

Universidad Autónoma De Nuevo León

Facultad De Medicina



“Asociación entre los biomarcadores inflamatorios y de disfunción endotelial con la etiología y pronóstico del infarto cerebral agudo”

Por

Dr. Nicolás Escobedo Zúñiga

Como requisito para obtener el grado de

Especialista en Medicina Interna

Diciembre, 2020

**“Asociación entre los biomarcadores inflamatorios y de disfunción
endotelial con la etiología y pronóstico del infarto cerebral agudo”**

Aprobación de la tesis:




Dr. Juan Fernando Góngora Rivera

Director de tesis



Dra. C. Paula Cordero Pérez

Co-directora de tesis



Dr. Juan Francisco Moreno Hoyos Abril

Coordinador de Enseñanza



Dr. med. Juan Fernando Góngora Rivera

Coordinador de investigación



Dr. med. Homero Nañez Terreros

Profesor titular del programa



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez

Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mi familia, pareja, amigos, compañeros y profesores el apoyo
brindado para lograr mi formación.

Tabla de contenido

Índice de abreviaturas	7
Índice de tablas y gráficos	8
Capítulo I Resumen.....	10
Capítulo II Introducción.....	12
Infarto Cerebral	
Interleucinas	
Biomarcadores de disfunción endotelial	
Definición del problema	
Justificación	
Capítulo III Hipótesis.....	16
Capítulo IV Objetivos.....	17
Objetivo General	
Objetivo Específico	
Capítulo V Material y Métodos	18
Criterios de inclusión	
Criterios de exclusión	
Criterios de eliminación	

Toma de muestra sanguínea

Cuantificación de citocinas

Estadística

Capítulo VI Resultados.....	22
Capítulo VII Discusión.....	21
Capítulo VIII Conclusión.....	24
Capítulo IX Anexos.....	27
Capítulo X Bibliografía.....	39
Capítulo XI Reseña Autobiográfica	45

Índice de abreviaturas

IC	Infarto Cerebral
ASCOD	A: atherosclerosis; S: small-vessel disease; C: cardiac pathology; O: other causes; D: dissection
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
ASPECTS	Alberta Stroke Programme Early CT Score
mRS	Modified Rankin Scale
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment.
FvW	Factor de von Willebrand
IL-1β	Interleucina 1 fracción beta
IL-6	Interleucina 6
IL-8	Interleucina 8
IL-10	Interleucina 10
TNF-α	Factor de necrosis tumoral alfa

Índice de tablas y gráficos

1. Demografía y comorbilidades de la población de estudio	27
2. Variables clínicas en paciente con infarto cerebral.....	28
3. Niveles de biomarcadores en pacientes con infarto cerebral comparado con controles..	29
4. Descripción de niveles de biomarcadores de disfunción endotelial e inflamatorios entre grupos de estudio.	30
5. Estudio ANOVA entre grupos de ASCOD post hoc Tukey para biomarcadores de disfunción endotelial e inflamatorios.	31
6. Biomarcadores de disfunción endotelial e inflamatorios con escalas de severidad, volumen de infarto por ASPECTS, Rankin egreso y Estancia Hospitalaria.	32
7. Descripción de niveles de biomarcadores de disfunción endotelial e inflamatorios dicotómicos entre infarto lacunar y no lacunar.....	33
8. Relación de biomarcadores de disfunción endotelial y desenlaces a 3-6 meses.....	34

Índice de gráficos

Gráfico 1. Niveles de p-selectina entre controles y etiologías de infarto cerebral.....	35
Gráfico 2 Niveles de Factor de Von Willebrand entre controles y etiologías de infarto cerebral.	35
Gráfico 3 Niveles de Interleucina-1 beta entre controles y etiologías de infarto cerebral ..	36
Gráfico 4 Niveles de factor de necrosis tumoral-alfa entre controles y etiologías de infarto cerebral	36
Gráfico 5 Niveles de Interleucina-6 entre controles y etiologías de infarto cerebral	37
Gráfico 6 Niveles de Interleucina-8 entre controles y etiologías de infarto cerebral	37
Gráfico 7 Niveles de Interleucina-10 entre controles y etiologías de infarto cerebral	38

