

VNIVERSITAT Đ VALÈNCIA

FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTÓLOGIA

Programa Doctorado 040G. Cirugía en Otoneurooftalmología



Tesis Doctoral

**MICROSANGRADOS SILENTES EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR SINTOMÁTICA.
MARCADORES DE RIESGO, RELACIÓN CON ESTADO
COGNITIVO Y EVOLUCIÓN TEMPORAL**

Presentada por:
Rosario Gil Gimeno

Dirigida por:
Dr. Alejandro Ponz De Tienda
Dr. José Miguel Láinez Andrés
Dr. Pedro Roldán Badía

2015

ALEJANDRO PONZ DE TIENDA, Doctor en Medicina por la Universidad de Valencia, JOSE MIGUEL LÁINEZ ANDRÉS, Doctor en Medicina por la Universidad de Alicante y PEDRO ROLDÁN BADÍA, Profesor titular del Departamento de Cirugía de la Universitat de València.

CERTIFICAN

Que Doña **ROSARIO GIL GIMENO**, Licenciada en Medicina y Cirugía por la Univesitat de València, ha realizado bajo nuestra dirección la presente Tesis Doctoral titulada **“MICROSANGRADOS SILENTES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR SINTOMÁTICA. MARCADORES DE RIESGO, RELACIÓN CON ESTADO COGNITIVO Y EVOLUCIÓN TEMPORAL”** que, en el momento actual, está finalizada y en disposición de ser defendida públicamente para la obtención del Grado de Doctora.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmamos en Valencia a 22 de septiembre de dos mil quince.

Fdo. Dr. A Ponz

Fdo. Dr. JM Láinez

Fdo. Dr. P Roldán

A Semi, mi compañero de viaje

A Silvia, Sergio y Julia, mis hijos

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	1
1. ENFERMEDAD DE PEQUEÑO VASO Y MS.....	6
2. DEFINICIÓN DE MS	12
3. MS EN PERSONAS SANAS.....	31
4. MS Y HEMORRAGIA INTRACEREBRAL SINTOMÁTICA	33
5. MS E ICTUS ISQUÉMICOS	38
6. MS Y TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO.....	39
7. MS Y DETERIORO COGNITIVO	44
8. EVOLUCIÓN EN EL TIEMPO DE LA CARGA DE MS	49
II. OBJETIVOS	53
III. MATERIAL Y MÉTODOS	57
1. DISEÑO DEL ESTUDIO	59
2. DEFINICIÓN DE VARIABLES ANALIZADAS.....	65
3. ESTUDIO DE RESONANCIA MAGNÉTICA CEREBRAL.....	69
4. VALORACIÓN COGNITIVA	71
5. ESTUDIO ESTADÍSTICO.....	73
6. ASPECTOS ÉTICOS.....	78
IV. RESULTADOS	79
A. VISITA BASAL.....	81
1. ESTUDIO DESCRIPTIVO	81
1.1 VARIABLES DEMOGRÁFICAS.....	82
1.2 FACTORES DE RIESGO VASCULAR, ICTUS Y TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO PREVIOS	82
1.3 SUBTIPO DE ICTUS.....	83
1.4 PRESENCIA DE MICROSANGRADOS	84
1.4.1 Frecuencia de MS	84
1.4.2 Número de MS.....	86
1.4.3 Distribución de MS	87
2. ESTUDIO ANALÍTICO	88

2.1 ANÁLISIS UNIVARIANTE	88
2.2 ANÁLISIS MULTIVARIANTE	90
B. EVOLUCIÓN TEMPORAL: VISITA BASAL- PRIMER	
CONTROL.....	93
1. ESTUDIO DESCRIPTIVO	93
2. ESTUDIO ANALÍTICO	94
2.1 ANÁLISIS DEL NÚMERO DE MS	94
2.2 DIFERENCIAS ENTRE SUBGRUPOS ESTABLECIDOS EN FUNCIÓN DEL INCREMENTO O NO INCREMENTO DEL NÚMERO DE MS	96
2.3 LOCALIZACIÓN DE LOS NUEVOS MS	99
2.4 TEST COGNITIVOS.....	100
2.4.1 MMSE	100
2.4.2 TDR	100
C. EVOLUCIÓN TEMPORAL: VISITA BASAL-CONTROL FINAL	102
1. ESTUDIO DESCRIPTIVO	102
2. ESTUDIO ANALÍTICO	104
2.1 ANÁLISIS DEL NÚMERO DE MS	104
2.2 DIFERENCIAS ENTRE SUBGRUPOS ESTABLECIDOS EN FUNCIÓN DEL INCREMENTO O NO INCREMENTO DEL NÚMERO DE LESIONES	105
2.3 TEST COGNITIVOS CONTROL FINAL.....	107
2.3.1 MMSE	108
2.3.2 TDR	108
2.3.4 Test FAB y T@M	109
2.3.5 TMA.....	109
2.3.6 TMB.....	110
D. EVOLUCIÓN TEMPORAL: PRIMER CONTROL-CONTROL	
FINAL	111
E. NÚMERO DE MS Y ÉXITUS A LO LARGO DE LA EVOLUCIÓN	
.....	112
F. RECURRENCIA DE ICTUS.....	116

G. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA.....	119
V. DISCUSIÓN.....	124
1. PREVALENCIA DE MS	127
2. MS Y FACTORES DE RIESGO VASCULAR.....	133
3. MS Y TATAMIENTO ANTITROMBÓTICO PREVIO	140
4. EVOLUCIÓN TEMPORAL DE LOS MS	142
5. MS Y DETERIORO COGNITIVO	146
6. RECURRENCIA DE ICTUS.....	153
7. SUPERVIVENCIA	157
VII. ANEXOS	169
VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	181

ABREVIATURAS

AAC: angiopatía amiloide cerebral

AGES-RS: Age Gene/Environment Susceptibility – Reykjavik Study

AIT: accidente isquémico transitorio

ASPS: The Austrian Stroke Prevention Study

DE: desviación estándar

DCL: deterioro cognitivo ligero

DL: dislipemia

DM: diabetes mellitus

DV: demencia vascular

EA: enfermedad de Alzheimer

FAB: Frontal Assesment Battery at Bedside

HIC: hemorragia intracerebral

HR: hazard ratio

HTA: hipertensión arterial

ms: milisegundos

MMSE: Mini Mental State Examination

MS: microsangrado

PAD: presión arterial diastólica

PAS: presión arterial sistólica

p ns: p no significativa

r: coeficiente de correlación Rho de Spearman

RM: resonancia magnética

RM T2*: resonancia magnética secuencia eco de gradiente

s: segundos

SWI: susceptibility-weighted Imaging

T: tesla

T@M: Test de Alteración de Memoria

TC: Tomografía computarizada

TDR: Test Del Reloj

TE: tiempo eco

TR: tiempo de repetición

TG: triglicéridos

TMA: Trail-Making A

TMB: Trail-Making B

I. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cerebrovasculares constituyen un grupo heterogéneo de patologías que afectan al sistema vascular encefálico y producen importantes consecuencias sobre estructuras nerviosas. En las últimas décadas, su impacto en la población vulnerable se ha visto reducido positivamente gracias al conocimiento más completo de sus factores de riesgo y el control de los mismos, fundamental para disminuir su incidencia en la población general. A ello hay que sumar el avance que se ha producido en los últimos años en el tratamiento de los ictus isquémicos, existiendo la posibilidad de instaurar tratamientos activos recanalizadores que hacen reversible el proceso patológico, favorecen la restauración de la funcionalidad neurológica y consecuentemente la recuperación clínica.

Frente a este indudable progreso en el ictus isquémico agudo, el foco de interés y la capacidad de manejo terapéutico no han llegado con la misma intensidad a la patología hemorrágica ni a la patología que depende de

Introducción

áreas vasculares que, por su menor tamaño, no es detectable en investigaciones rutinarias.

Sin embargo, sí contamos en la actualidad con técnicas de imagen que nos permiten detectar lesiones en parénquima cerebral, producidas habitualmente de forma subclínica a lo largo de la vida cuya fisiopatología sigue siendo tema de estudio. A este conjunto de lesiones, hiperintensidades de la sustancia blanca, leucoaraiosis, infartos lacunares, etc, las consideramos de modo habitual como la expresión radiológica de una enfermedad de pequeño vaso.

El término “enfermedad de pequeño vaso” identificaría a una consecuencia final detectada morfológicamente. Permanecen en gran medida desconocidos los procesos patológicos que subyacen a la misma, los factores que se relacionan con su incidencia, su repercusión clínica y las posibilidades de reversibilidad y tratamiento.

El gran avance experimentado en los últimos años en algunas técnicas de imagen ha permitido la detección de diversas lesiones subclínicas y aparentemente silentes en parénquima cerebral. De todas ellas, las secuencias de resonancia magnética (RM) con alta susceptibilidad magnética permiten la detección de depósitos de material con efecto paramagnético. Entre ellas, la aparición de secuencias en eco de gradiente (RM T2*) permitió la detección de lesiones parenquimatosas que se mostraban como focos hipointensos y cuyo origen era en gran medida desconocido. Estudios anatomopatológicos ^{1, 2} demostraron posteriormente que estas lesiones correspondían a productos derivados de la descomposición de la sangre, concretamente a depósitos de hemosiderina en el interior de macrófagos y en la vecindad de los pequeños vasos, dañados habitualmente por procesos patológicos que destruyen la arquitectura de su pared.

Introducción

Estas señales constituyen, por tanto, la expresión radiológica de microhemorragias o microsangrados (MS)³ en la vecindad de vasos arteriales de pequeño tamaño dañados.

1. ENFERMEDAD DE PEQUEÑO VASO Y MS

Se define la enfermedad de pequeño vaso como aquella que afecta a las pequeñas arterias, arteriolas, capilares y vénulas cerebrales de pequeño tamaño⁴. Las dos formas etiológicas esporádicas más frecuentes y mejor conocidas son la arteriopatía hipertensiva y la angiopatía amiloide cerebral (AAC).

1. Arteriopatía hipertensiva

La arteriopatía hipertensiva causa engrosamiento y daño de la pared arteriolar y típicamente afecta a pequeñas arterias perforantes de los territorios cerebrales profundos.

Las arterias perforantes pueden verse afectadas de dos formas, por el engrosamiento de la capa media arterial

llegando a la invasión del lumen arterial, y por el crecimiento de placas intimales arteriales cuya progresión finaliza ocluyendo el origen de las arterias penetrantes⁵.

Miller Fisher analizó la patología arterial que causa infartos de pequeño tamaño en territorios profundos. Observó que las arterias penetrantes que irrigaban el territorio donde se ubicaban los infartos lacunares mostraban unas alteraciones patológicas características. Describió que las arteriolas penetrantes a menudo contenían engrosamientos focales y, a través de su pared, se producían pequeñas extravasaciones hemorrágicas. La luz del vaso en ocasiones se veía obliterada por células espumosas subintimales, encontrándose un material fibrinoide en la pared de los vasos. Algunas regiones arteriales eran reemplazadas por tejido conectivo, lo cual hacía que se perdiera la diferenciación de las capas vasculares normales. Fisher llamó a esta desorganización degeneración fibrinoide y lipohialinosis⁶.

Introducción

De los 114 pacientes que estudió Miller Fisher con infartos lacunares, todos excepto 3 eran hipertensos⁷. Fisher atribuyó esta desorganización segmentaria y la lipohialinosis al efecto de la hipertensión arterial (HTA) crónica.

2. La angiopatía amiloide cerebral

La angiopatía amiloide cerebral se encuentra relacionada con la edad y se caracteriza por un progresivo depósito de beta amiloide en la capa media y adventicia de pequeñas arterias, arteriolas y capilares en el córtex cerebral, sobre las leptomeninges y en la unión entre materia gris y sustancia blanca⁸. El lóbulo occipital está preferentemente afectado⁹ y es muy poco común la afectación de ganglios basales, tálamo, tronco de encéfalo y sustancia blanca. En la AAC leve existe una pequeña proporción de vasos corticales y leptomeníngeos afectados por depósito de amiloide, siendo esta proporción cuantitativamente más extensa en las formas más severas.

Las arterias leptomeníngicas de mediano tamaño muestran depósito de amiloide entre la capa media y la adventicia. La pared de los vasos de las pequeñas arterias y arteriolas son a menudo completamente reemplazadas por depósito amiloide, con excepción de la capa endotelial. Mediante microscopia electrónica se ha observado que, en estadio inicial, las fibrillas de amiloide se depositan focalmente en la cara externa de la membrana basal de los vasos ¹⁰, para progresar posteriormente al acúmulo de una gran cantidad de fibras de amiloide con degeneración de las células musculares lisas de la media. La AAC severa se asocia con vasculopatía, obliteración de la íntima, degeneración hialina, dilataciones microaneurismáticas y necrosis fibrinoide ^{11, 12, 13}. La vasculopatía asociada a la AAC es la base patológica de la enfermedad cerebral asociada a AAC. La necrosis fibrinoide se asocia estrechamente con AAC relacionada con hemorragias sintomáticas.

La patogénesis de la enfermedad cerebrovascular asociada a AAC consiste, en primer lugar, en el depósito de

Introducción

amiloide; y en segundo lugar en el daño vascular, incluyendo la ruptura, oclusión y los cambios de permeabilidad vascular¹⁴.

La hemorragia intracerebral (HIC) sintomática, está causada por la ruptura de arterias de pequeño y mediano tamaño. La lipohialinosis inducida por la hipertensión arterial está considerada la causa más frecuente de daño vascular, actuando como “trigger” para que se produzca la hemorragia, aunque los datos exactos vasculares que subyacen al sangrado siguen siendo tema de debate^{1, 15, 16}. El depósito de beta-amiloide en la pared de los vasos es otra causa importante de incremento de fragilidad vascular^{17, 18}.

Ambas vasculopatías aumentan el riesgo de HIC, pero también favorecen el riesgo de daño isquémico parenquimatoso cerebral. Cambios cerebrales como la leucoaraiosis o los infartos lacunares se observan frecuentemente en pacientes que presentan una HIC, lo que

sugiere que su presencia supone un riesgo incrementado de HIC^{19, 20}.

La presencia de MS se ha asociado con diferentes tipos de enfermedad isquémica cerebral de pequeño vaso, como la leucoaraiosis, los infartos lacunares^{6, 7, 8, 21, 22} y la angiopatía amiloide²³, y también con patologías extracerebrales como algunas lesiones retinianas microvasculares²⁴ y con la hipertrofia ventricular izquierda,²⁵ entre otros procesos.

Se han postulado diferentes hipótesis al respecto de la relación entre la localización de los MS y la etiología subyacente⁴. Así, aquellos producidos por una arteriopatía hipertensiva estarían localizados en regiones profundas del cerebro¹, como ganglios basales, tálamo y tronco de encéfalo, mientras que los producidos por una angiopatía amiloide tendrían una ubicación lobar (córtico-subcorticales), siendo esta última distribución no relacionable con factores de riesgo cardiovascular tales

Introducción

como la HTA ^{23, 26}. Sin embargo, otros trabajos, en los que se valoran únicamente los MS de topografía córticosubcortical, encuentran diferencias en la localización topográfica entre vasculopatía hipertensiva y AAC ²⁷, atribuyendo a ésta última un papel importante en la hemorragia cerebral, incluso en pacientes con evidentes factores de riesgo vascular ²⁸.

2. DEFINICIÓN DE MICROSANGRADO

El 12 de abril de 2008 se realizó en Chicago una conferencia con el fin de llegar a un consenso en la definición de MS ²⁶. El concepto de MS se definió como primariamente radiológico y se describió como pequeños vacíos de señal redondos u ovoides en RM. Los avances en las secuencias de RM para la detección de MS, los criterios usados para determinar qué se considera MS y la correlación entre MS y la histopatología subyacente fueron definidos en dicha reunión ²⁶.

2.1 CONCEPTOS BÁSICOS DE RM

El estudio de RM puede ser considerado como una transferencia de energía. El paciente es expuesto a una energía con una frecuencia determinada que absorbe. Poco después es reemitida por el paciente, detectada por un equipo y procesada para poder ser valorada.

En el interior del organismo hay millones de átomos con sus correspondientes núcleos, que están compuestos por protones y electrones que rodean al núcleo. El protón tiene una carga positiva y da vueltas sobre sí mismo, es decir tiene un spin ^{29, 30}. Como la carga positiva se mueve con el protón, cada protón genera una corriente eléctrica que va acompañada de un pequeño campo magnético, es decir, cada protón puede ser visto como un imán. Cuando el paciente es introducido en un imán muy potente, los protones se alinean con ese campo magnético externo y además del spin, tienen un movimiento alrededor del eje mayor del campo magnético externo (movimiento de precesión). De forma

Introducción

gráfica, el movimiento del protón en ese momento es como el de una peonza al lanzarla al suelo, gira sobre sí misma y sobre un eje vertical al suelo. La mayoría de los protones se alinean en la dirección del campo magnético del imán del equipo y aunque algunos se alinean en sentido contrario, el efecto neto es que los protones del paciente crean un campo magnético que tiene la misma dirección que la del imán del equipo (magnetización longitudinal), por lo que no puede medirse directamente. Entonces, el equipo emite una ráfaga de pulsos de radiofrecuencia para cambiar la dirección del campo magnético de los protones (desfase) al transmitirle energía ^{29, 30 31, 32}. La frecuencia de precesión de cada tejido es calculada, para poder enviar los pulsos de radiofrecuencia con esa misma frecuencia (ya que no cualquier pulso logra perturbar el vector de magnetización longitudinal, sino que esto solo se consigue con un pulso de radiofrecuencia con la misma frecuencia de precesión) y con ello transferir energía a los protones (fenómeno de resonancia), de tal forma que la magnetización longitudinal disminuye y aparece una

magnetización transversal. Cuando la ráfaga de pulsos de radiofrecuencia cesa, los fenómenos de magnetización vuelven a la situación inicial. Así, la magnetización longitudinal aumenta de nuevo (relajación longitudinal, que se describe por el tiempo de relajación longitudinal, T1) y la magnetización transversal disminuye y desaparece (relajación transversal, que se describe por el tiempo de relajación transversal, T2). Los tiempos de relajación son propiedades de los tejidos que no se pueden modificar y que van a proporcionar información sobre la composición del tejido examinado.

Los pulsos de radiofrecuencia se diferencian por la cantidad de energía que transfieren a los protones, es decir por el grado de relajación provocado. Así, los pulsos se definen por la capacidad de desviar los protones desde su posición inicial medida en ángulos. Una secuencia de RM consta, generalmente, de varios pulsos de radiofrecuencia que además pueden ser diferentes entre sí³³.

Introducción

La diferencia entre unas secuencias y otras depende del tipo de pulsos de radiofrecuencia utilizados y del tiempo que hay entre ellos. Como pueden usarse varios tipos de pulsos (los más utilizados son 90 ó 180 grados) ³⁴ y los intervalos de tiempo entre pulsos sucesivos (tiempo de repetición (TR)) pueden ser diferentes, el resultado es la posibilidad de generar diferentes tipos de secuencias. La elección de una secuencia de pulsos determina la clase de señal que se obtiene de un tejido ³⁵. Al variar los parámetros técnicos de las secuencias, se puede observar mejor alguno de los dos tiempos de relajación con el fin de modificar el contraste entre los tejidos.

El receptor del equipo de RM capta la relajación longitudinal y transversal de los protones y lo transforma en una imagen interpretable ³³.

2.2 DETECCIÓN DE MS POR LA RM

Los depósitos de hemosiderina que comprenden los MS ¹ son superparamagnéticos, por lo que tienen una

magnetización interna considerable cuando están en el campo magnético de la RM, una propiedad definida como susceptibilidad magnética. La magnetización interna genera una inhomogeneidad local en el campo magnético alrededor del MS, acelerando la caída local de señal en la RM, esto se designa como efecto de susceptibilidad. En las secuencias de RM que son particularmente sensibles a los efectos de susceptibilidad, los MS aparecen como lesiones hipointensas (señales ovoides), debido al robo de señal producido⁶.

Los parámetros de RM con mayor efecto en la detección de MS son el tipo de secuencia (gradiente eco o spin eco), el tiempo eco (TE), la fuerza del campo (medida en unidades Tesla (T), la resolución espacial y el procesamiento posterior de la imagen.

Tipo de secuencia: la mejor secuencia para la detección de MS es el eco de Gradiente (RM T2*). En esta secuencia, el desfase de los protones de agua en el tejido de alrededor de los MS lleva a una disminución de la magnitud

Introducción

de señal, los tiempos correspondientes de relajación transversa se llaman $T2^*$ para la secuencias de gradiente. Así pues en RM $T2^*$, los spins desfasados llevan a una pérdida de señal, y como consecuencia la sensibilidad para detectar MS está aumentada³⁶, dando lugar al “efecto Blooming”.

Tiempo Eco: es el intervalo de tiempo transcurrido entre la aplicación del pulso de radiofrecuencia y la captación de señal de RM o eco. La sensibilidad para detectar MS está determinada por el tiempo eco. Como resultado, un tiempo eco prolongado lleva a un mayor desfase. El área de pérdida de señal aumenta de manera proporcional debido a que los protones en una gran área alrededor de los MS están desfasados, llevando a una mayor pérdida de señal en la RM. Hay desventajas cuando se utiliza la RM con un largo TE:

- La señal total disminuirá a través de la caída $T2^*$ y los cambios resultantes de los MS son fácilmente enmascarados por una disminución en la ratio “señal - ruido” (se incrementa la caída de señal, o sea la hipointensidad).

- De modo específico para la RM T2*, la cantidad de desfase causada por las inhomogeneidades de campo magnético de gran escala (las que se producen en interfase tejido-cráneo o cercano a grandes venas) está aumentada, oscureciendo la detección de MS en estas localizaciones. Habitualmente se utiliza un TE entre 25-50 milisegundos (ms). El TE óptimo depende de la fuerza de campo (medida en T). En general, puede utilizarse un menor TE con campos más fuertes.

Efecto de fuerza de campo: es una propiedad intrínseca de los materiales paramagnéticos. La magnetización interna del material aumenta linealmente con la fuerza de campo aplicada y la amplitud de la distribución del campo resultante alrededor es proporcional a los cambios de la sustancia. Así pues, el número y el grado físico de los spins desfasados están relacionados con la fuerza de campo. Consecuentemente, un campo magnético más fuerte resulta en un aumento en la detección de MS. Además, la ratio "señal - ruido" intrínseca está más aumentada cuanto

Introducción

mayor es la fuerza de campo, lo cual aumenta la sensibilidad de la detección de MS. Sin embargo, la sensibilidad a las inhomogeneidades de campo magnético a gran escala también aumentan con la fuerza de campo, lo que lleva a artefactos de imagen especialmente en la base de cráneo.

En conjunto el aumento de sensibilidad y la ratio “señal – ruido” en los campos fuertes son una ventaja en la detección de MS, lo que se puede demostrar por el aumento en el número de MS en una RM con mayor Tesla ^{37, 38 39}. Además de un aumento de MS también se observa un aumento del tamaño. Estos hallazgos indican que el aumento del desfase lleva a una pérdida de señal más pronunciada, dando lugar a un mayor contraste con el tejido de alrededor.

Resolución espacial: un tamaño de voxel más pequeño minimiza no solo los efectos de volumen parcial (p.ej. la pérdida de sensibilidad causada por el promedio del tejido de alrededor), sino también los efectos de las inhomogeneidades del campo magnético de gran escala. Más

específicamente, el uso de cortes más finos en combinación con mayor potencia de campo lleva a una mayor detección de MS.

Técnicas postprocesamiento: el uso de estas técnicas de imagen puede aumentar más aún el contraste entre el tejido cerebral y los depósitos de hemosiderina. Los efectos T2* pueden incrementarse multiplicando la magnitud (reflejando pérdida de señal) con fase (reflejando un cambio de fase relacionado con la señal de hemosiderina), una técnica referida como susceptibility-weighted Imaging (SWI).⁴⁰ La aplicación de SWI a las imágenes de MS parece prometedora, llevando a un sustancial aumento de índice de contraste para los MS individuales, relativo al T2* convencional ³⁹. El valor añadido de esta técnica sobre campos más potentes o tamaños de voxel más pequeños está todavía por determinar.

La limitada experiencia con algunos parámetros de resonancia magnética entre estudios sugiere que el cambio

Introducción

en los métodos afectan sustancialmente a la prevalencia de MS reportados en distintas series^{26, 41, 42}.

2.3 LESIONES CARACTERÍSTICAS EN RM

En general se designa como MS a una imagen en RM T2* cuando son pequeñas áreas de pérdida de señal, excluyendo los hematomas, hemorragias secundarias y lesiones que causan una pérdida de señal y no son hemorrágicas (imagen 1-4).

Uno de los aspectos más debatidos ha sido cuál debe ser el tamaño de la lesión para que sea considerado un MS; esta ha variado en los diferentes estudios entre 5 y 10 mm e incluso se han considerado, en algún estudio, como MS lesiones de hasta 2 mm⁴³. Resulta complicado determinar unos límites exactos para definir un MS. El que haya habido tanta variabilidad viene determinado en buena parte por las limitaciones tecnológicas, ya que parámetros como la intensidad de campo o la secuencia pueden hacer variar considerablemente la imagen. Es difícil mantener los mismos

pulsos de secuencia en diferentes sistemas de RM, lo que dificulta la comparación de tamaño entre diferentes estudios.

En un intento de estandarizar la detección y topografía de MS en distintos estudios, en 2009 se propusieron dos escalas visuales, la escala MARS⁴⁴ y la escala BOMBS⁴⁵.

Ambas realizan una distinción más o menos pormenorizada entre los territorios encefálicos profundos irrigados por arteriolas penetrantes y territorios córtico-subcorticales nutridos por arteriolas córtico-piales. Esta topografía coincide con un sustrato patológico atribuible a una microangiopatía hipertensiva o amiloidótica. Parece razonable que esta diferenciación topográfica se mantenga.

2.4 SEÑALES QUE PRESENTAN UN COMPORTAMIENTO SIMILAR A LOS MS EN LA RM

Existen una serie de alteraciones que se pueden comportar como MS en la RM y que deben diferenciarse de los mismos:

- Depósitos de calcio o de hierro: pueden aparecer como pequeños focos de pérdida de señal en RM T2* (imagen 5 y 6). Las secuencias RM-T2* no solo son sensibles a la detección de productos de degradación de la sangre como desoxihemoglobina, metahemoglobina, hemosiderina y ferritina, sino también otras sustancias con efecto paramagnético como calcio, hierro y manganeso. Estas alteraciones se encuentran habitualmente de forma bilateral localizadas en ganglios basales, aunque también pueden ser vistos en plexos coroideos, glándula pineal y en localización lobar. La tomografía computarizada (TC) puede ayudar en su identificación.

- Vasos subaracnoideos: en ocasiones es difícil distinguirlos de MS, cuando la hipointensidad está adyacente a un vaso pequeño. Si tiene una continuidad lineal, podemos identificarlo en sucesivos cortes y está localizado en espacio subaracnoideo, deberíamos pensar que estamos ante un sección transversal de un vaso (imagen 7).

