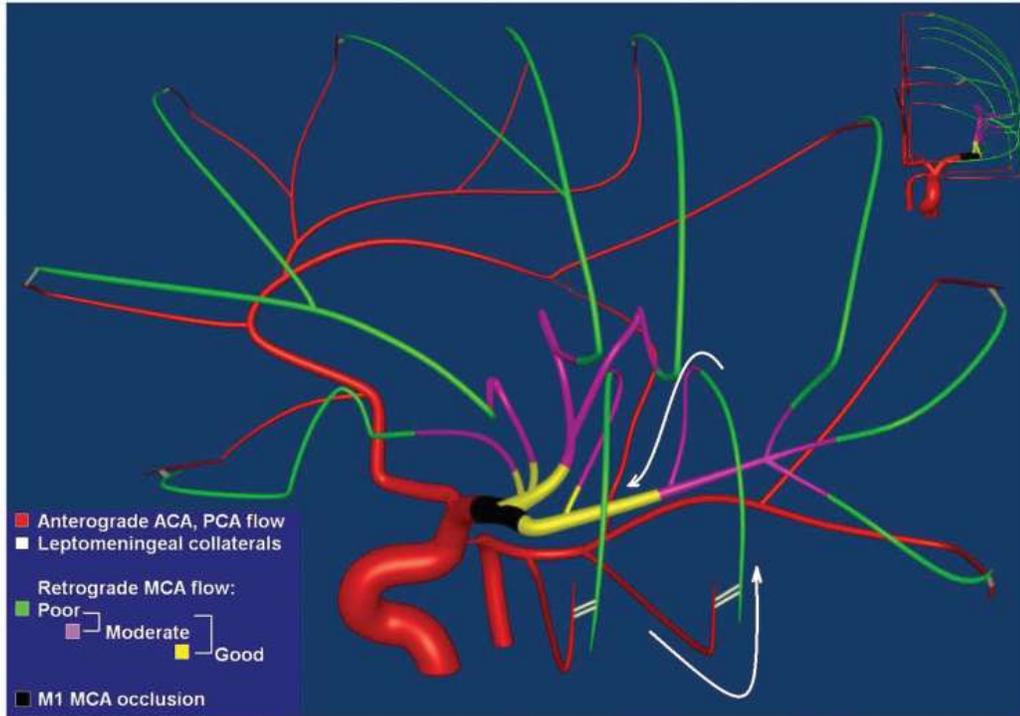
En todos los casos encontramos colateralidad en algún grado (Imagen 5), fue buena en 12 pacientes (22.2%) y moderadas en 8 (14.8%), del total de 54 pacientes. Catalogadas según el esquema de Miteff, *et al.* (Imagen 6).

Imagen 5. Colateralidad por Angio-TAC.



Grados de colateralidad representativos encontrados por Angio-TAC (A) buenas (flujo cercano a la obstrucción, flecha) y (B) moderadas (flujo en fisura de Silvio, flecha; y superficial, encerrado en amarillo).

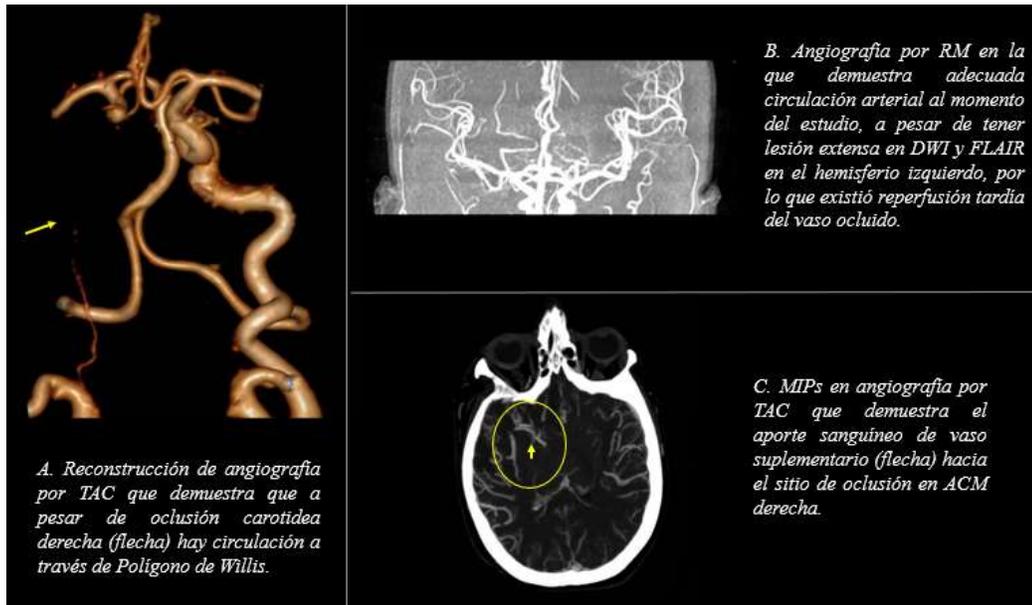
Imagen 6. Esquema de grados de colateralidad según Miteff, *et al.*