CAPÍTULO I

RESUMEN

Dr. Nicolás Escobedo Zúñiga

Diciembre 2020

Universidad Autónoma de Nuevo León

Título: Asociación entre los biomarcadores inflamatorios y de disfunción endotelial con la etiología y pronóstico del infarto cerebral agudo

Número de páginas: 46

Candidato al grado de MEDICO ESPECIALISTA en Medicina Interna

Área de estudio: Medicina Interna / Neurología

Antecedentes: El infarto cerebral es una enfermedad con un pronóstico variable y de múltiples etiologías. A la fecha no hay un consenso entre potenciales biomarcadores séricos, en especial los relacionados a la inflamación como las interleucinas (IL) y a la integridad del endotelio, con la evolución de la enfermedad y sus posibles causas. El objetivo del estudio es determinar la asociación entre biomarcadores inflamatorios (IL-1beta, IL-6, IL-8, IL-10 y factor de necrosis tumoral-alfa) y las moléculas relacionadas con la disfunción endotelial, como la P-selectina y el factor de von Willebrand, con la etiología y el pronóstico del infarto cerebral agudo.

Pacientes y métodos: Estudio de transversal de casos y controles, anidado en una cohorte prospectiva de pacientes con infarto cerebral (IC) agudo (registro iRene).

Se incluyeron solo pacientes con diagnóstico de infarto cerebral y etiología definida como aterosclerótica (A1), enfermedad de pequeño vaso (S1) o de origen cardioembólico (C1) según la escala de ASCOD. Se eligieron controles sin enfermedad cerebrovascular, y todos los grupos fueron pareados por edad y sexo. Se utilizó el método ELISA (R&D SYSTEMS) para la determinación de los biomarcadores. Se realizó un análisis descriptivo de la población y comparación entre grupos agrupados por etiología y según su pronóstico funcional al egreso, 3 y 6 meses por escala de Rankin modificada; definiendo como significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados: Se incluyeron 60 casos con infarto cerebral, 20 por cada grupo etiológico; y 20 controles sin IC. Entre los pacientes con infarto cerebral y los controles hubo diferencias significativas en P-selectina, IL-1 β , IL-6 e IL-10 ($p < 0.05$). La P-selectina además diferenció a la etiología aterosclerótica ($p = 0.0001$) y a la enfermedad lacunar, de los controles ($p > 0.005$). Entre los marcadores inflamatorios: la concentración de la IL-1 β fue diferente entre controles y las etiologías S1 ($p = 0.01$) y C1 ($p = 0.001$); en IL-6 entre controles y C1 ($p = 0.05$). No hubo diferencia con el pronóstico por la escala de Rankin modificada a 3 y 6 meses.

Conclusión: Los biomarcadores inflamatorios diferenciaron los controles de los pacientes con infarto cerebral. Se destaca que la P-selectina, como marcador de disfunción endotelial diferenció a las etiologías con un fondo aterosclerótico, como ocurre en la enfermedad de pequeño vaso y de grandes vasos (aterosclerótica) con la cardioembólica y los controles sin IC.

CAPÍTULO II

INTRODUCCIÓN

Infarto Cerebral

El infarto cerebral se manifiesta por un déficit neurológico súbito debido a la muerte neuronal secundaria a hipoxia e hipoperfusión cerebral por mecanismos de obstrucción o ruptura de la circulación cerebral. Es la segunda causa de mortalidad y la primera causa de discapacidad a nivel mundial, así como la principal causa de demencia y depresión, afectando anualmente a 15 millones de personas. Del total de personas que la padecen, un tercio muere y otro tercio queda permanentemente discapacitado. (1,2)

Al atribuir etiologías del infarto cerebral isquémico, dos tercios logran clasificarse en los grupos de aterosclerosis de grandes vasos, lipohialinosis o de pequeño vaso y embolismo cardíaco, mientras que un tercio queda con etiología indeterminada. (3,4)