- Artefacto por volumen parcial³⁶: ocurre adyacente al hueso temporal petroso, senos paranasales, huesos frontales, orbitarios y occipitales, y podría simular MS (imagen 8).

- Angiomas cavernosos: pueden ser una causa de microsangrados secundarios. Son malformaciones compuestas por un racimo de vasos endoteliales delgados que supone la pérdida de componentes sanguíneos a través de la barrera hematoencefálica, sin intervención del tejido nervioso. Lo más característico es un borde hipointenso de hemosiderina dentro del cual hay un “core” con distintas intensidades de señal debido a hemorragias en distinto

Introducción

estadio evolutivo dando una apariencia típica de “palomitas de maíz”⁴⁶, pudiéndose ver también en las secuencias T1 y T2 un estancamiento de sangre en el lumen sinusoidal, una extravasación de sangre, así como varios estadios de degradación de la sangre. Esta imagen típica descrita se observa en el tipo II de la cavernomatosis familiar. Otros tipos de angioma cavernoso son el tipo I o hemorragia subaguda y el tipo III o hemorragia crónica. El que mayor confusión podría producir sería el tipo IV familiar que se muestra como una hipointensidad puntiforme⁴⁷, difícil de distinguir de un MS, especialmente si es único, no se acompañan de otros tipos de angiomas cavernosos y desconocemos historia familiar o la presencia de alguna mutación genética relevante.

- Metástasis hemorrágicas: suelen ser de mayor tamaño. La anamnesis y patologías concomitantes nos pueden ayudar en la diferenciación de estas lesiones, así como otras características de imagen como el edema perilesional. Son de gran ayuda características típicas en

otras secuencias como la hiperintensidad de señal en T1 en el caso de hemorragia aguda o por existencia de depósitos de melanina en las metástasis de melanoma⁴⁸. Sin embargo, lesiones pequeñas y sin edema alrededor pueden ser indistinguibles de los MS primarios.

- Daño axonal difuso o lesiones hemorrágicas tras un traumatismo (imagen 9 y 10): es otra causa de MS secundarios, siendo de ayuda para su diferenciación la historia clínica y las lesiones concomitantes en la RM.

- Transformación hemorrágica de un infarto: es frecuente encontrar un infarto hemorrágico petequiral (imagen 11 y 12). La historia clínica y la valoración de las diferentes secuencias de RM nos ayudarán a su correcta identificación.

Introducción

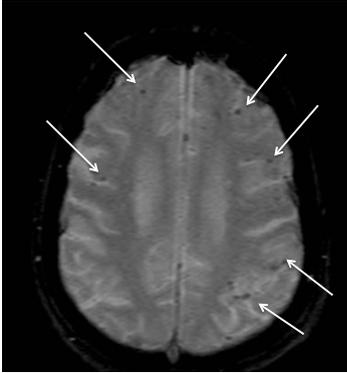


Imagen 1: RM-T2* corte axial. MS subcorticales

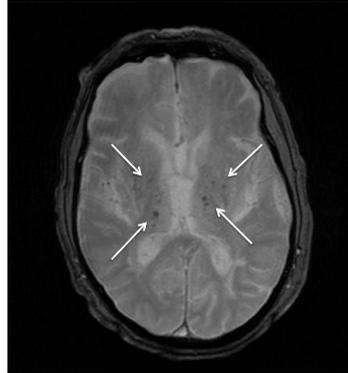


Imagen 2: RM-T2* corte axial. MS en tálamo y ganglios basales

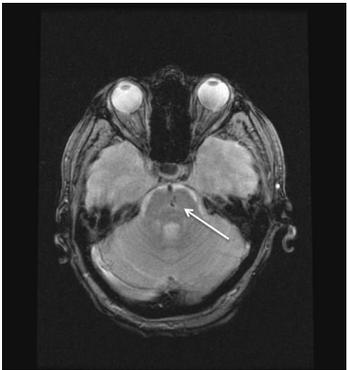


Imagen 3: RM-T2* corte axial. MS protuberancia

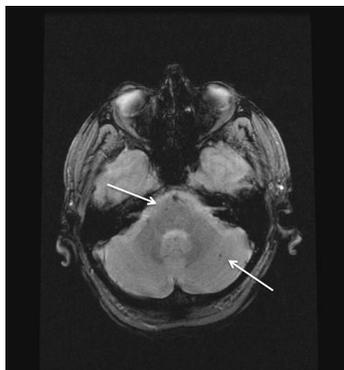


Imagen 4: RM-T2* corte axial. MS protuberancia y cerebelo

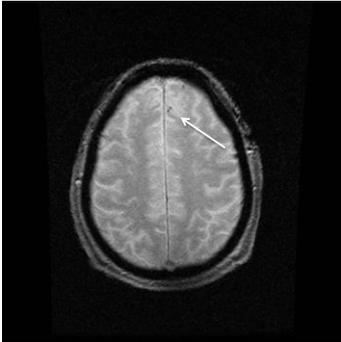


Imagen 9: RM-T2* corte axial.
Hemorragia petequiral tras TCE

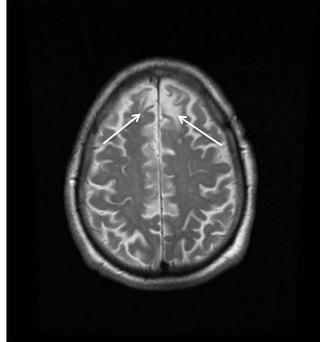


Imagen 10: RM-T2 corte axial.
Hiperintensidad frontal bilateral tras
TCE

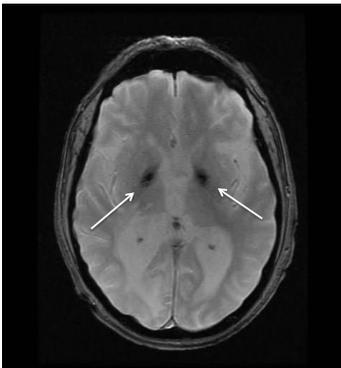


Imagen 5: RM-T2* corte axial.
Calcificación de ganglios basales

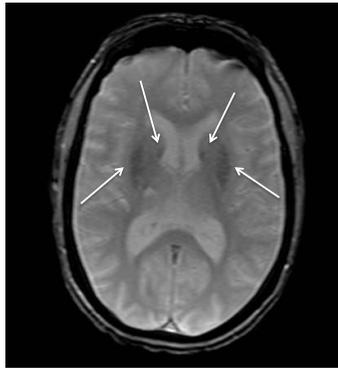


Imagen 6: RM-T2* corte axial.
Calcificación de ganglios basales

Introducción

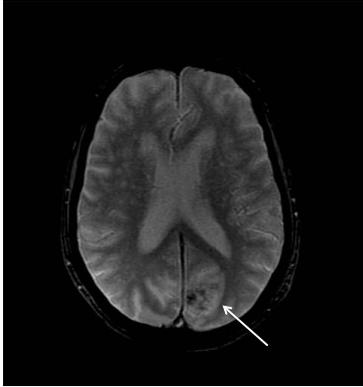


Imagen 11: RM-T2* corte axial.
Infarto hemorrágico occipital
izquierdo

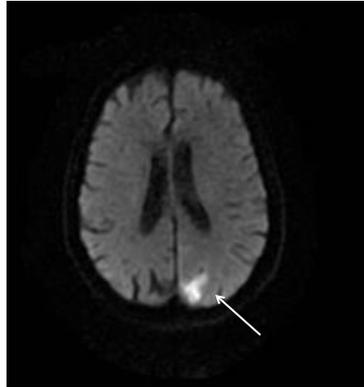


Imagen 12: RM-DWL corte axial.
Infarto agudo occipital izquierdo

3. MS EN PERSONAS SANAS

Diferentes estudios poblacionales han demostrado la presencia de MS en individuos no enfermos. Éstos están presentes especialmente en grupos de población de edad avanzada ^{49, 50, 41}, pero están también presentes en personas sanas más jóvenes ⁵¹, observándose de hecho un incremento de la prevalencia con la edad ⁵².

En estudios de seguimiento se ha observado que hay mayor incidencia de aparición de nuevas lesiones en individuos sanos que ya presentaban previamente MS ⁵³.

En estudios anatomopatológicos se han encontrado depósitos de hemosiderina en el interior de macrófagos y de pericitos ⁵⁴ en individuos ancianos sin antecedentes de patología cerebrovascular o de HTA y con ausencia de depósito de amiloide en la proximidad del MS ³. Se ha postulado que estos se producirían como consecuencia de una pérdida de función de la barrera hematoencefálica asociada a la edad ³.

Introducción

Los principales estudios poblacionales realizados son los siguientes:

- The Austrian Stroke Prevention Study (ASPS)⁴⁹: individuos sin patología neurológica ni psiquiátrica. 280 individuos, con edad media de 60 años. Se encontraron MS en un 6,4% (n:18).

-The Framingham Study ⁴¹: 472 individuos, con edad media 64,4 años. Se encontraron MS en 4,7% (n:22).

- The AGES-Reykjavik Study ⁴²: 1962 individuos, con edad media de 76 años. La prevalencia de MS era 11,1% (n:218). El 8,7% de pacientes tenía antecedentes de ictus o accidente isquémico transitorio (AIT).

- The Rotterdam Scan Study ⁵²: 1062 individuos. Edad media de 69,6 años. La prevalencia de MS fue del 23,5 % (n:250).

Los conocimientos más sólidos sobre MS en individuos sanos derivan de estos estudios poblacionales. Todos ellos demuestran la presencia de MS en personas sin patología vascular cerebral (únicamente el AGES-Reykjavik study incluye 169 pacientes con historia de ictus o AIT). Se han publicado otras series ^{50, 55, 50, 56, 57} en otros grupos de pacientes sin ictus, confirmando todas ellas la presencia de MS con prevalencias estimadas entre 3,1% - 16,1 % y con diferentes factores de riesgo vascular asociados.

4. MS Y HEMORRAGIA INTRACEREBRAL SINTOMÁTICA

La HIC sintomática constituye un evento dramático, devastador y, por el momento, irreversible al no contar con tratamiento específico. Conocemos que la enfermedad de los pequeños vasos constituye la base fisiopatológica más frecuente para la misma. Existe un gran interés en determinar los factores que incrementan el riesgo de

Introducción

sufrirla, para detectar la población más vulnerable y actuar sobre ella de modo profiláctico.

La prevalencia de MS en las series de pacientes con HIC es variable, pero consistentemente elevada, situándose entre el 54% y el 80%, según diferentes series publicadas^{58,59}. Las patologías cerebrovasculares que parecen dar lugar a la aparición de MS, tales como la microangiopatía hipertensiva y la amiloidótica, han sido consideradas también responsables de las HIC. Diversos estudios confirman que existe una asociación entre presencia de MS y recurrencia hemorrágica, incrementándose la probabilidad de recidiva hemorrágica al incrementarse el número de MS en estudios de seguimiento⁶⁰.

En pacientes con HIC sintomática en los que se ha estudiado la presencia de MS diferenciada por grupos de edad, también se ha observado que son los más mayores los que presentan un número más elevado de MS. Esto se ve también confirmado si consideramos únicamente HIC en

territorio profundo. Este hecho es la base para postular que los factores de riesgo para la HIC pueden ser diferentes entre los distintos segmentos de edad ⁶¹.

A la luz de estos resultados cabe plantearse que la presencia de MS debería considerarse un factor de riesgo para la hemorragia cerebral incidente y sobre todo para la recurrencia, como se ha demostrado en estudios de seguimiento tras HIC, observando que el incremento del número de MS en el tiempo constituye un factor de riesgo para la recurrencia de la hemorragia intracerebral ⁶⁰.

Existe un debate acerca de si los MS y los sangrados macroscópicos sintomáticos serían un continuo de una misma entidad o representarían patologías diferentes ⁶². En realidad se desconoce la causa exacta que produce el sangrado clínico. En los primeros estudios patológicos del siglo XIX, se postuló que en la base etiológica se encontraba la ruptura de microaneurismas miliares ⁶³. Aunque posteriormente fue negado por otros autores ⁶⁴, éstos

Introducción

explicarían la aparición de la HIC por la ruptura de un vaso de pequeño calibre dañado gravemente en su pared, dudando de la existencia de verdaderas dilataciones aneurismáticas. Así, los supuestos microaneurismas no serían tales, sino que en realidad constituirían pequeñas extravasaciones de hematíes concentradas en anillos de fibrina polimerizada, limitando la extensión de la hemorragia ⁶⁵ en torno a una arteriola rota y previamente dañada, conociéndose estos acúmulos como “bleeding globes”. Se postuló la idea de que un cizallamiento de las arteriolas circundantes, por un efecto mecánico o de onda expansiva en los territorios vecinos, era el origen del sangrado. No parece probable, sin embargo, que sólo la ruptura de una arteriola sea responsable del volumen que habitualmente adquieren los hematomas intracerebrales clínicos, por lo que la causa exacta sigue siendo discutida ⁶⁶.

En un estudio necrópsico de pacientes con AAC se concluye que aquellos con un número de MS mayor presentaban un espesor de amiloide en la pared de los vasos

significativamente mayor que aquellos con menor número de MS⁵⁴.

Estudios más recientes han utilizado el radioligando Pittsburgh Compound B (PiB) para valorar la carga de amiloide en las localizaciones de los MS. Se ha descrito que la retención de PiB es mayor en las localizaciones donde se encuentran los MS y que disminuye al alejarse de las mismas⁶⁷.

También se ha planteado que la recurrencia de la HIC se produzca más en aquellos que presenten un mayor número de MS⁵³ y se cuestiona si la distribución de los MS tiene alguna relación con la localización del la HIC posterior⁶⁸. En esta línea, se han publicado algunos estudios que muestran una tendencia no significativa a presentar más MS en territorio profundo en pacientes con hemorragias localizadas en ganglios basales o tálamo, mientras que los MS son mayoritariamente subcorticales en aquellos que presentan hematomas lobares. Otra serie de pacientes sin

Introducción

HIC mostró una predilección a presentar HIC en las localizaciones previas de los MS⁶⁹.

5. MS E ICTUS ISQUÉMICOS

La prevalencia de MS entre sujetos con enfermedad cerebrovascular isquémica varía ampliamente desde el 23% al 71%^{22,70}, lo cual puede reflejar la heterogeneidad del ictus isquémico en los diferentes estudios. La mayoría de estudios encuentran una fuerte asociación entre infarto cerebral, clínico o subclínico, y presencia de MS. El estudio austriaco poblacional⁴⁹ encuentra que el 56% de los pacientes portadores de MS presentaban también infartos lacunares crónicos en sus estudios de RM, frente al 5% de los pacientes que no presentaban MS. Sin embargo, esta asociación no se mantiene en otras series estudiadas, cuando se analizan pacientes que han sufrido infartos no lacunares⁷¹.

En los distintos estudios, la clasificación de los subtipos de ictus isquémicos difiere de unos a otros, lo que

dificulta todavía más las comparaciones. Sin embargo, sí parece sustentarse que la presencia de MS está preferiblemente relacionada con los infartos lacunares y subcorticales, como expresión probablemente de una enfermedad de pequeño vaso subyacente a ambos⁷².

6. MS Y TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO

Los cambios en neuroimagen indicativos de una microangiopatía hipertensiva, como los infartos lacunares o los infartos subcorticales, así como la presencia de hiperintensidades en la sustancia blanca, de potencial origen isquémico crónico, son alteraciones patológicas relacionadas con el proceso arterioesclerótico y con frecuencia asocian ictus isquémicos sintomáticos que precisan para su prevención secundaria el uso de tratamientos antitrombóticos. No resulta raro por tanto que los pacientes expuestos a estos tratamientos sean portadores de enfermedad de pequeño vaso como resultado

Introducción

de factores de riesgo compartidos que llevan a la isquemia sintomática y a la microangiopatía.

La relación entre tratamiento antitrombótico y riesgo hemorrágico cerebral ha despertado interés desde hace décadas. La posibilidad de que el tratamiento con antitrombóticos favorezca la HIC es un tema de debate permanente. Por una parte, prevalece la idea de que el mayor factor de riesgo para presentar una HIC es la HTA y que los fármacos antiplaquetarios no contribuirían tanto al sangrado⁷³. Por otra parte, sin embargo, en un metaanálisis donde se incluyeron 16 ensayos con 55.462 participantes, se concluyó que la aspirina incrementa el riesgo de HIC.

Del mismo modo, la anticoagulación se asocia con un substancial riesgo de HIC, estimando que del 9% al 14% de las HIC son atribuibles al tratamiento antitrombótico en este contexto⁷⁴. Se sugiere una predisposición para la HIC en pacientes con patología vascular cerebral, especialmente entre anticoagulados, incluso presentando rangos de

anticoagulación adecuados ⁷⁵. El riesgo de HIC asociada a anticoagulación es mayor en los pacientes con enfermedad cerebrovascular comparada con otros grupos ²¹, como por ejemplo en pacientes anticoagulados por enfermedad cardíaca ^{76, 77}. También conocemos que los pacientes anticoagulados tras un ictus isquémico, que presentan indicadores de enfermedad de pequeño vaso en exploraciones de neuroimagen, tienen un mayor riesgo para presentar una HIC ^{78, 79}.

Si pensamos que los MS son la expresión de una microangiopatía hemorrágica, es razonable cuestionarse si podría existir una relación entre el uso de estos fármacos y la presencia de MS. En este sentido resultan especialmente interesantes los resultados del estudio de Rotterdam ⁵², que encuentra una relación positiva entre la presencia de MS y la toma de fármacos antitrombóticos (OR 1.71) en una población de pacientes sin enfermedad cerebrovascular y que se mantiene tras analizar considerando otros factores de riesgo vascular. En la misma dirección están los

Introducción

resultados del estudio de Lovelock ⁸⁰, en una población de pacientes con HIC, ictus isquémico y AIT, encontrando también una relación positiva entre MS y el consumo de tratamiento antitrombótico.

Sin embargo, esta asociación no ha sido claramente explicada. Una posibilidad es que esta relación sea causal y que de alguna manera el tratamiento antitrombótico tenga capacidad para provocar o incrementar la presencia de MS. Otra interpretación se basa en la ausencia de una relación causal y que estos fármacos incrementan el riesgo de sufrir un evento hemorrágico cerebral sintomático en pacientes portadores de MS espontáneos. En distintas series, se ha observado una prevalencia más elevada de estos MS en la población con patología vascular cerebral que en la población sana y estos se han relacionado con la presencia de hemorragias e isquemias cerebrales. Por todo ello, se ha planteado que la retirada de la antiagregación disminuiría el riesgo de aparición de hemorragias, pero podría

incrementar el riesgo de sufrir eventos isquémicos cerebrales⁷⁹.

De aquí, el planteamiento de si resulta adecuado el tratamiento antitrombótico en pacientes con MS o si éste debería estar contraindicado por incrementar el riesgo hemorrágico, con el dilema decisorio de prevenir un ictus isquémico frente a favorecer un evento hemorrágico sintomático.

En este contexto, la carga lesional parece ser un factor importante. El mayor riesgo de sangrado tras un ictus isquémico⁸¹ parece estar presente en aquellos pacientes que presentan más MS, pero es en éstos también donde se presentan tasas más elevadas de recurrencia de ictus isquémico, de muerte de causa cardiovascular y también de recurrencia de HIC. No obstante, no existe actualmente evidencia suficiente de que la retirada de la antiagregación sea beneficiosa en estos pacientes.

Introducción

Por tanto, no está determinado en la actualidad el balance riesgo hemorrágico frente a beneficio de prevención isquémica de los antitrombóticos en pacientes portadores de MS y evento cerebrovascular isquémico.

7. MS Y DETERIORO COGNITIVO

El deterioro cognitivo supone un problema de salud creciente debido al envejecimiento de la población. Tanto en la forma puramente degenerativa, como en la conocida como demencia vascular (DV), subyacen en mayor o menor medida alteraciones de los pequeños vasos. Estas alteraciones provocarían cambios parenquimatosos cerebrales, que a menudo no se expresan con sintomatología aguda, pero que están en la base de un deterioro cognitivo progresivo.

Los MS, como expresión de una microangiopatía, podrían relacionarse con el deterioro cognitivo, sin embargo los datos a este respecto son escasos y no coincidentes. La

asociación entre MS y deterioro cognitivo se ha descrito en estudios poblacionales, en grupos de pacientes con enfermedad vascular cerebral, en pacientes con deterioro cognitivo ligero (DCL), en la enfermedad de Alzheimer (EA) y en la DV.

En los estudios poblacionales se ha observado que los individuos con MS tendrían unos peores resultados en los test cognitivos, pero fundamentalmente aquellos que presentan múltiples MS⁸² o cuando estos se asocian a daño severo de sustancia blanca⁵⁶, mostrando fundamentalmente alteraciones disejecutivas⁸³.

En los estudios realizados en pacientes con enfermedad vascular cerebral se ha descrito que la presencia de MS conlleva un deterioro más selectivo de funciones ejecutivas y no de otras⁸⁴, observando además una relación directa entre el número de MS y el número de áreas cognitivas afectas, indicando que a mayor carga de MS se producía mayor afectación cognitiva global⁸⁵.

Introducción

Cordonnier et al⁸⁶ valoraron 772 sujetos consecutivos que acudieron a la consulta con quejas de memoria. El 17% tenían al menos un MS; en los sujetos con quejas subjetivas pero sin patología, la prevalencia de MS fue del 10%, en DCL del 20%, en EA del 18% y en los pacientes con DV la prevalencia ascendía al 65%.

Por otra parte, puede plantearse si existe una asociación entre la progresión cuantitativa de MS a lo largo del tiempo y el incremento de la alteración cognitiva. En este sentido, Ayaz et al⁸⁷ realizan un estudio con pacientes que presentaban un DCL, observando que de aquellos que empeoran cognitivamente a lo largo del seguimiento (4 años), más de 1/3, tenían múltiples MS al inicio y habían incrementado el número en el seguimiento.

Algunas series postulan que existe una relación entre MS y EA prodrómica, que existiría una mayor prevalencia de MS en estos pacientes y que el incremento de la carga lesional en el tiempo se produciría con mayor intensidad en

pacientes con diagnóstico establecido de demencia tipo Alzheimer a diferencia de lo que ocurre en aquellos pacientes sin alteración cognitiva o con DCL⁸⁸.

La prevalencia de MS se ha situado en pacientes que cumplen criterios de DV subcortical en un 86%, siendo el número de MS un predictor independiente de deterioro cognitivo en diferentes áreas cognitivas (memoria, atención, lenguaje, función visuo-espacial y ejecutiva) y también de la severidad global valorada con MMSE y Clinical Dementia Rating⁸⁹.

En los últimos años, se ha propuesto que la EA y el deterioro cognitivo vascular a menudo coexisten en pacientes ancianos, de modo que el proceso neurodegenerativo mantendría complejas interacciones con procesos de daño vascular arteriolar, con frecuencia sinérgicas. Conocemos la asociación de otras lesiones cerebrales por enfermedad de pequeño vaso (hiperintensidades, infartos subcorticales, etc) con el

Introducción

deterioro cognitivo. Cabría pues plantear, si los MS suponen una evidencia más de daño microvascular, o si tienen por sí mismos capacidad de provocar alteración de algunos dominios cognitivos en función de su ubicación en el tejido cerebral. Los estudios a este respecto son muy escasos, pero los datos sugieren que los MS se asociarían a alteraciones disecutivas predominantemente, lo que sugeriría a su vez que podrían ejercer un daño directo sobre conexiones entre áreas fronto- subcorticales y ganglios de la base ⁸⁵.

La presencia de MS como marcador de daño microangiopático podría suponer una ayuda en la comprensión de la compleja fisiopatología del deterioro cognitivo en edades avanzadas.

8. EVOLUCIÓN EN EL TIEMPO DE LA CARGA DE MS

Existe suficiente evidencia científica para afirmar que los MS son un marcador radiológico de una microangiopatía. Sin embargo existen muy pocos datos al respecto de la evolución temporal de estas lesiones.

Los estudios de seguimiento son muy escasos y con tiempos de observación variables. Jeon⁹⁰ analiza una serie de 237 pacientes tras ictus isquémico agudo, encontrando en el estudio basal de RM que el 32% de ellos presentaban MS, mientras que en un 13% de ellos aparecían ya nuevos MS en un control de imagen realizado en un periodo tan corto como el de una semana. Si se amplían los periodos de seguimiento a 5-6 años⁹¹ también se incrementan la carga lesional encontrada, así el 50% de los pacientes que presentaron MS en el estudio inicial, presentaban nuevas lesiones, frente al 8% de nuevas lesiones, en el grupo de pacientes que no presentaban MS en su estudio inicial. Los escasos estudios de seguimiento⁹² coinciden en observar en general un incremento de los MS.

Introducción

Estos datos, aunque escasos, han planteado un nuevo aspecto a considerar; que los MS constituyen un fenómeno dinámico y cambiante.

Cabe pues plantear cuestiones no totalmente resueltas respecto al significado de la presencia de MS en un paciente, como son:

- Si los MS detectados en estudios de RM son un indicador fiable de la existencia de estas vasculopatías.
- Si los MS constituyen un modo de valoración de la enfermedad de pequeño vaso in vivo.
- Qué factores de riesgo vascular/lesiones parenquimatosas se asocian con la presencia de MS.
- Cuál es la prevalencia de estas lesiones en nuestros pacientes con ictus agudo.
- Si se incrementa la presencia o el número de MS en un paciente a lo largo de su vida y este incremento se relaciona

de alguna manera con la recurrencia de episodios vasculares cerebrales o de su supervivencia.

- Si la presencia de MS se asocia o no a un posterior deterioro cognitivo.

II. OBJETIVOS

1. Analizar la prevalencia de MS en una serie prospectiva de pacientes con enfermedad cerebrovascular sintomática.
2. Analizar si existe relación entre la presencia de MS y los diferentes factores de riesgo vascular.
3. Analizar si existe relación entre la presencia de MS y el tratamiento con antitrombóticos.
4. Analizar el posible incremento de la carga lesional en el tiempo.
5. Analizar la posible relación entre la presencia de MS y la carga lesional con la aparición de deterioro cognitivo.
6. Analizar la posible relación entre la presencia de MS y la carga lesional con la aparición de nuevos eventos vasculares.
7. Analizar si existe relación entre la presencia de MS y/o la carga lesional y la mortalidad en el tiempo.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se diseña un estudio prospectivo longitudinal observacional que incluye a todos los pacientes ingresados por ictus o AIT en el Servicio de Neurología del Hospital Clínico Universitario de Valencia, entre enero y abril del año 2002.

1.1 MÉTODO DE RECLUTAMIENTO Y REGISTRO DE DATOS

El registro de datos se lleva a cabo de una forma no aleatoria. El método de reclutamiento se realiza de forma consecutiva y sistemática a todos los pacientes con diagnóstico al alta de ictus (isquémico o hemorrágico) o AIT que ingresan en el Servicio de Neurología en el periodo de tiempo estudiado.

Se realiza un seguimiento clínico de los pacientes, proponiéndoles la realización de controles de imagen RM en el seguimiento (ver gráfica de anexo 1) y de diferentes test cognitivos. Se solicita autorización para revisión de las RM cerebrales realizadas por

Material y Métodos

cualquier motivo diferente al protocolo de estudio.