Representación esquemática de oclusión proximal de ACM (indicada en negro) y grados variables de flujo sanguíneo distal retrógrado de ACM (flechas) a través de colaterales leptomeníngeos (blanco). Esto incluye "pobre" flujo retrógrado solo en vasos superficiales (verdes), flujo "moderado" en la fisura de Sylvian (verde y segmentos morados) o "buenos" flujo hacia la oclusión (verde, morado y amarillo).

Otras formas de vascularización determinadas (Imagen 7) fueron a través del polígono de Willis en 10 (18.5%), reperfusión de vaso en 4 (7.45%) y vaso suplementario en 1 (1.9%).

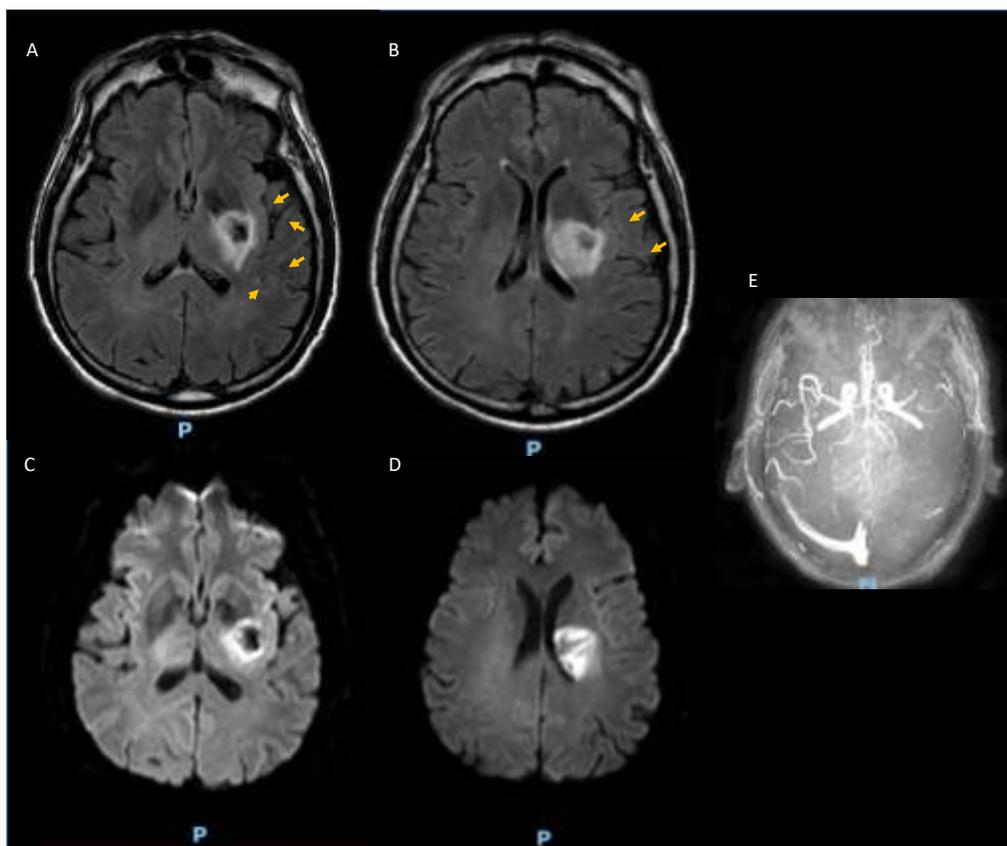
Imagen 7. Otras formas de vascularización.



16. DISCUSIÓN

La enfermedad cerebrovascular es la patología neurológica más frecuente causante de morbilidad a nivel mundial y en México, donde con el transcurrir del tiempo va ocupando los primeros lugares en tasa de muerte³; el infarto cerebral es superior a los eventos hemorrágicos, isquemia cerebral transitoria y trombosis venosa cerebral.⁵ En el infarto cerebral la colateralidad vascular ha demostrado ser un determinante importante en la mejor respuesta al tratamiento de reperfusión en tiempo extendido y menor riesgo de complicaciones, como el sangrado¹³, sin embargo, un paciente presentó transformación hemorrágica a pesar de tener buenas HV en FLAIR. (Imagen 8).

