ACCIDENTE CEREBROVASCULAR, UNIDAD DE ICTUS, REHABILITACIÓN, ÓPTICA, ESPECTROSCOPIA DE CORRELACIÓN DIFUSA, FLUJO SANGUÍNEO CEREBRAL, AUTORREGULACIÓN CEREBRAL

Dra. Raquel Delgado Mederos
Institut d'Investigacions Biomèdiques Hospital de la Santa Creu i Sant Pau - IIBHSCSP
Dr. Turgut Durduran
Institut de Ciències Fotòniques - ICFO

1. Resumen

El ictus representa un reto importante para nuestro sistema sanitario. Aproximadamente 13.000 pacientes con ictus ingresan cada año en los hospitales catalanes y en la actualidad es una de las principales causas de muerte y discapacidad en adultos. En las últimas décadas se han producido avances importantes en la atención del ictus, principalmente con la generalización de las terapias de reperfusión y la organización de la atención en unidades multidisciplinares especializadas (unidades de ictus), que han supuesto una mejora significativa en el resultado funcional de los pacientes. Sin embargo, aún más de un 30% de los pacientes presentan una discapacidad grave para la realización de las actividades de la vida diaria tras sufrir un ictus. Para mejorar los resultados, es necesario redefinir y personalizar las estrategias terapéuticas en función de varios factores clave. Uno de estos factores clave es el flujo sanguíneo cerebral (FSC), un parámetro fundamental para la viabilidad del tejido cerebral y la función cerebral. En el ictus agudo, la disminución del FSC pone en marcha una cascada de procesos que conducen a una disfunción de autorregulación cerebrovascular (AC) y al daño cerebral isquémico. El objetivo de la mayoría de las intervenciones terapéuticas en el ictus es mantener la homeostasis del FSC para disminuir la lesión isquémica y prevenir complicaciones secundarias. Sin embargo, el deterioro de la AC aumenta la vulnerabilidad del cerebro a los cambios en la perfusión cerebral y puede afectar la eficacia y seguridad de las intervenciones en la fase aguda del ictus. Por lo tanto, la monitorización del FSC puede ayudar a mejorar la detección de condiciones que aumentan el riesgo de complicaciones secundarias y, así, ayudar a guiar el tratamiento. Desafortunadamente, tal tecnología aún no está disponible en la práctica clínica.

La espectroscopia de correlación difusa (DCS) es una técnica óptica emergente para la medición no invasiva de la perfusión cerebral que utiliza la detección de fluctuaciones de la intensidad de la luz dispersada por el movimiento de las células sanguíneas a medida que penetra en el córtex cerebral. Investigaciones previas han demostrado que la DCS puede monitorizar con éxito los cambios en el FSC sin la necesidad de agentes de contraste en pacientes con daño cerebral agudo, incluido el ictus. La DCS ha sido validada frente a otras técnicas, como la RM *spin-labelling* o la TC de xenón. La espectroscopia con resolución temporal (TRS) es otra técnica óptica difusa que se

puede combinar en el mismo dispositivo con la DCS y es capaz de medir simultáneamente la saturación de oxígeno tisular (StO_2).

