


Sara Mendonça Pires Barata, en aplicación del Reglamento de Doctorado de la Universidad de Salamanca aprobado por el Consejo de Gobierno de 25 de octubre de 2011, **SOLICITA** a la Comisión Académica del Programa de Doctorado que se proceda a garantizar la no publicidad de aquellos aspectos de la tesis doctoral sobre los que existen intereses editoriales legítimos que pueden verse perjudicados con la publicidad de una copia íntegra de su tesis doctoral.

Para ello se remite a continuación Una **VERSION FIDEDIGNA** de la tesis doctoral, que coincide esencialmente con el texto completo, en la que no aparecen los aspectos objeto de intereses en conflicto, para que sobre ella se realice el citado archivo de la tesis doctoral.

Salamanca, a 23 de mayo de 2016



Fdo Sara Mendonça Pires Barata

TESIS DOCTORAL

**Funciones Cognitivas en Pacientes con
Accidente Cerebrovascular y Estenosis en
la Arteria Carótida Interna**

Índice General

Abreviaturas	xv
Índice de Tablas	xix
Índice de Figuras.....	xxiii
Índice de Gráficas	xxv
Resumen	xxxix
Introducción.....	3
<u>Parte I. Marco teórico</u>	
Capítulo 1. Enfermedad Cerebrovascular	
1.1. Enfermedad cerebrovascular	17
1.2. Factores de riesgo vascular	20
1.3. Accidente cerebrovascular	25
1.3.1. Incidencia y Prevalencia del Accidente Cerebrovascular	26
1.3.2. Tipos y Clasificaciones del Accidente Cerebrovascular.....	26
Capítulo 2. Deterioro Cognitivo Vascular	
2.1. Concepto de deterioro cognitivo vascular	37
2.2. Deterioro cognitivo vascular y factores de riesgo vascular	39
2.3. Principales causas para el deterioro cognitivo vascular	43

2.4. Funciones cognitivas.....	44
2.5. Evaluación neuropsicológica en el deterioro cognitivo vascular.....	49

Capítulo 3. Deterioro Cognitivo Vascular y Estenosis Carotidea

3.1. Estenosis Carotidea	57
3.2. Mecanismos hemodinámicos implicados en el deterioro cognitivo asociado a la estenosis carotidea	61
3.3. Implicaciones de la Estenosis Carotidea en el Deterioro Cognitivo Vascular	64

Parte II. Estudio empírico

Capítulo 4. Objetivos e Hipótesis

4.1. Justificación.....	81
4.2. Objetivos e Hipótesis	83

Capítulo 5. Metodología

5.1. Diseño	93
5.2. Descripción de Variables.....	93
5.3. Participantes	99
5.4. Instrumentos de medida.....	108
5.5. Procedimiento	117
5.6. Consideraciones Éticas.....	119
5.7. Análisis estadístico.....	119

Capítulo 6. Resultados

6.1. Análisis de normalidad de las variables en estudio.....	125
6.2. Rendimientos cognitivos en pacientes con ACV, con estenosis ipsilateral en la ACI y sin estenosis, comparando los resultados con los obtenidos por sujetos sin deterioro neurocognitivo, con características sociodemográficas similares.....	127
6.3. Rendimientos cognitivos en pacientes con ACV y estenosis ipsilateral en la ACI, antes de ser sometidos a tratamiento de revascularización carotídea, en función de la distribución hemisférica de la lesión vascular, del grado de estenosis y la presencia de mecanismos de compensación de flujo intracerebral.....	147