Imagen 8. Transformación hemorrágica a pesar de buena colateralidad.



Masculino de 64 años, con oclusión de ACM izquierda, con mismatch FVH-DWI en RM tomada 6 días después del infarto, NIHSS 10. (A y B) con HV en FLAIR (flechas), (C y D) pequeña área de lesión con restricción a la DWI, (E) reconstrucción angiográfica que en la que demuestra oclusión M1 izquierda, a pesar de buena colateralidad tuvo transformación hemorrágica espontánea de pequeño tamaño considerando el territorio vascular afectado, pero prácticamente toda el área que se infartó.

En nuestro grupo principal de estudio (Grupo 1), la edad media fue de 59.26 ± 10.74 años, coincidiendo con lo descrito ampliamente sobre la incidencia, la cual incrementa con la edad y se duplica el riesgo después de los 55 años.⁶ Aunque se ha descrito que a mayor edad disminuyen los flujos arteriales²³ pudiendo afectar la colateralidad, no encontramos diferencia significativa ($p=0.72$).

A diferencia de los reportes mundiales³¹ y en México⁵, el género masculino, con 26 pacientes (56.5%), predominó en nuestro estudio; se ha descrito que el riesgo de accidente cerebrovascular en relación al género depende

de la edad, de modo que a edades tempranas, las mujeres tienen un riesgo tan alto o más alto que los hombres, aunque a edades más avanzadas el riesgo relativo es ligeramente mayor en los hombres.⁶ Menon, *et al.* no encontró diferencia significativa en su grupo, pero la mayor proporción de hombres tenían buenas colaterales; en nuestro caso fue todo lo contrario, pero tampoco fue significativo ($p=0.76$).

El nivel de escolaridad “secundaria” tuvo superioridad con 17 casos (37%), difiriendo de lo referido en RENAMEVASC, donde en los pacientes con infarto cerebral predominó analfabeto/sólo lee y escribe.⁵

Los factores de riesgo de riesgo cardiovascular principales fueron hipertensión arterial en 27 casos (58.7%), diabetes mellitus II en 15 (32.6%) y fibrilación auricular en 6 (13%), demostrados como significativos en el mayor registro nacional mexicano⁵, en el que se describe que la hipertensión arterial es el principal factor de riesgo con un 50%-60%, con lo cual concuerda nuestro resultado, también detectamos que la mayoría presentó HAS en Estadio 2, es decir sin control adecuado, pero sin relación significativa con el estado colateral ($p=0.26$); en cuanto a la diabetes se ha descrito un mayor número asociado a pobres colaterales, pero sin valor significativo²², en nuestro análisis los pacientes con diabetes 8 (53.3%), tuvieron mayor predisposición a presentar colateralidad ($p=0.03$), los antecedentes de hipertensión arterial y de fibrilación auricular no tuvieron asociación significativa con el estado colateral $p=0.16$ y $p=0.96$ respectivamente. En estudio previo la hipertensión crónica no fue un predictor significativo de colaterales deficientes después de ajustar la presencia de síndrome metabólico e hiperuricemia.²²

El índice tabáquico detectado tuvo una media de 5.71 ± 20.34 paquetes/año, ya que existieron ambos extremos de consumo en nuestra muestra; sabemos que este mal hábito está bien descrito como factor de riesgo modificable que contribuye a $\approx 15\%$ de todas las muertes por accidente cerebrovascular por año⁶, y se asocia con disminución de la expresión de VEGF y HIF-1 α ²⁶. En nuestro grupo de estudio los pacientes con mayor índice tabáquico 7.9 ± 4.41

paquetes/año no tenían colateralidad ($n=31$) $p=0.29$. El consumo excesivo de alcohol es más frecuente en el EVC isquémico⁵, pero no se identificó asociación significativa ($p=0.27$) con la frecuencia del consumo de alcohol y el estado de colateralidad en nuestro estudio.