Este es un proyecto traslacional que lleva la investigación básica en tecnología óptica biomédica a la práctica clínica en la atención al paciente con ictus agudo. El subproyecto tecnológico tiene como objetivo introducir la neuromonitorización fisiológica no invasiva en la Unidad de Ictus mediante el diseño de un neuromonitor óptico portátil y compacto que se puede aplicar en la cabecera de la cama e integrarse en la rutina de atención al paciente con ictus agudo. Este dispositivo da acceso a información sobre la función hemodinámica cerebral que puede proporcionar nuevos biomarcadores relevantes para optimizar la selección de pacientes para las diferentes terapias o evaluar la respuesta a las intervenciones. Específicamente, el subproyecto clínico explora la utilidad de integrar aspectos del estado de la autorregulación del FSC en la planificación de la neurorrehabilitación. La movilización precoz (MP) fuera de la cama es una intervención de rehabilitación ampliamente accesible y rentable que se promueve como una recomendación de buena práctica clínica en la atención al paciente con ictus. La justificación de la MP es prevenir las complicaciones relacionadas con la inmovilización y promover la recuperación del control motor. Sin embargo, las dosis más altas de actividad física en las primeras etapas del ictus se han asociado con un peor resultado funcional y un mayor riesgo de mortalidad, lo que aumenta la incertidumbre entre los médicos sobre cuándo y a qué intensidad debe prescribirse la rehabilitación tras el ictus. Se ha planteado la hipótesis de que los cambios hemodinámicos inducidos por la actividad física pueden ser el principal mecanismo subyacente al efecto potencial nocivo de la rehabilitación precoz en el ictus.
Por lo tanto, nuestro objetivo fue evaluar si el efecto de un programa intensivo de MP sobre la recuperación motora y la evolución neurológica en pacientes con ictus agudo está influenciado por el estado de autorregulación del FSC. Nuestra hipótesis principal fue que la presencia de una disfunción de la AC determinada mediante monitorización óptica transcraneal en el momento de la primera movilización permitiría identificar a aquellos pacientes con una menor probabilidad de beneficio o con mayor riesgo asociado a la MP intensiva en la etapa aguda del ictus.

Para ello diseñamos un ensayo clínico controlado, aleatorizado, abierto, prospectivo y con evaluación ciega de resultados en un centro terciario de ictus. Los criterios de inclusión fueron: edad ≥ 18 años, diagnóstico clínico de ictus isquémico o hemorrágico,

ingreso en la Unidad de Ictus dentro de las primeras 24 horas desde el inicio de los síntomas, disponibilidad de monitorización óptica transcraneal durante la primera movilización y consentimiento informado. Los criterios de exclusión fueron: puntuación en la escala de Rankin modificada previa al ictus mayor de 3, ataque isquémico transitorio o ictus exclusivamente retiniano, situación neurológica o médica inestable y una fractura de miembro inferior sospechada o confirmada en el momento del ictus que impidiera la implementación del protocolo de movilización. Todos los pacientes incluidos en el estudio recibieron la primera movilización fuera de la cama a las 24 ± 6 horas desde el inicio de los síntomas bajo monitorización óptica frontal bilateral, así como de otros parámetros sistémicos (presión arterial continua no invasiva, frecuencia cardíaca y CO_2 espirado), con cálculo de índices de AC. Posteriormente, los pacientes fueron aleatorizados para recibir un programa de MP intensiva o de rehabilitación estándar mediante una asignación aleatoria por bloques generada por ordenador (1:1), con estratificación por gravedad y tipo de ictus. La rehabilitación estándar incluyó movilización fuera de la cama a criterio del neurólogo responsable o enfermeras, así como una sesión diaria de fisioterapia y/o terapia ocupacional durante 5 días a la semana. El grupo de MP intensiva recibió movilización estándar más 2 o más sesiones diarias adicionales de movilización fuera de la cama enfocadas en actividades de sedestación, bipedestación y deambulación de al menos 20 minutos cada una proporcionada por dos terapeutas del estudio durante 6 días a la semana durante los primeros 14 días o hasta el alta. Se registró diariamente la frecuencia (número de sesiones) y la dosis (minutos) de actividad fuera de la cama en ambos grupos.
El objetivo primario fue el cambio en la puntuación en la Postural Assessment Scale for Stroke en su versión española (S-PASS) desde el ingreso hasta el final del período de intervención. La escala S-PASS evalúa la movilidad y el equilibrio durante los cambios de posición en la cama, sentado y de pie, y muestra una alta capacidad predictiva para la actividad de la vida diaria después de un accidente cerebrovascular. S-PASS tiene 12 ítems, con una puntuación total que va de 0 a 36 (la mayor puntuación indica mejor función postural). Otros objetivos secundarios incluyeron el cambio en la puntuación S-PASS a los 90 días y el estado funcional medido con la escala de Rankin modificada (mRS) a los 90 días (una puntuación de 2 o menos indica independencia funcional). Las variables de seguridad incluyeron la mortalidad, deterioro neurológico (definido como un aumento en la puntuación NIHSS en 4 o más puntos durante el período de intervención), recurrencia cerebrovascular, caídas y síncope o presíncope. Todas las