En México, el infarto cerebral tiene una incidencia de 118 por 100,000 habitantes al año, una prevalencia de 8 por 1000 habitantes y mortalidad de 38.1 por 100,000 habitantes. En países de bajo o medianos ingresos, tal como el nuestro un diagnóstico certero de etiología de infarto cerebral se realiza solo en el 66%. (5,6)

Biomarcadores en el Infarto Cerebral

Existen conjuntos de biomarcadores séricos para evaluar la respuesta inflamatoria y de disfunción endotelial en el infarto cerebral agudo, que consiste en prostaglandinas, citocinas y quimiocinas, las cuales atraen células inmunes y

modulan la liberación de reactantes de fase aguda, activan el endotelio para la formación de trombo o realizan estabilización de la placa endotelial. Dentro de estos factores están las proteínas proinflamatorias como la interleucina 1 β (IL-1 β), interleucina 6 (IL-6), interleucina 8 (IL-8), y el factor de necrosis tumoral- α (FNT- α), la P-selectina y el Factor de von Willebrand. (7-14)

La P-selectina aparte de su rol principal como reclutador de leucocitos y activación plaquetaria, induce la expresión de quimiocinas y genes proinflamatorios en monocitos y granulocitos. (9,10) Estos biomarcadores inducen la trombosis de manera aguda y contribuyen a la formación y maduración de la placa aterosclerótica de manera crónica. La inflamación crónica al igual tiene un rol en la progresión de la aterosclerosis, ruptura de la placa, agregación plaquetaria y trombosis intravascular, todas las cuales aumentan el riesgo de un infarto cerebral. (7,9)

Interleucinas

A pesar de que existen diversos mecanismos de patogénesis en el infarto cerebral isquémico, hay evidencia creciente que la inflamación tiene un rol clave en la progresión de la severidad del infarto y sus desenlaces, siendo la inflamación en este caso una espada de doble filo contribuyendo tanto a la lesión isquémica y posteriormente a la plasticidad neuronal. (7-8,12-13)

Componentes de la cascada inflamatoria que se presentan en los infartos cerebrales isquémicos agudos son la liberación de citocinas proinflamatorias, como el FNT- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, que desencadenan muerte celular neuronal y neuroglia. (25)

Al comparar pacientes con infarto cerebral contra controles se ha visto niveles elevados de IL-6, IL-8 y FNT- α en plasma. Se ha visto mayores niveles de citocinas

proinflamatorias y menores de antiinflamatorias se relacionan a peor pronóstico funcional en estos pacientes. Al contrario que niveles elevados de IL-10 se asocia a mejor pronóstico de infarto cerebral. Solo se ha podido correlacionar la IL-6 con severidad y aumento del volumen infarto. (26)

Definición del problema

Debido a la variabilidad clínica del infarto cerebral isquémico aún no existe un consenso sobre utilización de biomarcadores para el diagnóstico del infarto cerebral o identificación de la etiología o predicción de severidad o funcionalidad a corto y largo plazo por medio de biomarcadores.(14-24) La posibilidad de utilizar los niveles séricos de interleucina 1 β , interleucina 6, interleucina 8, Factor de necrosis tumoral- α (FNT- α), la P-selectina y el Factor de von Willebrand como marcadores subrogados para establecer estas distinciones o predicciones, mejoraría la intervención temprana en este tipo de pacientes desde que el paciente llegara a un servicio de emergencias.

Antecedentes:

Los estudios que han estudiado estos biomarcadores séricos en pacientes aún no correlacionan la elevación de estos marcadores con un pronóstico mayor a 3 meses y se suele solo analizar la diferencia entre enfermedad isquémica o hemorrágica, la correlación de severidad de manera independiente por la escala de NIHSS o su relación con el subtipo de IC. (14-22) No hay estudios sobre el comportamiento de los biomarcadores con la etiología por clasificación ASCOD o en cuanto a volumen de infarto con escalas como el ASPECTS.