Capítulo 7. Discusión y Conclusiones

7.1. Discusión.....	203
7.2. Conclusiones.....	217
7.3. Consideraciones Finales.....	219

Referencias.....	223
-------------------------	------------

Anexos.....	259
--------------------	------------

Abreviaturas

ACA	arteria cerebral anterior
ACI	arteria carótida interna
ACM	arteria cerebral media
ACP	arteria cerebral posterior
AcoA	arteria comunicante anterior
AcoP	arteria comunicante posterior
ACV	accidente cerebrovascular
ACV-E	accidente cerebrovascular y estenosis en la arteria carótida interna
ACV-NE	accidente cerebrovascular sin estenosis
AIT	accidente isquémico transitorio
CBF	flujo sanguíneo cerebral
DEX	Cuestionario disejcutivo de la Batería <i>Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome</i>
DM	diabetes mellitus
DMID	diabetes mellitus insulino-dependiente
DMNID	diabetes mellitus no insulino-dependiente
ECV	enfermedad cerebrovascular
ESO	<i>European Stroke Organization</i>
FA	fibrilación auricular

FAB	<i>Frontal Assessment Battery</i>
HADS	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>
IADL	<i>Instrumental Activities of Daily Living</i>
IV rtPA	<i>intravenous recombinant plasminogen activator</i>
LACI	infarto lacunar (<i>lacunar infartation</i>)
mRankin	<i>modified Rankin Scale</i>
MMSE	<i>Mini Mental State Examination</i>
MoCA	<i>Montreal Cognitive Assessment</i>
NASCET	<i>North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial</i>
NIHSS	<i>National Institute of Health Stroke Scale</i>
OCSP	<i>Oxford Community Stroke Project</i>
OMS	<i>Organización Mundial de la Salud</i>
PACI	infarto parcial de la circulación anterior (<i>partial anterior circulation infartation</i>)
POCI	infarto de la circulación posterior (<i>posterior circulation infartation</i>)
PSAN	participantes sin afectación neurocognitiva
RECON	<i>Randomized Evaluation of Carotid Occlusion and Neurocognitiontrial</i>
RM	resonancia magnética
ROI	<i>region of interest</i>
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>

STMS	<i>Short Test of Mental Status</i>
TAC	tomografía axial computarizada
TACI	infarto completo de la circulación anterior (<i>total anterior circulation infartation</i>)
TOAST	<i>Trial of Org 10172 in Acute Stroke</i>
TMT	<i>Trail Making Test</i> (forma A y B)
VASCOG	<i>International Society for Vascular Behavioural and Cognitive Disorders</i>
WCST	<i>Wisconsin Card Sorting Test</i>

Resumen

Son escasos los estudios en los que se evalúan pacientes con ACV isquémico y estenosis ipsilateral en la arteria carótida interna (ACVi-E), antes de sometidos a tratamientos de revascularización carotídea. El objetivo del presente trabajo de Tesis Doctoral se centra en estudiar y analizar las funciones cognitivas en pacientes con ACVi-E, antes de sometidos a cualquier tratamiento de revascularización carotídea, controlando la distribución hemisférica de la lesión vascular, el grado de estenosis y los mecanismos de compensación de flujo sanguíneo intracerebral, y comparar sus rendimientos con pacientes con ACV isquémico sin estenosis (ACVi-NE) y un grupo de participantes sin afectación neurocognitiva (PSAN). La muestra está equiparada por edad, género y escolaridad: 14 con ACVi-E (edad 71.4 ± 1.9), 30 con ACVi-NE (edad 64.3 ± 1.6), y 30 PSAN (edad 63.5 ± 3.4). Se excluyeron de los grupos de ACV aquellos que presentaban alteraciones en la comprensión y producción de lenguaje. Material: se aplicó un protocolo completo de valoración neuropsicológica. Procedimiento: las pruebas se aplicaron durante el ingreso hospitalario. Resultados y conclusiones: verificamos que los pacientes con ACVi-E obtienen rendimientos cognitivos más bajos, que los otros dos grupos, en la mayoría de las pruebas aplicadas. Se observa una relación entre la lateralidad izquierda del ACV y estenosis, y un peor rendimiento cognitivo en algunos dominios cognitivos. Los pacientes con estenosis de 90-100% presentan peores rendimientos en pruebas asociadas a memoria y al funcionamiento ejecutivo. Peores rendimientos fueron observados al respecto a los pacientes sin mecanismo de compensación de flujo, para dominios ejecutivos. Los hallazgos sugieren que la presencia de estenosis en pacientes con ACV, se asocia a un agravamiento en el funcionamiento cognitivo.