variables clínicas fueron evaluadas por evaluadores ciegos a la asignación del tratamiento o a los parámetros fisiológicos.

El tamaño de la muestra se calculó inicialmente en 100 pacientes por grupo, considerando una desviación estándar de 12 para la puntuación S-PASS, con una diferencia a detectar de 5 puntos y un porcentaje de pérdidas del 10%, con un poder del 80% para detectar un efecto del tratamiento. Los análisis se basaron en la intención de tratar. Realizamos modelos de regresión para comparar el efecto de los criterios de valoración de los resultados de las intervenciones y exploramos las interacciones potenciales sobre la intensidad de la rehabilitación y los parámetros relacionados con el FSC sobre el efecto de la rehabilitación temprana.

2. Resultados

Subproyecto tecnológico

Los resultados obtenidos en este proyecto se pueden resumir en:

- Diseño de una nueva plataforma óptica, única en cuanto a la cantidad y rapidez de información que permite aportar, para llevar a cabo una monitorización neurológica en la práctica en la clínica.
- Desarrollo de nuevos biomarcadores que relacionan la función hemodinámica cerebrovascular con variables clínicas de evolución neurológica. En particular, esta tecnología ha permitido caracterizar el estado de la autorregulación cerebrovascular mediante la medición del índice de autorregulación cerebral (DCSx), definido como el coeficiente de correlación móvil de Pearson entre el FSC y la presión arterial media durante la primera movilización en la Unidad de Ictus.
- Obtención de un amplio conjunto de datos *in vivo* que se utilizarán en análisis y desarrollos posteriores.
- Extensión a estudios secundarios sobre los efectos cerebrales del uso de mascarillas durante la pandemia de COVID-19 y evaluación de la hemodinámica cerebral en individuos sanos.

Subproyecto clínico

Durante el período de abril de 2019 a marzo de 2020 y de junio de 2020 a julio de 2021, se realizó el cribado de candidatos para su inclusión en el estudio entre todos los

pacientes ingresados en la Unidad de Ictus. La tasa de reclutamiento se vio afectada por la restricción hospitalaria relacionada con la pandemia de COVID-19 con respecto al acceso de personal externo y las actividades de investigación en entornos de cuidados agudos. Durante el período de reclutamiento se incluyeron 106 pacientes en el estudio. De ellos, 52 pacientes fueron asignados de forma aleatoria al grupo de MP intensiva y 54 pacientes al grupo de MP estándar. Ambos grupos fueron comparables en cuanto a características demográficas y clínicas basales. La edad media fue de 73,3 ± 13,6 años y la mediana del NIHSS inicial fue de 6 (IQR, 3-14), correspondiente a una gravedad del ictus de leve a moderada. El tipo de ictus fue isquémico en el 89% de los pacientes y hemorrágico en el 11%.

El tiempo hasta la primera movilización fue comparable en el grupo de MP intensiva y el grupo estándar (25,8 y 25,7 horas desde el inicio de los síntomas, respectivamente, p = 0,933). La monitorización óptica pudo implementarse sin demorar el inicio de la movilización y sin efectos adversos. Después de la primera movilización, la mediana de duración de la intervención fue de 7 (6-11) días en el grupo intensivo y de 8 días (7-11) en el grupo estándar (p = 0,441). El grupo de MP intensiva recibió tres veces más sesiones diarias y dosis (minutos) de movilización fuera de la cama en comparación con el grupo estándar (p<0.001).