1.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Presentar un ictus (isquémico o hemorrágico) agudo o un AIT.
- Haber realizado una RM T2* durante el periodo de ingreso.
- Dar su consentimiento para la participación en el estudio.

1.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con hemorragia subaracnoidea.
- Pacientes con antecedentes de infección del sistema nervioso central.
- Pacientes con antecedentes de traumatismo craneoencefálico.
- Pacientes con antecedentes de radioterapia craneal.
- Pacientes con antecedentes de cirugía craneal.
- Pacientes con antecedente de malformación

vascular cerebral.

- Pacientes con antecedentes de tumor cerebral.

La exclusión de estos pacientes se fundamenta en la posibilidad de presentar lesiones residuales hemosideróticas cerebrales relacionadas con estas patologías que pudieran constituir un factor de confusión no controlable en el análisis ulterior de los datos.

1.4 FASES DEL ESTUDIO

1.4.1 1ª Fase: valoración inicial

Para una valoración inicial de los pacientes incluidos en la muestra, se recoge la siguiente información:

- Datos sociodemográficos.
- Antecedentes de factores de riesgo vascular (HTA, diabetes mellitus (DM), dislipemia (DL), tabaquismo).

Material y Métodos

- Antecedentes de cardiopatía embolígena.
- Antecedentes de ictus.
- Antecedentes de tratamiento antitrombótico.
- Tipo de Ictus.
- Análisis de RM T2*:

Presencia o ausencia de MS.

Número de MS.

Localización de MS.

- Resultados hemograma, bioquímica y estudio de coagulación
- Tratamiento antitrombótico al alta

1.4.2 2ª Fase: 1ª visita de seguimiento

Se realiza una primera valoración a los 3 años de aquellos pacientes que acceden a que se realice una visita médica con realización de RM de control y test cognitivos. Se recoge:

- Presentación de nuevo ictus y tipo.
- Tratamiento antitrombótico.
- Valoración cognitiva :

Mini mental State Examination (MMSE) ⁹³.

Veáse anexo 2

Test del Reloj (TDR) ⁹⁴. Véase anexo 3.

- Análisis de RM T2*:

Presencia o ausencia de MS.

Número de MS.

Localización de MS.

1.4.3 3ª Fase: visita final de seguimiento

La valoración final, se realiza a los 12 años desde la primera visita. La información se obtiene mediante dos vías:

INICIALMENTE: En aquellos pacientes que acceden a una visita médica con la realización de RM y test cognitivos se recoge:

- Presentación de nuevo ictus y tipo.

- Tratamiento antitrombótico.

- Valoración cognitiva:

- MMSE ⁹³

- TDR ⁹⁴

Material y Métodos

- Frontal Assesment Battery at Bedside (FAB)⁹⁵. Ver anexo 4.
- Test de Alteración de Memoria (T@M)⁹⁶. Ver anexo 5.
- Trail-Making A (TMA)⁹⁷. Ver anexo 6.
- Trail-Making B (TMB)⁹⁸. Ver anexo 7.
- Análisis de RM T2*:
 - Presencia o ausencia de MS.
 - Número de MS.
 - Localización de MS.

POSTERIORMENTE: En aquellos pacientes en los que no se les ha podido hacer una visita médica presencial (encamados, residencias, falta de consentimiento, exitus), se realiza:

- Contacto telefónico con el paciente o familiares.
- Revisión de historia clínica con recogida de la siguiente información:
 - Presentación de nuevo ictus y tipo.

- Tratamiento antitrombótico.
- Revisión de estudios de imagen RM realizados con posterioridad al control del 3er año, con recogida de las variables descritas con anterioridad.
- En los pacientes fallecidos se recoge la fecha y causa de éxitus si consta en la historia clínica.

2. DEFINICIÓN DE VARIABLES ANALIZADAS

2.1 FACTORES DE RIESGO VASCULAR

2.1.1 HTA

Se considera que un paciente es hipertenso cuando presenta cifras basales de TAS > 140 y/o de TAD > 90, 4 semanas después del inicio del ictus, ha sido previamente diagnosticado o toma tratamiento antihipertensivo⁹⁹.

2.1.2 DM

Se considera que un paciente es diabético cuando presenta cifras de glucemia basal \geq

Material y Métodos

126 mg/dl o ≥ 200 mg/dl en cualquier otro momento del día y/o se encuentra con antidiabéticos orales o insulina¹⁰⁰.

2.1.3 DL

Se considera que un paciente presenta hipercolesterolemia cuando presenta unas cifras de colesterol total basales ≥ 200 mg/dl o c-LDL ≥ 130 mg/dl y/o se encuentran bajo tratamiento con estatinas¹⁰¹.

Se han realizado 2 grupos: aquellos con un colesterol total ≥ 200 mg/dl forman parte de un grupo definido como hipercolesterolemia (y se analiza como factor de riesgo vascular) y aquellos con un colesterol total < 200 mg/dl forman parte de un grupo definido como no hipercolesterolemia (y se analiza como factor de riesgo para presentar MS).

2.1.4 Tabaquismo

Se considera que un paciente es fumador

cuando mantiene consumo de tabaco una vez al día en cualquiera de sus presentaciones durante el último mes¹⁰².

2.2 CARDIOPATÍA EMBOLÍGENA

Se considera que un paciente presenta cardiopatía embolígena según criterios recogidos en la *“Guía para el tratamiento y prevención del ictus”* de la Sociedad Española de Neurología¹⁰³.

2.3 ANTECEDENTES DE ICTUS

Se considera que un paciente presenta antecedentes de ictus, cuando es referido por el paciente en los antecedentes, o bien, se objetiva en historia clínica y/o neuroimagen.

2.4 TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO PREVIO

Se considera que un pacientes está bajo tratamiento antitrombótico si está tomando tratamiento

Material y Métodos

antiagregante o anticoagulante en el momento de sufrir el evento inicial o había estado con dichos tratamientos durante un periodo superior a 6 meses previamente al episodio vascular.

2.5 CLASIFICACIÓN POR SUBTIPOS DE ICTUS

Se utilizan los criterios Trial of Org-10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) ¹⁰⁴ para la clasificación etiológica inicial, aunque en el estudio analítico se reclasifican en:

- Ictus isquémicos (incluyendo los AIT).
- Ictus hemorrágicos cuando ha sufrido un sangrado cerebral primario, no ligado a traumatismo, tumoración, hemopatía o coagulopatía.

2.6 RECURRENCIAS DE EVENTOS VASCULARES

Se considera como recurrencia en el seguimiento a la presentación de un nuevo AIT, un nuevo ictus

isquémico o hemorrágico y a la muerte de origen vascular cerebral siempre que ésta no sea debida al episodio cualificador.

2.7 TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO AL ALTA

Se recoge si se instaura tratamiento antitrombótico al alta, el tipo de tratamiento (ácido acetilsalicílico, clopidogrel, trifusal, combinación de antiagregantes o dicumarínicos), así como el mantenimiento o modificación de dicho tratamiento en el seguimiento.

3. ESTUDIO DE RESONANCIA MAGNÉTICA CEREBRAL

Los pacientes se estudian mediante RM T2* (Siemens AG, Medical Group, 1,5 T; TR, 654 ms; TE, 26 ms; *flip ang/e*, 20°; 19 cortes de 5 mm de grosor; gap, 1,5 mm; matriz, 256x 134).

3.1 DEFINICIÓN DE MS

3.1.1 Se considera MS

Toda señal hipointensa, redondeada de pequeño tamaño (<5 mm) detectada en

secuencia RM-T2*.

3.1.2 No se considera MS

- Señales hipointensas difusas, simétricas distribuidas en ganglios basales.
- Señales hipointensas localizadas en territorios inmediatamente corticales.
- Lesiones hipointensas subaracnoideas o subependimales
- Los componentes hemorrágicos asociados a otras lesiones cerebrales
- Las pequeñas hemorragias cerebrales sintomáticas
- Las lesiones únicas o múltiples con componentes hiperintensos en su interior compatibles con angiomas cavernosos

3.1.3 Análisis de las lesiones

Dos neurólogos leen de manera independiente las imágenes RM-T2*, recogiendo la existencia o no de lesiones, su número y localización. En

caso de disconformidad entre ambos se consensúa el recuento.

3.1.4 Distribución topográfica de los MS

Se consideran tres localizaciones:

- Profunda (ganglios basales, cápsula interna, tálamo, tronco cerebral y cerebelo).
- Subcortical (sustancia blanca de ambos hemisferios cerebrales).
- Mixta (combinación de profundas y subcorticales).

4. VALORACIÓN COGNITIVA

Para una valoración cognitiva, se realizan los siguientes test cognitivos:

4.1 MMSE

Se utiliza el MMSE para una valoración cognitiva global.

Se recoge la puntuación total, se consideran normales las puntuaciones mayores o iguales a 24 y alteradas las inferiores a 24¹⁰⁵.

Material y Métodos

4.2 FAB

Se utiliza el FAB para valoración de funciones frontales.

Se recoge la puntuación total, se consideran normales las puntuaciones iguales o mayores a 16 y alteradas las inferiores a 16⁴⁹.

4.3 T@M

Se utiliza el T@M para valoración de la memoria.

Se recoge la puntuación total, se consideran normales las puntuaciones iguales o mayores a 36 y alteradas las inferiores a 36¹⁰⁶.

4.4 TDR

Se utiliza el TDR para valoración de capacidad visuoespacial y funciones ejecutivas.

Se recoge puntuación total, se consideran normales las puntuaciones iguales o mayores a 8¹⁰⁷ y alteradas las inferiores a 8.

4.5 TMA

Se utiliza el TMA para valorar atención.

Se valora la realización adecuada o no del test y el tiempo en segundos con un límite de tiempo de 300 segundos (s)¹⁰⁸.

4.6 TMB

Se utiliza el TMB para valorar funciones ejecutivas.

Se valora la realización adecuada o no del test y el tiempo en segundos con un límite de tiempo de 400 s¹⁰⁸.

5. ESTUDIO ESTADÍSTICO

5.1 ESTUDIO DESCRIPTIVO

En un primer tiempo se realiza un análisis descriptivo de la muestra. En dicho análisis, se calculan las frecuencias absolutas y relativas de las variables categóricas o cualitativas y se valoran las variables cuantitativas mediante medidas de tendencia central y de dispersión. Concretamente, para las variables cuantitativas que superan el test de normalidad, se

Material y Métodos

muestran la media y la desviación estándar (media \pm DE). En caso de muestras que no satisfacen los criterios de normalidad, se muestra además la mediana, como medida de tendencia central, el primer, el tercer cuartil y el rango intercuartílico, como medida de dispersión.

5.2 ESTUDIO ANALÍTICO

La existencia de diferencias significativas entre grupos se evalúa a través de diversas pruebas probabilísticas de contraste de hipótesis. En el caso de variables categóricas o cualitativas, las diferencias entre los distintos grupos se analizan a través de las tablas de contingencia. Concretamente mediante la prueba de Chi-Cuadrado con la corrección de continuidad de Yates y el test exacto de Fisher.

En el caso de las variables cualitativas, se analiza la relación entre las distintas categorías a través de la

razón de probabilidades, también conocida como OR (del inglés odds ratio).

El contraste de hipótesis en el caso de variables independientes se realiza a través de la prueba t de Student para variables continuas con distribución normal. En caso de variables no ajustadas a una distribución normal, o en aquellas con un número de observaciones inferior a 10 se aplica la prueba U de Mann-Whitney para la comparación de sus medianas. Para grupos relacionados, se utiliza la t de Student, con series normalmente distribuidas, y el test de Wilcoxon de rangos, en caso contrario.

Para analizar diferencias de medias entre más de dos grupos independientes se aplica un ANOVA para muestras independientes cuando mantienen la igualdad de varianzas y la distribución normal, siendo el análisis post-hoc realizado con los test de Tukey. Cuando no se puede suponer normalidad se realiza el

Material y Métodos

análisis con el test de Kruskal Wallis siendo el análisis post-hoc, realizado el test U de Mann Whitney.

Asimismo como medida de asociación lineal entre las variables continuas, se calculan los coeficientes de correlación de Pearson, en el caso de variables normalmente distribuidas, y el coeficiente de correlación de Rho de Spearman cuando no mantenían el supuesto de normalidad.

Para analizar la variable objetivo considerando los distintos factores o covariables que pudieran influir en el resultado, se recurre al análisis de regresión multivariante. En el análisis se incluyen las variables consideradas de interés tras el estudio univariante. Se realiza inicialmente una selección de covariables mediante una búsqueda secuencial, quedándose únicamente con aquellas estadísticamente significativas. Finalmente, una vez estimado el

modelo de regresión se interpretan los coeficientes obtenidos y se obtienen los odds ratio.

Las curvas de supervivencia, que muestra la probabilidad de que un evento no ocurra antes de un tiempo dado, se han estimado utilizando el método de Kaplan-Meier o la regresión de Cox. Esta última se ha utilizado para ajustar el tiempo de supervivencia por las covariables que puedan influir en la misma.

En todos los contrastes de hipótesis se ha utilizado un nivel de significación $\alpha = 0,05$; esto es, las diferencias observadas se han considerado estadísticamente significativas cuando el valor de p ha sido inferior a 0,05.

El análisis estadístico se realiza utilizando Statistical Package of Social Sciences (SPSS, versión 20) para Windows.

6. ASPECTOS ÉTICOS

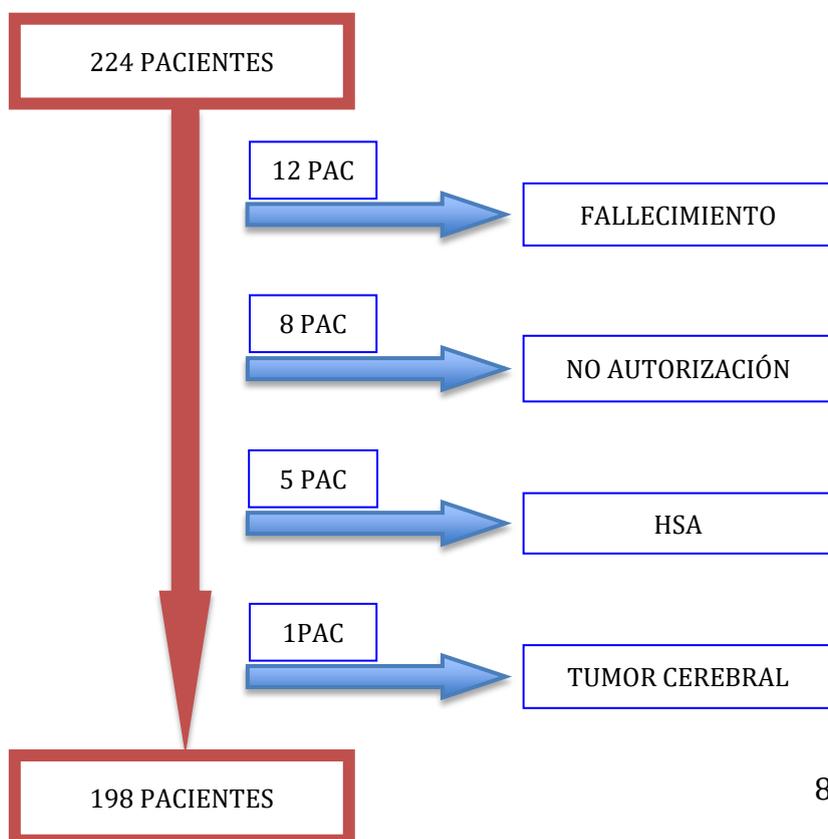
El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Investigación y Ética del Hospital Clínico Universitario de Valencia (Ver anexo 8 y anexo 9).

IV. RESULTADOS

A.VISITA BASAL

1. ESTUDIO DESCRIPTIVO

Se incluyen 224 pacientes de modo prospectivo. En el seguimiento se excluyen 26 pacientes; 12 por fallecimiento precoz, 8 por denegación de consentimiento, 5 por hemorragia subaracnoidea y 1 paciente por sospecha de tumoración subyacente. En el análisis final se incluyen 198 pacientes.



Resultados

1.1 VARIABLES DEMOGRÁFICAS

Un 53,5% son hombres (n=106) y un 46,5 % mujeres (n=92). Edad media de 70, 14± 11,76 (mujeres 71,74 ±12,49 hombres 68,75 ±11,03).

1.2 FACTORES DE RIESGO VASCULAR, ICTUS Y TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO PREVIOS

Se registran un 58,6% de pacientes con antecedentes de HTA, un 38,9% con DL (hipercolesterolemia), un 29,3% con DM , un 24,7% con ictus previo, un 19.7% con cardiopatía embolígena y un 14,7% con tabaquismo activo. Más de un tercio de los pacientes (37,4%) están bajo tratamiento antitrombótico (gráfico 1).

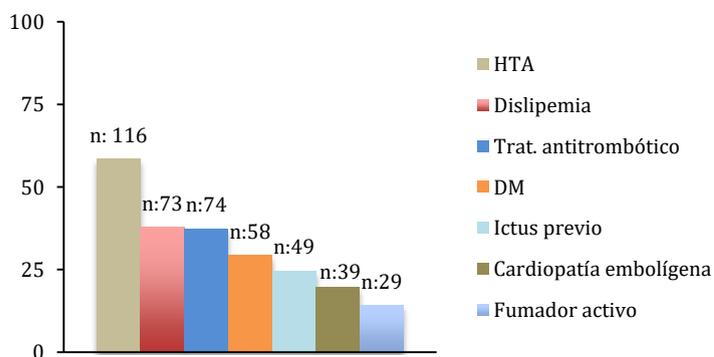


Gráfico 1: Prevalencia de factores de riesgo (%)

1.3 SUBTIPO DE ICTUS

Un 90,9% (n=180) de los pacientes presentan un ictus isquémico frente a un 9,1% (n=18) que presentan un ictus hemorrágico (gráfico 2).

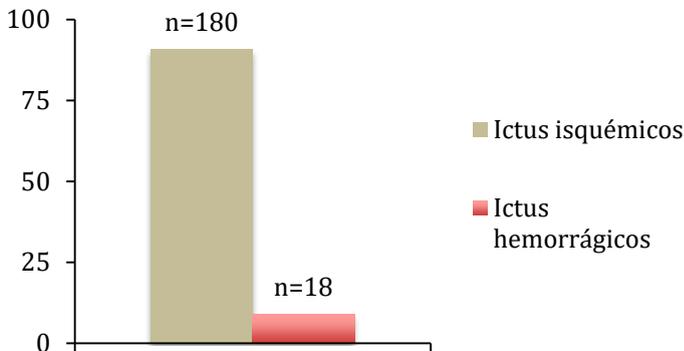


Gráfico 2: Distribución por tipo de ictus (%)

Entre los ictus hemorrágicos, un 61,1% de los pacientes presentan hematomas de localización lobar (n=11) y un 38,9% de localización profunda (n=7).

Del total de episodios isquémicos, un 10,6% (n=21) presentan un AIT, un 22,2% (n=44) un ictus lacunar, un 12,6% un ictus aterotrombótico (n=25), un 17,7% un ictus

Resultados

cardioembólico (n=35) y un 27,8% (n=55) un ictus de mecanismo indeterminado (gráfico 3).

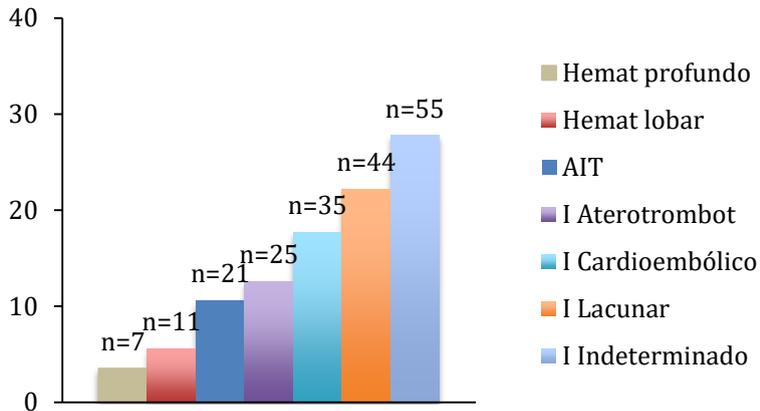


Gráfico 3: Distribución por subtipo de ictus (%)

1.4 PRESENCIA DE MICROSANGRADOS

1.4.1 FRECUENCIA DE MS

Un 52 % (n=103) de los pacientes presentan algún MS, siendo la prevalencia mayor en los ictus hemorrágicos 72,2% (n=13), que en los isquémicos 50 % (n=90), tal y como se refleja en el gráfico 4.

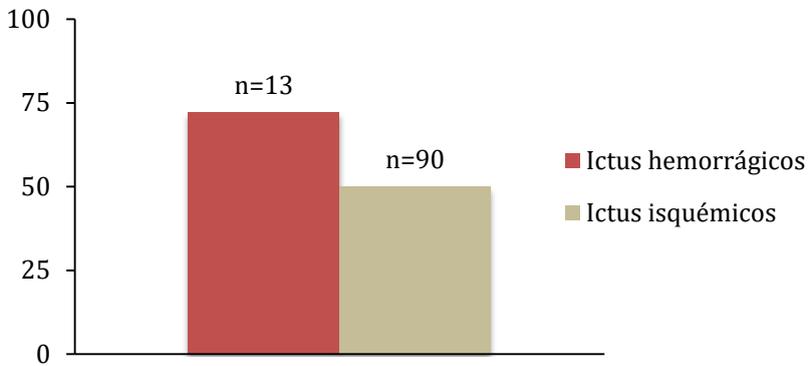


Gráfico 4: MS por subtipo de ictus isquémico/hemorrágico (%)

Por subtipo de ictus hemorrágico, se observan MS en el 85,7 % (n=6) de los hematomas profundos y en el 63,6 % (n=7) de los lobares. Por subtipo de ictus isquémico, la prevalencia de MS es del 38,1 % (n=8) en los AIT, del 44 % (n=11) en los ictus aterotrombóticos, del 45,7% (n=16) en los ictus cardioembólicos, del 59,1 % (n=26) en los ictus lacunares y del 54,5% % (n=30) en los ictus de mecanismo indeterminado (véase gráfico 5).

Resultados

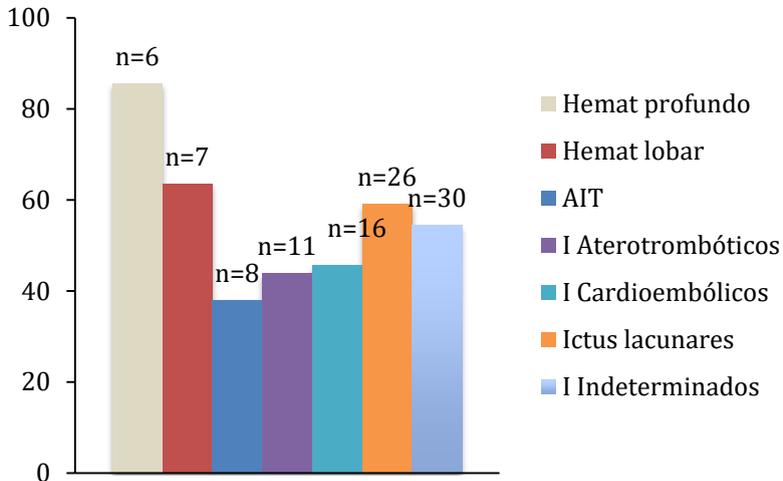


Gráfico 5: MS por subtipo de ictus isquémico (%)

1.4.2 NÚMERO DE MS

El número de MS, expresado como media \pm DE es, para la muestra total, de $3,9 \pm 8,7$, siendo de $13,5 \pm 16,1$ en los ictus hemorrágicos y de $2,9 \pm 6,9$ en los ictus isquémicos.

Si se analiza por subtipo de ictus, se observa: $11,7 \pm 9,7$ en los hematomas profundos, $14,9 \pm 19,4$ en los hematomas lobares, $1,14 \pm 1,9$ en los AIT, $2,9 \pm 8,6$ en los ictus

aterotrombóticos, $2,1 \pm 5,1$ en los ictus cardioembólicos, $5,1 \pm 8,3$ en los ictus lacunares y $2,3 \pm 6,9$ en los ictus de mecanismo indeterminado (gráfico 6).

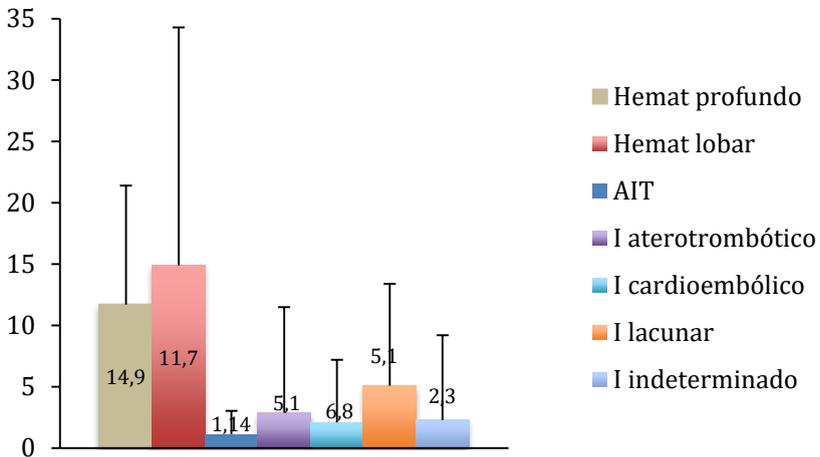


Gráfico 6: Número de MS (media \pm DE) por subtipo de ictus

1.4.3 DISTRIBUCIÓN DE MS

La localización de los MS es, en un 38,5 % (n=39) de los casos, en territorio profundo (ganglios basales, cápsula interna, tálamo, tronco encéfalo y cerebelo), en un 26,9 %

Resultados

(n=28) subcortical y en un 34,6 % (n= 36) mixta (véase gráfico 7).

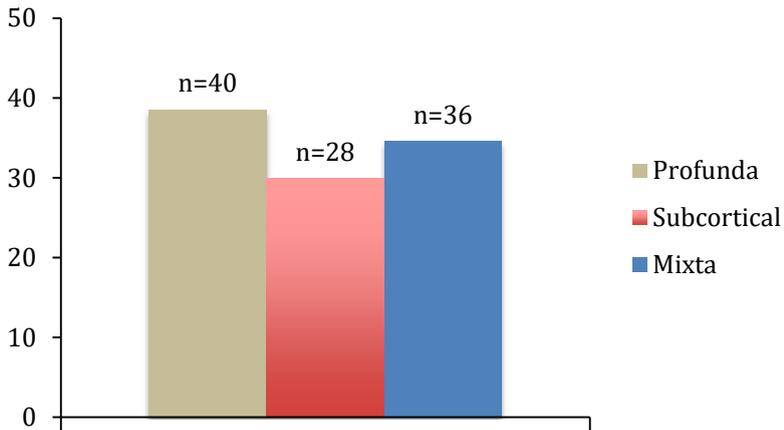


Gráfico 7: Distribución de los MS (%)

2. ESTUDIO ANALÍTICO

2.1 ANÁLISIS UNIVARIANTE

VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y FACTORES DE RIESGO VASCULAR EN PACIENTES CON Y SIN MS

No se encuentran diferencias significativas entre pacientes con y sin MS al analizar el sexo (varón; 51,9 % en el grupo

con MS frente a 55,3 % en el grupo sin MS; $p=0,670$), antecedentes de ictus previo (26,9 % en el grupo con MS frente al 22,3 % en el grupo sin MS; $p=0,511$), no hipercolesterolemia (65,3 % en el grupo con MS frente al 58,7 % en el grupo sin MS; $p=0,375$).

