

XLVIII Reunión Anual
**SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
NEURORRADIOLOGÍA**

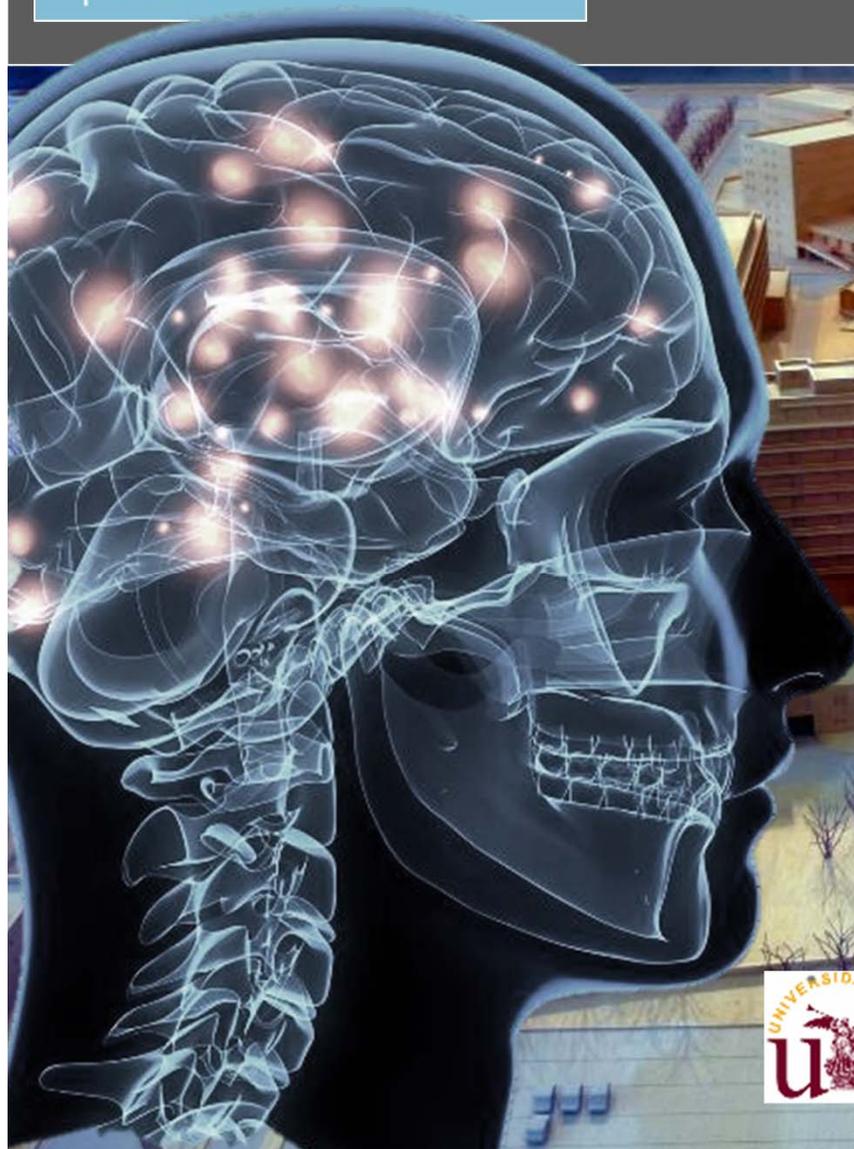
Palacio de la Magdalena | **SANTANDER**

24 - 26 de octubre de 2019

Premio Investigación SENR 2016

Detección de infartos silentes en pacientes FA

Proyectos PARIAS y SE-PARIAS



Rafael F. Ocete



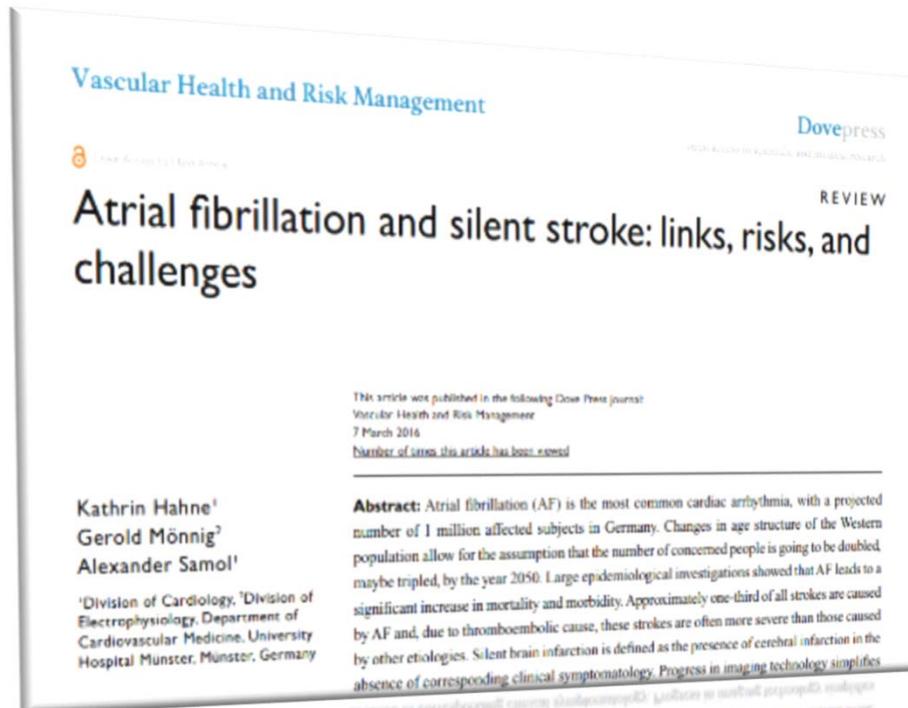
ÍNDICE

- Introducción
- Proyecto PARIAS
 - Población de estudio
 - Protocolo de imagen
 - Interpretación RM
 - Resultados
- Proyecto SE-PARIAS
 - Población de estudio
 - Resultados iniciales
- Conclusiones



Introducción

- FA arritmia más frecuente, 0,4-1% población general, >8% en > 80 años
- 1/3 ictus causados por FA (3-5x R Ictus), más complicaciones, más recidivantes y con mayor morbimortalidad
- ACO prevención 80% de los ictus isquémicos
- Infarto silente: lesión isquémica identificada en RM que no se acompañó de clínica neurológica



Prevalencia variable de Infartos Silentes en FA (12,3%-92%), mayor que en controles, aunque depende de la herramienta diagnóstica (RM) y del criterio de infarto

Introducción

CHADS₂ 0
Antiagregación

CHADS₂ 1
Antiagregación vs
Anticoagulación

CHADS₂ ≥ 2
Anticoagulación

CHADS ₂	Risk factors	CHA ₂ DS ₂ -VASc
1	Congestive heart failure/left ventricular dysfunction	1
1	Hypertension	1
1	Age ≥75 years	2
1	Diabetes mellitus	1
2	Stroke/transient ischemic attack/thromboembolism	2
-	Vascular disease (prior myocardial infarction, peripheral artery disease, or aortic plaque)	1
-	Age 65–74	1
-	Sex category	1
6	Maximum score	9

Introducción

- *Paria*:



REAL ACADEMIA ESPAÑOLA

paria

Del port. *pária*.

1. *m. y f.* Persona excluida de las ventajas de que gozan las demás, e incluso de su trato, por ser considerada inferior.

- **PARIAS: Pacientes con Altísimo Riesgo de Ictus Agudo en Sevilla**
 - Estudio observacional transversal
 - Objetivo primario: Prevalencia de infartos cerebrales silentes en pacientes con fibrilación auricular de riesgo bajo-moderado mediante RM 3T
 - Población “*paria*”: Pacientes FA con CHADS₂ preRM 0-1, en los que la demostración de infartos silentes modifica su estatus de riesgo isquémico a ≥ 2 , por lo que son subsidiarios de terapia anticoagulante en la prevención del ictus
 - Objetivos secundarios: Identificación de biomarcadores clínicos, analíticos, genéticos y de imagen. Valoración de grado de enfermedad vascular de pequeño vaso (microsangrados, alteración de sustancia blanca de probable origen vascular, espacios perivasculares dilatados)

Introducción

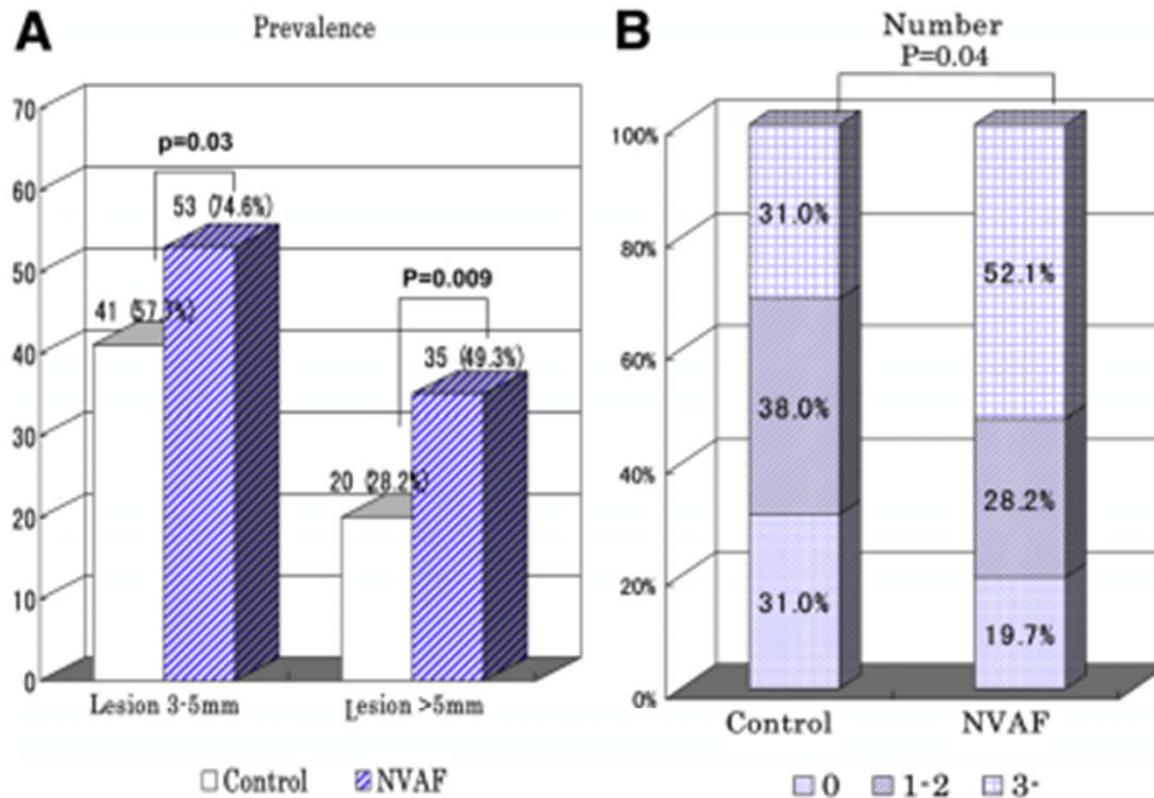


Figure 1. Prevalence and number of silent cerebral infarction (SCI) by size on magnetic resonance imaging. (A) The percentage of patients with at least 1 SCI with a size of 3 to 5 mm or >5 mm were significantly higher in the nonvalvular atrial fibrillation (NVAF) group (lined columns) than in the control group (open columns). (B) The number of SCIs was also significantly larger in the NVAF group than in the control group. Statistical analysis was performed using the Chi-square test (A) and the Mann-Whitney U test (B).