Abstract

Few studies evaluate the cognitive function in ischemic stroke patients with symptomatic internal carotid artery stenosis (ICAS), before being subjected to carotid revascularization treatments. The aim of this PhD thesis is to analyze the cognitive function among these patients, considering lesion lateralization, degree of stenosis, or presence of collateral circulation, and comparing their performance with ischemic stroke patients without stenosis as well as with stroke free participants. The sample included 74 participants eligible for inclusion, matched by age, gender and scholar grade: 14 with ischemic stroke patients with ICAS (age 71.4 ± 1.9) and 30 ischemic stroke patients without stenosis (age 64.3 ± 1.6), and 30 stroke free participants (age 63.5 ± 3.4). Patients with language impairment were excluded. Material: a comprehensive neuropsychological assessment was applied. Procedure: the neuropsychological evaluation was performed during the hospitalization period, before being subjected to carotid revascularization treatment. Results and conclusions: ischemic stroke patients with ICAS showed poorer results when compared to the other groups, in most of the neuropsychological tests applied. A relation between left side stroke and stenosis, and worst cognitive performance was observed. Patients with a stenosis grade of 90-100% performed worst in memory and executive function domains. Patients without collateral circulation mechanisms performed worst in executive domains. These findings suggest that the presence of stenosis in patients with stroke is associated with poorer cognitive performance.

Introducción

Introducción

El concepto de enfermedad cerebrovascular (ECV) hace referencia a un conjunto de alteraciones en la circulación sanguínea cerebral, que pueden conducir a una afectación funcional, transitoria o permanente, de una o más regiones del cerebro (Martínez-Vila, Fernández, Pagola y Irimia, 2011). Pueden distinguirse tres grandes grupos: el accidente cerebrovascular (ACV) de tipo isquémico, el ACV de tipo hemorrágico y el ataque isquémico transitorio (AIT).

La ECV es considerada a nivel mundial como un problema de salud pública, siendo los ACV una de las principales causas de muerte y discapacidad permanente en los países desarrollados (Lozano et al., 2012). En estudios realizados a nivel mundial, con un periodo de seguimiento de 10 años, se ha observado que el número de muertes asociadas al ACV, aumentó un 26% y la discapacidad, ajustada por años de vida, incrementó un 19% (Lozano et al., 2012; Murray et al., 2012). Según la Direcção Geral de Saúde Portuguesa (2013) y en un estudio epidemiológico reciente (Sousa-Uva y Dias, 2014), Portugal sigue esta misma tendencia, que se ha observado de igual manera en estudios epidemiológicos realizados en la población española (Díaz-Guzmán et al., 2008), suponiendo un coste sanitario importante

La Organización Mundial de la Salud (OMS, 2014) define el ACV como un cuadro de instauración súbita, con signos y síntomas clínicos de disfunción cerebral focal o difusa, con síntomas que duran al menos 24 horas. Y puede ser debido a la interrupción en el suministro de sangre al parénquima cerebral con la consiguiente isquemia o bien, debido a la rotura de un vaso sanguíneo que producirá una hemorragia cerebral.

Los ACV tienen una especial importancia en el ámbito de la Neuropsicología Clínica, debido a su repercusión sobre el funcionamiento cognitivo. Diferentes estudios muestran una amplia disparidad en cuanto a la prevalencia de deterioro cognitivo en pacientes con ACV, considerada la segunda causa más común de deterioro cognitivo (Smith, 2016), la cual se ha observado que varía entre un 10% y un 65% (Donovan et al., 2008; Werring, Gregoire y Cipolotti, 2010).