A pesar que el IMC no se asoció de forma significativa en estudio previo²², la media en este caso fue de 25.9 ± 3.76 (kg/m^2), lo que significa que la mayoría se encontraba con un peso superior al normal, considerado preobesidad según la OMS, pero su relación con el estado colateral no fue significativa ($p=0.71$); cada vez más se reconoce a la relación cintura-cadera, como el principal contribuyente al riesgo, en lugar del aumento de peso general (IMC).⁶

La dislipidemia tiene una relación compleja con EVC, el riesgo de infarto aumenta con niveles elevados de colesterol total y disminuye con niveles elevados de colesterol HDL⁶, en nuestra muestra encontramos que la mayoría de los pacientes presentaban niveles menores de colesterol HDL (38.94 ± 9.41 mg/dl), los cuales no alcanzan los 50 mg/dl, privándolos de ese factor protector; el colesterol LDL (95.80 ± 35.22 mg/dl) se presentó en la mayoría de casos en rango aceptable, sin embargo, al igual que el reporte de Menon, et al.²² no presentaron valor significativo, en este caso de $p=0.82$ para HDL y $p=0.78$ para LDL.

Se ha descrito que los niveles mayores de ácido úrico se asocian con un pobre estado de colateralidad vascular cerebral²², sin embargo, en nuestro análisis no se detectó asociación significativa con el estado colateral ($p=0.66$); con colateralidad $n=15$ (5.61 ± 0.43 mg/dl) y sin colateralidad $n=31$ (5.25 ± 0.53 mg/dl), en la muestra general la media de ácido úrico fue de 5.37 ± 1.85 mg/dl.

La hipertermia es un factor que puede afectar adversamente el estado de colateralidad¹³ y en nuestra muestra los pacientes que no tenían colateralidad registraron valores discretamente más elevados de temperatura (36.75 ± 0.14 °C), en comparación con los que si tenían colateralidad (36.46 ± 0.08 °C), sin embargo, no fue estadísticamente significativo ($p=0.19$).

El grado de afección en el Glasgow ($p=0.99$) o severidad del NIHSS ($p=0.38$), no tuvieron asociación significativa con el estado de colateralidad y no se describen en el reporte de Menon, *et al.*, pero sí se reporta el outcome con mRS de 0 a 2 a los 90 días presente en la mayoría de aquellos pacientes con buenas colaterales con $p<0.01^{22}$, en este análisis el mRS al egreso no tuvo significancia estadística ($p=0.33$).

Se piensa que el síndrome de apnea obstructiva del sueño al igual que la anemia, ejercicio y la altura, puede elevar HIF-1 y potenciar genes relacionados con la angiogénesis, ya que se ha detectado niveles elevados de VEGF en sangre en dichos pacientes²⁶; no pudimos demostrar alguna asociación en el estado colateral ya que ningún paciente (0%) de nuestra muestra total tuvo antecedente de diagnóstico de SAOS, tampoco con valores de hemoglobina en mg/dl ($p=0.48$), tipo de ejercicio ($p=0.94$), ni la altura en msnm ($p=0.35$).

El stroke previo o AIT fue discretamente más frecuente en el grupo de pobres colaterales de Menon, pero no significativo²²; en el nuestro 4 (8.7%) pacientes cursaron con AIT previo, y 3 (9.7%) de $n=31$ eran del grupo sin colateralidad, pareciéndose al resultado previo ($p=0.73$).

El consumo previo de medicamentos puede influir en el estado colateral de forma beneficiosa como encontró Ovbiagele, *et al.*, que el consumo de estatinas previo al evento cerebrovascular se asoció a un mejor estado colateral²⁴, y en estudios experimentales en ratas los ARA II²² en hipertensión y sildenafil²⁵ en hipoxia-isquemia mejoraban la colateralidad; en nuestro caso el consumo anterior de ARA II se reportó en 9 (19.6%) y sildenafil en 2 (4.4%), pero no se asociaron de forma significativa al estado de colateralidad, aunque el mayor grupo sin colateralidad tenía consumo previo de estatinas (9.7%) $p=0.73$, y el grupo con colateralidad consumieron ARA II (33.3%) y sildenafil (6.7%) $p=0.59$.

17. CONCLUSIONES

La mayoría de población con infarto cerebral de esta muestra son hombres (56.5%), adultos a personas mayores (59.26 ± 10.74 años), residentes de CDMX (45.7%), con factores de riesgo habituales como hipertensión (58.7%), diabetes mellitus II (32.6%), sobrepeso y preobesidad (25.9 ± 3.76 IMC) (Apéndice 2). La etiología por TOAST más frecuente fue la indeterminada 25 (46.3%), por falta de estudios complementarios, y el sitio de oclusión fue ACM derecha (20.4%) de su porción M2 en adelante.

No se determinó asociación significativa entre los factores clínico-epidemiológicos (edad, género, altitud, SAOS, ejercicio, anemia, índice tabáquico, obesidad, preconditionamiento isquémico, estatinas, hipertensión arterial, ARA II, sildenafil) y colateralidad vascular cerebral.