Se encuentran diferencias entre ambos grupos en edad ($72,46 \pm 10,64$ en el grupo con MS frente a $67,57 \pm 12,45$ en el grupo sin MS; $p=0,000$), HTA (66,3 % en el grupo con MS frente a 52,1% en el grupo sin MS; $p=0,044$), DM (37,5% en el grupo con MS frente al 22,3 % en el grupo sin MS; $p=0,030$) y tratamiento antitrombótico previo (44,2 % en el grupo con MS frente al 29,8 % en el grupo sin MS; $p=0,040$). Los resultados de este análisis se resumen en la tabla a continuación.

Resultados

Tabla I: Variables demográficas y principales factores de riesgo vascular en pacientes con MS(MS+) y sin MS(MS-)

	MS+ 52,5 % (n=104)	MS- 47,5 % (n= 94)	P
Sexo (varón %)	51,9	55,3	0,670
Edad (media±DE)	72,46 ± 10,64	67,57 ± 12,45	0,000***
Ictus hemorrágico (%)	12,5	5,3	0,089
HTA (%)	66,3	52,1	0,044*
DM (%)	37,5	22,3	0,030
Ictus previo (%)	26,9	22,3	0,511
No Hipercolesterolemia (%)	65,3	58,7	0,375
Trat. antitromb. previo (%)	44,2	29,8	0,040*

También se observa una correlación positiva entre edad y número de MS ($r=0,2$; $p=0,003$).

2.2 ANÁLISIS MULTIVARIANTE

En el análisis se incluyen las variables consideradas de interés tras el estudio univariante. Inicialmente para la selección de covariables se recurre a un método por etapas, cuyo resultado se muestra en la tabla siguiente:

Tabla II: Variables demográficas y principales factores de riesgo vascular en pacientes con MS (MS +) y sin MS (MS-)

	MS+ 52,5 % (n=104)	MS- 47,5 % (n=94)	OR	IC 95%	P
Edad (media±DE)	72,46 ± 10,64	67,57± 12,45	1,04	1,01-1,07	0,007***
Ictus hemorrágico (%)	12,5	5,3	4,27	1,35-13,52	0,014*
HTA (%)	66,3	52,1	1,84	0,98-3,45	0,055
DM (%)	37,5	22,3	2,28	1,16-4,48	0,017*
Ictus previo (%)	26,9	22,3	1,02	0,46-2,26	0,96
No hipercolesterolemia (%)	65,3	58,7	1,03	0,54-1,97	0,93
Trat. antitromb. Previo(%)	44,2	29,8	1,64	0,86-3,10	0,13

Se realiza posteriormente un análisis de regresión logística introduciendo sólo aquellas variables que se muestran estadísticamente significativas en el último paso del proceso anterior, mostrando los resultados de la tabla siguiente:

Resultados

Tabla III: Predictores independientes para presentar MS

	MS+ 52,5 % (n=104)	MS- 47,5 % (n=94)	OR	IC 95%	P
Edad (media±DE)	72,46 ± 10,64	67,57 ± 12,45	1,04	1,01-1,06	0,010*
Ictus hemorrágico (%)	12,5	5,3	3,92	1,26-12,21	0,019*
HTA (%)	66,3	52,1	1,63	0,88-2,94	0,118
DM (%)	37,5	22,3	2,18	1,13-4,24	0,020*

Así el resultado final nos indica lo siguiente:

Por cada año se incrementa en 1,04 el riesgo de presentar MS.

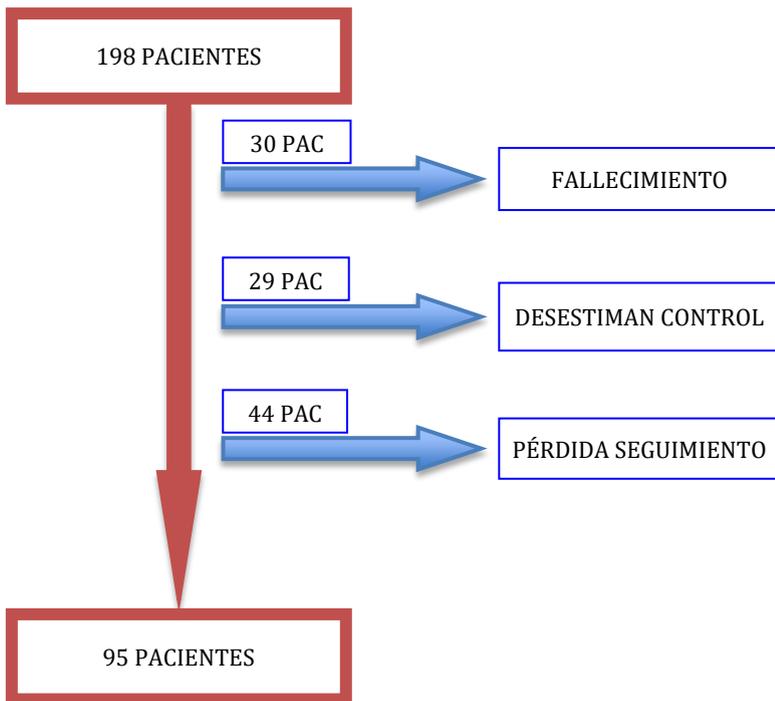
Presentar un ictus hemorrágico supone un riesgo 3,92 veces mayor para presentar MS frente a presentar un ictus isquémico.

Ser diabético supone un riesgo 2,18 veces mayor para presentar MS que no ser diabético.

B. EVOLUCIÓN TEMPORAL: VISITA BASAL- PRIMER CONTROL

1. ESTUDIO DESCRIPTIVO

Se realiza un primer control clínico y de RM cerebral a los 36 ± 4 meses.



Resultados

PRESENCIA Y NÚMERO DE MS

En un 26,32 % (n=25) de pacientes se incrementa el número de MS:

Un 6,32 % (n=6) de pacientes pasa de no presentar ningún MS a presentar alguno (3 pacientes con ictus isquémicos pasan a tener 1 MS en localización profunda, 1 paciente con ictus isquémico pasa a tener 2 MS en localización subcortical, 1 paciente con un hematoma lobar pasa a tener 3 MS de localización profunda y subcortical).

Un 20 % (n=19) de pacientes que ya presentaba MS en la RM basal incrementan el número.

En un 73,68 % (n=70) de pacientes no se producen cambios.

2. ESTUDIO ANALÍTICO

2.1 ANÁLISIS DEL NÚMERO DE MS

En nuestra serie se observa un aumento del número de MS en el control de RM respecto a la RM basal, que expresado en

media \pm DE pasa de $2,07 \pm 4,09$ a $3,75 \pm 9,64$; $p=0,005$.

Véase Tabla IV.

Tabla IV: Diferencias en el número de MS entre RM basal y RM 1^{er} control en la muestra global (ictus isquémicos y hemorrágicos)

Nº MS	RM basal (n=95)	RM 1 ^{er} control (n=95)
Media \pm DE	2,07 \pm 4,09	3,75 \pm 9,37
Intervalo de confianza para la media al 95%		
Limite inferior	1,24	1,84
Limite superior	2,91	5,66
Mediana (rango intercuartílico)	0,00 (2)	1,00 (2)

Si analizamos de manera diferenciada los ictus isquémicos y hemorrágicos, esta diferencia se mantiene en ambos subgrupos, aunque sólo en el caso de los isquémicos conserva nivel de significación estadística. Los ictus isquémicos (n=88) pasan de $1,52 \pm 2,56$ a $3,19 \pm 8,66$, $p=0,003$ (tabla V), los ictus hemorrágicos (n=7) pasan de $9,00 \pm 10,36$ a $10,71 \pm 15,11$ con una p no significativa (p ns). Véase tabla V.

Resultados

Tabla V: Diferencias en el número de MS entre RM basal y RM 1^{er} control en ictus isquémicos

Nº MS	RM basal (n=88)	RM 1 ^{er} control (n=88)
Media ± DE	1,52±2,56	3,19±8,66
Int. de confianza para la media al 95 %		
Limite inferior	0,98	1,36
Limite superior	2,07	5,03
Mediana (rango intercuartílico)	0,00 (2)	1,00 (2)

2.2 DIFERENCIAS ENTRE SUBGRUPOS ESTABLECIDOS EN FUNCIÓN DEL INCREMENTO O NO INCREMENTO DEL NÚMERO DE MS

Una vez confirmado el incremento del número de lesiones entre los dos controles, se analizan los factores que pueden determinar el incremento del número de MS.

Definimos dos subgrupos en función de que haya habido o no incremento en el número de MS y se analiza la carga lesional basal determinada como el número de lesiones en la RM basal. Observamos que el grupo donde se produce un

aumento en el número de MS presenta un número mayor de lesiones en la RM basal, siendo éste de $4,56 \pm 6,38$ frente al grupo donde los MS no aumentan, que es de $1,20 \pm 2,37$; $p=0.000$ (tabla VI).

Tabla VI: MS en RM basal en grupos establecidos por el incremento o no incremento en el número de MS. Muestra global (ictus isquémicos y hemorrágicos)

Nº MS RM basal	No aumento nº MS	Aumento nº MS
	(n=70)	(n=25)
Media \pm DE	1,20 \pm 2,37	4,56 \pm 6,38
Intervalo de confianza para la media al 95 %		
Límite inferior	0,64	1,92
Límite superior	1,76	7,20
Mediana (amplitud intercuartil)	0,00 (1)	2,00 (7)

No se encuentran, sin embargo, diferencias significativas entre los subgrupos al analizar los factores de riesgo vascular, subtipo de ictus, recurrencia de ictus en el seguimiento o el tratamiento de prevención secundaria (tabla VII).

Resultados

Tabla VII: Prevalencia de factores de riesgo vascular en pacientes sin y con aumento de MS

	No aumento en nº de MS (n=70)	Aumento en nº de MS (n=25)	P
Sexo (varón %)	52,1 (n:37)	60,0 (n:15)	0,64
Edad (media \pm DE)	66,89 \pm 10,63	69,08 \pm 10,48	0,39
Ictus hemorrágico (%)	5,6 (n:4)	12,0 (n:3)	0,37
HTA (%)	66,2 (n:47)	60,0 (n:15)	0,63
DM (%)	35,2 (n:25)	28,0 (n:7)	0,63
Hipocolerolemia (%)	54,3 (n: 38)	60,0 (n:15)	0,65
Recurrencia de ictus	36,0 (n:18)	30,0 (n:6)	0,78
Trat. anticoagulante(%)	15,5 (n:11)	16,0 (n:4)	0,69
Trat. antiagregante (%)	74,6 (n:53)	68,0 (n:17)	0,69

Si se analiza de manera diferenciada los ictus isquémicos y hemorrágicos, esta diferencia se mantiene en ambos subgrupos aunque sólo en el caso de los isquémicos conserva nivel de significación estadística. En ictus isquémicos, el número de lesiones en la RM basal en el grupo en que se produce aumento es de $3,41 \text{ MS} \pm 3,53$ frente a $0,91 \pm 1,77$ en el grupo donde el número de MS permanece estable $p=0.000$ (tabla VIII). En ictus hemorrágicos, el número de lesiones en la RM basal en el grupo en el que se

produce un aumento es de $13,00 \text{ MS} \pm 15,40$ frente a $6,00 \pm 5,35$ en el grupo donde el número de MS permanece estable
 p ns.

Tabla VIII: Diferencias en el n° MS en RM basal en función del incremento o no en el número de MS en el seguimiento. Ictus isquémicos

Nº MS en RM basal	No aumento nº MS (n=66)	Aumento nº MS (n=22)
Media \pm DE	0,91 \pm 1,77	3,41 \pm 3,53
Intervalo de confianza para la media al 95 %		
Límite inferior	0,47	1,85
Límite superior	1,34	4,97
Mediana (amplitud intercuartil)	0,00 (1)	2,00 (6)

2.3 LOCALIZACIÓN DE LOS NUEVOS MS

En aquellos pacientes en los que se produce un incremento en el número de lesiones, se observa que la probabilidad de que las nuevas lesiones permanezcan en la misma localización es del 70 % (IC: 44% – 89 %). Es decir, según nuestros resultados, la localización de las nuevas lesiones depende en gran medida de la localización de las lesiones previas.

Resultados

2.4 TEST COGNITIVOS

De los 95 pacientes que se valoran en el primer control, 58 dan su consentimiento para realizar test cognitivos, 37 pacientes declinan la realización de los test. Se realiza el test MMSE y el TDR.

2.4.1 MMSE

47 pacientes obtienen una puntuación > 24 y 11 pacientes obtienen una puntuación ≤ 24

Si se analiza la relación entre la puntuación en el MMSE y el número de MS en la RM basal se encuentra que el número de lesiones en la RM basal (expresado como media \pm DE) es mayor en el grupo con MMSE ≤ 24 que en el grupo con MMSE > 24 ($2 \pm 3,35$ vs $1,19 \pm 1,86$; p ns)

2.4.2 TDR

En 38 pacientes se obtiene una puntuación en el TDR ≥ 8 y 20 pacientes una puntuación en < 8 .

Resultados

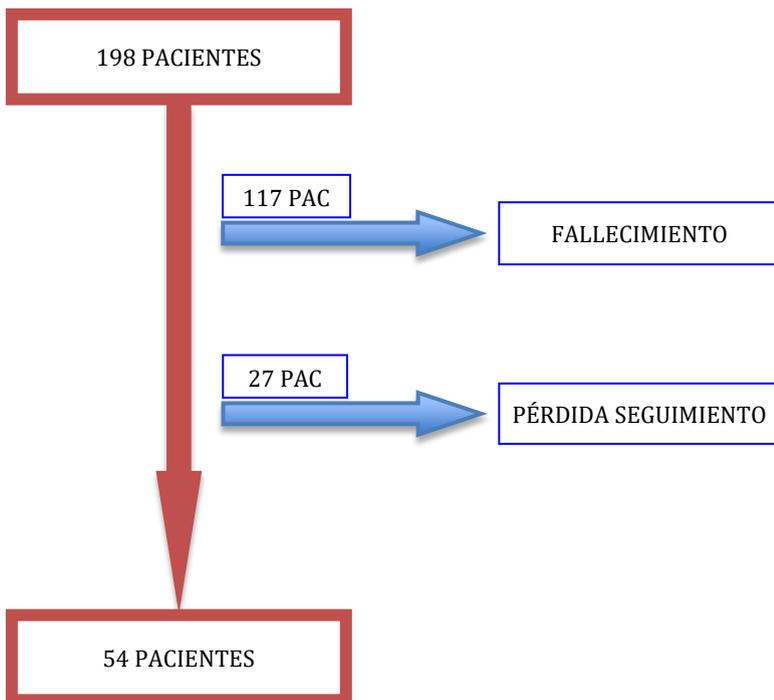
Si se analiza la relación entre la puntuación en el TDR y el número de MS en la RM basal se observa que el número de lesiones en la RM basal (expresado como media \pm DE) es mayor en el grupo con TDR < 8 que en el grupo con TDR ≥ 8 ($1,85 \pm 2,82$ vs $1,08 \pm 1,80$; p ns).

Resultados

C. EVOLUCIÓN TEMPORAL: VISITA BASAL-CONTROL FINAL

1. ESTUDIO DESCRIPTIVO

Se realiza un último control clínico y de RM cerebral a los 112 ± 37 meses.



PRESENCIA Y NÚMERO DE MS

En un 44,4 % se incrementa el número de MS:

- Un 7,41 % (n=4) de pacientes pasa de no presentar ningún MS a presentar alguno (2 pacientes con ictus isquémico pasan a tener 1 MS, uno en localización profunda y otro en localización subcortical, 2 pacientes pasan a tener 2 MS en ambos casos en localización profunda).

- Un 37,04 % (n=20) pacientes que ya presentaban MS en la RM basal presentan un incremento del número.

En un 55,56 % (n=30) de pacientes no se producen cambios en el número de MS.

Resultados

2. ESTUDIO ANALÍTICO

2.1 ANÁLISIS DEL NÚMERO DE MS

Se observa un aumento en el número de MS entre la RM inicial y la RM final pasando de $2,76 \pm 7,56$ a $6,91 \pm 14,49$; $p=0.000$ (tabla IX).

Tabla IX : Diferencias en el número de MS entre RM inicial y RM control final en la muestra global (ictus isquémicos y hemorrágicos)

Nº MS	RM inicial (n=54)	RM control final (n=54)
Media \pm DE	$2,76 \pm 7,56$	$6,91 \pm 14,49$
Intervalo de confianza para la media al 95 %		
Límite inferior	0,69	2,95
Límite superior	4,82	10,86
Mediana (amplitud intercuartil)	0,00 (2)	1,50 (4)

Si se analiza únicamente los pacientes con ictus isquémicos se observa un aumento en el número de MS entre la RM basal y el control final pasando de $2,33 \pm 7,15$ a $6,13 \pm 13,45$; $p=0,000$ (tabla X). El tamaño muestral no permite realizar análisis de pacientes con ictus hemorrágicos.

Tabla X: Número de MS en RM inicial y RM final en ictus isquémicos

Nº de MS	RM inicial (n=52)	RM final (n=52)
Media \pm DE	2,33 \pm 7,15	6,13 \pm 13,45
Intervalo de confianza para la media al 95 %		
Límite inferior	0,34	2,39
Límite superior	4,32	9,88
Mediana (amplitud intercuartil)	0,00 (2)	1,00 (4)

2.2 DIFERENCIAS ENTRE SUBGRUPOS ESTABLECIDOS EN FUNCIÓN DEL INCREMENTO O NO INCREMENTO DEL NÚMERO DE LESIONES ENTRE LA RM BASAL Y RM FINAL.

Una vez confirmado el incremento del número de lesiones entre los dos controles, se analizan los factores que pueden determinar el incremento del número de MS.

Al igual que ocurría en el control del 3º año, se encuentra que el número de lesiones en la RM inicial es mayor en el grupo en el que se produce un incremento en el número de MS aunque sin alcanzar nivel de significación estadística. Número de MS en RM basal en el grupo en el que se produce

Resultados

un aumento de MS es de $5,04 \pm 10,94$ frente a $0,83 \pm 1,23$ en el grupo donde el número de MS permanece estable; p ns (tabla XI).

Tabla XI: Muestra global. Diferencias en nº MS entre los que aumentan de número y los que no. RM basal y RM final

Nº MS	No aumento nº de MS (n=29)	Aumento nº de MS (n=24)
	Media \pm DE	$0,83 \pm 1,23$
Intervalo de confianza para la media al 95 %		
Límite inferior	0,36	0,42
Límite superior	1,29	9,66
Mediana (amplitud intercuartil)	0,00 (1)	0,50 (5)

Se analizan los factores de riesgo vascular, subtipo de ictus, recurrencia de ictus en el seguimiento, subtipo de ictus y tratamiento antitrombótico. Solo se encuentran diferencias significativas al analizar la edad (tabla XII).

Tabla XII: Factores de riesgo vascular en pacientes sin y con aumento del número de MS

	No aumento nº de MS (n=29)	Aumento nº de MS (n=24)	p
Sexo (varón %)	58,6 (n:17)	62,5 (n: 15)	1
Edad (media \pm DE)	60,28 \pm 10,79	66,08 \pm 11,24	0,042*
Ictus hemorrágico (%)	3,4 (n: 1)	4,2 (n:1)	1
Ictus isquémico (%)	96,6 (n: 28)	95,8 (n:23)	1
HTA (%)	58,6 (n:17)	50,0 (n:12)	0,59
DM (%)	41,4 (n:12)	37,5 (n:9)	1
No Hipercolesterolemia (%)	33,3(n:9)	54,2 (n:13)	0,16
Recurrencia de ictus	40,7 (n:11)	52,4 (n:11)	0,56
Trat anticoagulante (%)	6,9 (n:2)	4,2 (n:1)	0,82
Trat antiagregante (%)	86,2 (n: 25)	91,7 (n:22)	0,82

2.3 TEST COGNITIVOS CONTROL FINAL

En el control final se realizan el test MMSE, TDR, FAB, T@M, TMA y TMB a 34 pacientes que acuden al hospital para realizar una visita médica.

Resultados

2.3.1 TEST MINIMENTAL

En 28 pacientes se obtiene un resultado del test > 24 y en 6 pacientes ≤ 24

Si se analiza la relación entre la puntuación en el MMSE y el número de MS en la RM basal se observa que el número de lesiones en la RM basal (expresado como media \pm DE) es mayor en el grupo con MMSE ≤ 24 que en el grupo con MMSE > 24 ($2,83 \pm 4,31$ vs $0,75 \pm 1,27$; p ns).

2.3.2 TEST DEL RELOJ

En 22 pacientes se obtiene una puntuación en el TDR ≥ 8 y en 12 pacientes < 8

Se analiza la relación entre la puntuación en el TDR y el número de MS en la RM basal, se encuentra que el número de lesiones en la RM basal (expresado como media \pm DE) es mayor en el grupo con TDR < 8 que en el grupo con TDR ≥ 8 ($1,75 \pm 3,17$ vs $0,77 \pm 1,38$; p ns).

2.3.4 TEST FAB Y T@M

No se obtienen diferencias significativas al comparar el resultados de estos test con la presencia de MS ni con su número (carga lesional).

2.3.5 TRAIL-MAKING A

Se analiza el tiempo medio en realizar el test y se obtiene un tiempo menor en aquellos pacientes sin MS frente a aquellos con MS ($111,65 \pm 82,10s$ vs $156,07 \pm 123,54s$; p ns), tal y como muestra la tabla XIII.

Tabla XIII: Presencia o ausencia de MS y tiempo de TMA

Tiempo TMA (segundos)	MS + (n=14)	MS - (n=20)
Media \pm DE	156,07 \pm 123,54	111,65 \pm 82,10
Intervalo de confianza para la media al 95 %		
Límite inferior	84,74	73,23
Límite superior	227,40	150,07
Mediana (amplitud intercuartil)	107 (168)	87,50 (48)

Resultados

Si se valora la carga lesional se encuentra una correlación positiva no significativa entre el número de MS en la RM basal y el tiempo en realizar el test ($r=0,24$; $p= 0,17$)

2.3.6 TRAIL-MAKING B

Se analiza el tiempo medio en realizar el test y se obtiene un tiempo menor en aquellos pacientes sin MS frente a aquellos con MS ($227,80\pm 100,27s$ vs $332,43\pm 86,95s$; $p=0,005$) tal y como muestra la tabla XIV.

Tabla XIV: Presencia o ausencia de MS y tiempo de TMB

Tiempo TMB (segundos)	MS + (n=14)	MS - (n=20)
Media \pm DE	332,43 \pm 86,95	227,80 \pm 100,27
Intervalo de confianza para la media al 95 %		
Límite inferior	282,23	180,87
Límite superior	382,63	274,73
Mediana (amplitud intercuartil)	393,50 (152)	258,50 (180)

Si se valora la carga lesional se observa que existe una correlación positiva entre el tiempo en realizar el test y el número de MS en la RM basal ($r=0,498$; $p=0,003$).

D. EVOLUCIÓN TEMPORAL: PRIMER CONTROL-CONTROL FINAL

ANÁLISIS DEL NÚMERO DE MS

Si se comparan, la RM a los 3 años y la RM del control final, también se observa un aumento en el número de lesiones ($2,10 \pm 5,11$ MS en RM 3º año vs $5,13 \pm 11,52$ MS en RM final; $p=0,000$). Véase tabla XV.

Tabla XV: Muestra global RM 1er control y RM control final

Nº MS	RM 3º año (n=39)	RM final (n=39)
Media \pm DE	2,10 \pm 5,11	5,13 \pm 11,52
Intervalo de confianza para la media al 95 %		
Límite inferior	0,45	1,39
Límite superior	3,76	8,86
Mediana (amplitud intercuartil)	1,00 (2)	1 (4)

Si se analiza de manera diferenciada los ictus isquémicos, se confirma el aumento en el número de lesiones ($2,03 \pm 5,15$ MS RM 3º año vs $5,16 \pm 11,67$ MS RM final; $p=0,000$), como muestra la tabla XVI.

Resultados

El tamaño muestral no permite analizar los ictus hemorrágicos.

Tabla XVI: Ictus isquémicos RM 1er control y RM control final

Nº MS	RM 3 años (n=38)	RM final (n=38)
Media ± DE	2,03±5,15	5,16±11,67
Intervalo de confianza para la media al 95 %		
Límite inferior	0,33	1,32
Límite superior	3,72	8,99
Mediana	1,00 (1)	1,00 (4)

E. NÚMERO DE MS Y ÉXITOS A LO LARGO DE LA EVOLUCIÓN

En la visita final viven 58 pacientes y han fallecido 133. No se ha podido obtener información de 7 casos.

Se establecen dos grupos, el de los pacientes vivos y el de los pacientes fallecidos en el control final, y se analizan la diferencias entre ambos.

1. ANÁLISIS DEL NÚMERO DE MS EN RM BASAL

Se observa que el grupo de paciente fallecidos tiene, en la RM inicial, una mayor carga lesional que el grupo de supervivientes ($4,54 \pm 8,67$ vs $1,84 \pm 6,70$; $p=0,039$). Se encuentran diferencias también en edad ($73,86 \pm 8,74$ vs $61,84 \pm 12,60$ $p=0,002$) y en porcentaje de pacientes con colesterol total < 200 mg/dl ($71,3\%$ vs $38,2\%$; $p=0,000$). Véase tabla XII.