Respuesta clínica según la intensidad de la movilización:
Al ingreso, la puntuación en la S-PASS evidenció globalmente una disfunción del equilibrio de grado leve a moderado en ambos grupos (puntuación mediana de 31 en el grupo estándar y 30 en el grupo intensivo). Se observó un aumento significativo en la puntuación S-PASS (mejora en la función postural) desde el ingreso hasta el final de la intervención y a los 90 días tanto en el grupo de MP estándar (p<0,002 y p<0,001, respectivamente) como en el grupo de MP intensiva (p<0,001 en ambos). Sin embargo, al final del tratamiento la mejora en la función postural fue mayor en el grupo de MP intensiva (mayor aumento de S-PASS), en comparación con el grupo de MP estándar. En el análisis de regresión lineal, encontramos una asociación significativa entre la cantidad de terapia (dosis) y la recuperación postural, a favor de la intervención intensiva. A los 3 meses, no se encontraron diferencias significativas en el cambio en la puntuación PASS entre los grupos. Esto sugiere que la MP intensiva favorece una recuperación motora más rápida.

En cuanto al análisis de los objetivos secundarios, no hubo diferencias significativas entre ambos grupos en el pronóstico funcional o la mortalidad a los 90 días. Del mismo modo, no se encontraron diferencias significativas en la tasa de complicaciones neurológicas, incluido el deterioro neurológico o la recurrencia. En relación a otros efectos adversos durante la intervención, se observó una mayor incidencia de síntomas de intolerancia ortostática en el grupo de MP intensiva.

Relación entre la autorregulación del FSC, la intensidad de la MP y la respuesta clínica: Se analizaron diversos parámetros ópticos, incluyendo los cambios en el FSC frontal en el hemisferio ipsilesional y contralateral de cada paciente durante la primera movilización, así como otros parámetros sistémicos (presión arterial, frecuencia cardíaca, CO_2 espirado). Globalmente, el FSC frontal disminuyó significativamente tanto en el hemisferio ipsilesional como en el contralateral cuando los pacientes se movilizaron de la posición en decúbito supino en la cabecera a 30°, sedestación y bipedestación. La disminución del FSC ipsilateral fue del 10,2 % de decúbito a sedestación y del 17,8 % de decúbito a bipedestación. No se encontró asociación entre el cambio en el FSC y las variables clínicas basales. En particular, los cambios hemodinámicos cerebrales durante la movilización no se relacionaron con la gravedad del ictus, la etiología o la presencia de estenosis u oclusión de gran vaso. Los cambios posturales en el FSC y el índice DCSx fueron comparables entre ambos grupos de tratamiento.

Al explorar el significado clínico de los distintos parámetros monitorizados ópticamente, en el análisis de regresión logística destaca que el índice DCSx ipsilesional durante la primera movilización se asoció significativamente con la incidencia de deterioro neurológico ($n = 9$) durante el ingreso ($p = 0,039$). Además, se halló una interacción significativa entre la dosis de terapia y el índice DCSx ($p = 0,021$), lo que sugiere que la dosis más alta de terapia en pacientes con valores más altos de DCSx (peor AC) se asocia con un mayor riesgo de deterioro neurológico, mientras que la cantidad de dosis no afectó la respuesta a la terapia en pacientes con valores bajos de DCSx (mejor AC). En conclusión, un programa de MP intensiva (dosis más alta de movilización) se asoció con una recuperación más rápida de la función postural en comparación con la intervención de movilización estándar en pacientes con ictus agudo. Sin embargo, se encontró un mayor riesgo de deterioro neurológico en pacientes con peor función de

AC que recibieron mayor cantidad de movilización durante la primera semana desde el inicio del ictus.

3. Relevancia y posibles implicaciones futuras

El resultado del proyecto apoya la utilidad clínica de la medición continua de la función hemodinámica cerebral en pacientes con ictus agudo en el marco de la atención en la Unidad de Ictus mediante la aplicación de novedosos sistemas de neuromonitorización óptica no invasiva.