El deterioro cognitivo en los pacientes con ACV se caracteriza habitualmente por defectos en las funciones ejecutivas ((Sörös, Harnadek, Blake, Hachinski y Chan, 2015), procesos atencionales, así como por una lentificación psicomotora, preservándose relativamente la memoria y otras funciones cognitivas (Duron y Hanon, 2008; Sachdev et al., 2014). Este deterioro depende, entre otros aspectos, de la lateralidad hemisférica, del territorio vascular y de la extensión de la lesión, así como de los factores de riesgo asociados, de la base etiológica, de las formas de presentación clínica y de los diferentes tratamientos que pueden ser aplicados (como por ejemplo la trombolisis o la trombectomía).

En los últimos años, se ha considerado la estenosis carotídea como un factor de riesgo para el desarrollo de alteraciones cognitivas (Everts et al., 2014; Soenne et al., 2009; Zhong et al., 2011). Diferentes estudios sugieren que la presencia de estenosis carotídea puede influir en los rendimientos cognitivos a través de la generación de mecanismos hemodinámicos, como la hipoperfusión crónica de flujo sanguíneo y la microembolización, las cuales provocarían una afectación funcional del tejido nervioso.

En este sentido, los datos de la literatura científica sugieren que los pacientes con ACV y estenosis carotidea, presentan fundamentalmente cambios en el funcionamiento ejecutivo (Kim et al., 2007; Scherr et al., 2012; Jackson et al., 2016), así como rendimientos bajos en pruebas de atención y procesamiento motor (Mathiesen et al., 2004).

La implicación de la estenosis carotidea y sus características, en el deterioro cognitivo esta poco esclarecida, y muchos son los factores que pueden contribuir a ello. Los estudios que abordan los rendimientos cognitivos en pacientes con estenosis carotideas, tanto en los casos con pacientes que han sufrido un ACV, como en los que la estenosis es asintomática, se puede observar una falta de especificación de variables descriptivas de las muestras de participantes, que pueden ser de interés a la hora de interpretar los hallazgos. Algunos estudios no hacen referencia a datos como la edad de los participantes, el género, el grado de instrucción académica, así como la cuantificación del grado de estenosis y los mecanismos de compensación de flujo sanguíneo, así como los antecedentes de afectación neurológica y psicopatológica (Gramstad, Aarsland y Naess, 2011; Sztriha, Nemeth, Sefcsik y Vecsei, 2009); en algunos casos no se describen las pruebas neuropsicológicas aplicadas, el momento en el que se realiza la evaluación neuropsicológica a partir de la detección del ACV (Everts et et al., 2014), así como la ausencia de grupos comparativos de participantes que no tengan afectación neurológica ni cognitiva (Ghogawala, Westerveld y Amin-Hanjani, 2008; Plessers, Van Herzeele, Vermassen y Vingerhoets, 2014).

Por otra parte, algunos estudios presentan dificultades a la hora de interpretar los efectos de la estenosis carotidea sobre los rendimientos cognitivos, debido a que las evaluaciones neuropsicológicas se realizan en estos pacientes después de haber sido sometidos a tratamientos de revascularización carotidea, sea por colocación de *stent* o por endarterectomía.

En este sentido, son pocos los estudios que se han centrado en evaluar los rendimientos cognitivos en pacientes con ACV isquémico y estenosis carotidea, antes de la intervención para su revascularización. Además, sigue sin estar claro el mecanismo fisiopatológico que conduce al deterioro cognitivo vascular, cuyo el concepto sigue siendo amplio, resultando difícil establecer unas fronteras bien definidas del mismo (Pantoni y Gorelick, 2011). Una conceptualización adecuada del deterioro cognitivo vascular podría facilitar su detección precoz, que facilitaría la aplicación de estrategias de intervención, en etapas tempranas, con la finalidad de mejorar el cuadro clínico, que repercutirá en una mejora en la calidad de vida de los pacientes.