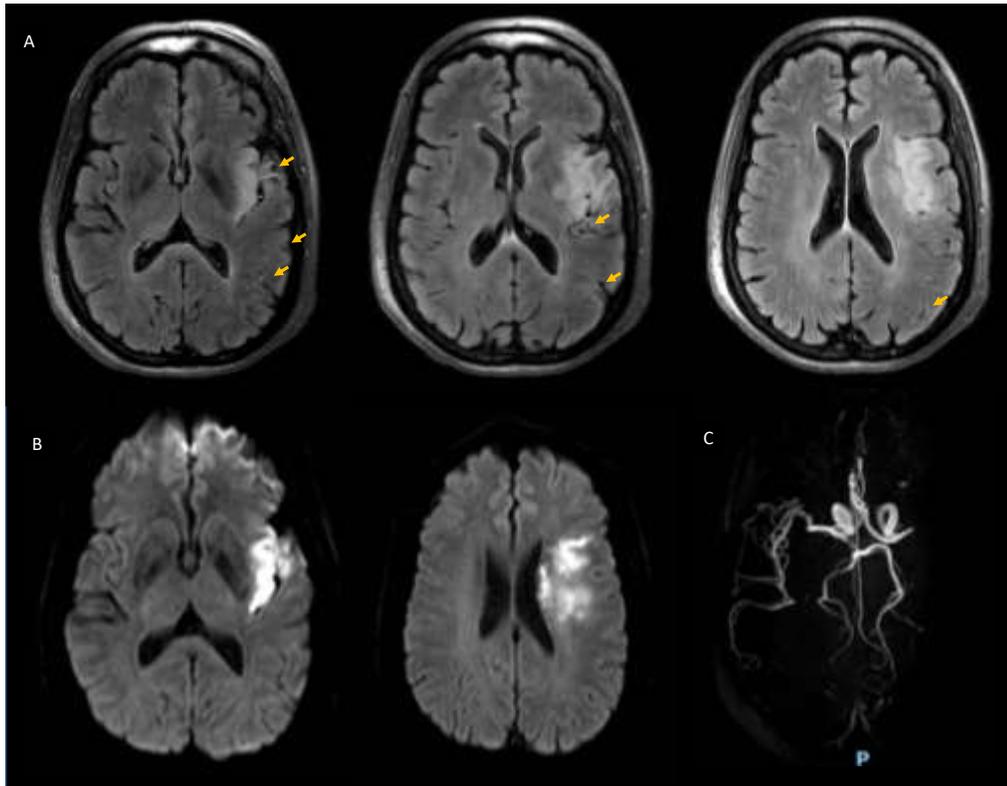
Otros parámetros de laboratorio y escalas clínicas no tuvieron relación significativa, pero la mayoría de pacientes tenían niveles bajos de HDL < 50 mg/dl; y entre otros factores los pacientes con diabetes (53.3%) tuvieron mayor predisposición a presentar colateralidad ($p=0.03$), sin embargo, consideramos este último factor como un sesgo poblacional debido al pequeño número de muestra, ya que la mayoría de los pacientes tenían dicho antecedente patológico.

El mayor número de pacientes sin colateralidad fumaban más (7.9 ± 4.41 paquetes/año) y permanecieron más días hospitalizados (8.97 ± 1.18 días) a comparación de los que si tenían colateralidad (6.80 ± 0.99 días), pero no fue estadísticamente significativo.

Encontramos que todos los pacientes con HV y mismatch FVH-DWI, tuvieron áreas menores de infarto cerebral (Imagen 9), también buenas colaterales por Angio-TAC (Imagen 10).