Este estudio demuestra la viabilidad de realizar un seguimiento de los cambios fisiológicos cerebrales en respuesta a una intervención y aporta nuevos conocimientos sobre la evaluación del beneficio/riesgo de intervenciones en la fase aguda del ictus. En particular, los resultados amplían la información sobre los cambios cerebrovasculares inducidos por la actividad física precoz en el cerebro con daño vascular agudo y proporcionan una base biológica para la selección de la intensidad de rehabilitación óptima en la etapa inicial del ictus. Esto podría ser potencialmente aplicable a otras terapias, como el tratamiento de reperfusión o el manejo de la presión arterial. La integración de esta información en el proceso de atención al paciente con ictus puede ayudar en la toma de decisiones en función de la fisiología cerebral, así como en la monitorización de la eficacia de las intervenciones en tiempo real. Esto potencialmente puede aumentar el beneficio del tratamiento y mejorar el pronóstico de los pacientes. En el futuro, esto puede suponer un paso adelante en la integración de la información fisiológica en la práctica clínica.

En resumen, con este estudio proponemos un nuevo enfoque más personalizado en el tratamiento del ictus basado en la evaluación continua de parámetros fisiológicos cerebrales mediante la integración de neuromonitores ópticos en la atención al paciente con ictus agudo.

4. Bibliografía científica generada

Gregori-Pla C *et al. Microvascular cerebral blood flow fluctuations in association with apneas and hypopneas in acute ischemic stroke*. Neurophotonics. 2019 Apr;6(2):025004.

Gregori-Pla C *et al. Early microvascular cerebral blood flow response to head-of-bed elevation is related to outcome in acute ischemic stroke*. J Neurol. 2019 Apr;266(4):990-997.

Delgado-Mederos R *et al. Cerebrovascular and systemic hemodynamic response to early out-of-bed mobilization in acute stroke patients*. European Stroke Conference 2021. European Stroke Journal. 2021 Vol. 6(1S) 187.

Bosch de Basea-Gómez A *et al. Early assessment of exercise capacity with the six minutes walk test in patients with acute mild stroke*. European Stroke Conference 2021. European Stroke Journal. 2021 Vol. 6(1S) 188.

Navarro-Román M *et al. Early clinical evaluation of postural control and risk of falls in patients with mild stroke*. European Stroke Conference 2021. European Stroke Journal. 2021 Vol. 6(1S) 188.

Fischer J *et al. Does wearing a non-medical face mask cause changes in cerebral hemodynamics?*. European Conferences on Biomedical Optics (ECBO), volume ETu1C.4, Munic, Alemanya, 2021. SPIE/OSA.

Kobayashi L *et al. Hybrid diffuse optics for bedside measurements of cerebral hemodynamics in a large cohort of stroke patients*. European Conferences on Biomedical Optics (ECBO), volume ETu3A.2, Munic, Alemanya, 2021. SPIE/OSA.

Kobayashi L *et al. Novel biomarkers for the prognosis of neurological deterioration - towards individualized post stroke physiotherapy regiments*. Society of fNIRS, 2021 (fNIRS).

Kobayashi L *et al. New biomarkers derived from hybrid diffuse optical techniques: a first step to personalized treatment in the stroke unit*. SPIE, SPIE, 2022.

Fischer J *et al. Non-invasive assessment of cerebral autoregulation in ischemic and hemorrhagic stroke patients*. SPIE, SPIE, 2022.

Gregori-Pla C *et al. Blood flow response to orthostatic challenge identifies signatures of the failure of static cerebral autoregulation in patients with cerebrovascular disease*. BMC Neurol. 2021 Apr 9;21(1):154.

Fischer JB *et al. Cerebral and systemic physiological effects of wearing face masks in young adults*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2021 Oct 12;118(41):e2109111118.