Tabla XVII: Número de MS en RM basal y prevalencia de factores de riesgo en fallecidos y vivos al final del periodo de seguimiento

FACTORES DE RIESGO	Vivos (n=58)	Éxitus (n=133)	P
Número MS RM inicial	1,84 \pm 6,70	4,54 \pm 8,67	0,039
HTA (%)	51,7	63,4	0,15
DM (%)	32,8	29,0	0,60
ANTIAGREGACIÓN PREVIA (%)	39,7	36,6	0,75
ANTECEDENTES DE ICTUS (%)	24,1	25,2	1
NO HIPERCOLESTEROLEMIA(%)	38,2	71,3	0,000
EDAD (media \pm DE)	61,84 \pm 12,60	73,86 \pm 8,74	0,002
SEXO (VARÓN %)	55,2	53,4	0,86

Resultados

2. ANÁLISIS DEL INCREMENTO DEL NÚMERO DE MS

Se analiza la variación en el número de MS entre la RM basal y la del primer control, se observa un incremento en el número de MS a lo largo de la evolución en ambos grupos, siendo mayor en el grupo de pacientes fallecidos que en el grupo de pacientes que permanecen vivos ($3,04 \pm 8,76$ vs $0,14 \pm 0,35$; $p=0,021$). Se confirman diferencias entre ambos grupos en edad ($70,30 \pm 8,16$ vs $63,91 \pm 10,12$; $p=0,006$) y en porcentaje de pacientes con colesterol total < 200 mg/dl ($67,3\%$ vs $35,3\%$; $p=0,004$). Véase tabla XVIII

Tabla XVIII: Aumento del número de MS RM basal y primer control y prevalencia de factores de riesgo en fallecidos y vivos al final del periodo de seguimiento

FACTORES DE RIESGO	Vivos (n=37)	Éxito (n=55)	P
HTA (%)	60	67,3	0,50
DM (%)	37,1	30,8	0,64
ANTIAGREGACIÓN PREVIA (%)	40,0	34,6	0,66
ANTECEDENTES DE ICTUS (%)	17,1	23,1	0,60
NO HIPERCOLESTEROLEMIA (%)	35,3	67,3	0,004
EDAD	$63,91 \pm 10,12$	$70,30 \pm 8,16$	0,006
SEXO (VARÓN %)	60 (n:21)	51,9 (n:27)	0,51
Incremento N° MS RM inicial/RM 3º año	$0,12 \pm 0,35$	$3,26 \pm 8,76$	0,021

Se repite el mismo análisis pero se analiza en este caso la variación en el número de MS entre la RM basal y la RM final. Se confirma que se mantiene el incremento en el número de MS a lo largo de la evolución en ambos grupos, siendo de nuevo mayor en el grupo de pacientes fallecidos que en el grupo de pacientes que permanecen vivos ($10,81 \pm 17,92$ vs $1,70 \pm 3,35$; $p=0.041$). Se mantienen las diferencias entre ambos grupos en edad ($69,56 \pm 8,80$ vs $60,42 \pm 11,00$; $p=0,004$) pero no en porcentaje de pacientes con colesterol < 200 mg/dl, como muestra la tabla XIX.

Tabla XIX: Aumento del número de MS entre RM basal y final y prevalencia de factores de riesgo en fallecidos y vivos al final del periodo de seguimiento

FACTORES DE RIESGO	Vivos (n=37)	Éxitus (n=16)	P
HTA (%)	50	62,5	0,56
DM (%)	41,7	31,2	0,55
ANTIAGREGACIÓN PREVIA (%)	33,3	31,2	1
ANTECEDENTES DE ICTUS (%)	16,7	18,8	1
NO HIPERCOLESTEROLEMIA (%)	35,5	62,5	0,13
EDAD	60,42±11,00	69,56±8,80	0,004
SEXO (VARON %)	52,8 (n:19)	75,0 (n:12)	0,11
Incremento Nº MS RM inicial/RM final	1,58±3,35	10,81±17,92	0,041

Resultados

F. RECURRENCIA DE ICTUS

En la visita final, se recoge la recurrencia de ictus isquémico o hemorrágico a lo largo de los 12 años de evolución. 37 pacientes han presentado un nuevo ictus, de ellos 27 han sido isquémico y 10 hemorrágicos:

- En 26 de los pacientes con recurrencia isquémica el ictus de inclusión había sido isquémico, mientras que sólo en 1 caso el ictus de inclusión había sido hemorrágico.

- De los 8 pacientes que presentan una recurrencia hemorrágica, en 2 casos el ictus de inclusión había sido hemorrágico y en 6 casos isquémico.

Se analiza la carga lesional en la RM basal de los que presentan una recurrencia hemorrágica, se observa que ésta es mayor de manera significativa que en aquellos que presentan una recurrencia isquémica ($5,10 \pm 5,82$ vs $2,07 \pm 5,63$; $p=0,017$), tal y como muestra la tabla XX.

Tabla XX: Recurrencia isquémica o hemorrágica y número de MS en RM basal

Nº MS	Recurrencia	Recurrencia
	hemorrágica	isquémica
Media \pm DE RM basal	5,10 \pm 5,82	2,07 \pm 5,63
Intervalo de confianza para la media al 95 %		
Límite inferior	0,94	-0,15
Límite superior	9,26	4,30
Mediana (amplitud intercuartil)	3,50 (5)	0,00 (2)

Se analiza la probabilidad acumulada en la muestra global para presentar una HIC entre pacientes con y sin MS, se observa que ésta es mayor en los pacientes con MS con una diferencia que roza la significación estadística ($p=0,058$). Véase gráfico 8.

Se agrupa a los pacientes según presenten ≤ 1 MS ó > 1 MS, se obtiene una diferencia significativa ($p=0,000$). Véase gráfico 9.

Resultados

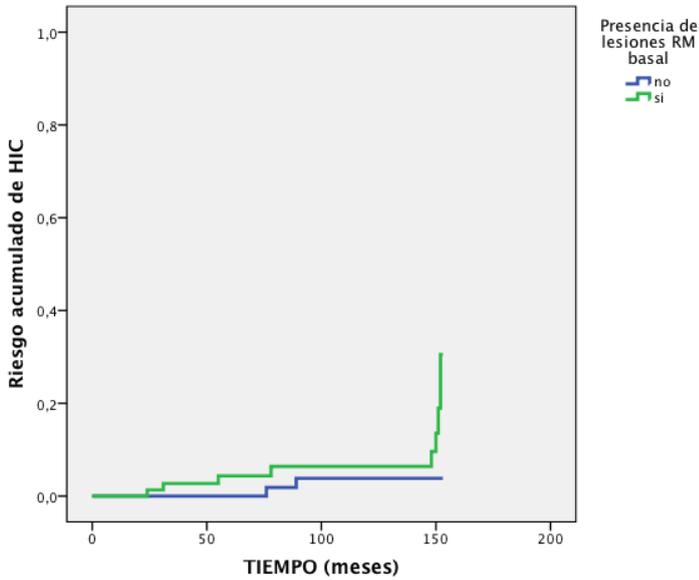


Gráfico 8: Probabilidad acumulada de sufrir una HIC en función de presentar o no presentar MS en la RM basal

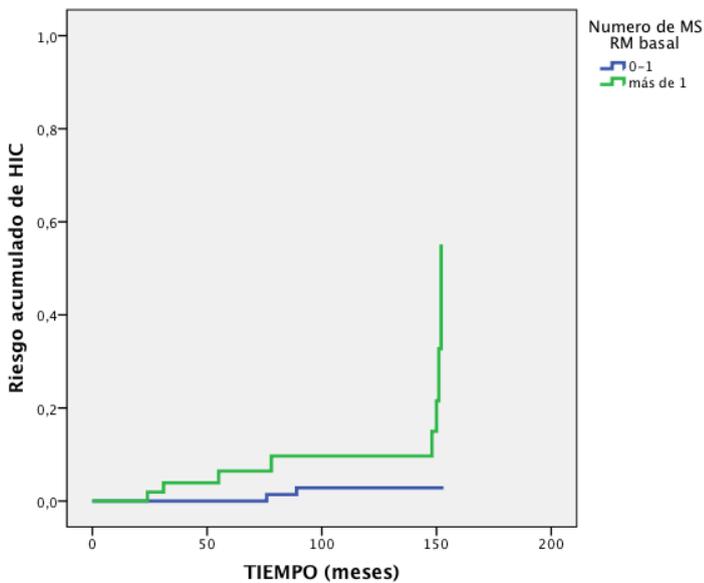


Gráfico 9: Probabilidad acumulada de sufrir una HIC en función de presentar 0-1 MS o más de 1 MS en la RM basal

G. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

Se analiza la probabilidad acumulada de éxitos entre los pacientes con MS (n=102) y sin MS (n=90) en la RM inicial, se observa que ésta es mayor en pacientes con MS con un valor de p cercano al nivel de significación ($p=0,076$), como muestra el gráfico 10.

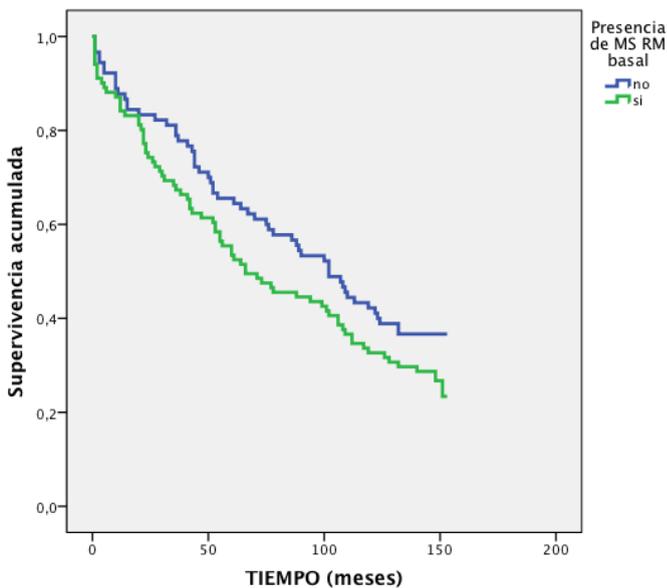


Gráfico 10: Supervivencia acumulada en función de presentar o no presentar MS en la RM basal

Estas diferencias se mantienen y alcanzan valores de significación si las diferencias las establecemos entre grupos

Resultados

con ≤ 1 lesión o > 1 lesión ($p=0,013$), con ≤ 2 lesiones o > 2 lesiones ($p=0,012$), o con ≤ 4 lesiones o > 4 lesiones ($p=0,015$).

Se analiza ahora la probabilidad acumulada de éxitus en los pacientes en los que se observa un incremento en el número de MS entre la RM inicial y la RM del tercer año ($n=24$) y aquellos en los que el número de MS permanece estable ($n=70$), se observa que ésta es mayor en los pacientes donde aumenta el número el número de MS que en aquellos es en los que el número de MS se mantiene estable con un valor de p cercano al nivel de significación ($p=0,060$). Véase gráfico 11.

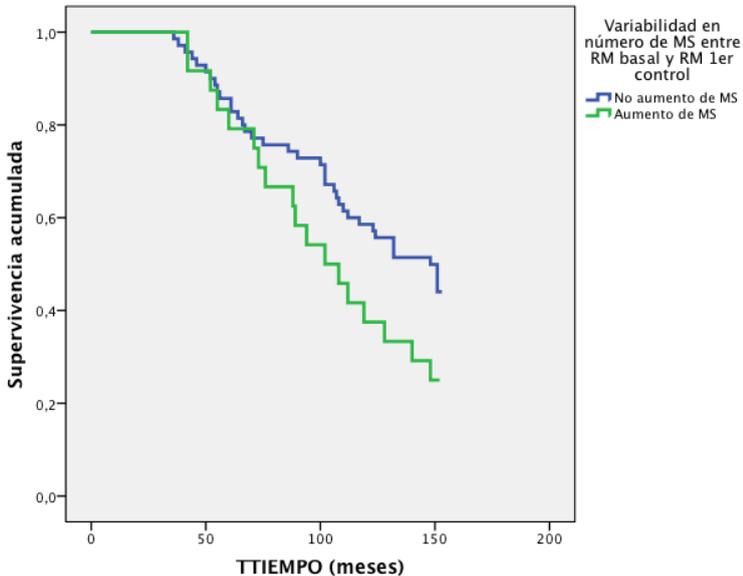


Gráfico 11: Supervivencia acumulada en función del incrementar o no el número de MS entre la RM basal y la RM 1er control

Se repite el análisis y se analiza la probabilidad acumulada de éxitos en los pacientes que muestran incremento en el número de MS entre la RM inicial y la RM final (n=24) y aquellos en los que el número de MS permanece estable (n=28), se observa de nuevo que ésta es mayor en los pacientes donde aumenta el número el número de MS que en aquellos es en los que el número de MS se mantiene estable (p=0,026). Véase gráfico 12.

Resultados

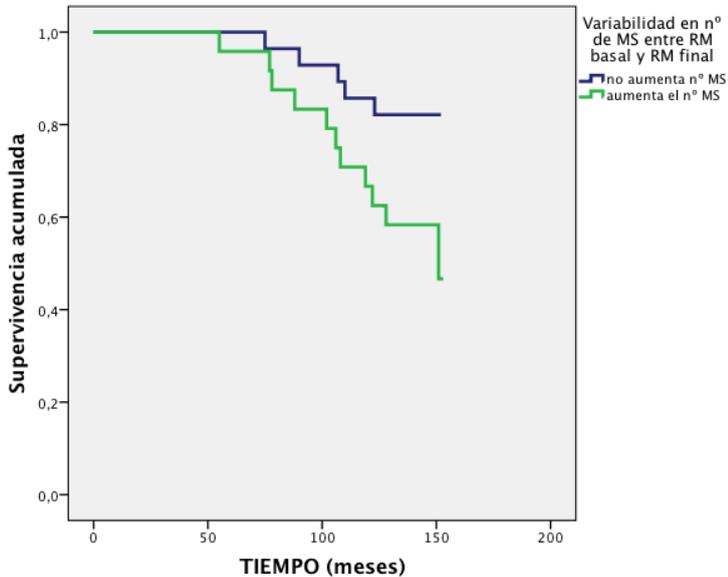


Gráfico 12: Supervivencia acumulada en función de incrementar o no el número de MS entre la RM basal y RM final.

Tanto la edad como el incremento en el número de lesiones son factores que determinan la supervivencia. Se analiza por tanto la supervivencia en función de las covariables “edad” e “incremento en el número de MS RM basal-RM final”, se observa que ambos son factores de riesgo, disminuyendo ambos la supervivencia esperada (edad $p=0,046$, incremento número MS $p=0,01$).

Resultados

	B	Sig.	Hazard ratio	95% IC	
				Inferior	Superior
Edad	0,062	0,046	0,064	1,001	1,131
Dif.número lesiones	0,039	0,010	0,039	1,009	1,070

Así tal y como muestra la tabla, por cada año aumenta el riesgo relativo de éxitus un 6,4 % y por cada incremento de 1 MS en la evolución aumenta el riesgo relativo de éxitus en un 3,9 %.

V. DISCUSIÓN

1. PREVALENCIA DE MS

Nuestro objetivo inicial es analizar la prevalencia de MS en una serie prospectiva de pacientes con enfermedad cerebrovascular aguda.

La impresión inicial era que los MS eran lesiones silentes pero con una elevada prevalencia en pacientes con ictus, ya fueran estos isquémicos o hemorrágicos o incluso en AIT.

Consideramos que nuestra serie constituye una muestra representativa de la población actual con enfermedad cerebrovascular sintomática en nuestro medio. Se incluyen de modo prospectivo, pacientes consecutivos, con un rango de edad amplio similar a los referidos en estudios epidemiológicos sobre frecuencia de ictus y con una presencia de factores de riesgo también similar a los estudios previos^{109,110,111,112,113}. Sin embargo, es preciso señalar que la proporción de pacientes que sufre una hemorragia cerebral en nuestra serie es baja, al haber excluido de la

Discusión

misma a 11 pacientes de edad muy avanzada con hematomas cerebrales, con un rápido deterioro o fallecimiento precoz. Ambas situaciones, edad avanzada^{41, 49, 50} e ictus hemorrágico^{2,58, 114, 115} se han relacionado con una mayor incidencia de MS, lo cual podría constituir un sesgo cuantitativo en el resultado final, infravalorando la prevalencia de MS en la serie global.

Se realiza una clasificación de pacientes con ictus isquémicos en base a criterios TOAST¹⁰⁴. Para realizar el estudio estadístico y dado el tamaño muestral, los ictus se reagrupan posteriormente en isquémicos y hemorrágicos.

Nuestra serie muestra que existe una elevada prevalencia de MS en los pacientes con enfermedad cerebrovascular sintomática, siendo mayor en el caso de los ictus hemorrágicos (72,2 %), seguidos por los ictus isquémicos lacunares (59,1 %). Los ictus isquémicos aterotrombóticos, cardioembólicos e indeterminados muestran prevalencias similares (44,0 %, 45,7 % y 54,5 % respectivamente). Los pacientes con AIT son los que

presentan una prevalencia más baja (38,1 %).

Existe una elevada variabilidad en la prevalencia de MS encontrada en las diferentes series publicadas. Una posible explicación está en la gran heterogeneidad que hay entre las series, tanto en la metodología de estudio utilizada, como en las características de las muestras; con diferencias en edad, historia de ictus previo, subtipos de ictus analizados o comorbilidades asociadas.

La hemorragia intracerebral es la condición que con mayor frecuencia se asocia a la presencia de MS. Aunque se han publicado prevalencias muy variables (del 23 %¹¹⁴ al 97 %¹¹⁶), habitualmente se sitúa por encima del 50 %², estando en la mayoría de series entre 70-80 %^{50,59,69,70,72,115,117, 118}.

Cuando se contempla a los ictus isquémicos en conjunto, los datos muestran valores menores, que oscilan entre 30-50%^{59,71,72,117, 119, 120, 122}, aunque encontrando también una elevada variabilidad que oscila entre el 23%^{22, 123} y el 65%⁶⁹. Esta prevalencia aumenta al considerar aisladamente al ictus lacunar, en el que se sitúa entre el 61% y el 65%^{70,71, 72}

Discusión

y baja en el AIT, con prevalencias entre el 19 %¹²⁴ y el 22%¹²⁵.

En un metaanálisis en el que se incluyen 54 estudios de 53 series, con 9.073 participantes (4.432 con enfermedad cerebrovascular), encuentran que la prevalencia de MS en pacientes con ictus isquémico es del 34 %, subiendo hasta el 60 % en el caso de los ictus hemorrágicos⁴³.

Entre los diferentes estudios existen diferencias con respecto a la técnica de adquisición de imagen, lo que es determinante para la valoración de los MS y puede afectar sustancialmente a las prevalencias de MS referidas en las distintas series. La apariencia y el tamaño de un MS depende de muchos parámetros de la secuencia, lo que complica los criterios de selección para la definición de MS. Entender cómo se lleva a cabo la obtención de la imagen nos puede ayudar en una valoración más adecuada de los mismos y a entender en parte las grandes diferencias de prevalencia entre unos estudios y otros.

El gran número de MS detectado en el Rotterdam Scan Study ⁵² comparado con otros estudios de base poblacional, como el Framingham ⁴¹, el AGES-Reykjavik Study ⁴² o el Austrian Stroke Prevention Study ⁴⁹, puede ser explicado por el uso de una técnica de 3 dimensiones (D) de alta resolución en el Rotterdam Scan Study comparado con las técnicas 2 D utilizado en los estudios previos. Así, el número de MS detectado puede duplicarse cuando se utiliza una secuencia 3D comparada con una 2D ¹²⁶.

Gregorie SM y Werring DJ realizan una recopilación de estudios publicados en 2009 y 2010 donde están recogidos los parámetros de RM utilizados, poniendo en evidencia la gran variabilidad entre unos estudios y otros ^{39, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135 136, 137, 138} en factores tan determinantes como el TE, TR, espesor de corte, espesor entre cortes (gap) o la fuerza de campo.

El tamaño considerado para definir MS también ayuda a explicar las diferencias de prevalencia entre las

Discusión

series. En nuestro estudio consideramos MS los defectos de señal menores a 5 mm de diámetro, desestimando señales mayores. Este ha sido el diámetro considerado en muchos estudios^{2, 21, 49,58, 59,60,114, 117, 119,139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150}, aunque en otros casos se han considerado diámetros de hasta 10 mm^{41, 50, 55, 85, 115, 120, 123, 151, 152, 153, 154, 155}.

Tal como se explicó anteriormente, en nuestra serie se han excluido todas aquellas lesiones que pudieran simular un MS sin serlo, ya fuera por su localización, por su morfología o por historia clínica. Los criterios que se utilizaron en nuestro estudio para definir MS son los mismos que posteriormente se han recogido en distintas publicaciones y que ha llevado recientemente a definir 2 escalas para su identificación^{44, 156}. Consideramos por tanto que nuestros datos son comparables con la mayoría de las series publicadas y que las frecuencias mostradas están en sintonía con los datos existentes hasta la actualidad, fundamentalmente cuando se analiza la prevalencia de MS en función del subtipo de ictus o AIT.

2. MS Y FACTORES DE RIESGO VASCULAR

Nuestro segundo objetivo es valorar si existe relación entre la presencia de MS y los factores de riesgo vascular.

En nuestro estudio la presencia de MS se asocia con la edad avanzada, la HTA, la DM, la toma previa de tratamiento antitrombótico y con presentar un ictus hemorrágico. Cuando realizamos el estudio de regresión logística incluyendo estas covariables obtenemos que son predictores independientes de presencia de MS la edad, la DM y presentar un ictus hemorrágico. Así, aunque en el grupo de pacientes con MS hay una mayor prevalencia de HTA y de pacientes que estaban tomando antitrombóticos, estos factores pierden el nivel de significación en el análisis multivariante.

La edad, la HTA y la DM son factores clásicamente relacionados con la enfermedad cerebrovascular. Su asociación con la presencia de MS parece razonable si consideramos que éstos son la expresión radiológica de una

Discusión

microangiopatía grave. Estos factores favorecerían un daño estructural en la pared que la haría vulnerable a su rotura facilitando la extravasación de material hemático ¹⁵⁷.

2.1 EDAD

La edad media de nuestra muestra es de $70,14 \pm 12,49$ (mujeres $71,74 \pm 11,76$, hombres $68,75 \pm 11,03$). La edad media es mayor en los pacientes con MS que en los pacientes sin MS ($72,46 \pm 10,64$ vs $67,57 \pm 12,45$). Esta diferencia se mantiene tanto en el análisis univariante ($p=0,000$) como cuando en el análisis consideramos otros factores de riesgo como la HTA, DM y tipo de ictus ($p=0,010$).

Se observa también una correlación positiva entre edad y número de MS ($r=0,209$; $p=0,003$), que indica que a mayor edad se encuentra una mayor carga lesional (número de MS).

Que la edad es un factor de riesgo para la presencia de MS se ha demostrado tanto en estudios poblacionales ^{49, 52}

como en estudios de pacientes con enfermedad cerebrovascular^{21, 145, 158, 154}.

Así, en el estudio Framingham un 10,7 % de los pacientes presentaba MS, pero la prevalencia variaba según el rango de edad analizado, siendo del 12,6% en >75 años y del 2,2% en <75 años⁴¹. Lo mismo se observa en el estudio AGES-RS (prevalencia de MS del 10 % en hombres y del 7 % en mujeres de 70-74 años y del 17 % tanto en hombres como en mujeres mayores de 85 años)⁴² y en el estudio Rotterdam (17,8 % en personas de 60-69 años y de 38,3% en mayores de 80 años)⁴².

Con estos datos cabría hipotetizar la existencia de una alteración microvascular intrínseca a la edad y que esta se vea potenciada por el efecto asociado de otros factores de riesgo vascular.

2.2 HTA

En nuestra muestra el 58,6 % de los pacientes son hipertensos. La HTA está más representada en el grupo de pacientes con MS que en el grupo sin MS (66,3 % vs 52,1%;

Discusión

p=0,044), sin embargo en el análisis multivariante final este factor pierde el nivel de significación estadística.

La HTA ha sido identificada como un factor de riesgo para presentar MS tanto en pacientes con ictus como en pacientes sin patología vascular cerebral ^{2, 25,58}. Se considera un factor de riesgo para hemorragias cerebrales profundas^{159,160}, infartos lacunares subclínicos o sintomáticos^{161, 162, 163, 164, 165, 166}, y para la presencia de leucoaraiosis ^{167, 168}.

Presumiblemente la HTA crónica provocaría un daño en los vasos de pequeño calibre que constituiría la base fisiopatológica común a expresiones clínicas diferentes tanto isquémicas como hemorrágicas. Aunque la asociación entre HTA y presencia de MS parece clara, existen discrepancias entre la diferentes series y no siempre ha podido ser demostrada cuando en el estudio se considera también la edad.

En una amplia revisión realizada de los diferentes estudios publicados, se concluye que existe asociación entre HTA y MS en pacientes sin y con patología cerebrovascular, pero en base a un análisis exclusivamente univariante⁴³.

En el estudio Framingham la presión arterial sistólica (PAS) se asociaba con los MS en el análisis univariante, pero no se mantiene esta asociación tras analizar junto con edad y sexo⁴¹. De manera similar, en el estudio AGES-Reykjavik, la relación entre HTA y MS tampoco se mantiene al analizarlo junto con los factores sexo y edad⁴². En el estudio Rotterdam tampoco se encontró relación entre HTA y MS al analizarlo junto a edad y sexo, aunque sí de manera independiente cuando se analiza la elevación de la PAS y MS⁵².

En un estudio reciente de pacientes con infartos lacunares se observa que aquellos con más prevalencia y mayor número de MS presentan medidas mayores de PAS y PAD registradas de forma ambulatoria.

Discusión

En nuestro caso, a pesar de que en el análisis univariante se obtienen diferencias, en el análisis multivariante no se confirma que la HTA sea predictor independiente para la presencia de MS. Pensamos que una explicación razonable es el menor tamaño muestral y el peso elevado que la edad tiene en el análisis ¹⁶⁹ al ser la HTA más frecuente en pacientes a mayor edad. Cabría plantearse si la HTA podría ser predictor de MS en una muestra más homogénea que la nuestra como puede ser en pacientes con ictus lacunares o hemorragias en territorio profundo clásicamente asociados a la HTA.

2.3 DM

La DM presenta complicaciones micro y macroangiopáticas, tales como retinopatía, neuropatía y arteriosclerosis sistémica¹⁷⁰ e implica un riesgo mayor para presentar un ictus isquémico ¹⁷¹.

En nuestra serie se observa relación entre la DM y la presencia de MS. Entre los pacientes con MS el 37,5 % son diabéticos frente al 22,3 % en el grupo sin MS, siendo esta diferencia significativa tanto en el análisis univariante ($p=0,030$), como en el multivariante cuando se considera también edad, antecedentes de HTA y tipo de ictus ($p=0,020$).

La DM se ha visto asociada a la presencia de MS en algunas series de ictus isquémicos^{21, 154}. En el estudio Reykjavik, por ejemplo, se observa la existencia de una relación independiente entre MS y diabetes, así como entre MS y retinopatía diabética, ambas expresión de daño microvascular atribuible a la diabetes ²⁴. Otro reciente estudio realizado con RM 7T también confirma una mayor prevalencia de MS en pacientes con DM¹⁷². Todo esto apoyaría la interpretación de que los MS serían una expresión más de la microangiopatía presente en la DM

3. MS Y TATAMIENTO ANTITROMBÓTICO PREVIO

Nuestro tercer objetivo es analizar si existe relación entre la presencia de MS y el tratamiento con fármacos antitrombóticos.

En nuestra muestra, el 44,2 % de pacientes estaban con tratamiento antitrombótico previo en el grupo que presentaba MS frente al 29,8 % en el grupo sin MS ($p=0,040$). Sin embargo cuando consideramos otros factores de riesgo vascular (edad, HTA, DM, colesterol, ictus previo, tipo de ictus), esta diferencia deja de ser significativa.