Un metaanálisis reporta que la mayoría de los estudios con biomarcadores en el IC isquémico no realizan una adecuada regresión logística para determinar significancia si se ajusta para edad, severidad de IC o estado funcional previo al IC. (9) Al igual dichos estudios son basados en poblaciones europeas y no del continente americano y población latinoamericana sin contemplar los factores de riesgo que presenta especialmente nuestra población.

Justificación

Hasta la fecha, no se han realizado estudios en evaluando los niveles de citocinas proinflamatorias y biomarcadores de disfunción endotelial por etiologías ASCOD en pacientes con infarto cerebral isquémico o comparado contra controles sanos. La identificación de biomarcadores que diferencien una etiología de otra o identifique un paciente con infarto cerebral de un control podría mejorar la identificación de pacientes en riesgo desde el servicio de emergencias o instaurar un diagnóstico y terapéutica pronta para el paciente.

CAPÍTULO III

Hipótesis

Niveles séricos de P-selectina, Factor de von Willebrand e interleucinas se asocian con severidad y pronóstico funcional en el infarto cerebral isquémico.

Hipótesis nula

Niveles séricos de P-selectina, Factor von Willebrand e interleucinas no se asocian con severidad y pronóstico funcional en el infarto cerebral isquémico.

Hipótesis alternativa

Otros variables de laboratorio se asocian a la severidad y pronóstico funcional en el infarto cerebral isquémico

CAPÍTULO IV

OBJETIVOS

Objetivo general

Demostrar que existen biomarcadores sanguíneos que puedan predecir la severidad y el pronóstico funcional de los pacientes, asociarse a las etiologías del EVC isquémico y asociarse a los episodios de taquiarritmias en los pacientes.

Objetivos específicos

1. Realizar una asociación con la severidad y pronóstico funcional en un lapso de 3 y 6 meses.
2. Describir la correlación entre biomarcadores, volumen de infarto por escala ASPECTS, NIHSS, estancia hospitalaria y subtipos de IC por escala ASCOD.

CAPÍTULO V

PACIENTES Y MÉTODOS

Diseño del estudio:

Estudio de casos y controles analítico anidado en la cohorte prospectiva (iRene).

Población y muestra

El estudio se realizó en un hospital de referencia del noreste de México en un periodo de reclutamiento de febrero 2018 a marzo 2019. El tamaño de la muestra se realizó a conveniencia.

Datos demográficos y clínicos:

De todos los casos se obtendrán variables como: edad, sexo, comorbilidades hallazgos en estudios de imagen, escala de NIHSS (27), ASPECTS al ingreso (28), así como de NIHSS al egreso, escala modificada de Rankin (EMR) (29) al egreso y un seguimiento a 3 y 6 meses con EMR. Todas estas variables se registraron utilizando un formato estandarizado. A cada paciente se le realizó una resonancia magnética simple, un ultrasonido carotídeo, un ecocardiograma transtorácico y un estudio Holter de 24 horas como abordaje diagnóstico etiológico del infarto cerebral.

Criterios de inclusión

1. Mayores de 18 años
2. Infarto Cerebral Agudo (<48 horas)
3. Neuroimagen confirmatoria por tomografía computarizada y/o resonancia magnética cerebral.

Criterios de exclusión

1. Enfermedad Vascular Cerebral hemorrágica o con conversión hemorrágica
2. Necesidad de ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos de Adultos
3. Necesidad de intubación orotraqueal y/o colocación de acceso vascular central
4. Antecedente o diagnóstico de Trombosis venosa profunda o Tromboembolismo pulmonar
5. Diagnóstico previo de coagulopatía

Toma de muestra sanguínea

Se tomaron muestra 5mL de sangre venosa en fosa antecubital del brazo en una sola ocasión en un tubo rojo sin aditivos por personal de enfermería en el momento que el paciente ingresó al área de internamiento de nuestro hospital. Posteriormente se centrifugaron las muestras de a 5000rpm por 15 minutos para aislar el sobrenadante del botón celular y se almacenaron las alícuotas en un ultracongelador a -70°C para ser procesados todas en un solo momento al contar con el total de las muestras de la población.