- 71 pacientes FA vs 71 pacientes no FA matcheados, no clasificados por CHADS₂
- RM 1,5 T, dos secuencias: T1 2D y T2 2D, “múltiples lecturas por neurólogos y radiólogos”
- Definición de infarto: lesiones > 3 mm T1 ↓, T2 ↑
 - 3-5 mm (74,6% FA, 57,7% control)
 - > 5mm (49,3% FA, 28,2% control)

Introducción

Antecedentes

Prevalence of and Risk Factors for Silent Ischemic Stroke in Patients With Atrial Fibrillation as Determined by Brain Magnetic Resonance Imaging

Myung-jin Cha, MD^a, Hyeon Park, MD^{a,b}, Min-ho Lee, MD^a, Youngjin Cho, MD^a,
Eue-keun Choi, MD, PhD^a, and Seil Oh, MD, PhD^{a,*}

Am J Cardiol 2014;113(4):655-61

- 400 pacientes FA y 800 pacientes no FA, asintomáticos
- RM previa entre 2000 y 2012, no estandarizada, por chequeo médico de rutina financiado por el paciente
- Definición de lesión, doble lectura por 2 neurorradiólogos (experiencia?)
 - T2 ↑ + T1 ↓
 - 23,6% FA, 6,6%
 - No analizan Fazekas, microsangrados ni espacios perivasculares

Introducción

AHA/ASA Scientific Statement

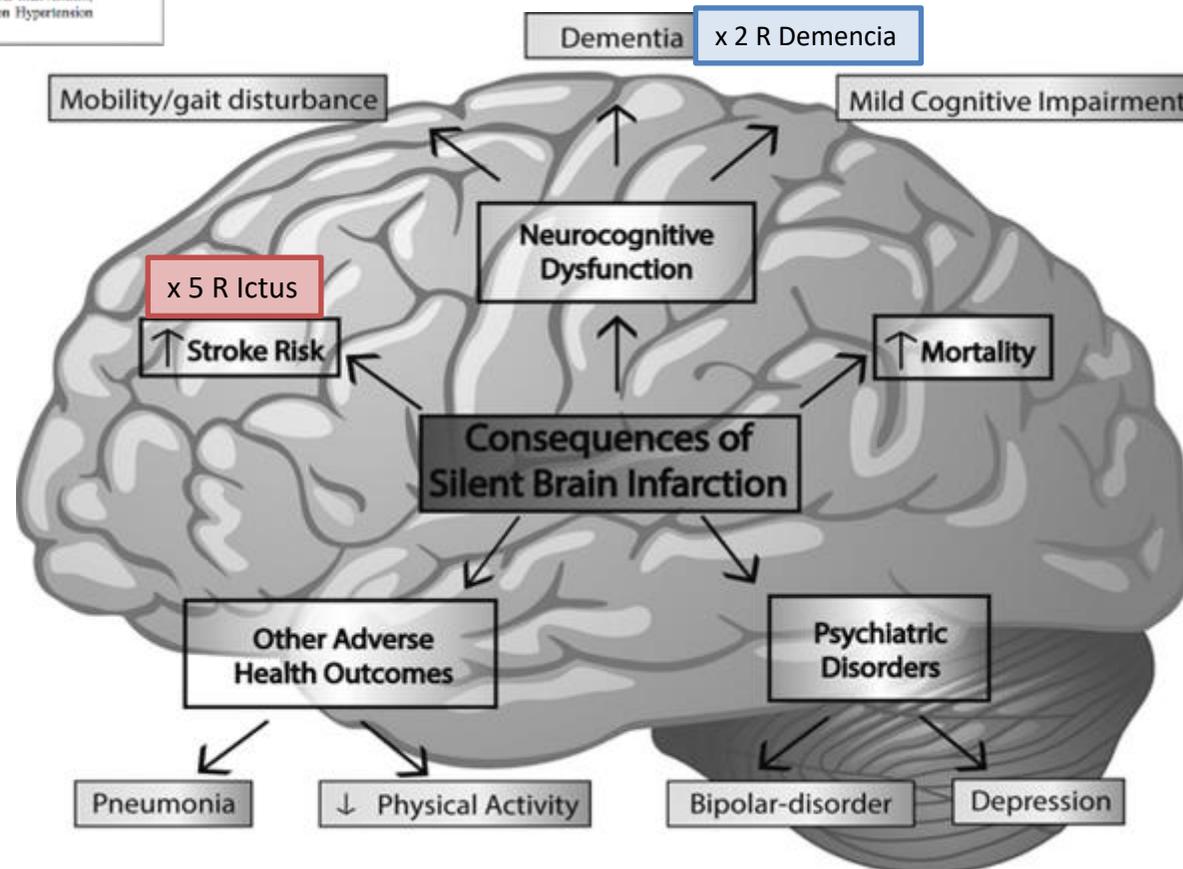
Prevention of Stroke in Patients With Silent Cerebrovascular Disease

A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association

The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists.

Eric E. Smith, MD, MPH, FAHA, Chair; Gustavo Sapotnik, MD, MSc, FAHA, Vice Chair; Geert Jan Blommestein, MD, PhD; Pengus K. Doubal, PhD, FRCP; Myriam Fornage, MS, PhD, FAHA; Philip B. Gorelick, MD, MPH, FAHA; Steven M. Greenberg, MD, PhD, FAHA; Randall T. Higashida, MD, FAHA; Scott E. Kasner, MD, MS, FAHA; Sudha Seshadri, MD; on behalf of the American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Functional Genomics and Translational Biology; and Council on Hypertension

Prevention of stroke in patients with silent cerebrovascular disease. Stroke 2017;48:e44-e71



Introducción

- Los NACOs vs AVKs redujeron significativamente la mortalidad total (5,61% vs. 6,02%; RR 0,89; IC 95% 0,83–0,96), mortalidad cardiovascular (3,45% vs. 3,65%; RR 0,89; IC 95% 0,82–0,98) y el ictus/embolismo sistémico (2,40% vs. 3,13%; RR 0,77; IC 95% 0,70–0,86).
- Tendencia a la reducción del sangrado mayor (RR 0,86; IC 95% 0,72–1,02) con una significativa reducción de la hemorragia intracraneal (RR 0,46; IC 95% 0,39–0,56).

Efficacy and Safety of the Novel Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation

A Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature

Francesco Dentali, MD; Nicoletta Riva, MD; Mark Crowther, MD; Alexander G.G. Turpie, MD;
Gregory Y.H. Lip, MD; Walter Ageno, MD

Circulation 2012;126(20):2381-91



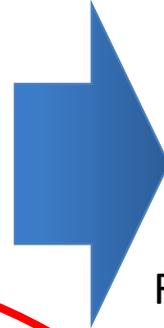
Introducción

- Hipótesis:
 - Una significativa proporción de pacientes FA con riesgo leve-moderado (CHADS₂ 0-1) de ictus isquémico tiene infartos silentes identificables en RM
 - Esta RM permite recategorizar a los pacientes FA con infartos silentes de riesgo leve-moderado a alto riesgo de ictus isquémico, por lo que se benefician de tratamiento ACO para su prevención
 - Se pretende obtener biomarcadores multidisciplinares de la subpoblación de riesgo de este estudio, quizás con indicación de realización de RM de screening al diagnóstico para mejor prevención del ictus isquémico