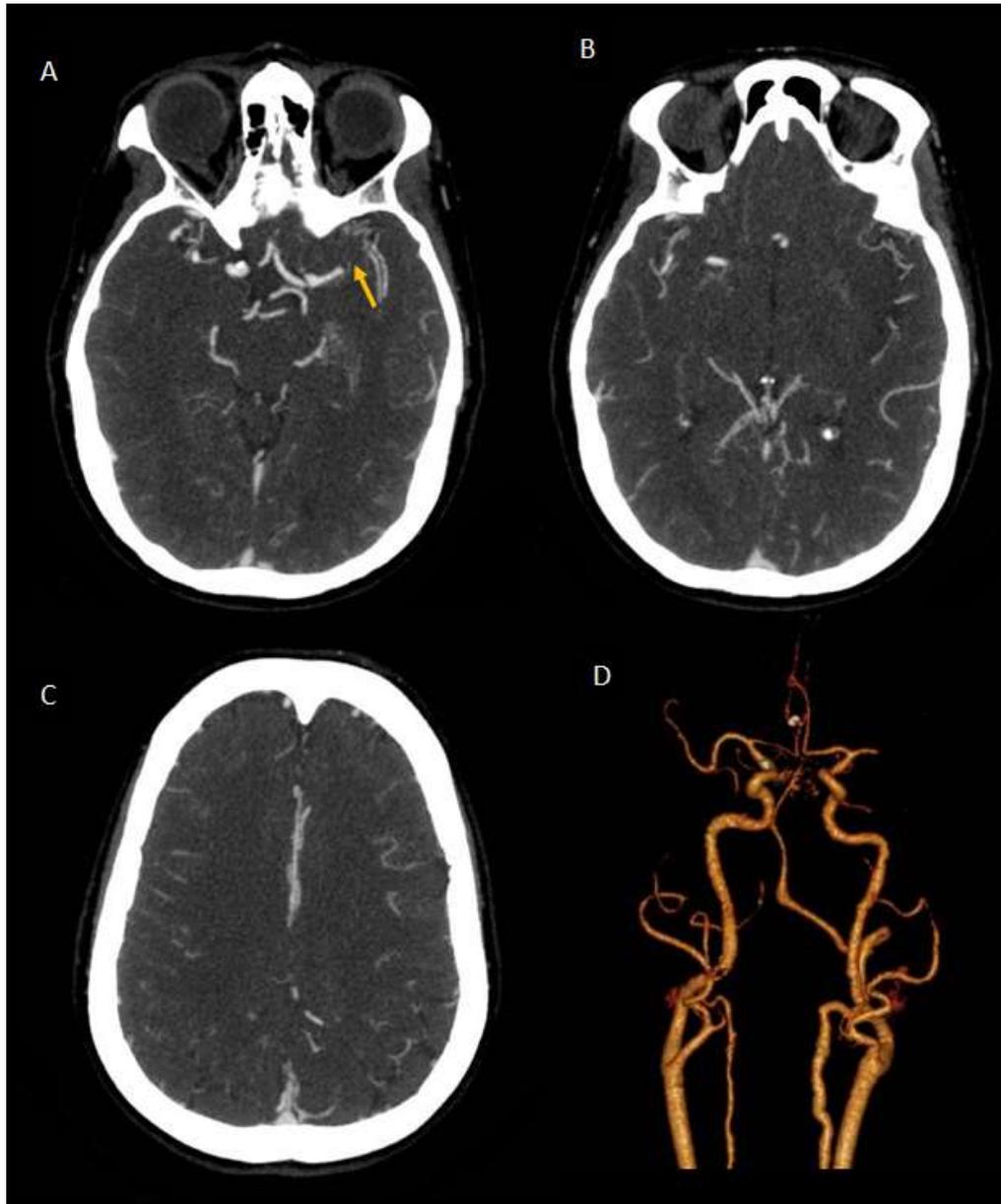
De los 20 pacientes que se obtuvieron los estudios de Angio-TAC (Grupo 2) el mayor grado de colateralidad determinado fue buena con 12 pacientes (22.2%).

Imagen 9.



Femenino de 60 años, con oclusión de ACM izquierda, con mismatch FVH-DWI en RM tomada 6 días después del infarto, NIHSS 21, Rankin 4 al ingreso. Trombólisis con 2,5 horas de evolución, egresada con mismo Rankin y NIHSS 20. (A) HV en FLAIR (flechas), (B) áreas pequeñas de lesión en DWI, (C) angiografía que muestra aún oclusión en M1 izquierda.

Imagen 10.



Angiotomografía de misma paciente de imagen 9, realizada 2 días después del infarto en la que se evidencian buenas colaterales (A, B, C) y reconstrucción (D) con el sitio de oclusión en MI izquierda. Lo que demuestra que podía haber sido una buena candidata a terapia de reperfusión.

18. RECOMENDACIONES

Se requieren más estudios y a mayor escala para determinar factores que ayuden a mantener un buen estado colateral, ya que nuestra muestra fue pequeña.

Es necesario después de esta revisión procurar realizar estudios de neuroimagen que evalúen la colateralidad vascular antes de las 24 horas, ya que aquellos pacientes que presentan oclusión de grandes vasos y tienen adecuada colateralidad vascular se benefician de terapia de reperfusión hasta las 24 horas. O en el mejor de los casos implementar los equipos del hospital, para aplicar los protocolos DAWN y DEFFUSE 3 en conjunto con los servicios de radiología y terapia endovascular neurológica.