Cuantificación de biomarcadores.

Las concentraciones séricas de P-selectina y Factor de von Willebrand se realizaron mediante un método ELISA (ABCAM ab273160 y ab6994 respectivamente). La concentración sérica de citocinas TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 e IL-10, se realizó mediante un método de ELISA (R&D SYSTEMS).

Se utilizó estreptavidina conjugada con peroxidasa para producir cromógeno de concentración proporcional al biomarcador evaluado. Se utilizó tetrametilbenzidina como sustrato para producir una coloración azul y posteriormente amarilla al agregar ácido sulfúrico para ser leída por espectrofotometría a una longitud de onda de 450 nm.

Análisis estadístico

El análisis descriptivo se realizó utilizando frecuencias (%), media \pm DE o mediana y cuartiles (q25-q75), según correspondiera. La distribución de la normalidad se evaluó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. El valor de p se obtiene mediante Chi cuadrada en variables categóricas, así como con U de Mann-Whitney en variables continuas entre 2 grupos. Se utilizó la p de Pearson para la correlación de variables numéricas continuas entre grupos como niveles de biomarcadores y puntaje de escalas clínicas. Se utilizó un análisis ANOVA con post hoc Tukey para comparación de resultados entre más de 2 grupos en el caso de las etiologías. El análisis estadístico se realizó utilizando el software SPSS versión 23 (IBM, Armonk NY), considerando el nivel de significancia estadística de $p < 0.05$.

Consentimiento informado

Por cada paciente y control se llenará un consentimiento informado de manera que se explicara en qué consiste el protocolo de investigación, inicialmente de manera verbal por el investigador principal o colaborador mientras es acompañado de 2 testigos. Posteriormente se entregará el consentimiento informado para ser leído por el paciente, para que finalmente sea firmado tanto por sujeto de investigación o colaborador y 2 testigos, se realizarán copias una para que sea anexado al

expediente y otra que se le otorga al paciente. Se anexará al igual una nota en el expediente de cómo se realizó dicho procedimiento.

Para minimizar la coerción, el protocolo se le será explicado al paciente o sujeto de investigación en un ambiente tranquilo, se da el tiempo necesario al sujeto de investigación de decidir su participación leyendo el consentimiento informado de manera completa y al final firmando su autorización. Se le explica al paciente que participación al protocolo es de manera voluntaria y no perjudica su atención dentro de la institución. Al igual la confidencialidad del paciente se mantiene al ser registrado dentro de la base de dato con una clave numérica y siglas únicas.

CAPÍTULO VI

RESULTADOS

Se incluyeron 60 pacientes con diagnóstico de infarto cerebral isquémico confirmado por neuroimagen y 20 controles sin diagnóstico de infarto cerebral pareados por rango de edad y sexo. Así mismo se subdividieron los 60 pacientes con infarto cerebral en grupos de 20 por etiologías ASCOD A1, S1, C1.

Los resultados de las variables demográficas, de comorbilidades y escalas de desenlace y severidad se muestran en las tablas 1 y 2. La media de edad entre nuestra población fue de 61.6 (± 10.2), mientras que el sexo masculino fue de 74%. 5 pacientes con IC (8.6%) recibieron terapia trombolítica al ingreso.

Entre los pacientes con infarto cerebral y los controles hubo diferencias significativas en P-selectina ($p=0.0001$), IL-1 β ($p=0.003$), IL-6 ($p=0.003$), IL-10 ($p=0.0001$) y TNF- α (0.071). La P-selectina además diferenció a la etiología aterosclerótica ($p=0.0001$) y a la enfermedad lacunar, de los controles ($p>0.005$).