Población de estudio

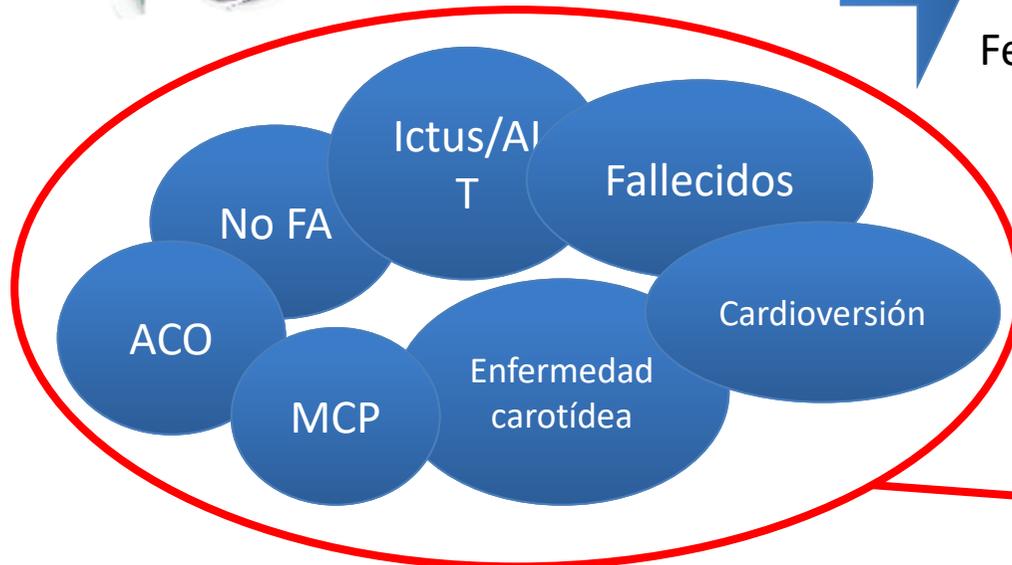


Aprobación Comité Ética



Diraya

Feb-May 2015: Selección Pacientes FANV
>50 a CHADS₂ 0-1 zona urbana Sevilla



4810 Pacientes
CHADS₂ 0-1

Exclusión

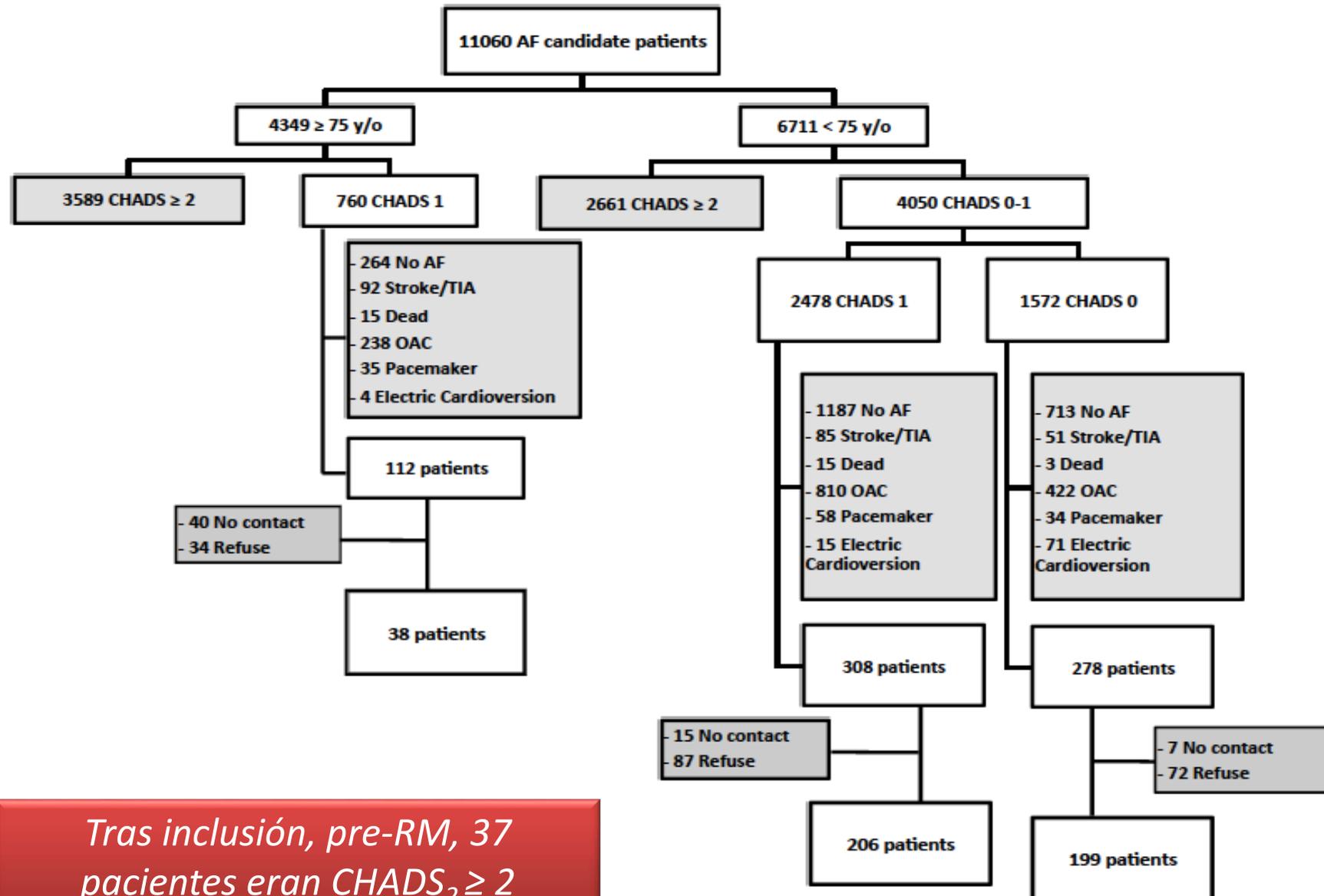
443 reclutados

- Datos epidemiológicos, Hª Clínica
- Cuestionario adherencia a dieta mediterránea
- Cuestionario Actividad Física (IPAQ)
- RM cerebral 3T (prospectivo, 2015-2016)

Escala CHADS₂ para establecer el riesgo embólico en pacientes con FA

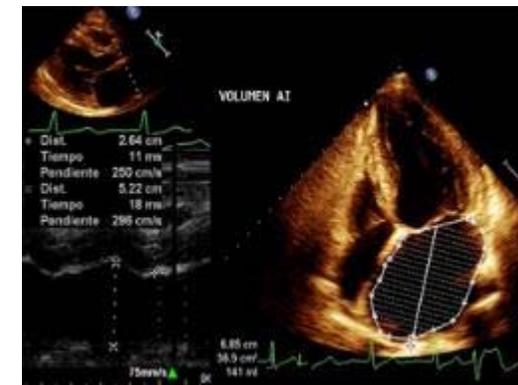
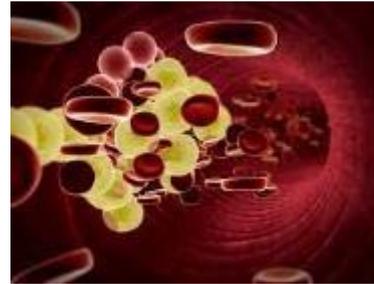
Criterio CHADS ₂	Puntuación
Ictus o accidente isquémico transitorio previo	2
Edad > 75 años	1
Hipertensión arterial	1
Diabetes mellitus	1
Insuficiencia cardiaca	1

Población de estudio



*Tras inclusión, pre-RM, 37
pacientes eran CHADS₂ ≥ 2*

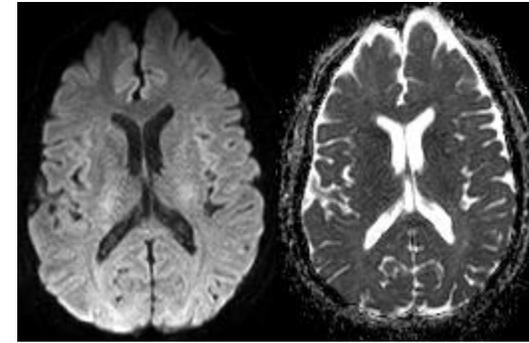
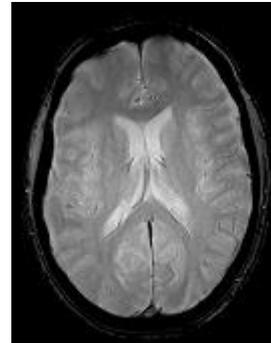
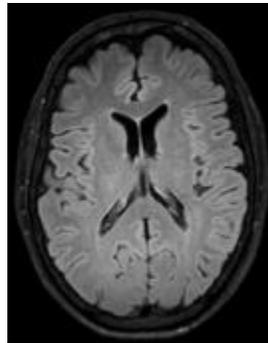
Variables clínicas



Protocolo de imagen

Tiempo de máquina 15 min
Tiempo de sala 18 min

RM PHILIPS Ingenia 3T

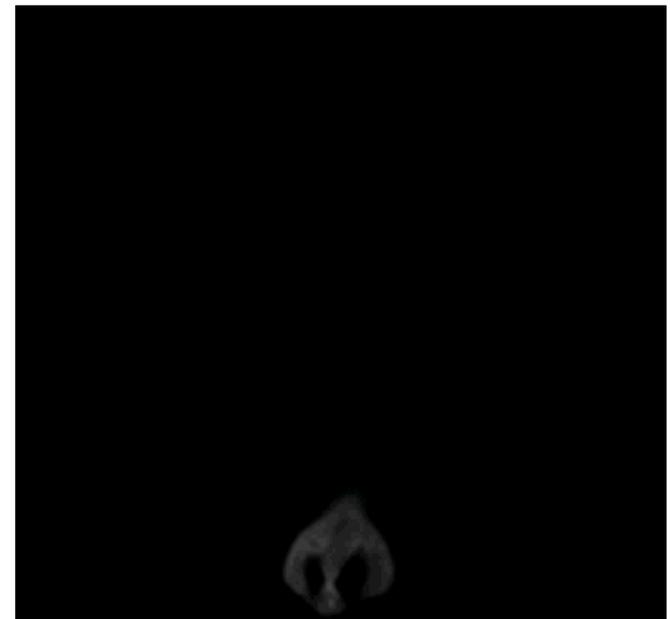
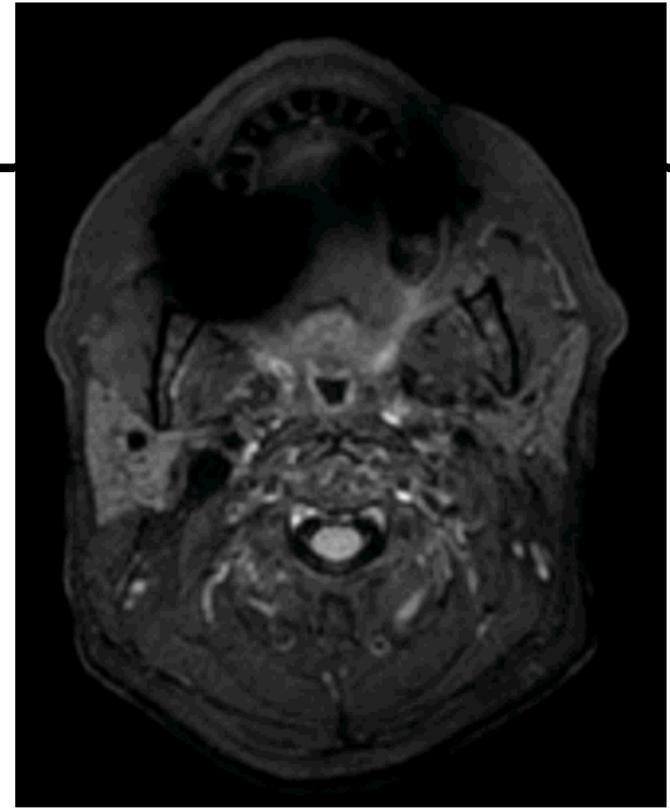


- Secuencia volumétrica sagital 3D EGT1 1mm
- Secuencia volumétrica sagital FLAIR-T2 FatSat 3D 1 mm
- Secuencia axial EGT2* 5 mm
- Secuencia axial Difusión 3 mm (b0, b1000, ADC)

Respecto a protocolo clínico habitual HUVR falta secuencia axial TSE T2 3 mm

Protocolo de imagen

- Secuencias volumétricas FLAIR y T1



Protocolo de imagen

RM PHILIPS Ingenia 3T

AHA/ASA Scientific Statement

Prevention of Stroke in Patients With Silent Cerebrovascular Disease A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association

The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists.