Se requieren estrategias para que la Ecocardiografía transtorácica sea realizada con más prontitud durante la hospitalización de los pacientes con infarto cerebral, de modo que se pueda ajustar su tratamiento en caso de etiología cardioembólica.

Mantener disponibles todos los estudios complementarios realizados a los pacientes y almacenados digitalmente, aparte de que se requieren para el adecuado seguimiento en la consulta externa, también son instrumento importante en estudios de investigación.

Continuar con promoción de la salud para que la población general adopte medidas para una mejor calidad de vida y evitar los factores de riesgo para evento cerebrovascular.

19. BIBLIOGRAFÍA

1. World Stroke Organization. *Purpose : Data Sources :* (2016).
2. Venkatasubba Rao, C. P. & Suarez, J. I. Management of Stroke in the Neurocritical Care Unit. *Contin. Lifelong Learn. Neurol.* **24**, 1658–1682 (2018).
3. Chiquete, E. *et al.* Mortalidad por enfermedad vascular cerebral en México, 2000-2008: Una exhortación a la acción. *Rev. Mex. Neurocienc.* **12**, 235–241 (2011).
4. Academia, D. & Neurología, M. De. Epidemiología de la enfermedad vascular cerebral en México: Ausencia de registro de las secuelas cognitivas. *Rev. Mex. Neurocienc.* **17**, 1–110 (2016).
5. Cantú-Brito, C. *et al.* Factores de riesgo, causas y pronóstico de los tipos de enfermedad vascular cerebral en México: Estudio RENAMEVASC. *Rev. Mex. Neurocienc.* **12**, 224–234 (2011).
6. Boehme, A. K., Esenwa, C. & Elkind, M. S. V. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ. Res.* **120**, 472–495 (2017).
7. Powers, W. J. *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. *Stroke* **49**, (2018).
8. Leiva-Salinas, C., Jiang, B. & Wintermark, M. Computed Tomography, Computed Tomography Angiography, and Perfusion Computed Tomography Evaluation of Acute Ischemic Stroke. *Neuroimaging Clin. N. Am.* **28**, 565–572 (2018).
9. Demchuk, A. M. *et al.* Importance of Early Ischemic Computed Tomography Changes Using ASPECTS in NINDS rtPA Stroke Study. (2005). doi:10.1161/01.STR.0000181116.15426.58
10. Ma, H. *et al.* Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging up to 9 Hours after Onset of Stroke. *N. Engl. J. Med.* **380**, 1795–1803 (2019).
11. Nogueira, R. G. *et al.* Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N. Engl. J. Med.* **378**, 11–21

- (2018).
12. Leslie-Mazwi, T. M. *et al.* DEFUSE 3 Non-DAWN patients: A closer look at late window thrombectomy selection. *Stroke* **50**, 618–625 (2019).
 13. Shuaib, A., Butcher, K., Mohammad, A. A., Saqqur, M. & Liebeskind, D. S. Collateral blood vessels in acute ischaemic stroke: A potential therapeutic target. *Lancet Neurol.* **10**, 909–921 (2011).
 14. Seyman, E. *et al.* The collateral circulation determines cortical infarct volume in anterior circulation ischemic stroke. *BMC Neurol.* **16**, 1–9 (2016).
 15. Raymond, S. B. & Schaefer, P. W. Imaging Brain Collaterals. *Top. Magn. Reson. Imaging* **26**, 67–75 (2017).
 16. Lu, S. shan *et al.* Comparison of CT angiography collaterals for predicting target perfusion profile and clinical outcome in patients with acute ischemic stroke. *Eur. Radiol.* (2019). doi:10.1007/s00330-019-06027-9
 17. Lee KY, Latour LL, Luby M, et al. Distal hyperintense vessels on FLAIR: An MRI marker for collateral circulation in acute stroke? *Yearb. Diagnostic Radiol.* **2010**, 336–337 (2010).
 18. Sanossian, N. *et al.* Angiography reveals that fluid-attenuated inversion recovery vascular hyperintensities are due to slow flow, not thrombus. *Am. J. Neuroradiol.* **30**, 564–568 (2009).
 19. Legrand, L. *et al.* Fluid-Attenuated Inversion Recovery Vascular Hyperintensities-Diffusion-Weighted Imaging Mismatch Identifies Acute Stroke Patients Most Likely to Benefit from Recanalization. *Stroke* **47**, 424–427 (2016).
 20. Legrand, L. *et al.* Benefit from revascularization after thrombectomy according to FLAIR vascular hyperintensities–DWI mismatch. *Eur. Radiol.* **29**, 5567–5576 (2019).
 21. Song, L. *et al.* Application of FLAIR vascular hyperintensity-DWI mismatch in ischemic stroke depending on semi-quantitative dwi-alberta stroke program early CT score. *Front. Neurol.* **10**, (2019).
 22. Menon, B. K. *et al.* Leptomeningeal collaterals are associated with