Los factores de riesgo vascular se asocian tanto con un incremento del riesgo de HIC^{119,173,174} como de patología isquémica, tanto cerebral como cardiovascular, que requieren de tratamiento antitrombótico^{21, 81, 90, 137}.

En una revisión de estudios publicados^{59,71,81,117,118, 119, 120,124, 134, 138,139,146,175} se observa, en análisis univariante, que los pacientes con tratamiento antitrombótico presentan una mayor prevalencia de MS y que la toma de éste, incrementa

el riesgo de HIC en el seguimiento ⁸⁰. En otros estudios se apunta a que el número de MS puede ser a su vez un predictor de sufrir HIC ^{60,176} e incluyen el tipo de antitrombótico, al asignar un mayor peso a la warfarina frente a otros antitrombóticos ¹⁷⁶.

Estos datos pueden plantear la duda de si el uso de fármacos antitrombóticos en pacientes con MS es seguro. A pesar de estos resultados, en la actualidad no hay datos suficientes para contraindicar el uso de fármacos antitrombóticos en la prevención de eventos isquémicos cardiacos y cerebrales en pacientes con MS⁸¹ aunque sí puede ser un factor a considerar en la elección de fármacos de menor riesgo hemorrágico ^{79, 135, 177, 178}.

Pensamos que lo que probablemente influya para un mayor riesgo de HIC no sea tanto la presencia o no de MS, sino la carga lesional, y el tipo de antitrombótico utilizado. El riesgo de HIC en pacientes se ha visto de manera preferente en aquellos con un mayor número de MS y asociado fundamentalmente al uso de warfarina.

Discusión

En esta línea, hemos observado que aquellos pacientes que han presentado una recurrencia hemorrágica tenía un mayor número de MS en la RM basal frente a aquellos que han presentado una recurrencia isquémica ($5,10 \pm 5,82$ vs $2,07 \pm 5,63$; $p=0,017$), sin embargo el tamaño muestral nos impide realizar una diferenciación en función del tipo antitrombótico.

4. EVOLUCIÓN TEMPORAL DE LOS MS

Nuestro cuarto objetivo es analizar el posible incremento de la carga lesional en el tiempo.

Se realiza un estudio de seguimiento muy prolongado en el tiempo, realizando 2 análisis de RM que pretenden valorar la evolución temporal de los MS.

El primer análisis se realiza a los 36 ± 4 meses y el segundo análisis a los 112 ± 37 meses. Para el segundo análisis hemos realizado un nuevo estudio de RM cerebral a un grupo de pacientes que han acudido a realizar una visita médica y además se valoran, las RM cerebrales realizadas a

los pacientes por cualquier otro motivo con posterioridad al primer control.

En la literatura hay publicadas series con controles de RM con seguimientos muy variables que oscilan entre tan solo 4 días ⁹⁰ y un máximo de 5,5 años ⁹¹. No hemos encontrado ningún estudio con tiempos de seguimiento tan extensos como el nuestro.

Se realiza una primera RM a los 3 años observando progresión de las lesiones en un 26,3 % de los pacientes. Únicamente un 6,3% pasan de no tener MS a presentarlos, el resto (20%) ya presentaba MS en el primer estudio. Así, se pasa de $2,07 \pm 4,09$ lesiones a $3,75 \pm 9,37$; $p=0,005$.

No solo se detecta un incremento en el número de MS, sino que se observa que aquellos pacientes en los que aumenta la carga lesional, presentan ya una mayor carga lesional inicial que aquellos en los que el número de lesiones permanec estable ($4,56 \pm 6,38$ vs $1,20 \pm 2,37$; $p=0,000$).

Se encuentra una relación de preferencia topográfica, de modo que las nuevas lesiones se ubican preferentemente

Discusión

en regiones donde estaban situadas las antiguas, así la probabilidad de que las nuevas lesiones permanezcan en la misma localización es del 70 % (IC 95% 44 – 89).

El control que se realiza al final del seguimiento (12 años), confirma los hallazgos anteriores, al encontrar un aumento en el número de lesiones con respecto a la RM basal, pasando de $2,76 \pm 7,56$ a $6,91 \pm 14,49$; $p=0,000$. Este aumento del número de MS se observa en el 44,4 % de los pacientes y el aumento se produce también fundamentalmente a expensas de los pacientes que ya tenían MS (37,04 %). La carga lesional inicial es también mayor en los pacientes en los que aumenta el número de MS que en los que no aumenta ($5,04 \pm 10,94$ vs $0,83 \pm 1,23$), sin embargo esta diferencia no alcanza valor de significación.

El incremento de las lesiones no se relaciona con los factores de riesgo vascular analizados inicialmente.

En concordancia con nuestros resultados todas las series de seguimiento publicadas hasta el momento encuentran un incremento de las lesiones. Con periodos de

seguimiento muy variables y resultados algo dispares, todos los estudios de seguimiento publicados muestran resultados coincidentes con el nuestro, con incrementos en el número de MS con respecto a los controles basales. Así tan precozmente como a los 4 días llegan a encontrar incremento de lesiones en el 13,3% ⁹⁰, a los 27 meses en el 53% ⁹², a los 3 años en el 22,8% ¹⁷⁹ y a los 5,5 años del 23% ⁹¹. Los estudios poblacionales en pacientes sin enfermedad cerebrovascular ⁵³ o aquellos en poblaciones especiales como pacientes hipertensos ¹⁸⁰ muestran de modo consistente incremento de MS en controles de seguimiento.

A la luz de estos hallazgos se puede afirmar que los MS son el resultado de un proceso dinámico y no estático, que se agrava con el paso del tiempo. La presencia de MS parece favorecer la presentación de nuevas lesiones a lo largo del tiempo tanto en pacientes con enfermedad cerebrovascular como en sujetos sanos. Sería planteable, por tanto, la existencia de una vasculopatía inicial responsable de los MS que además es progresiva, fundamentalmente en

Discusión

aquellos pacientes con una mayor carga lesional.

Existe una alta probabilidad de que las lesiones nuevas aparezcan en sitios donde ya había MS previamente. Se necesitarían muestras más amplias con cuantificación del control de factores de riesgo vascular para determinar si tenemos o no capacidad para modificar esta progresión.

5. MS Y DETERIORO COGNITIVO

Nuestro quinto objetivo es analizar la posible relación entre la presencia de MS y la carga lesional con la aparición de deterioro cognitivo.

Con el envejecimiento cada vez mayor de la población, el deterioro cognitivo se ha convertido en un reto de salud de primer orden. La DV es la segunda causa de demencia en nuestra sociedad después de la EA ¹⁸¹ y en muchas ocasiones coinciden las etiologías vascular y degenerativa que conducen a la demencia.

Clásicamente las lesiones relacionadas con el deterioro cognitivo vascular han sido los infartos

subcorticales, la demencia multiinfarto y la demencia tras un ictus estratégico. Sabemos que el daño subcortical de pequeño vaso también juega un papel importante. La presencia de MS, como expresión de una enfermedad de pequeño vaso, podría implicar un daño que se situaría en la base del deterioro cognitivo.

Se realiza una valoración de distintas áreas cognitivas para determinar si presentan alguna relación con la presencia de MS o con la carga lesional. Se realizan diferentes test cognitivos para valorar la afectación de distintas áreas. En el primer control, el MMSE y el TDR que proporcionan una información de aspecto global, y en el último control, se intenta valorar otras funciones más concretas con test más específicos. Se analiza si la presencia de MS y/o la carga lesional encontradas en la RM cerebral realizada 12 años antes (RM basal) es capaz de predecir qué pacientes serán los que van presentar un mayor deterioro.

En el primer control RM:

No se encuentran diferencias en los resultados del

Discusión

MMSE (≤ 24 ó > 24) ni en TDR (< 8 ó ≥ 8) entre los que presentaban MS y los que no.

En cuanto a la carga lesional, con el MMSE se encuentran diferencias no significativas en el número medio de MS en la RM basal en función de que la puntuación del MMSE sea > 24 o ≤ 24 ($1,19 \pm 1,86$ vs $2,00 \pm 3,35$; p ns).

Igualmente ocurre con el TDR donde aquellos con puntuación < 8 tienen una carga lesional media en la RM basal media mayor que aquellos con puntuación ≥ 8 pero con valor de p ns ($1,85 \pm 2,82$ vs $1,08 \pm 1,80$; p ns).

En el control RM final:

Tampoco se observan diferencias al analizar la presencia o ausencia de MS en función de las puntuaciones obtenidas en MMSE y TDR.

En cuanto a la carga lesional, con los resultados obtenidos en el MMSE se observa que existe una menor carga lesional en la RM basal en aquellos pacientes que obtienen puntuación en MMSE > 24 que en aquellos que puntúan ≤ 24 , sin embargo estas diferencias siguen sin

alcanzar valores de significación. ($0,75 \pm 1,27$ vs $2,83 \pm 4,31$; p ns).

Igualmente ocurre con el TDR donde aquellos con puntuación < 8 tienen una carga lesional media en la RM basal mayor que aquellos con puntuación ≥ 8 pero con valor de p ns ($1,75 \pm 3,17$ vs $0,77 \pm 1,38$).

Así pues, aunque las diferencias en el número de MS entre los que realizan bien o mal el test se acentúa en el último control con respecto al primero, estas diferencias no alcanzan niveles de significación (en el último control, los que puntúan ≤ 24 tienen 2,08 MS más de media en la RM basal que los que puntúan > 24 , cuando en el primer control esta diferencia había sido de 0,81 MS. El mismo comportamiento observamos en el TDR aunque menos marcado presentando 0,98 MS más de media los pacientes que lo realizan peor, siendo en el anterior control de 0,77 MS más).

Por lo tanto, en nuestra muestra ni la presencia ni el número de MS implica un deterioro en la función cognitiva

Discusión

global.

En el análisis de los test FAB para valoración de funciones frontales y fluencia verbal y los test T@M, para valoración de la memoria, tampoco se encuentran diferencias significativas al analizar la relación entre la presencia de MS o la carga lesional con los resultados del test.

En el análisis del TMA para valorar atención se observa que no hay diferencias significativas si se valora solo presencia o no de MS, al compararlo con el tiempo que se tarda en realizar el test, así aunque el tiempo empleado en realizar el test es mayor en aquellos pacientes que presentan MS, esta diferencia no es significativa ($156,07 \pm 123,54s$ vs $111,65 \pm 82,10s$; $p=0,2$). Tampoco encontramos una correlación entre el tiempo utilizado en realizar el test y el número de MS en la RM basal ($r=0,24$; $p=0,17$).

El TM B se realiza para valorar las funciones ejecutivas. Los resultados nos indican que existe una alteración ejecutiva en función de la presencia o ausencia de

MS y de la carga lesional. Así pues aquellos pacientes que presentan MS tardan más en realizar el test ($332,43 \pm 86,95$) que aquellos que no presentan MS en la RM basal ($227,80 \pm 100,27$), siendo esta diferencia significativa ($p=0,005$). También se observa una correlación entre el tiempo empleado en hacer el test y el número de MS en la RM basal, siendo positiva ($r=0,498$) y significativa ($p=0,003$), o sea que a mayor carga lesional se tardaba más tiempo en realizar este test.

Los pacientes con MS obtienen peores resultados en los test que los pacientes sin MS de forma global, sin embargo, solo se observan diferencias significativas al analizar los resultados en el TMB. Se analiza el tiempo que se tarda en realizar el test con un límite superior de 400 s. Se considera este límite superior, en base a un estudio poblacional, donde se consideraba edad y nivel de estudios realizado en individuos desde los 19 a los 89 años. Los límites superiores considerados normales eran de 274 s en individuos de 75-79 años, 315 s en individuos entre 80-84

Discusión

años y 366 s en individuos entre 85-89 años ¹⁰⁸. Hemos ajustado los límites de normalidad para la realización del test considerando además la escolarización, que en nuestra muestra es de estudios básicos inferiores a 12 años en la mayoría de los casos.

Se sabe muy poco actualmente de deterioro cognitivo vascular y su asociación con MS ^{85, 84}. La presencia de MS parece que determina una alteración cognitiva tanto en pacientes sanos sin enfermedad cerebral conocida ^{56,82, 83} como en pacientes con deterioro cognitivo leve ^{86, 87,88}, EA ^{86, 88,182,183,184} o demencia subcortical ⁸⁹.

Son muy pocos los estudios realizados en individuos que han presentado un ictus, pero es coincidente en todos ellos la alteración de funciones ejecutivas y no de otros dominios cognitivos en aquellos individuos que presentan MS.

Estos resultados son equiparables a los nuestros dado que, aunque nosotros vemos una tendencia a una peor resolución de los test en los pacientes con MS, esta diferencia no es significativa, sin embargo, pacientes que habían

realizado de forma correcta toda la batería de test del estudio mostraban alteración cuando se les pasaba el TMB.

Todos estos datos nos llevan a indicar que principalmente lo que se produce en nuestra muestra es una alteración de las capacidades ejecutivas en los pacientes que tienen MS.

La relación se observa nos permitiría apoyar el postulado de que la asociación entre MS y deterioro ejecutivo se pueda sustentar en la localización de los mismos sobre conexiones estratégicas subcorticales, frontales y en los ganglios basales, lo cual explicaría la selectividad de la relación con este dominio cognitivo concreto⁸⁵.

6. RECURRENCIA DE ICTUS

Nuestro sexto objetivo es analizar la posible relación entre la presencia de MS y la carga lesional con la aparición de nuevos eventos vasculares.

A lo largo del seguimiento se recoge la presentación

Discusión

de nuevos eventos cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos. Han presentado un nuevo ictus 37 pacientes, de los cuales 27 han sido isquémicos y 10 hemorrágicos. La mayoría de las recurrencias hemorrágicas (8 casos), se han producido tras un ictus isquémico por el que fueron incluidos, mientras que solo en 2 casos, el paciente había sufrido una hemorragia cerebral previa. Cuando se analizan las recurrencias isquémicas, persiste la coincidencia con el subtipo de ictus incluyente y recurrente: 26 pacientes habían presentado inicialmente un ictus isquémico y solo 1 paciente un ictus hemorrágico.

Si se analiza el papel de presentar MS con respecto al subtipo de ictus recurrente, encontramos diferencias en función del número de lesiones que presentan los pacientes en la RM basal cuando recurren como isquemia o como hemorragia.

En el caso de las recurrencias isquémicas los pacientes presentan en la RM basal como media $2,07 \pm 5,63$, frente al mayor número de lesiones que presentan las

recurrencias hemorrágicas con una media de MS basal de $5,10 \pm 5,82$; $p=0,017$.

Al realizar una curva de Kaplan-Meyer para valora el riesgo acumulado de recurrencia hemorrágica se observa una diferencia muy significativa entre que el número de MS inicial sea 0-1 o mayor, así a los 100 meses del ictus el riesgo de presentar una HIC en el caso de 0-1 MS es del 5 % frente al 10% si tenían más de 1 MS, sin embargo a los 150 meses el riesgo para los que presentaban más de 1 MS se aumenta mucho tras recurrir en este periodo en 4 pacientes, pasando a presentar un riesgo acumulado de HIC del 60 % frente al 5 % que se mantiene en el caso de los pacientes con 0-1 MS; $p=0,000$.

Es decir, mostrar un elevado número de MS en el estudio basal, incrementa el riesgo de presentar un evento hemorrágico en el seguimiento y éste es mayor conforme incrementamos el periodo de observación

En nuestra muestra, tras largo tiempo de seguimiento se registran solo 10 eventos hemorrágicos nuevos, la

Discusión

mayoría previamente habían presentado un ictus isquémico, por lo que una alta proporción de nuestros pacientes presentan MS y se exponen a tratamientos antiagregantes.

La series publicadas son series de HIC que valora la recurrencia de HIC en pacientes con MS ⁶⁰. Otros estudios incluyen pacientes con ictus isquémico ¹⁸⁵ y por tanto expuestos a tratamiento antitrombótico en el periodo de seguimiento, evaluando el impacto que este tratamiento tendría en el riesgo de presentar un evento hemorrágico cuando el paciente es portador de MS. Los datos son escasos y poco concluyentes, aunque se observa una mayor probabilidad de presentar eventos hemorrágicos si el paciente es portador de MS, ya sea tras un evento isquémico ¹⁸⁵ incluyente como hemorrágico ⁶⁸ en algunos estudios, en otros¹¹⁹ no encuentran diferencias, de modo que la presencia de MS no modifica significativamente el riesgo de un evento isquémico o hemorrágico.

En nuestro estudio se observa una diferencia tan significativa, por el largo periodo de seguimiento. El mayor

riesgo de recurrencia hemorrágica no parece depender tanto de la presencia o no de MS sino de la carga lesional. Quizá estudios de seguimiento más prolongados nos ayuden a aclarar este aspecto.

7. SUPERVIVENCIA

Nuestro último objetivo es analizar si existe relación entre la presencia de MS y/o la carga lesional y la mortalidad en el tiempo.

Se recogen los datos de mortalidad/supervivencia de los pacientes incluidos en nuestra serie, durante el mes de enero de 2015. Se recaba la información sobre supervivencia de los propios pacientes, de sus familiares directos y de la revisión de historias clínicas tanto de nuestro centro como del Sistema Nacional de Salud.

De la muestra inicial de 198 pacientes, en enero de 2015 han fallecido 133 pacientes (67,17 %) , únicamente viven 58 pacientes (29,3 %) y no es posible conseguir

Discusión

información en 7 casos (3,5 %).

Cuando se analiza qué factores se relacionan con la mortalidad/supervivencia se considera, en primer lugar, la carga lesional en la RM basal. Se observa que ésta es mayor en los pacientes fallecidos ($4,54 \pm 8,67$) que en los vivos ($1,84 \pm 6,70$) con una diferencia significativa ($p=0,039$). Cuando se compara si existen diferencias entre el grupo de fallecidos y de vivos en cuanto a factores de riesgo, se encuentran diferencias significativas en la edad, que como es lógico es mayor en el grupo de fallecidos ($73,86 \pm 8,74$ vs $61,84 \pm 12,60$; $p=0,002$) y en los niveles de colesterol, siendo más prevalente el colesterol total menor a 200 mg/dl en el grupo de fallecidos (71,3% vs 38,2%; $p=0,000$).

Se analiza, posteriormente, la relación entre incremento de lesiones en el seguimiento (RM basal y el primer control) y mortalidad/supervivencia. Se observa que los pacientes fallecidos presentan una media de incremento de lesiones $3,04 \pm 8,76$ y los vivos $0,14 \pm 0,35$; $p=0,021$.

Asimismo se analizan los factores de riesgo vascular en

ambos grupos y se obtienen unos resultados similares a los del análisis anterior: existen diferencias significativas por edad, siendo mayor en el grupo de fallecidos ($70,30 \pm 8,16$ vs $63,91 \pm 10,12$; $p=0,006$); y en los pacientes con colesterol total menor a 200 mg/dl; con un 67% en el grupo de vivos, frente al 35% en el grupo de fallecidos ($p=0,004$).

Al realizar el mismo análisis entre la RM basal y la RM final, se observa un aumento mucho mayor de lesiones en los fallecidos ($10,81 \pm 17,92$) que en los vivos ($1,70 \pm 3,35$), siendo esta diferencia significativa ($p=0,041$). Al analizar si existen diferencias entre los grupos, observamos que se sigue manteniendo de manera significativa en el caso de la edad, mayor en los fallecidos ($69,56 \pm 8,80$ vs $60,42 \pm 11,00$; $p=0,004$). Sin embargo se pierde la significación estadística para los pacientes con colesterol total menor a 200 mg/dl (62,5 % en el grupo de fallecidos vs 35,5 % en el grupo de supervivientes; $p=0,13$).

Con estos resultados descritos, se realiza una curva de Kaplan Meier para valorar si los pacientes sin MS tienen

Discusión

una mayor supervivencia que aquellos con MS. Se valora los que tienen 0-1 MS frente a los que tienen más de 1 MS, se observa que la probabilidad de supervivencia es menor en el grupo con más de 1 MS. Un paciente con 0-1 MS en RM basal tiene una supervivencia acumulada del 55 % a los 100 meses y del 38 % a los 150 meses ($p=0,013$), mientras que un paciente con más de 1 MS en la RM basal tiene una supervivencia acumulada de 38 % a los 100 meses y del 18 % a los 150 meses ($p=0,012$).

En base a estos resultados se puede afirmar que existe una probabilidad de éxito mayor en aquellos que presentan más MS en la RM basal y en los que a lo largo del seguimiento el incremento de MS es mayor. Presentar MS en la RM basal disminuye, por tanto, la probabilidad de supervivencia. Son muy escasos los datos publicados hasta la fecha sobre MS y mortalidad, sin embargo, al igual que nuestro estudio, todos coinciden en que la presencia de MS incrementa el riesgo de mortalidad.

La relación entre MS y mortalidad se muestra en

distintas poblaciones que no son homogéneas: los datos obtenidos del Rotterdam Scan Study (n=3979), con seguimiento de $5,2 \pm 1,1$ años permite a sus autores concluir que la mortalidad se incrementa con el incremento de MS y que la presencia de MS, sobre todo si son múltiples y en territorio profundo o infratentorial, indica un incremento del riesgo de mortalidad independientemente de otros marcadores de enfermedad cerebrovascular¹⁸⁶.

En 1138 pacientes que acuden a una clínica de memoria con un seguimiento de $2,6 \pm 1,9$ años, los autores postulan que los MS son un fuerte predictor de mortalidad¹³⁶.

Un subestudio del estudio PROSPER, que incluye 435 individuos con un seguimiento de $7,0 \pm 2,1$ años, concluye que los sujetos con más de 1 MS tiene un riesgo relativo hasta casi 6 veces mayor de presentar una muerte de causa cerebro vascular que un sujeto sin MS (Hazard ratio (HR), 5,97; 95% CI, 1,60 -22,26; $p=0.01$)¹⁸⁷.

Cuando se contemplan pacientes con enfermedad

Discusión

cerebrovascular se mantienen los postulados, como en el estudio de Song et al, que incluye 504 pacientes con ictus isquémico y fibrilación auricular no valvular, con anticoagulación oral el 96,6 % y un seguimiento de 2,5 años, se observa que presentar 5 o más MS es predictor independiente de cualquier causa de muerte (HR 1,99) y de muerte por ictus isquémico (HR 3,39). Los pacientes que presentan únicamente MS lobares tienen un riesgo aumentado de muerte por ictus hemorrágico (HR 5,91)¹⁸⁸.

En nuestra serie, los pacientes con valores de colesterol < 200mg/dl muestran una probabilidad de supervivencia menor, la aparente falta de plausibilidad biológica, nos lleva a interpretarlo como un hallazgo incidental, dadas las limitaciones derivadas del diseño del estudio, o como un posible marcador indirecto de su efecto en nuestra serie sobre otros factores como podría ser el incremento de MS.

Niveles bajos de lípidos en suero han sido reconocidos como un factor de riesgo de HIC^{189, 190, 191} y

también se ha visto implicado en la presentación de MS ^{53, 191,192}. Con datos obtenidos del Estudio Rotterdam¹⁹¹, se observa que los niveles de colesterol total están inversamente asociados con el riesgo de HIC. Cuando se valoran distintas fracciones lipídicas se observa que la asociación es debida a una relación inversa entre niveles de triglicéridos y riesgo de HIC y no se relaciona con los niveles de HDL-C o LDL-C. Se encuentra una asociación inversa entre niveles de TG y la presencia de MS en localizaciones profundas o infratentoriales.

VI. CONCLUSIONES

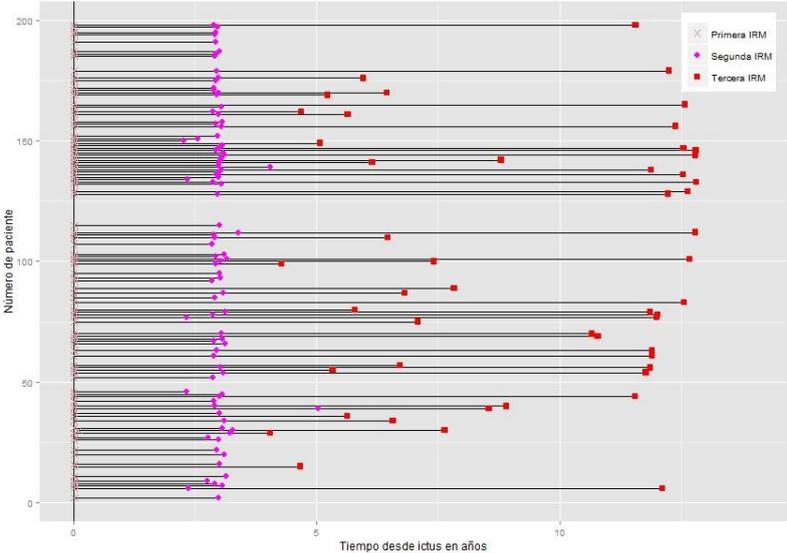
1. Los pacientes con enfermedad cerebrovascular muestran una alta prevalencia de MS.
2. Los pacientes con ictus hemorrágicos muestran una mayor prevalencia y un mayor número de MS que los pacientes con ictus isquémicos.
3. La edad avanzada, la DM y presentar un ictus hemorrágico son predictores independientes para la presencia de MS.
4. En los pacientes con enfermedad cerebrovascular se produce un aumento significativo de los MS con el tiempo. Éste es mayor en aquellos con una mayor carga lesional inicial.
5. Los pacientes con enfermedad cerebrovascular que presentan una recurrencia hemorrágica en el seguimiento presentan una mayor carga lesional inicial que aquellos que presentan una recurrencia isquémica. El riesgo acumulado para presentar una recurrencia hemorrágica es mayor en los pacientes con más de 1 MS en la RM basal.

Conclusiones

6. Los pacientes con enfermedad cerebrovascular muestran un deterioro de las funciones ejecutivas y no de otras áreas a lo largo de la evolución. Este se relaciona con la presencia de MS y con un mayor número de MS en la RM basal.
7. Los pacientes con enfermedad cerebrovascular que han fallecido a lo largo del seguimiento presentaban una mayor número de MS en la RM basal que los pacientes que permanecen vivos.
8. Los pacientes con enfermedad cerebrovascular que presentan MS tienen un riesgo de éxitus mayor que los que no presentan MS. El riesgo de éxitus es también mayor en aquellos pacientes en los que se produce un aumento del número de MS a lo largo de la evolución que en aquellos en los que el número de MS permanece estable.