Eric E. Smith, MD, MPH, FAHA, Chair; Gustavo Saposnik, MD, MSc, FAHA, Vice Chair; Geert Jan Biessels, MD, PhD; Fergus N. Doubal, PhD, FRCP; Myriam Fornage, MS, PhD, FAHA; Philip B. Gorelick, MD, MPH, FAHA; Steven M. Greenberg, MD, PhD, FAHA; Randall T. Higashida, MD, FAHA; Scott E. Kasner, MD, MS, FAHA; Sudha Seshadri, MD; on behalf of the American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Functional Genomics and Translational Biology; and Council on Hypertension

Sequence	Purpose	Orientation	Target Slice Thickness, mm/In-Plane Resolution, mm	Comment
T1-weighted	Important for discriminating lacunes from dilated PVS, discriminating gray from white matter, and studying brain atrophy	2D axial, sagittal, or coronal	3–5/1×1	At least 1 sequence acquired in sagittal or coronal plane is helpful in visualizing full extent and orientation
DWI	Most sensitive sequences for acute ischemic lesions; positive up to several weeks after event	2D axial	3–5/2×2	Reduced signal on apparent diffusion coefficient map helps identify recent from old lesions
T2-weighted	Brain structure; differentiate lacunes from WMH and PVS; identify old infarcts	2D axial	3–5/1×1	
FLAIR	Identify WMHs and established cortical or large subcortical infarcts; differentiate white matter lesion from PVS and lacunes	2D axial	3–5/1×1	
T2*-weighted SWI or GRE	Detect hemorrhage, cerebral microbleeds, and siderosis	2D axial	3–5/1×1	Only reliable routine sequences for detection of hemorrhage; SWI is more sensitive than GRE

2D indicates 2-dimensional; DWI, diffusion weighted imaging; FLAIR, fluid-attenuated inversion recovery; GRE, gradient-recalled echo; PVS, perivascular space; SWI, susceptibility-weighted imaging; and WMH, white matter hyperintensity.

Reprinted from Wardlaw et al¹⁶ in *The Lancet Neurology* with permission from Elsevier. Copyright © 2013, Elsevier Ltd.

Interpretación de RM

- 4 radiólogos participantes : 4-16 años de experiencia
- Doble lectura sistemática todos los estudios
- Lectura ciega (sin acceso a informe previo)
- Resolución consensuada de conflictos (mínimo entre 3 radiólogos)
- Emisión de informe sintético

Interpretación de RM

Position Paper

Lancet Neurol 2013; 12: 822-38

 **Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration**

Joanna M Wardlaw, Erik E Smith, Geert J Biessels, Charlotte Gordonnier, Franz Fazekas, Richard Frayne, Richard Lindley, John T O'Brien, Frederik Barkhof, Oscar R Benavente, Sandra E Black, Carol Brayne, Marique Breteler, Hugues Chabriat, Charles DeCarli, Frank-Erik de Leeuw, Fergus Doubal, Marco Duering, Nick C Fox, Steven Greenberg, Vladimir Hachinski, Ingo Kilimann, Vincent Mok, Robert van Oostenbrugge, Leonardo Pantoni, Oliver Speck, Blossam C M Stephan, Stefan Teipel, Anand Viswanathan, David Werring, Christopher Chen, Colin Smith, Mark van Buchem, Bo Norving, Philip B Gorelick, Martin Dichgans; Standards for Reporting Vascular changes on neuroimaging (STRIVE v1)

Lancet Neurol 2013;12:822-38

AHA/ASA Scientific Statement

Prevention of Stroke in Patients With Silent Cerebrovascular Disease

A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association

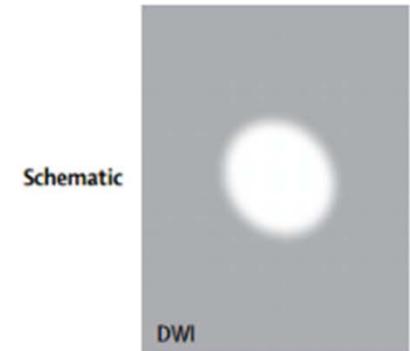
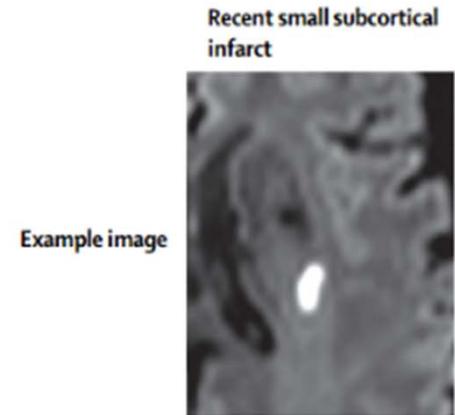
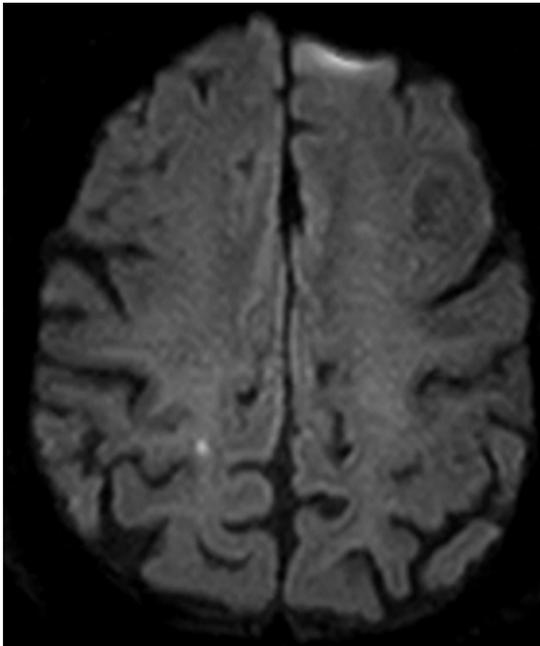
The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists.

Eric E. Smith, MD, MPH, FAHA, Chair; Gustavo Saposnik, MD, MSc, FAHA, Vice Chair; Geert Jan Biessels, MD, PhD; Fergus N. Doubal, PhD, FRCP; Myriam Fornage, MS, PhD, FAHA; Philip B. Gorelick, MD, MPH, FAHA; Steven M. Greenberg, MD, PhD, FAHA; Randall T. Higashida, MD, FAHA; Scott E. Kasner, MD, MS, FAHA; Sudha Seshadri, MD; on behalf of the American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Functional Genomics and Translational Biology; and Council on Hypertension

Stroke 2017;48:e44-e71

Infartos silentes

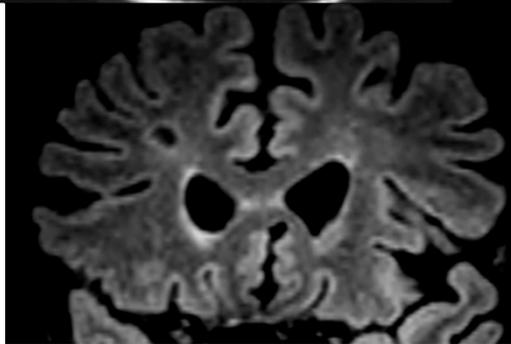
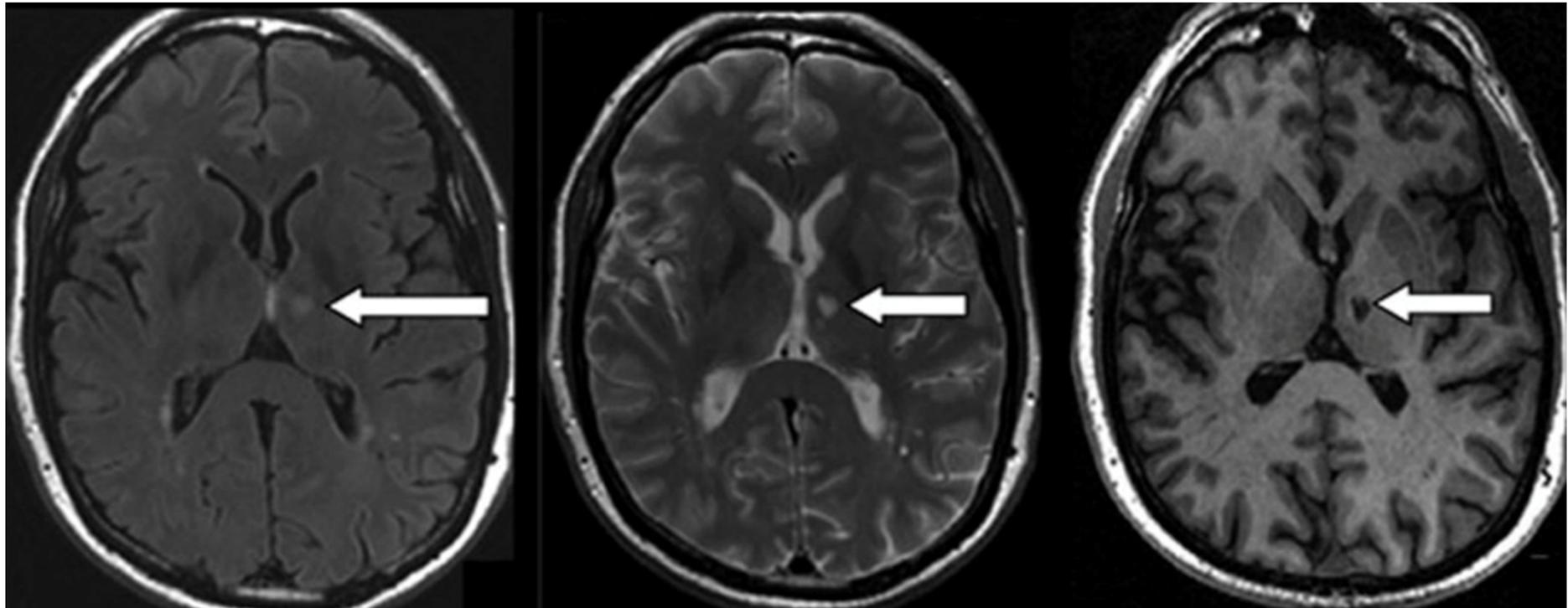
- Definición:
 - Agudos/Subagudos: DWI ↑, ADC ↓/N
 - Focales ≤ 20 mm
 - Geográficos > 20 mm