A partir de todo esto planteamos como objetivo del presente trabajo, estudiar las funciones cognitivas en pacientes con ACV isquémico y estenosis en la arteria carótida interna, antes de ser sometidos a tratamiento de revascularización carotidea, y comparar los rendimientos con pacientes que han sufrido ACV isquémico sin estenosis, así como con participantes sin afectación neurológica ni cognitiva con la intención de conocer cuál puede ser la aportación de la presencia de la estenosis a los rendimientos cognitivos, destacando el control de algunas variables que, como se ha descrito anteriormente, no parecen haber sido controladas en estudios previos, tales

como las variables clínicas, la aplicación de las pruebas de evaluación en el periodo previo a el tratamiento de revascularización carotídea con la certeza que estos déficits no quedan modificados con el efecto del tratamiento, el estudio de pacientes con estenosis ipsilateral a la lesión vascular, así como la discriminación del grado de la estenosis.

El presente trabajo, consta de 2 partes, revisión teórica (parte I) y estudio empírico (parte II). En la primera parte se presenta el marco teórico, y está estructurada en 3 capítulos. En el primero de ello, se aborda el concepto de enfermedad cerebrovascular, los principales factores de riesgo vascular que se han descrito en la literatura científica, el accidente cerebrovascular, describiendo su incidencia y prevalencia, tipos y clasificaciones, así como los principales hallazgos neuropsicológicos.

En el segundo capítulo, se aborda el concepto de deterioro cognitivo vascular, la descripción de los principales factores de riesgo y mecanismos asociados al deterioro cognitivo vascular, así como las principales características neuropsicológicas descritas a partir de los hallazgos en diferentes estudios científicos, y el manejo de la evaluación neuropsicológica.

En el tercer capítulo se aborda el deterioro cognitivo vascular asociado a la estenosis en la arteria carótida interna y su correlación con los déficits cognitivos. Se describen los hallazgos obtenidos en los diferentes estudios que abordan esta temática, disponiendo algunas de sus limitaciones que servirán como punto de referencia para el planteamiento del objetivo del presente trabajo.

La segunda parte, estudio empírico, consta de cuatro capítulos. En el capítulo cuarto se presenta el planteamiento del problema, argumentando las aportaciones que pretenden obtenerse con el presente estudio, describiéndose los objetivos, que de manera pormenorizada se pretenden alcanzar y las hipótesis. En el capítulo cinco, los aspectos metodológicos, en el capítulo sexto los resultados obtenidos y en el capítulo siete, la discusión, las conclusiones, las limitaciones del estudio y perspectivas futuras.

Conclusiones

De los principales hallazgos del presente trabajo de Tesis Doctoral, en torno al funcionamiento cognitivo en pacientes con ACV y estenosis en la ACI ipsilateral, se puede concluir que:

1. Los pacientes con ACV y estenosis en la ACI ipsilateral presentan una disminución en su capacidad de atención visual, así como un decremento en la velocidad de procesamiento de información atencional, con respecto a los pacientes con ACV sin estenosis y con los participantes sin deterioro neurocognitivo.
2. Los pacientes con ACV y estenosis en la ACI ipsilateral presentan una peor capacidad de aprendizaje y de retención de información visual, en comparación a los pacientes con ACV sin estenosis y con los participantes sin deterioro neurocognitivo.
3. Los pacientes con ACV y estenosis en la ACI ipsilateral presentan alteración en el funcionamiento ejecutivo tanto en el componente

cognitivo (control atencional, flexibilidad mental, capacidad de abstracción y fluencia verbal), como en el componente conductual respecto a los pacientes con ACV sin estenosis y a los participantes sin deterioro neurocognitivo.