- modifiable metabolic risk factors. *Ann. Neurol.* **74**, 241–248 (2013).
23. Amin-Hanjani, S., Du, X., Pandey, D. K., Thulborn, K. R. & Charbel, F. T. Effect of age and vascular anatomy on blood flow in major cerebral vessels. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **35**, 312–318 (2015).
 24. B. Ovbiagele, MD J.L. Saver, MD S. Starkman, MD D. Kim, MD L.K. Ali, MD R. Jahan, MD G.R. Duckwiler, MD F. Vinñuela, MD S. Pineda, BS D.S. Liebeskind, M. Statin enhancement of collateralization in acute stroke. *Neurology* **68**, 2129–2131 (2007).
 25. Charriaut-Marlangue, C. *et al.* Sildenafil mediates blood-flow redistribution and neuroprotection after neonatal hypoxia-ischemia. *Stroke* **45**, 850–856 (2014).
 26. C. Caramelo, J. *et al.* Respuesta a la hipoxia. Un mecanismo basado en el control de la expresión genica. *Med. (Buenos Aires)* **66**, 155–164 (2006).
 27. Calderón Vélez, J. C. El factor inducible por la hipoxia y la actividad física. *Iatreia* **20**, 160–166 (2007).
 28. J. Basain Valdés, *et al.* Factor inducible por hipoxia como mecanismo molecular regulador de la homeostasis del oxígeno y su respuesta ante la hipoxia a nivel celular en la obesidad. *Panor. Cuba y Salud* **9**, 42–47 (2017).
 29. Marti, H. J. H. *et al.* Hypoxia-induced vascular endothelial growth factor expression precedes neovascularization after cerebral ischemia. *Am. J. Pathol.* **156**, 965–976 (2000).
 30. Cohen, Michael; Downey, J. Precondicionamiento isquemico: de los mecanismos basicos a las aplicaciones clinicas. *Rev. Argent. Cardiol.* **68**, 285–299 (2000).

20. APÉNDICE

Apéndice 1. Definición de intensidad de actividad física según la OMS.

1. **Actividad física moderada** (aproximadamente 3 – 6 MET)

Requiere un esfuerzo moderado, que acelera de forma perceptible el ritmo cardíaco.

Ejemplos de ejercicio moderado son los siguientes: caminar a paso rápido, bailar, jardinería, tareas domésticas, caza y recolección tradicionales, participación activa en juegos y deportes con niños y paseos con animales domésticos, trabajos de construcción generales (p. ej., hacer tejados, pintar, etc.), desplazamiento de cargas moderadas (< 20 kg).

2. **Actividad física intensa** (aproximadamente > 6 MET)

Requiere una gran cantidad de esfuerzo y provoca una respiración rápida y un aumento sustancial de la frecuencia cardíaca.

Se consideran ejercicios vigorosos: footing (correr sin prisa), ascender a paso rápido o trepar por una ladera, desplazamientos rápidos en bicicleta, aeróbicos, natación rápida, deportes y juegos competitivos (p. ej., juegos tradicionales, fútbol, voleibol, hockey, baloncesto), trabajo intenso con pala o excavación de zanjas, desplazamiento de cargas pesadas (> 20 kg).

*A menudo se utilizan los equivalentes metabólicos (MET) para expresar la intensidad de las actividades físicas. Los MET son la razón entre el metabolismo de una persona durante la realización de un trabajo y su metabolismo basal. Un MET se define como el costo energético de estar sentado tranquilamente y es equivalente a un consumo de 1 kcal/kg/h. Se calcula que, en comparación con esta situación, el consumo calórico es unas 3 a 6 veces mayor (3-6 MET) cuando se realiza una actividad de intensidad moderada, y más de 6 veces mayor (> 6 MET) cuando se realiza una actividad vigorosa.

Apéndice 2. Clasificación del IMC.

| Clasificación del IMC | |
|-------------------------------|--------------------|
| Insuficiencia ponderal | <18.5 |
| Intervalo normal | 18.5 – 24.9 |
| Sobrepeso | ≥25.0 |
| Preobesidad | 25.0 – 29.9 |
| Obesidad | ≥30.0 |
| Obesidad de clase I | 30.0 – 34.9 |
| Obesidad de clase II | 35.0 – 39.9 |
| Obesidad de clase III | ≥40.0 |

©OMS