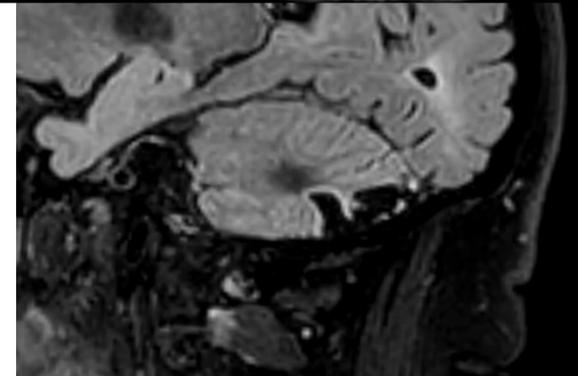
Usual diameter	≤20 mm
Comment	Best identified on DWI
DWI	↑
FLAIR	↑
T2	↑
T1	↓
T2*-weighted GRE	↔

Infartos silentes

– Crónicos (> 3 mm):



	FLAIR
Usual diameter	3-15 mm
Comment	Usually have hyperintense rim
DWI	↔/(↓)
FLAIR	↓
T2	↑
T1	↓
T2*-weighted GRE	↔ (↓ if haemorrhage)

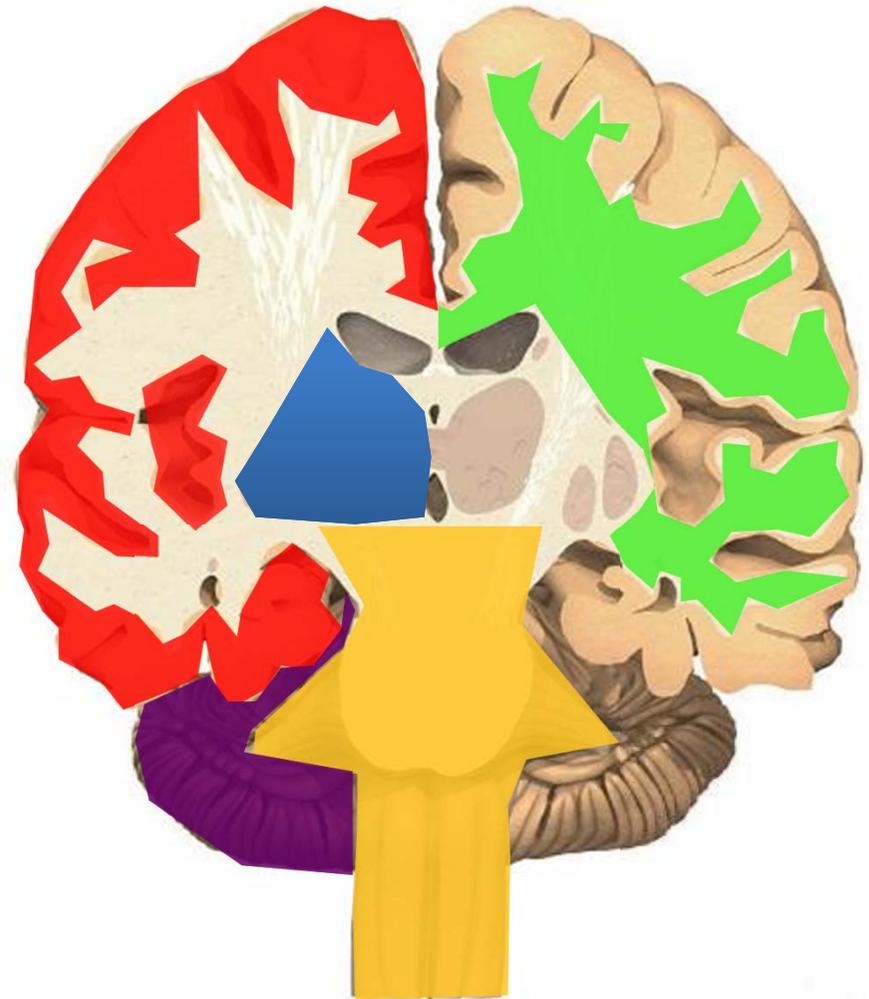


Infartos silentes

- Clasificación:

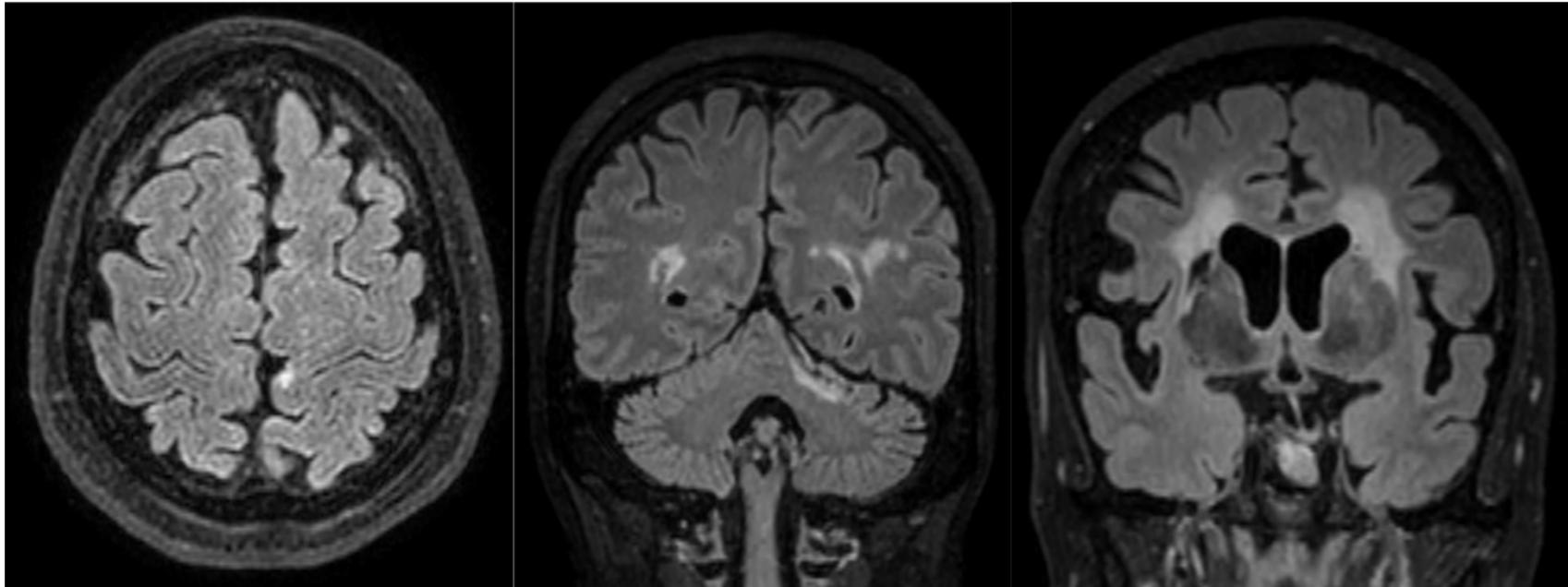
- Localización

- Corticales
 - Subcorticales
 - GGBB, Tálamos, Cápsulas int/ext
 - Tronco
 - Cerebelo



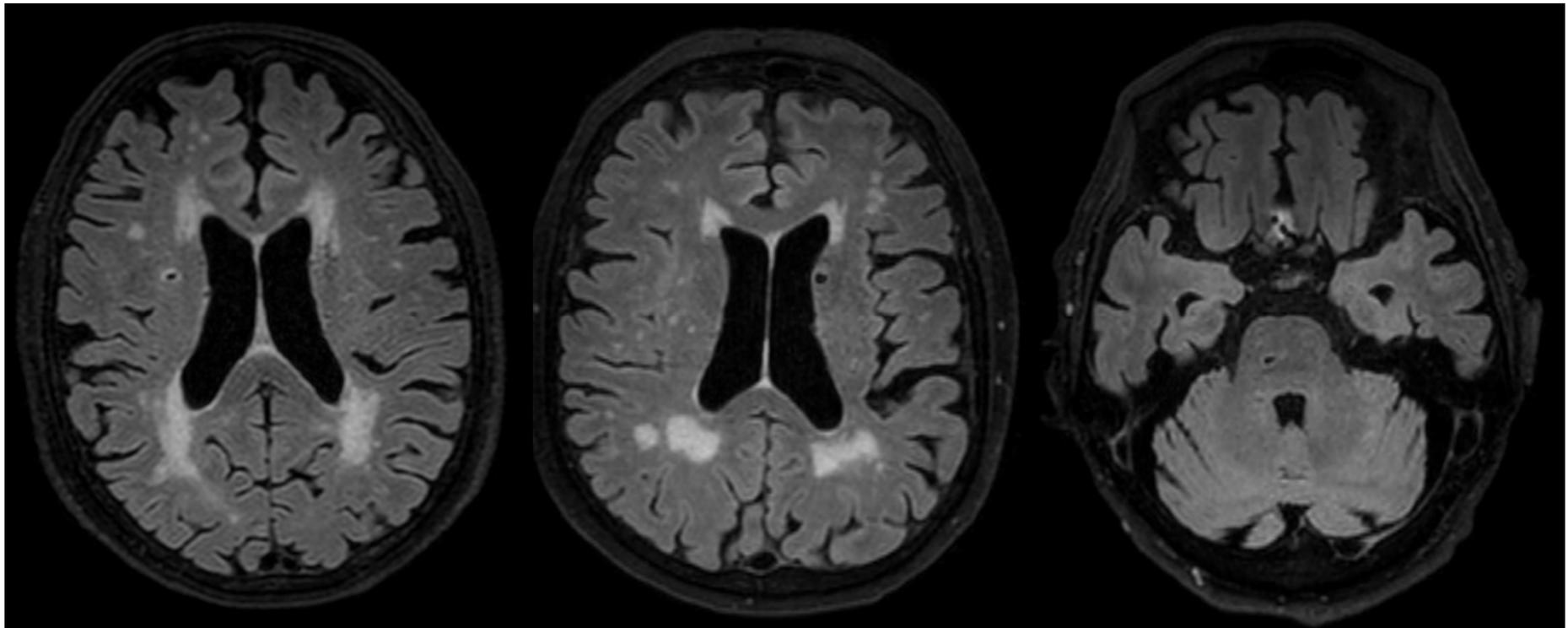
Infartos silentes

- Causa (TOAST, CCS, ASCO)
 - **Infartos de origen potencialmente embólico:** Infartos corticosubcorticales, cerebelosos y >15 mm en arterias lenticuloestriadas