4. Las habilidades visuconstructivas se encuentran alteradas en los pacientes con ACV y estenosis en la ACI ipsilateral, respecto a los pacientes con ACV sin estenosis y a los participantes sin deterioro neurocognitivo.
5. Los pacientes con ACV en el hemisferio izquierdo y estenosis ipsilateral en la ACI presentan una disminución en la atención visual y un decremento en la velocidad de procesamiento de información atencional, con respecto a los pacientes con ACV en el hemisferio derecho y estenosis ipsilateral en la ACI.
6. Los pacientes con ACV en el hemisferio izquierdo y estenosis ipsilateral en la ACI presentan peor capacidad de razonamiento y abstracción que los pacientes con ACV en el hemisferio derecho y estenosis ipsilateral en la ACI.
7. Los rendimientos en aprendizaje verbal y memoria, comprensión verbal, habilidad visuconstructiva, praxias gestuales y gnosias visuales, son similares en los pacientes con ACV y estenosis ipsilateral en la ACI, en función de la distribución hemisférica de la lesión vascular.
8. En contra de lo esperado, en el presente estudio los pacientes con ACV y un grado de estenosis ipsilateral en la ACI de 90-100% presentan una mejor comprensión verbal, así como una mejor

memoria visual, y menos alteraciones en el componente conductual del funcionamiento ejecutivo auto-percibido, que los pacientes con ACV y un grado de estenosis ipsilateral en la ACI de 50-89%.

9. Los pacientes con ACV y un grado de estenosis ipsilateral en la ACI de 90-100% presentan peores rendimientos ejecutivos generales, así como una peor habilidad para secuenciar, planificar y alternar información, una peor capacidad para inhibir estímulos y para secuenciar y programar actos motores, que los pacientes con ACV y un grado de estenosis ipsilateral en la ACI de 50-89%.

10. Los rendimientos en atención visual, comprensión verbal, capacidad de aprendizaje y memoria no difieren en función de la presencia o ausencia de mecanismos de compensación de flujo sanguíneo intracerebral en pacientes con ACV y estenosis ipsilateral en la ACI.

11. Los pacientes con ACV y estenosis ipsilateral en la ACI sin mecanismo de compensación de flujo sanguíneo intracerebral presentan una disminución en la velocidad de procesamiento en flexibilidad mental, respecto a aquellos que si presentan mecanismo de compensación de flujo sanguíneo intracerebral.

Consideraciones Finales

El presente trabajo de Tesis Doctoral muestra algunas limitaciones que consideramos que deben tenerse en cuenta en futuros estudios en esta línea de investigación. Por una parte, el reducido tamaño de la muestra es una de las principales limitaciones, sin embargo, debemos tener en cuenta la baja

prevalencia de estenosis sintomática, que corrobora las series reducidas encontrada en la literatura. Poder mantener un estudio abierto durante un número elevado de años puede ser una forma de incrementar esta muestra.

Por otro lado, la extensión del protocolo de evaluación neuropsicológica aplicado supone que sea poco eficiente para su aplicación en la clínica diaria con estos pacientes, sugiriéndose que puede reducirse teniendo en cuenta, para su inclusión, aquellas pruebas que se muestran más sensibles para este grupo de pacientes, en una fase caracterizada por condiciones hemodinámicas especiales, como es el caso de las primeras semanas después del ACV, antes de ser sometidos a tratamiento de revascularización carotídea.

Otra limitación en nuestro estudio tiene que ver con el establecimiento de categorías de clasificación de las estenosis, habiéndose incluido dentro de la misma categoría las pre-oclusivas y oclusivas, asumiendo este hecho por simplificación en la clasificación ante la reducida muestra que teníamos. No obstante, esta decisión fue tomada asumiendo que no cabe esperar diferencias neurocognitivas entre estos dos niveles de estenosis que son mínimos.

Finalmente sugerimos que, para futuros trabajos, sería de interés hacer un estudio longitudinal en el que se puedan incluir pacientes con estenosis carotídea asintomática y sintomática, analizar su evolución clínica y neurocognitiva, antes y después de ser sometidos a cualquier intervención terapéutica de revascularización carotídea.