VII. ANEXOS

ANEXO 1: Secuencia temporal de los estudios RM



ANEXO 2: MMSE

**MINI MENTAL STATE EXAMINATION
(MMSE)**

Basado en Folstein et al. (1975), Lobo et al. (1979)

Nombre: _____ Varón [] Mujer []
 Fecha: _____ F. nacimiento: _____ Edad: _____
 Estudios/Profesión: _____ N. H^º: _____
 Observaciones: _____

¿En qué año estamos? 0-1 ¿En qué estación? 0-1 ¿En qué día (fecha)? 0-1 ¿En qué mes? 0-1 ¿En qué día de la semana? 0-1		ORIENTACIÓN TEMPORAL (Máx.5)	
¿En qué hospital (o lugar) estamos? 0-1 ¿En qué piso (o planta, sala, servicio)? 0-1 ¿En qué pueblo (ciudad)? 0-1 ¿En qué provincia estamos? 0-1 ¿En qué país (o nación, autonomía)? 0-1		ORIENTACIÓN ESPACIAL (Máx.5)	
Nombre tres palabras Peseta-Caballo-Manzana (o Balón-Bandera-Arbol) a razón de 1 por segundo. Luego se pide al paciente que las repita. Esta primera repetición otorga la puntuación. Otorgue 1 punto por cada palabra correcta, pero continúe diciéndolas hasta que el sujeto repita las 3, hasta un máximo de 6 veces. Peseta 0-1 Caballo 0-1 Manzana 0-1 (Balón 0-1 Bandera 0-1 Árbol 0-1)		Nº de repeticiones necesarias FIJACIÓN-Recuerdo Inmediato (Máx.3)	
Si tiene 30 pesetas y me va dando de tres en tres, ¿Cuántas le van quedando?. Detenga la prueba tras 5 sustracciones. Si el sujeto no puede realizar esta prueba, pídale que detree la palabra MUNDO al revés. 30 0-1 27 0-1 24 0-1 21 0-1 18 0-1 (O 0-1 D 0-1 N 0-1 U 0-1 M0-1)		ATENCIÓN- CÁLCULO (Máx.5)	
Preguntar por las tres palabras mencionadas anteriormente. Peseta 0-1 Caballo 0-1 Manzana 0-1 (Balón 0-1 Bandera 0-1 Árbol 0-1)		RECUERDO diferido (Máx.3)	
<i>DENOMINACIÓN.</i> Mostrarle un lápiz o un bolígrafo y preguntar ¿qué es esto?. Hacer lo mismo con un reloj de pulsera. Lápiz 0-1 Reloj 0-1 <i>.REPETICIÓN.</i> Pedirle que repita la frase: "ni sí, ni no, ni pero" (o "En un trigal había 5 perros") 0-1 <i>.ÓRDENES.</i> Pedirle que siga la orden: "coja un papel con la mano derecha, dóblelo por la mitad, y póngalo en el suelo". Coje con mano d. 0-1 dobla por mitad 0-1 pone en suelo 0-1 <i>.LECTURA.</i> Escriba legiblemente en un papel "Cierre los ojos". Pídale que lo lea y haga lo que dice la frase 0-1 <i>.ESCRITURA.</i> Que escriba una frase (con sujeto y predicado) 0-1 <i>.COPIA.</i> Dibuje 2 pentágonos intersectados y pida al sujeto que los copie tal cual. Para otorgar un punto deben estar presentes los 10 ángulos y la intersección. 0-1		LENGUAJE (Máx.9)	
Puntuaciones de referencia 27 ó más: normal 24 ó menos: sospecha patológica 12-24: deterioro 9-12 : demencia		Puntuación Total (Máx.: 30 puntos)	

a.e.g.(1999)

ANEXO 3: TDR

TEST DEL DIBUJO DEL RELOJ O CLOCK DRAWING TEXT (CDT) (THALMAN, B., ET AL., 1996)

Criterios de puntuación del Test del Reloj (J. CACHO
y R. GARCÍA)

ESFERA DEL RELOJ (MÁXIMO DOS PUNTOS)	
Puntos	Resultados
2	Dibujo normal. Esfera circular u ovalada con pequeñas distorsiones por temblor.
1	Incompleto o con alguna distorsión significativa. Esfera muy asimétrica.
0	Ausencia o dibujo totalmente distorsionado

ESFERA DEL RELOJ (MÁXIMO DOS PUNTOS)	
Puntos	Resultados
4	Las manecillas están en posición correcta y con las proporciones adecuadas de tamaño (la de la hora más corta).
3,5	Las manecillas en posición correcta pero ambas de igual tamaño.
3	Pequeños errores de localización de las manecillas (situar una de las agujas en el espacio destinado al número anterior o posterior)
3	Aguja de los minutos más corta que la de la hora, con pauta horaria correcta.
2	Gran distorsión en la localización de las manecillas (incluso si marcan las once y diez), cuando los números presentan errores significativos en la localización espacial.
2	Cuando las manecillas no se juntan en el punto central y marcan la hora correcta.
1	Cuando las manecillas no se juntan en el punto central y marcan una hora incorrecta.
1	Presencia de una sola manecilla o un esbozo de las dos.
0	Ausencia de manecillas o perseveración en el dibujo de las mismas.
0	Efecto en forma de «rueda de carro».

ANEXO 4: FAB

Escala 57. ESCALA FAB (FRONTAL ASSESSMENT BATTERY AT BEDSIDE)

1. Semejanzas (Conceptualización)

“¿En qué se parecen...?”

- a) Un plátano y una naranja.
b) Una mesa y una silla.
c) Un tulipán, una rosa y una margarita.

Ayudar al paciente en caso de fracaso total: “no se parecen” o parcial: “los 2 tienen cáscara” en el primer ítem, no en los siguientes. Sólo las respuestas de categoría (frutas, muebles, flores) se consideran correctas.

Puntaje: 3 correctas = 3; 2 correctas = 2; 1 correcta = 1; ninguna correcta = 0

___/ 3

2. Fluidez léxica (Flexibilidad mental)

“Diga todas las palabras que pueda (por ejemplo, animales, plantas y objetos, pero no nombres propios ni apellidos) que comiencen con A”. Si no responde en los primeros 5 segundos decirle “por ejemplo, árbol”. Si se detiene por más de 10 segundos, insista “cualquier palabra que empiece con A”. Tiempo: 60 segundos. Las repeticiones, derivaciones (árbol, arbolito), nombres propios y apellidos no cuentan.

Puntaje: 10 o más palabras = 3; 6 a 9 = 2; 3 a 5 = 1; menos de 3 = 0

___/ 3

3. Secuencias

“Mire con atención lo que hago”; el examinador frente al paciente realiza 3 veces la prueba de Luria (golpear con nudillo, canto y palma) con su mano izquierda. “Con su mano derecha haga lo mismo que yo, primero juntos, después solo”. El examinador hace la serie 3 veces con el paciente y le dice “ahora haga lo mismo Vd. solo”.

Puntaje: 6 series consecutivas correctas = 3; a 5 series correctas = 2; no lo hace solo, pero sí 3 series consecutivas con el examinador = 1; no logra ni siquiera imitar 3 veces = 0

___/ 3

4. Instrucciones conflictivas (Sensibilidad a la interferencia)

“Cuando yo golpee 1 vez, debe golpear 2 veces”; para asegurar que comprendió las instrucciones, se hace una serie de 3 ensayos: 1-1-1. “Cuando yo golpee 2 veces, debe golpear una”; para asegurar que comprendió las instrucciones, se hace una serie de 2-2-2. El examinador realiza la siguiente serie: 1-1-2-1-2-2-1-1-2.

Puntaje: sin errores = 3; 1 o 2 errores = 2; más de 2 errores = 1; si golpea igual que el examinador al menos 4 veces consecutivas = 0

___/ 3

5. Go no Go (Control inhibitorio)

“Cuando yo golpee 1 vez, debe golpear 1 vez”; para asegurar que comprendió la instrucción, se hace una serie de 3 ensayos: 1-1-1. “Cuando yo golpee 2 veces, no debe golpear”; para asegurar que comprendió la instrucción, se hace una serie de 3 ensayos: 2-2-2. El examinador realiza la siguiente serie: 1-1-2-1-2-2-1-1-2.

Puntaje: sin errores = 3; 1 o 2 errores = 2; más de 2 errores = 1; golpea igual que el examinador al menos 4 veces seguidas = 0

___/ 3

6. Conducta de prehensión (Autonomía del ambiente)

El examinador se sienta frente al paciente, que tiene las manos sobre sus rodillas, con las palmas hacia arriba. El examinador acerca lentamente sus manos hasta tocar las del paciente para ver si se las toma espontáneamente. Si lo hace, dice “ahora, no me tome las manos” y vuelve a tocárselas.

Puntaje: no le toma las manos = 3; duda o pregunta qué tiene que hacer = 2; las toma sin vacilar = 1; las toma aún después de decirle que no lo haga = 0

___/ 3

Puntuación total: ___/ 18

Versión castellana tomada de: Maluenda, F.J., Riveros, R.A., 2005 (basada en Dubois et al, 2000).

ANEXO 5: TAM

T@M - TEST DE ALTERACIÓN DE MEMORIA

Rami L, Molinuevo JL, Bosch B, Sánchez-Valle R, Villar A.
 Unidad Memoria-Alzheimer. Hospital Clínic i Universitari de Barcelona

MEMORIA INMEDIATA "Intente memorizar estas palabras. Es importante que este atento/a"

Repita: **cereza (R) hacha (R) elefante (R) piano (R) verde (R)**

- | | |
|---|-------------------------|
| 1. Le he dicho una fruta, ¿cuál era? | 0 - 1 (Si 0, repetirla) |
| 2. Le he dicho una herramienta, ¿cuál era? | 0 - 1 " |
| 3. Le he dicho un animal, ¿cuál? | 0 - 1 " |
| 4. Le he dicho un instrumento musical, ¿cuál? | 0 - 1 " |
| 5. Le he dicho un color, ¿cuál? | 0 - 1 " |

"Después le pediré que recuerde estas palabras"

"Este atento/a a estas frases e intente memorizarlas" (máximo 2 intentos de repetición):

Repita: **TREINTA GATOS GRISES SE COMIERON TODOS LOS QUESOS (R)**

6. ¿Cuántos gatos había? 0 - 1; 7. ¿De qué color eran? 0 - 1; 8. ¿Qué se comieron? 0 - 1
 (Si 0 decirle la respuesta correcta)

Repita: **UN NIÑO LLAMADO LUIS JUGABA CON SU BICICLETA (R)** (máximo 2 intentos):

9. ¿Cómo se llamaba el niño? 0 - 1; 10. ¿Con qué jugaba? 0 - 1
 (Si 0 decirle la respuesta correcta)

MEMORIA DE ORIENTACIÓN TEMPORAL

11. Día semana 0 - 1; 12. Mes 0 - 1; 13. Día de mes 0 - 1; 14. Año 0 - 1; 15. Estación 0 - 1

MEMORIA REMOTA SEMÁNTICA (2 intentos; si error: repetir de nuevo la pregunta)

- | | |
|--|-------|
| 16. ¿Cuál es su fecha de nacimiento? | 0 - 1 |
| 17. ¿Cómo se llama el profesional que arregla coches? | 0 - 1 |
| 18. ¿Cómo se llamaba el anterior presidente del gobierno? | 0 - 1 |
| 19. ¿Cuál es el último día del año? | 0 - 1 |
| 20. ¿Cuántos días tiene un año que no sea bisiesto? | 0 - 1 |
| 21. ¿Cuántos gramos hay en un cuarto de kilo? | 0 - 1 |
| 22. ¿Cuál es el octavo mes del año? | 0 - 1 |
| 23. ¿Qué día se celebra la Navidad? | 0 - 1 |
| 24. Si el reloj marca las 11 en punto, ¿en qué número se sitúa la aguja larga? | 0 - 1 |
| 25. ¿Qué estación del año empieza en septiembre después del verano? | 0 - 1 |
| 26. ¿Qué animal bíblico engañó a Eva con una manzana? | 0 - 1 |
| 27. ¿De qué fruta se obtiene el mosto? | 0 - 1 |
| 28. ¿A partir de qué fruto se obtiene el chocolate? | 0 - 1 |
| 29. ¿Cuánto es el triple de 1? | 0 - 1 |
| 30. ¿Cuántas horas hay en dos días? | 0 - 1 |

MEMORIA DE EVOCACIÓN LIBRE

31. De las palabras que dije al principio, ¿cuáles podría recordar? 0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5

(esperar la respuesta mínimo 20 segundos)

32. ¿Se acuerda de la frase de los gatos? 0 - 1 - 2 - 3 (un punto por idea: 30 - grises - quesos)
 33. ¿Se acuerda de la frase del niño? 0 - 1 - 2 (un punto por idea: Luis - bicicleta)

MEMORIA DE EVOCACIÓN CON PISTAS

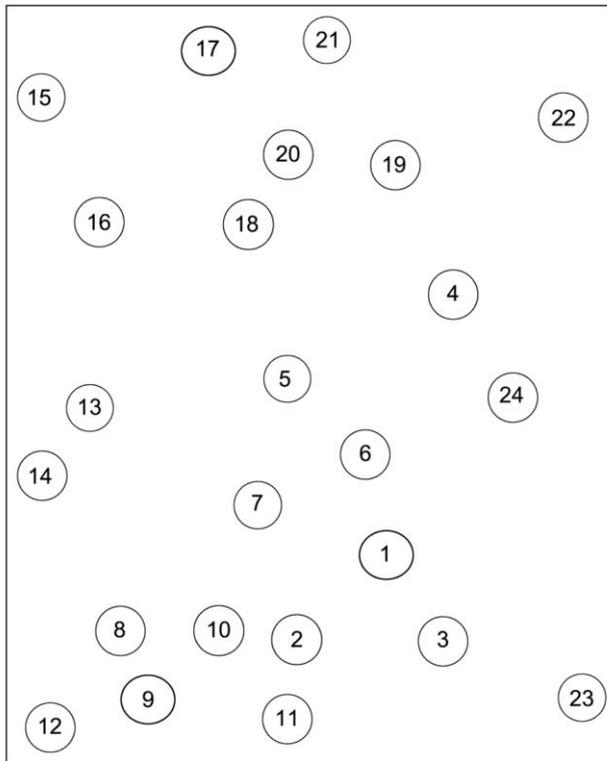
- | | | | |
|-------------------------------------|-------|---------------------------------------|-----|
| 34. Le dije una fruta, ¿cuál era? | 0 - 1 | ¿Se acuerda de la frase de los gatos? | |
| 35. Le dije una herramienta, ¿cuál? | 0 - 1 | 39. ¿Cuántos gatos había? | 0 - |
| 36. Le dije un animal ¿cuál era? | 0 - 1 | 40. ¿De qué color eran? | 0 - |
| 37. Un instrumento musical, ¿cuál? | 0 - 1 | 41. ¿Qué comían? | 0 - |
| 38. Le dije un color, ¿cuál? | 0 - 1 | ¿Se acuerda de la frase del niño? | |
| | | 42. ¿Cómo se llamaba? | 0 - |
| | | 43. ¿Con qué estaba jugando? | 0 - |

(Puntuar 1 en las ideas evocadas de forma libre)

ANEXO 6: TMA

Trail making test A

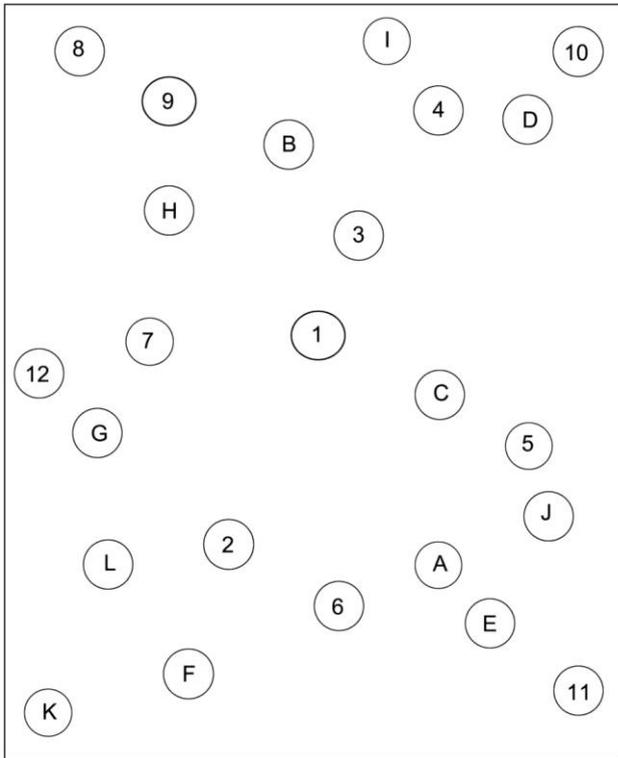
Patientens namn: Personnummer: Datum:



ANEXO 7: TMB

Trail making test B

Patientens navn: Personnummer: Datum:



ANEXO 8: INFORME FAVORABLE COMITÉ ÉTICO



INFORME DEL COMITE ETICO DE INVESTIGACION CLINICA DEL HOSPITAL CLINIC UNIVERSITARI DE VALENCIA

D. Antonio Peláez Hernández, Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínic Universitari de Valencia

CERTIFICA

Que en este Comité, en su reunión de fecha 23 de abril de 2015, y según consta en el acta de la misma, se han analizado los aspectos éticos y científicos relacionados al proyecto de investigación que lleva por título:

Microsangrados silentes en pacientes con Enfermedad Cerebrovascular Sintomática. Marcadores de riesgo, relación con estado cognitivo y evolución temporal

Que será llevado a cabo en el Servicio de Neurología y cuyo investigador principal es la Dra. Rosario Gil, acordando que reúne las características adecuadas referentes a información a los pacientes y cumplimiento de los criterios éticos para la investigación médica y biomédica establecidos en la ***Declaración de Helsinki*** (Junio 1964, Helsinki, Finlandia) de la Asamblea Médica Mundial, y sus revisiones (Octubre 1975, Tokio, Japón), (Octubre 1983, Venecia, Italia), (Septiembre 1989, Hong Kong), (Octubre 1996, Somerset West, Sudáfrica), (Octubre 2000, Edimburgo), (Octubre 2008 Seúl, Corea) y (Octubre 2013 Fortaleza, Brasil) y en la ***Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos del Hombre de la UNESCO*** y los acuerdos del ***Protocolo Adicional del Consejo de Europa para la protección de los Derechos del Hombre y de la dignidad del ser humano frente a la aplicaciones de la biología y de la medicina*** (París 12-1-1998, ratificado el 23-7-1999).

Lo que certifico a efectos oportunos.

Valencia, 23 de abril de 2015.

Fdo. : Dr. D. Antonio Peláez Hernández
Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica

ANEXO 9: CERTIFICADO DE CONFORMIDAD



En Valencia, a 30 de abril de 2015

D. Josep Redón i Más, Presidente del **Comité Científico Interno** de la Fundación de Investigación del Hospital Clínico Universitario de Valencia – Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA

CERTIFICA

Que el proyecto con título “Microsangrados silentes en pacientes con Enfermedad Cerebrovascular Sintomática. Marcadores de riesgo, relación con estado cognitivo y evolución temporal”, presentado por Rosario Gil perteneciente a esta institución, ha sido evaluado por este Comité en su reunión del día 21 de mayo de 2014, encontrándolo conforme con los requisitos de capacitación del solicitante, la adecuación del proyecto a los medios existentes, la adecuación de la memoria y el interés de los resultados del proyecto para el área de salud.

Y para que conste, se firma en la ciudad y fecha arriba indicadas

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'JR' or similar initials, followed by a period.

Fdo.: Dr. Josep Redón i Más
Presidente del Comité

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Fazekas F, Kleinert R, Roob G, et al. Analysis of foci of signal loss on gradient-echo T2*-weighted MR images in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: evidence of microangiopathy-related microbleeds. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1999;20:637-642.
2. Tanaka A, Ueno Y, Nakayama Y, Takano K, Takebayashi S. Small chronic hemorrhages and ischemic lesions in association with spontaneous intracerebral hematomas. *stroke*. 1999;30:1637-42.
3. Roob G, Fazekas F. Magnetic resonance imaging of cerebral microbleeds. *Curr Opin Neurol*. 2000;13:69-73.
4. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*. 2010;9:689-701.
5. Caplan LR. Lacunar Infarction and Small Vessel Disease: Pathology and Pathophysiology. *Journal of Stroke*. *Journal of stroke*. 2015;17:2-6.
6. Fisher CM. The arterial lesions underlying lacunes. *Acta Neuropathol*. 1968;12:1-15.
7. Fisher CM. Lacunes, small deep cerebral infarcts. *Neurology*. 1965;15:774-784.
8. Charidimou A, Gang Q, Werring DJ. Sporadic cerebral amyloid angiopathy revisited: recent insights into pathophysiology and clinical spectrum. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.

Bibliografia

- 2012;83:124-137.
9. Yamada M, Tsukagoshi H, Otomo E, Hayakawa M. Cerebral amyloid angiopathy in the aged. *J Neurol*. 1987;234:371-376.
 10. Yamaguchi H, Yamazaki T, Lemere CA, Frosch MP, Selkoe DJ. Beta amyloid is focally deposited within the outer basement membrane in the amyloid angiopathy of Alzheimer's disease. An immunoelectron microscopic study. *Am J Pathol*. 1992;141:249-259.
 11. Mandybur TI. Cerebral amyloid angiopathy: the vascular pathology and complications. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1986;45:79-90.
 12. Vonsattel JP, Myers RH, Hedley-Whyte ET, Rooper AH, Bird ED, Richardson EP. Cerebral amyloid angiopathy without and with cerebral hemorrhages: a comparative histological study. *Ann Neurol*. 1991;30:637-649.
 13. Maeda A, Yamada M, Itoh I, Otomo E, Hayakawa M, Miyatake T. T. Computer-assisted three-dimensional image analysis of cerebral amyloid angiopathy. *Stroke*. 1993;24:1857-1864.
 14. Yamada M. Cerebral Amyloid Angiopathy: Emerging Concepts. *Journal of Stroke*. 2015;17:17-30.
 15. Caplan LR. Intracerebral hemorrhage. In: Tyler HR, Dawson D, eds. *Current Neurology*. Vol 2. 8th ed. Boston: Houghton-Mifflin; 1979.
 16. Brott T, Thalinger K, Hertzberg V. Hypertension as

- a risk factor for spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 1986;17:1078-83.
17. Wagle WA, Smith TW, Weiner M. Intracerebral hemorrhage caused by cerebral amyloid angiopathy: radiographic-pathologic correlation. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1984;5:171-6.
 18. Vinters HA. Cerebral amyloid angiopathy: a critical review. *Stroke*. 1987;2:311-324.
 19. Selekler K, Erzen C. Leukoaraiosis and intracerebral hematoma. *Stroke*. 1989;20:1016-20.
 20. Inzitari D, Giordano GP, Ancona AL, Pracucci G, Mascalchi M, Amaducci L. Leukoaraiosis, intracerebral hemorrhage, and arterial hypertension. *Stroke*. 1990;21:1419-23.
 21. Fan YH, Mok VC, Lam WW, Hui AC, Wong KS. Cerebral microbleeds and white matter changes in patients hospitalized with lacunar infarcts. 2004;251:537-41.
 22. Naka H, Nomura E, Wakabayashi S, et al. Frequency of asymptomatic microbleeds on T2*- weighted MR images of patients with recurrence stroke: association with combination of stroke subtypes and leukoaraiosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004;25:714-9.
 23. Schrag M, McAuley G, Pomakian J, et al. Correlation of hypointensities in susceptibility-weighted images to tissue histology in dementia patients with cerebral amyloid angiopathy: a postmortem MRI study. *Acta Neuropathol*. 2009;119:291-302.

Bibliografia

24. Qiu C, Cotch MF, Sigurdsson S, et al. Retinal and cerebral microvascular signs and diabetes: the age, gene/environment susceptibility-Reykjavik study. *Diabetes. Diabetes*. 2008;57:1645-50.
25. Lee SH, Park JM, Kwon SJ, et al. Left ventricular hypertrophy is associated with cerebral microbleeds in hypertensive patients. *Neurology*. 2004;63:16-21.
26. Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C, et al. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. *Lancet Neurol*. 2009;8:165-74.
27. Lee SH, Kim SM, Kim N, Yoon BW, Roh JK. Cortico-subcortical distribution of microbleeds is different between hypertension and cerebral amyloid angiopathy. *J Neurol Sci*. 2007;258:111-4.
28. Ritter MA, Droste DW, Hegedüs K, et al. Role of cerebral amyloid angiopathy in intracerebral hemorrhage in hypertensive patients. *Neurology*. 2005;64:1233-7.
29. Pooley RA. Fundamental physics of MR imaging. 2005;25:1087-99.
30. Bitar R, Tadros S, Sarrazin J. MR pulse sequences: what every radiologist wants to know but is afraid to ask. *Radiographics*. 2006;26:513-37.
31. Partain CL, Price RR, Patton JA. Nuclear magnetic resonance imaging. *Radiographics*. 1984;4:5-25.
32. Elster A, Burdette J. *Questions and answers in magnetic resonance imaging*. 2nd ed. St Louis: Mosby Co; 2001.

33. San Román JA, Soler Fernandez R, Rodriguez Garcia E, Fernandez-Aviles F. Conocimientos básicos necesarios para realizar resonancia magnética en cardiología. *Rev Esp Cardiol.* 2006;6:7E-14E.
34. Lee H, Zimmerman R. *Cranial MRI and CT.* 4th ed: McGraw-Hill; 1999.
35. Jacobs M, Ibrahim T, Ouwerkerk R. MR Imaging: Brief overview and emerging applications. *Radiographics.* 2007;27:1213-29.
36. Liang L, Korogi Y, Sugahara T, et al. Detection of intracranial hemorrhage with susceptibility-weighted MR sequences. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1999;20:1527-34.
37. Scheid R, Ott DV, Roth H, Schroeter ML, von Cramon DY. Comparative magnetic resonance imaging at 1.5 and 3 Tesla for the evaluation of traumatic microbleeds. *J Neurotrauma.* 2007;24:1811-16.
38. Stehling C, Wersching H, Kloska SP, et al. Detection of asymptomatic cerebral microbleeds: a comparative study at 1.5 and 3.0 T. *Acad Radiol.* 2008;248:272-7.
39. Nandigam R, Viswanathan A, Delgado P, et al. MR imaging detection of cerebral microbleeds: effect of susceptibility-weighted imaging, section thickness, and field strength. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009;30:338-43.
40. Haacke EM, Xu Y, Cheng YC, Reichenbach JR. Susceptibility weighted imaging (SWI). *Magn Reson Med.* 2004;52:612-8.