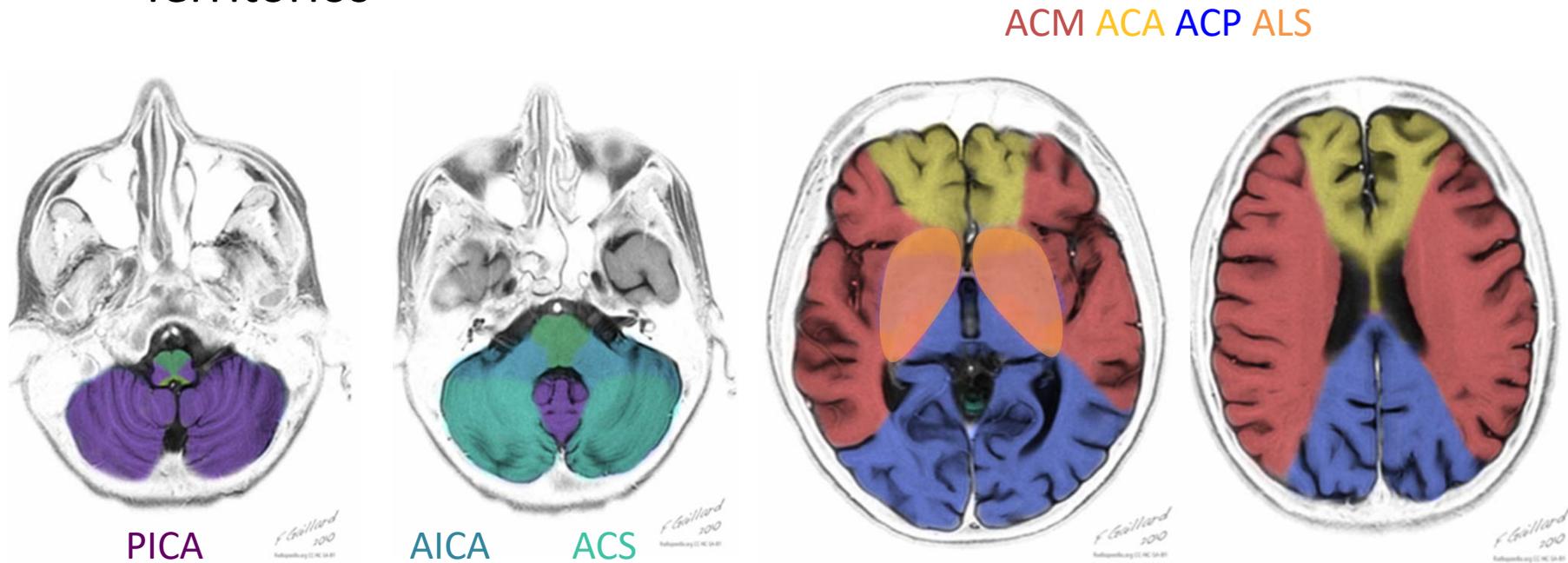
Infartos silentes

- Infartos de origen no embólico: infartos sustancia blanca subcortical, infartos focales profundos y de tronco



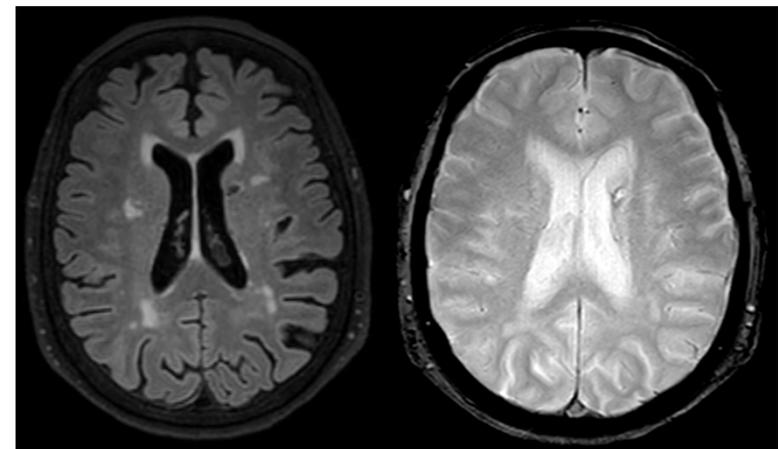
Infartos silentes

– Territorios



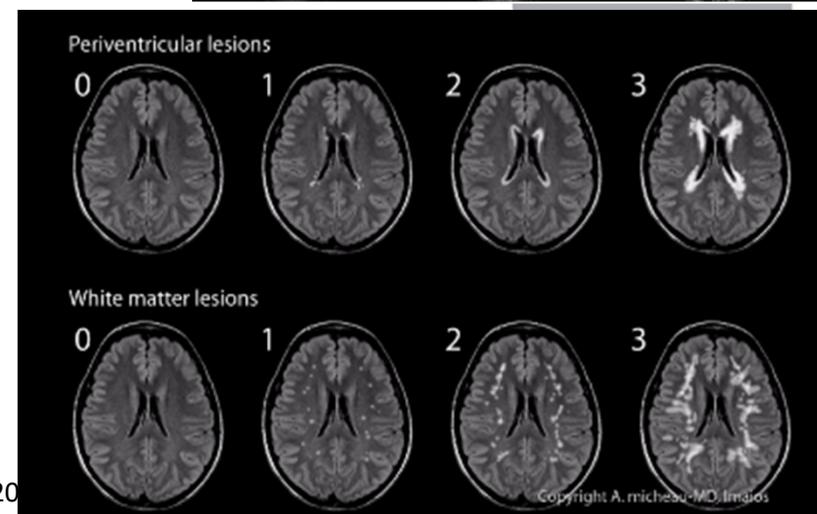
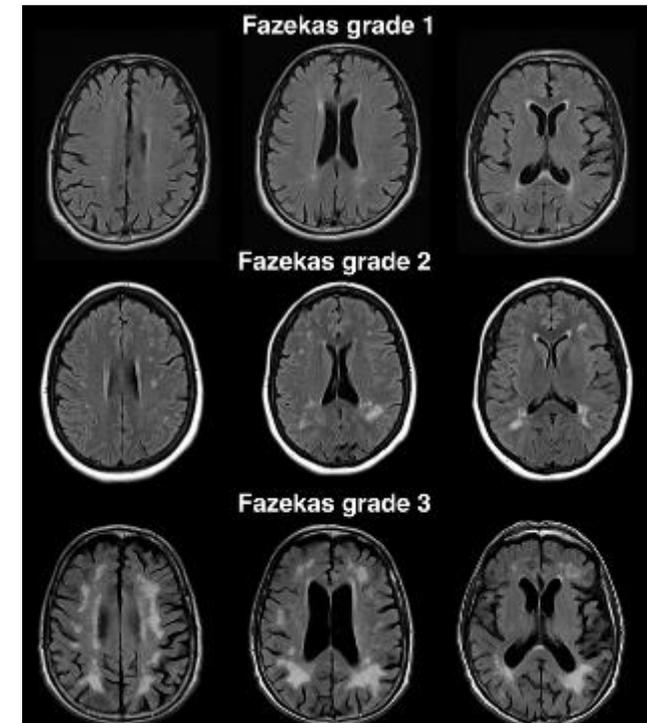
– Hemorrágico

- No
- Sí (restos de hemosiderina en EGT2*)

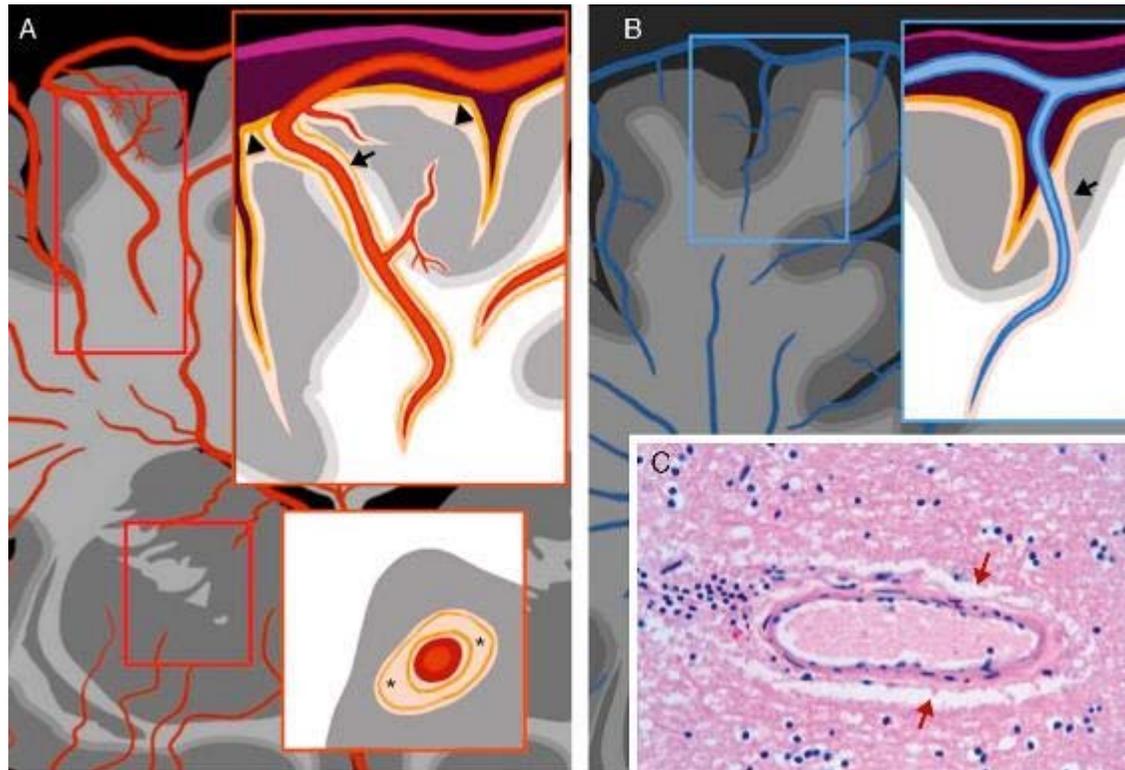


Hiperintensidades sustancia blanca

- Entidad controvertida, muy estudiada y aún mal conocida
- Manifestación característica del daño de la microvasculatura cerebral
- Hiperseñal en secuencias T2/FLAIR
- Distintos sistemas de gradación
 - Fazekas “convencional”
 - Fazekas periventricular (PVWM) y Fazekas subcortical (DWM)
 - ARWMC



Espacios perivasculares dilatados



Medrano S, et al. Imágenes puntiformes hiperintensas en la sustancia blanca: una aproximación diagnóstica. Radiología 2012;54(4):321-35

- Trayectos lineales múltiples, agrupados, sin gliosis circunferencial, > 2 mm
- Localizaciones: Ganglios basales, centros semiovaes, tronco e hipocampos

Wardlaw J, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease. Lancet 2013.

Perivascular space



Usual diameter ≤2 mm

Comment Most linear without hyperintense rim

DWI ↔

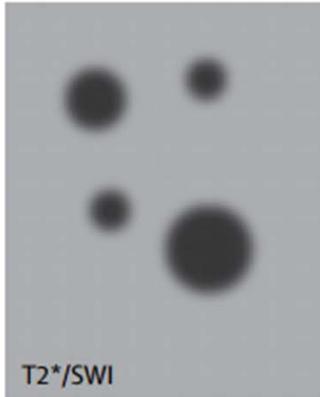
FLAIR ↓

T2 ↑

T1 ↓

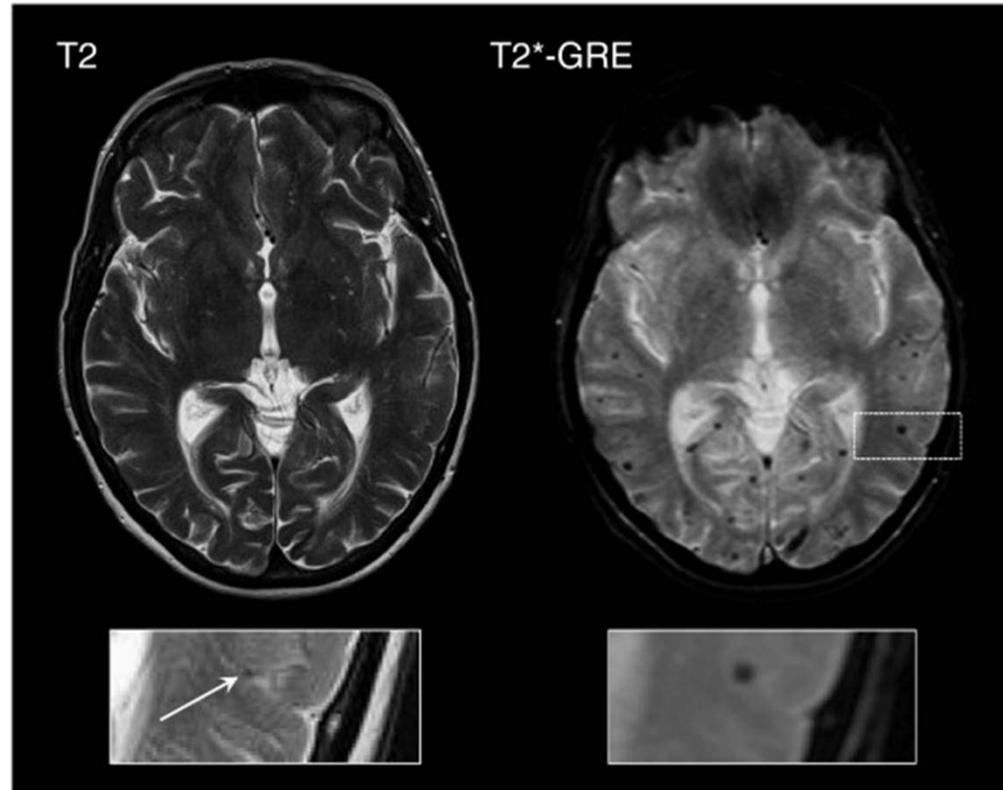
T2*-weighted GRE ↔

Cerebral microbleed



Microsangrados

- Focos puntiformes <10 mm ovalados o redondos
- Fenómeno de blooming en EGT2*



Usual diameter	≤10 mm
Comment	Detected on GRE seq., round or ovoid, blooming
DWI	↔
FLAIR	↔
T2	↔
T1	↔
T2*-weighted GRE	↓↓

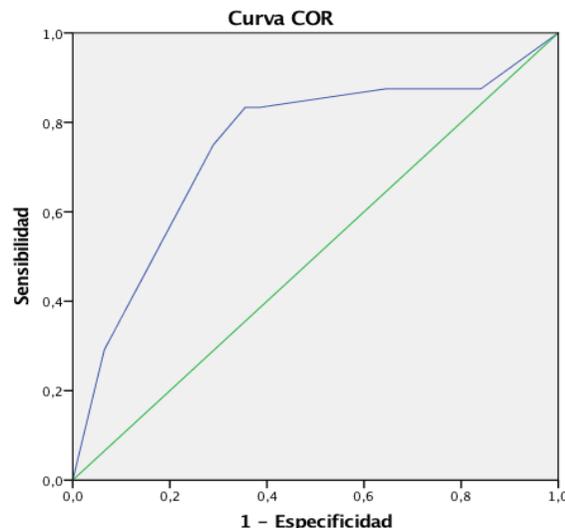
Wardlaw J, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease. Lancet 2013.

Resultados Proyecto PARIAS

- De los 443 pacientes estudiados, 66 (**14,9%**) tenían IS. De ellos 40 (60,6%) único infarto y 26 (40,4%) múltiples.
- En análisis univariante: La edad (71 vs 65 años, $p=0,001$), el mayor consumo de alcohol (36,4% vs 22,3%, $p=0,014$) y el tamaño de la aurícula izquierda medido en ETT (diámetro AP ≥ 40 mm, 28,8% vs 18,6%, $p=0,015$) fueron identificados como FR de IS.
- En regresión logística multivariante:

Variable	p value	OR	95% IC
Edad	0,039	3,84	1,07-13,76
Al diámetro ≥ 40 mm	0,026	3,13	1,15-8,55

FR Independientes de IS



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Área bajo la curva

Variables de resultado de prueba: Probabilidad pronosticada

Área	Error estándar ^a	Significación asintótica ^b	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
,746	,060	,000	,627	,864

Resultados Proyecto PARIAS

- De la doble lectura de las 443 RM, se detectaron 29 (**6,5%**) conflictos en cuanto a los infartos silentes, resueltos por consenso:
 - **FP:** Espacios perivasculares dilatados con hiperseñal FLAIR circundante (82,7%), microsangrados (11,3%)
 - **FN:** Infartos focales 3-5 mm (66 %), lesiones corticales subcentimétricas (12%)
- En total se identificaron 144 infartos silentes en 66 pacientes:
 - Agudo/subagudo (1; 0,7%) vs crónicos (143; 99,3%)
 - Mecanismo potencialmente embólico (61; 43,6%) vs no embólico (79; 56,4%).
 - El análisis univariante mostró que los pacientes con lesiones potencialmente embolígenas eran más hipertensos (61,3% vs 37,1%, $p=0,05$)
 - PICA (50,8%) > ACM (20,3%) > ACS y AICA (10,2%) > ACA, ACP, ALS
 - Focales (118; 81,9%) vs geográficos (26; 18,1%)
 - Hemorrágicos (16; 11,1 %) vs no hemorrágicos (128; 88,9%)

Resultados Proyecto PARIAS

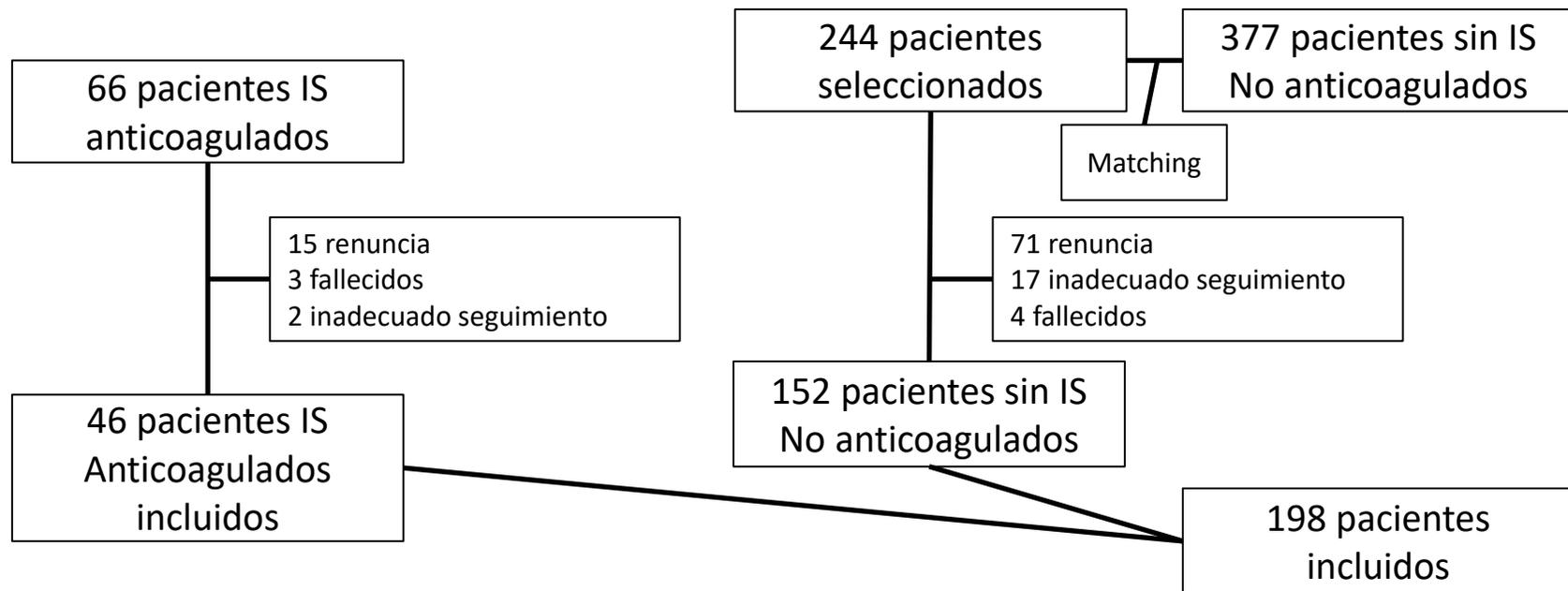
- Hiperintensidades de sustancia blanca
 - El 86,7% de los pacientes tenían algún grado de Fazekas, solo el 7,1% tenía Fazekas 3.
- Microsangrados
 - El 16,7% de los pacientes tenía al menos 1 microsangrado parenquimatoso y el 0,05% > 1. La distribución por localizaciones fue homogénea, aunque predominaban en sustancia blanca subcortical (27,7%) y regiones corticosubcorticales (26,1%).
- Espacios perivasculares dilatados
 - El 90,7% de los pacientes tenían EPVD, las localizaciones más frecuentes fueron GGBB y CSO.
- Incidentalomas (5,5%):
 - Neoplasia (46%)
 - Anomalía/lesión vascular (29,2%)
 - Macrohemorragia (4,2%)