Bibliografia

41. Jeerakathil T, Wolf PA, Beiser A, et al. Cerebral microbleeds: prevalence and associations with cardiovascular risk factors in the Framingham Study. *Stroke*. 2004;35:1857-61.
42. Sveinbjornsdottir S, Sigurdsson S, Aspelund T, et al. Cerebral microbleeds in the population based AGES Reykjavik study: Prevalence and location. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:1002-6.
43. Cordonnier C, Al-Shashi Salman R, Wardlaw J. Spontaneous brain microbleeds: systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting. *Brain*. 2007;130:1988-2003.
44. Gregoire SM, Chaudjary UJ, Brown MM, et al. The Microbleed Anatomical Rating Scale (MARS): reliability of a tool to map brain microbleeds. *Neurology*. 2009;73:1759-66.
45. Cordonnier C, Potter GM, Sudlow C, et al. Improving interrater agreement about brain microbleeds: development of the Brain Observer Microbleeds Scale (BOMBS). *Stroke*. 2009;40:94-9.
46. Rigamonti D, Drayer BP, Johnson PC, Hadley MN, Zabramski J, Spetzler RF. The MRI appearance of cavernous malformations (angiomas). *J Neurosurg*. 1987;67:518-24.
47. Zabramski JM, Wascher TM, Spetzler RF, et al. The natural history of familial cavernous malformations: results of an ongoing study. *J Neurosurg*. 1994;80:422-32.
48. Blitstein MK, Tung GA. MRI of cerebral

- microhemorrhages. *Am J Radiol.* 2007;189:720-5.
49. Roob G, Schmidt R, Kapeller P, Lechner A, Hartung H, Fazekas F. MRI evidence of past cerebral microbleeds in a healthy elderly population: the Austrian Stroke Prevention Study. *Neurology.* 1999;52:991-4.
 50. Tsushima Y, Tanizaki Y, Aoki J, Endo K. MR detection of microhemorrhages in neurologically healthy adults. *Neuroradiology.* 2002;44:31-6.
 51. Poels MM, Vernooij MW, Ikram MA, et al. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: an update of the Rotterdam scan study. *Stroke.* 2010;41:S103-6.
 52. Vernooij MW, van der Lugt A, Ikram MA, et al. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: the Rotterdam Scan Study. *Neurology.* 2008;70:1208-14.
 53. Poels MM, Ikram MA, van der Lugt A, et al. Incidence of Cerebral Microbleeds in the General Population The Rotterdam Scan Study. *Stroke.* 2011;42:656-61.
 54. Fisher M, French S, Ji P, Kim RC. Cerebral Microbleeds in the Elderly A Pathological Analysis. *Stroke.* 2010;41:2782-5.
 55. Horita Y, Imaizumi T, Niwa J, et al. Analysis of dot-like hemosiderin spots using brain dock system. *No Shinkei Geka Neurol Surg.* 2003;31:263-7.
 56. Yakushiji Y, Nishiyama M, Yakushiji S, et al. Brain microbleeds and global cognitive function in adults

Bibliografia

- without neurological disorder. *Stroke*. 2008;39:3323-8.
57. Henskens LH, van Oostenbrugge RJ, Kroon AA, Leeuw PW, Lodder J. Brain microbleeds are associated with ambulatory blood pressure levels in a hypertensive population. *Hypertension*. 2008;51:62-8.
 58. Roob G, Lechner A, Flooh E, Hartung HP, Fazekas F. Frequency and location of microbleeds in patients with primary intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2000;31:2665-9.
 59. Lee SH, Bae HJ, Kwon SJ, et al. Cerebral microbleeds are regionally associated with intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2004;62:72-6.
 60. Greenberg SM, Eng JA, Ning MM, Smith EE, Rosand J. Hemorrhage Burden Predicts Recurrent Intracerebral Hemorrhage After Lobar Hemorrhage. *Stroke*. 2004;35:1415-20.
 61. Imaizumi T, Honma T, Horita Y, et al. The Number of Microbleeds on Gradient T2*-weighted Magnetic Resonance Image at the Onset of Intracerebral Hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2008;17:30-4.
 62. Greenberg SM, Nandigam RN, Delgado P, et al. Microbleeds versus macrobleeds. Evidence for distinct entities. *Stroke*. 2009;40:2382-6.
 63. Charcot JM, Bouchard C. Nouvelles recherches sur la pathogenie de l'hémorrhagie cerebrale. *Arch Physiol Norm Pathol*. 1868;642:110-27.

64. Fisher CM. Cerebral miliary aneurysms in hipertensión. *Am J Pathol.* 1972;66:313-30.
65. Matuoka S. Histopathological studies on the blood vessels in apoplexia cerebro. *Proceedings of the 1st International Congress of Neuropathology.* 1952;3:222-30.
66. Fisher CM. Pathological observations in hypertensive cerebral hemorrhage. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1971;30:536-50.
67. Dierkesen GA, Skehan ME, Khan MA, et al. Spatial Relation between Microbleeds and Amyloid Deposits in Amyloid Angiopathy. *Ann Neurol.* 2010;68:545-8.
68. Jeon SB, Kang DW, Cho AH, et al. Initial microbleeds at MR Imaging can predict recurrent intracerebral hemorrhage. *J Neurol.* 2007;254:508-12.
69. Lee SH, Kwon SJ, Kim KS, Yoon BW, Roh JK. Cerebral microbleeds in patients with hypertensive stroke. Topographical distribution in the supratentorial area. *J Neurol.* 2004;251:1183-9.
70. Kinoshita T, Okudera T, Tamura H, Ogawa T, Hatazawa J. Assessment of Lacunar Hemorrhage Associated With Hypertensive Stroke by Echo-Planar Gradient-Echo T2*-Weighted MRI. *Stroke.* 2000;31:1646-50.
71. Ovbiagele B, Saver JL, Sanossian N, et al. Predictors of cerebral microbleeds in acute stroke and TIA patients. *Cerebrovasc Dis.* 2006;22:373-83.
72. Kato H, Izumiyama M, Izumiyama K, Takahashi A,

Bibliografia

- Itoyama Y. Silent Cerebral Microbleeds on T2*-Weighted MRI: Correlation with Stroke Subtype, Stroke Recurrence, and Leukoaraiosis. *Stroke*. 2002;33:1536-40.
73. Thrift AG, McNeil JJ, Forbes A, Donnan GA. Risk factors for cerebral hemorrhage in the era of well-controlled hypertension. Melbourne Risk Factor Study (MERFS) Group. *Stroke*. 1996;27:2020-25.
74. Kase CS, Mohr JP, Caplan LR. Intracerebral hemorrhage. In: Mohr J, Choi D, Grotta J, Weir B, Wolf P, eds. *Stroke. Pathophysiology, diagnosis, and management*. Philadelphia: Churchill-Livingstone; 2004.
75. Berwaerts J, Webster J. Analysis of risk factors involved in oral anticoagulant-related intracranial hemorrhages. *QJM*. 2000;93:513-21.
76. Gorter JW. Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia. Patterns and risk factors. *Neurology*. 1999;53:1319-27.
77. Hart RG, Boop BS, Anderson DC. Oral anticoagulants and intracranial hemorrhage. Facts and hypotheses. *Stroke*. 1995;26:1741-14.
78. The stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (PIRIT) Study Group. A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. *Ann Neurol*. 1997;42:857-65.
79. Smith EE, Rosand J, Knudsen KA, Hylek EM, Greenberg SM. Leukoaraiosis is associated with warfarin-related hemorrhage following ischemic

- stroke. *Neurology*. 2002;59:193-7.
80. Lovelock CE, Cordonnier C, Naka H, et al. Antithrombotic Drug Use, Cerebral Microbleeds, and Intracerebral Hemorrhage. A Systematic Review of Published and Unpublished Studies. *Stroke*. 2010;41:1222-28.
 81. Soo YO, Yang SR, Lam WW, et al. Risk vs benefit of anti-thrombotic therapy in ischaemic stroke patients with cerebral microbleeds. *J Neurol*. 2008;255:1679-86.
 82. Qiu C, Cotch MF, Sigurdsson S, et al. Cerebral microbleeds, retinopathy, and dementia: the AGES-Reykjavik Study. *Neurology*. 2010;75:2221-8.
 83. Poels MM, Ikram MA, van der Lugt A, et al. Cerebral microbleeds are associated with worse cognitive function: the Rotterdam Scan Study. *Neurology*. 2012;78:326-33.
 84. Gregoire SM, Smith K, Jäger HR, et al. Cerebral microbleeds and long-term cognitive outcome: longitudinal cohort study of stroke clinic patients. *Cerebrovasc Dis*. 2012;33:430-5.
 85. Werring DJ, Frazer DW, Coward LJ, et al. Cognitive dysfunction in patients with cerebral microbleeds on T2*-weighted gradient-echo MRI. *Brain*. 2004;127:2265-75.
 86. Cordonnier C, van der Flier WM, Sluimer JD, Leys D, Barkhof F, Scheltens P. Prevalence and severity of microbleeds in a memory clinic setting. *Neurology*. 2006;66:1356-60.

Bibliografia

87. Ayaz M, Boikov AS, Haacke EM, Kido DK, Kirsch WM. Imaging cerebral microbleeds using susceptibility weighted imaging: one step toward detecting vascular dementia. *J Magn Reson Imaging*. 2010;31:142-8.
88. Yates PA, Desmond PM, Phal PM, et al. Incidence of cerebral microbleeds in preclinical Alzheimer disease. *Neurology*. 2014;82:1266-73.
89. Seo SW, Lee BH, Kim EJ, et al. Clinical significance of microbleeds in subcortical vascular dementia. *Stroke*. 2007;38:1949-51.
90. Jeon SB, Kwon SU, Cho AH, Yun SC, Kim JS, Kang DW. Rapid appearance of new cerebral microbleeds after acute ischemic stroke. *Neurology*. 2009;73:1638-44.
91. Gregoire SM, Brown MM, Kallis C, Jäger HR, Yousry TA, Werring DJ. MRI detection of new microbleeds in patients with ischemic stroke: five-year cohort follow-up study. *Stroke*. 2010;41:184-6.
92. Lee ST, Lee SH, Roh JK. Changes in cerebral microbleed numbers of stroke patients and their prognostic factor. *Proceedings of the International Stroke Conference of the American Stroke Association*. 2010:491.
93. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;3:189-98.
94. Shulman KI, Shedletsky R, Silver IL. The challenge of time: Clock-drawing and cognitive function in the

- elderly. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1986;1:135-40.
95. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*. 2000;55:1621-6.
96. Rami L, Molinuevo JL, Sanchez-Valle R, Bosch B, Villar A. Screening for amnesic mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease with M@T (Memory Alteration Test) in the primary care population. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007;22:294-304.
97. Reitan RM. Validity of the Trail Making test as an indicator of organic brain damage. *Percept Mot Skills*. 1958;8:271-6.
98. Reitan RM, Wolfson D. *The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery: theory and clinical interpretation*. Tucson: Neuropsychology Press; 1985.
99. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens*. 1999;17:151-183.
100. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998;15:539-53.
101. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP

Bibliografía

-) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-97.
102. World Health Organization. Guidelines for the Conduct of Tobacco Smoking Surveys for the General Population. Paper presented at: World Health Organization; 1983. Document WHO/SMO/83.4, 1983; Geneva.
103. Díez Tejedor E, en nombre del Comité de redacción ad hoc del grupo. Guía para el tratamiento y prevención del ictus. *Neurología*. 1998;13(S3):S1-S52.
104. Adams HP, Bendixen H, Kappelle U, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24:35-41.
105. Kukull WA, Larson EB, Teri L, Bowen J, McCormick W, Pfanschmidt ML. The Mini-Mental State Examination score and the clinical diagnosis of dementia. *J Clin epidem*. 1994;47:1061-7.
106. Rami L, Bosch B, Valls-Pedret C, Caprile C, Sánchez-Valle Díaz R, Molinuevo JL. [Discriminatory validity and association of the mini-mental test (MMSE) and the memory alteration test (M@T) with a neuropsychological battery in patients with amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease]. *Rev Neurol*. 2009;49:169-74.
107. Korner EA, Lauritzen L, Nilsson FM, Lolk A, Christensen P. Simple scoring of the Clock-Drawing

- Test for dementia screening. *Dan Med J*. 2012;59(1):A4365.
108. Tombaugh TN. Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. *Arch Clin Neuropsychol*. 2004;19:203-14.
 109. Kannel WB, Wolf PA, McGee DL, Dawber TR, McNamara P, Castelli WP. Systolic blood pressure, arterial rigidity, and risk of stroke. The Framingham Study. *JAMA*. 1981;245:1225-9.
 110. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham study. *Stroke*. 1991;22:312-8.
 111. Wolf PA, Abbot RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study. *Stroke*. 1991;22:983-8.
 112. Benfante R, Vano K, Hwang U, Curb JD, Kagan A, Ross W. Elevated serum cholesterol is a risk factor for both coronary heart disease and thromboembolic stroke in Hawaiian Japanese men. Implications for shared risk. *Stroke*. 1994;25:814-20.
 113. Prospective Studies Collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13 000 strokes in 450 000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet*. 1995;346:1647-53.
 114. Offenbacher H, Fazekas F, Schmidt R, Koch M, Fazekas G, Kapeller P. MR of Cerebral Abnormalities Concomitant with Primary Intracerebral Hematomas. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1996;17:573-8.

Bibliografia

115. Greenberg SM, Finklestein SP, Schaefer PW. Petechial hemorrhages accompanying lobar hemorrhage: detection by gradient-echo MRI. *Neurology*. 1996;46:1751-4.
116. Lee SH, Heo JH, Yoon BW. Effects of microbleedson hemorrhage developmentin leukoaraiosis patients. *Hypertens Res*. 2005;28:895-9.
117. Jeong SW, Jung KH, Chu K, Bae HJ, Lee SH, Roh JK. Clinical and radiological differences between primary intracerebral hemorrhage with and without microbleeds on gradient-echo magnetic resonance images. *Arch Neurol*. 2004;61:905-9.
118. Imaizumi T, Horita Y, Hashimoto Y, Niwa J. Dotlike hemosiderin spots on T2*-weighted magnetic resonance imaging as a predictor of stroke recurrence: a prospective study. *J Neurosurg*. 2004;101:915-20.
119. Fan YH, Zhang L, Lam WW, MOK VC, Wong KS. Cerebral microbleeds as a risk factor for subsequent intracerebral hemorrhages among patients with acute ischemic stroke. *Stroke*. 2003;34:2459-62.
120. Schonewille WJ, Singer MB, Atlas SW, Tuhim S. The prevalence of microhemorrhage on gradient-echo magnetic resonance imaging in acute lacunar infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2005;14:141-4.
121. Lee SH, Kang BS, Kim N, Roh JK. Does microbleed predict haemorrhagic transformation after acute atherothrombotic or cardioembolic stroke? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:913-6.

122. Cho AH, Lee SB, Han SJ, SHON YM, Yang DW, Kim BS. Impaired kidney function and cerebral microbleeds in patients with acute ischemic stroke. *Neurology*. 2009;73:1645-8.
123. Werring DJ, Coward U, Lossef NA, Jáqer HR, Brown M. Cerebral microbleeds are common in ischemic stroke but rare in TIA. *Neurology*. 2005;65:1914-8.
124. Boulanger JM, Coutts SB, Eliasziw M, et al. Cerebral microhemorrhages predict new disabling or fatal strokes in patients with acute ischemic stroke or transient ischemic attack. *Stroke*. 2006;37:911-4.
125. Seo WK, Lee JM, Park MH, Park KW, Lee DH. Cerebral microbleeds are independently associated with arterial stiffness in stroke patients. *Cerebrovasc Dis*. 2008;26:618-23.
126. Vernooij M, Ikram MA, Wielopolski PA, Krestin GP, Breteler MM, Lugt vd. Cerebral microbleeds: accelerated 3D T2*-weighted GRE MR imaging versus conventional 2D T2*-weighted GRE MR imaging for detection. *Radiology*. 2008;248:272-7.
127. Tang WK, Chen YK, Lu JY, et al. Microbleeds and post-stroke emotional lability. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80:1082-6.
128. Igase M, Tabara Y, Igase K, et al. Asymptomatic cerebral microbleeds seen in healthy subjects have a strong association with asymptomatic lacunar infarction. *Circ J*. 2009;73:530-3.
129. Staekenborg SS, Koedam EL, Henneman WJ, et al. Progression of mild cognitive impairment to dementia: contribution of cerebrovascular disease

Bibliografia

- compared with medial temporal lobe atrophy. *Stroke*. 2009;40:1269-74.
130. Henskens LH, van Oostenbrugge RJ, Kroon AA, et al. Detection of silent cerebrovascular disease refines risk stratification of hypertensive patients. *J Hypertens*. 2009;27:846-53.
 131. Kirsch W, McAuley G, Holshouser B, et al. Serial susceptibility weighted MRI measures brain iron and microbleeds in dementia. *J Alzheimers Dis*. 2009;17:599-609.
 132. van Rooden S, van der Grond J, van den Boom R, et al. Descriptive analysis of the Boston criteria applied to a Dutch-type cerebral amyloid angiopathy population. *Stroke*. 2009;40:3022-7.
 133. Shima H, Ishimura E, Naganuma T, et al. Cerebral microbleeds in predialysis patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:1554-9.
 134. Staals J, van Oostenbrugge RJ, Knottnerus IL, Rouhl LP, Henskens LH, Lodder J. Brain microbleeds relate to higher ambulatory blood pressure levels in first-ever lacunar stroke patients. *Stroke*. 2009;40:3264-8.
 135. Lee SH, Ryu WS, Roh JK. Cerebral microbleeds are a risk factor for warfarin-related intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2009;72:171-6.
 136. Henneman WJ, Sluimer JD, Cordonnier C, et al. MRI Biomarkers of Vascular Damage and Atrophy Predicting Mortality in a Memory Clinic Population.

- Stroke*. 2009;40:492-498.
137. Nishikawa T, Ueba T, Kajiwara M, Fujisawa I, Miyamatsu N, Yamashita K. Cerebral microbleeds predict first-ever symptomatic cerebrovascular events. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009;111:825-8.
 138. Orken DN, Kenangil G, Uysal E, Forta H. Cerebral microbleeds in ischemic stroke patients on warfarin treatment. *Stroke*. 2009;40:3638-40.
 139. Alemany M, Stenborg A, Terent A, Sonninen P, Raininko R. Coexistence of microhemorrhages and acute spontaneous brain hemorrhage: correlation with signs of microangiopathy and clinical data. *Radiology*. 2006;238:240-7.
 140. Kidwell CS, Chalela JA, Saver JL, et al. Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *JAMA*. 2004;292:1823-30.
 141. Kim DE, Bae HJ, Lee SH, Kim H, Yoon BW, Roh JK. Gradient echo magnetic resonance imaging in the prediction of hemorrhagic vs ischemic stroke: a need for the consideration of the extent of leukoariorosis. *Arch Neurol*. 2002;59:425-9.
 142. Kwa VI, Francke CL, Verbeeten BJ, Stam J. Silent intracerebral microhemorrhages in patients with ischemic stroke. Amsterdam Vascular Medicine Group. *Ann Neurol*. 1998;44:372-7.
 143. Kakuda W, Thijs VN, Lansberg MG, et al. Clinical importance of microbleeds in patients receiving IV thrombolysis. *Neurology*. 2005;65:1175-8.
 144. Derex L, Nighoghossian N, Hermier M, et al.

Bibliografia

- Thrombolysis for ischemic stroke in patients with old microbleeds on pretreatment MRI. *Cerebrovasc Dis.* 2004;17:238-41.
145. Kidwell CS, Saver JL, Villablanca JP, et al. Magnetic resonance imaging detection of microbleeds before thrombolysis: an emerging application. *Stroke.* 2002;33:95-8.
 146. Nighoghossian N, Hermier M, Adeleine P, et al. Old microbleeds are a potential risk factor for cerebral bleeding after ischemic stroke: a gradient-echo T₂-weighted brain MRI study. *Stroke.* 2002;33:735-42.
 147. Kim M, Bae HJ, Lee J, et al. APOE epsilon2/epsilon4 polymorphism and cerebral microbleeds on gradient-echo MRI. *Neurology.* 2005;65:1474-5.
 148. Yokoyama S, Hirano H, Uomizu K, Kajiya Y, Tajitsu K, Kusumoto K. High incidence of microbleeds in hemodialysis patients detected by T₂-weighted gradient-echo magnetic resonance imaging. *Neurol Med Chir.* 2005;45:556-60.
 149. Walker DA, Broderick DF, Kotsenas AL, Rubino FA. Routine use of gradient-echo MRI to screen for cerebral amyloid angiopathy in elderly patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;182:1547-50.
 150. Lee SH, Bae HJ, Yoon BW, Kim H, Kim DE, Roh Jk. Low concentration of serum total cholesterol is associated with multifocal signal loss lesions on gradient-echo magnetic resonance imaging: analysis of risk factors for multifocal signal loss lesions. *Stroke.* 2002;33:2845-9.

151. Kikuta KI, Takagi Y, Nozaki K, et al. Asymptomatic microbleeds in moyamoya disease: T₂-weighted gradient-echo magnetic resonance imaging study. *J Neurosurg*. 2005;102:470-5.
152. van den Boom R, Lesnik Oberstein SA, Ferrari MD, Haan J, van Buchem MA. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: MR imaging findings at different ages—3rd-6th decades. *Radiology*. 2003;229:683-90.
153. Lesnik Oberstein SA, van den Boom R, van Buchem MA, et al. Cerebral microbleeds in CADASIL. *Neurology*. 2001;57:1066-70.
154. Tsushima Y, Aoki J, Endo K. Brain microhemorrhages detected on T₂-weighted gradient-echo MR images. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003;24:88-96.
155. Tsushima Y, Tamura T, Unno Y, Kusano S, Endo K. Multifocal low-signal brain lesions on T₂-weighted gradient-echo imaging. *Neuroradiol*. 2000;42:499-504.
156. Cordonnier C, Potter GM, Naka H, et al. Improving interrater agreement about brain microbleeds: development of the Brain Observer Microbleeds Scale (BOMBS). *Stroke*. 2009;40:94-9.
157. Wardlaw JM. What cause lacunar stroke]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:617-9.
158. Zhou ZM, Yang S, Yue XY, et al. Influencing factors for cerebral microbleeds in patients with acute ischemic stroke. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*.

Bibliografía

2010;90:451-3.

159. García JH, Ho KL, Caccamo DV. Intracerebral hemorrhage: Pathology of selected topics. In: Kase CS, Caplan LR, eds. *Intracerebral hemorrhage*. Boston: Butterworth-Heinemann; 1994.
160. Chamarro R, Ponz A, Alonso MD, Gil R, Láinez JM. Hipertensión arterial y hemorragia. *Neurología*. 2003;18:731-9.
161. Arboix A, Martí-Vilalta JL, García JH. Clinical study of 227 patients with lacunar infarcts. *Stroke*. 1990;21:842-7.
162. You R, McNeil JJ, O'Malley HM, Davis SM, Donnan GA. Risk factors for lacunar infarctions syndromes. *Neurology*. 1995;45:1483-7.
163. Mast H, Thompsn JL, Lee SH, Mohr JP, Sacco RL. Hypertension and diabetes as determinants of multiple lacunar infarcts. *Stroke*. 1995;26:30-3.
164. Vermeer SE, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Breteler MM. Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. *Stroke*. 2002;33:21-5.
165. Chamorro A, Saiz A, Vila N, et al. Contribution of arterial blood pressure to the clinical expresion of lacunar infarction. *Strok*. 1996;27:388-92.
166. Inzitari D, Lamassa M. Small-vessel dísease with lacunes. *Adv Neurol*. 2003;92:141-6.
167. Pantoni L, Garcia J. Pathogenesis of leukoaraiosis. *Stroke*. 1997;28:652-9.

168. Inzitari D. Leukoaraiosis an independent risk factor for stroke? *Stroke*. 2003;34:2067-71.
169. Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000. *JAMA*. 2003;290:199-206.
170. Howard BV, Rodriguez BL, Bennet PH, et al. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular disease: Writing Group I: epidemiology. *Circulation*. 2002;105:e132-7.
171. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA*. 1979;241:2035-8.
172. Brundel M, Reijmer YD, van Veluw SJ, et al. Cerebral microvascular lesions on high-resolution 7-Tesla MRI in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2014;63:3523-9.
173. Chen YF, Chang YY, Liu JS, Lui CC, Kao YF, Lan MY. Association between cerebral microbleeds and prior primary intracerebral hemorrhage in ischemic stroke patients. *Clin Neurol Neurosurg*. 2008;110:988-91.
174. Kidwell CS, Greenberg SM. Red meets white: do microbleeds link hemorrhagic and ischemic cerebrovascular disease? *Neurology*. 2009;73:1614-5.
175. Naka H, Nomura E, Takahashi T, et al. Combinations of the presence or absence of cerebral microbleeds and advanced white matter hyperintensity as predictors of subsequent stroke types. *AJNR Am J*

Bibliografia

Neuroradiol. 2006;27:830-5.

176. Imaizumi T, Inamura S, Kohama I, Yoshifuji K, Nomura T, Komatsu KJ. Antithrombotic drug uses and deep intracerebral hemorrhages in stroke patients with deep cerebral microbleeds. *Cerebrovasc Dis.* 2013;22:869-75.
177. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139-51.
178. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883-91.
179. Imaizumi T, Inamura S, Kohama I, Yoshifuji K, Nomura T, Komatsu K. Recent lobar microbleeds and stroke recurrence. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23:610-7.
180. van Dooren M, Staals J, de Leeuw PW, Kroon AA, Henskens LH, van Oostenbrugge RJ. Progression of brain microbleeds in essential hypertensive patients: a 2-year follow-up study. *Am J Hypertens.* 2014;27:1045-51.
181. Hachinski V, Iadecola C, Petersen RC, et al. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards. *Stroke.* 2006;37:2220-41.
182. Benedictus MR, Prins ND, Goos JD, Scheltens P, Barkhof F, van der Flier WM. Microbleeds, Mortality, and Stroke in Alzheimer Disease: The

- MISTRAL Study. *JAMA Neurol.* 2015;72:539-45.
183. Benedictus MR, Goos JD, Binnewijzend MA, et al. Specific risk factors for microbleeds and white matter hyperintensities in Alzheimer's disease. *Neurobiol aging.* 2013;34:2488-94.
 184. Goos JD, Kester MI, Barkhof F, et al. Patients with Alzheimer disease with multiple microbleeds: relation with cerebrospinal fluid biomarkers and cognition. *Stroke.* 2009;40:3455-60.
 185. Kwa VI, Algra A, Brundel M, Bouvy W, Kappelle LJ, Group MS. Microbleeds as a predictor of intracerebral haemorrhage and ischaemic stroke after a TIA or minor ischaemic stroke: a cohort study. *BMJ Open.* 2013;31:1-6.
 186. Akoudad S, Ikram MA, Koudstaal PJ, Hofman A, van der Lugt A, Vernooij MW. Cerebral microbleeds and the risk of mortality in the general population. *Eur J Epidemiol.* 2013;28:815-21.
 187. Altmann-Schneider I, Trompet S, de Craen AJ, et al. Cerebral Microbleeds Are Predictive of Mortality in the Elderly. *Stroke.* 2011;42:638-644.
 188. Song TJ, Kim J, Song D, et al. Association of cerebral microbleeds with mortality in stroke patients having atrial fibrillation. *Neurology.* 2014;83:1308-15.
 189. Sturgeon JD, Folsom AR, Longstreth WT, Sahar E, Rosamond WD, Cushman M. Risk factors for intracerebral hemorrhage in a pooled prospective study. *Stroke.* 2007;38:2718-25.

Bibliografia

190. Ariesen MJ, Claus SP, Rinkel GJ, Algra A. Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review. *Stroke*. 2003;34:2060-5.
191. Wieberdink RG, Poels MM, Vernooij MW, et al. Serum lipid levels and the risk of intracerebral hemorrhage: the Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31:2982-9.
192. Romero JR, Preis SR, Beiser A, et al. Risk factors, stroke prevention treatments, and prevalence of cerebral microbleeds in the Framingham Heart Study. *Stroke*. 2014;45:1492-4.