Proyecto SE-PARIAS

- **SE-PARIAS**: Estudio de Seguridad y Eficacia de anticoagulación en pacientes FA con infartos silentes detectados en el estudio **PARIAS**. Estudio observacional de cohortes.
- En el momento de diseño y comienzo del estudio no existían antecedentes en la literatura de seguimiento de pacientes con IS tratados con anticoagulación a raíz de su demostración.
- Objetivos:
 - Valorar la seguridad del tratamiento anticoagulante en pacientes FA con infartos silentes en base a la aparición de nuevos eventos hemorrágicos (macro/microhemorragias)
 - Valorar la eficacia del tratamiento anticoagulante en pacientes FA con infartos silentes en base a la aparición de nuevas lesiones isquémicas.

Población de estudio

- Población obtenida a partir de estudio PARIAS incluyendo:
 - Todos los pacientes con IS en estudio PARIAS que pasaron a tratamiento con NACOs tras la reestratificación de la escala CHADS₂
 - Muestra matcheada(N-nearing) por edad, sexo y FRCV (HTA, DLP, DM, hábito tabáquico) de pacientes PARIAS sin infartos silentes
- Protocolo de seguimiento RM:
 - RM de cráneo con protocolo de seguimiento a los 6 meses, 2 años y 5 años desde la realización de la RM basal

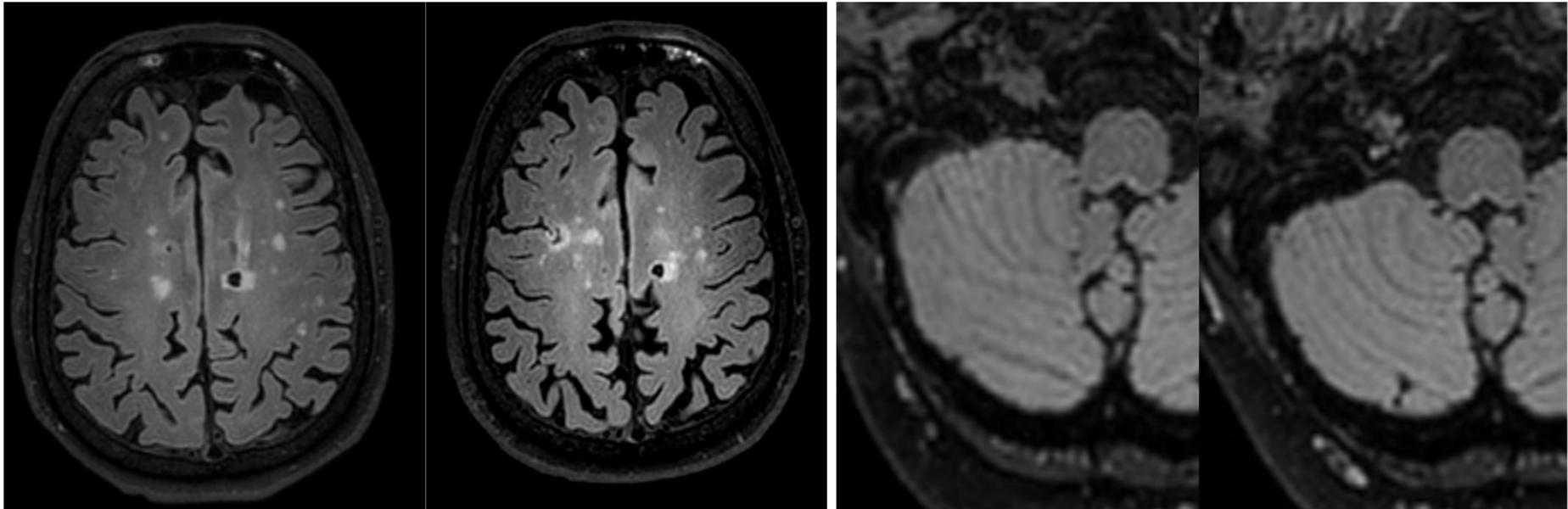


Datos de seguimiento a 2 años

Resultados SE-PARIAS*

* Datos de seguimiento a 2 años

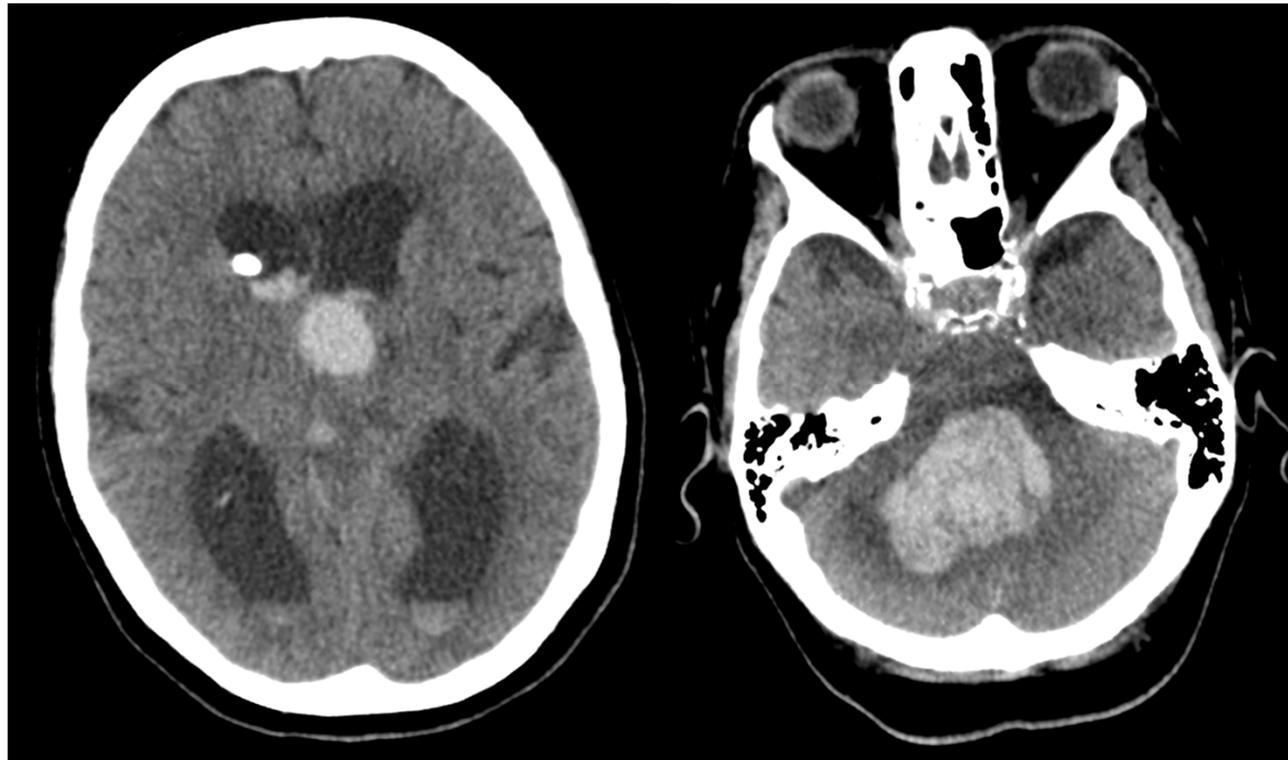
- De los 46 pacientes tratados:
 - 3 (6,5%) pacientes mostraron **progresión de las lesiones isquémicas**, 2 pacientes una nueva lesión y otro paciente 3 lesiones nuevas, 2 de ellas de perfil embolígeno



Resultados SE-PARIAS*

** Datos de seguimiento a 2 años*

- De los 46 pacientes tratados:
 - 4 (8,7%) pacientes mostraron **sangrado en el seguimiento**:
 - 3 pacientes aumentaron el número de microsangrados previos
 - 1 paciente desarrolló un HIP y falleció a consecuencia del mismo



Resultados SE-PARIAS*

** Datos de seguimiento a 2 años*

- De los 152 pacientes no tratados:
 - 7 (4,6%) pacientes mostraron nuevas lesiones isquémicas en el seguimiento,
 - 11 mostraron sangrado en el seguimiento:
 - 8 progresión de microsangrados previos
 - 3 nuevos microsangrados

Conclusiones

- Primeros datos de IS en población FA europea, con seguimiento a largo plazo
- Hasta el 14,9% de los pacientes con FANV clasificados en base a parámetros clínicos y analíticos como leve-moderado riesgo isquémico son pacientes de alto riesgo isquémico con lesiones isquémicas establecidas de curso asintomático
- La edad y el tamaño de la AD > 40 mm como FR independientes de IS
- La realización de RM de screening en subgrupos FA de mayor riesgo de IS permite adecuar el tratamiento preventivo de ictus isquémico al riesgo de ictus del paciente
- Limitaciones: escala CHADS₂, ausencia de secuencia T2, pérdida de población de seguimiento

GRACIAS