Al comparar etiologías por ASCOD hubo diferencia significativa entre niveles de IL-10 ($p=0.005$) entre infarto lacunar (S1) y cardioembólico (C1), al comparar el aterotrombótico (A1) y cardioembólico (C1) con P-selectina ($p=0.040$), IL-1 β ($p=0.05$), IL-8 ($p=0.03$) y FNT- α ($p=0.04$) y de manera agrupada los infartos no lacunares contra lacunares con IL-10. ($p=0.004$) La comparación de valores de biomarcadores séricos entre pacientes con infarto cerebral y controles son expresados en las tablas 3 y 4. La comparación de biomarcadores entre etiologías

son expresados en la tabla 5 y la diferencia entre infarto lacunar y no-lacunar en la tabla 6.

No hubo correlación significativa entre la puntuación de escalas NIHSS, ASCOD, días de hospitalización con los niveles de biomarcadores. (Tabla 7) Se logró realizar seguimiento con EMR a los 3 meses a 45 pacientes (75%) y a 30 (50%) a los 6 meses, sin observar una diferencia significativa. (tabla 8)

CAPÍTULO VII

DISCUSIÓN

En este estudio se logró diferenciar los pacientes con infarto cerebral de controles sanos, etiología aterotrombóticos de cardioembólicos y infartos lacunares de no lacunares por medio de niveles de P-selectina y interleucinas IL-1 β , IL-6, IL-10 y FNT- α .

Estudios anteriores demuestran que los pacientes con infarto cerebral tienen mayores niveles de P-selectina comparado con controles (Bath, 1998; Cherian 2003, Pawelczyk 2016), no lo fue así en nuestro estudio, ya que la media de P-selectina en pacientes sanos fue de 123ng/mL, mientras que en pacientes con IC fue de 100ng/mL. Esto podría deberse al momento de toma de muestra en los pacientes de nuestra cohorte ya que se tomaron en un lapso de 5-8 días a comparación de este estudio donde se toma a las 24-48h del ingreso. Sin embargo, aún así logró haber diferencia significativa para diferenciar uno del otro. En este mismo estudio, Bath y cols. demuestran diferencia significativa entre niveles de FvW entre casos y controles, algo que no se ve en el nuestro, sin embargo hay otros donde tampoco se demuestra esta diferencia significativa (Cherian).

Se ha demostrado diferencia en niveles séricos de P-Selectina e IL-6 entre pacientes con IC agudos y pacientes controles con Enfermedad de Parkinson (PUSCH 2015), así como diferencia con significancia estadística al comparar niveles de estos mismos entre etiologías aterotrombóticos y lacunares, algo que en nuestro estudio solo se demostró con P-selectina entre etiologías aterotrombótica y

cardioembólica. Sin embargo, en nuestro estudio se utilizó una escala más objetiva a la diferenciación de etiologías como es la ASCOD.

Un estudio previo tampoco encontró asociación entre niveles de P-selectina y sobrevivencia o pronóstico en pacientes con infarto cerebral al seguimiento Jaromer 2016, esto podría explicarse particularmente agudas de este biomarcador.

Nuestro estudio tiene la fortaleza de reclutar tanto casos y como controles, es el primer estudio en hacer una comparación con etiologías ASCOD e integrar biomarcadores trombo inflamatorios, así como utilizar que

es una población latinoamericana a menudo subrepresentada en estudios de esta índole. Sin embargo, también tiene varias limitaciones como el tamaño de la muestra, la variabilidad de tiempo en la recolección de las muestras séricas ya que se ha evidenciado como la vida media de algunos biomarcadores tienen un pico agudo (IL-10), mientras otros una meseta con duración de 21 días (IL-6) (YAN 2012); y el efecto de la trombólisis en un porcentaje de pacientes que pudo haber alterado los resultados, siendo que la trombólisis puede modificar niveles de estos biomarcadores específicamente IL-1 β e IL-10 (Mazzota 2004).

CAPÍTULO VIII

CONCLUSIÓN

En conclusión, hubo diferencias significativas entre los niveles de P-selectina, IL-1 β , IL-6, IL-10 y TNF-alfa entre casos y controles. P-selectina diferencia la etiología aterosclerótica y a la enfermedad lacunar de los controles.

Se puede diferenciar entre etiologías por ASCOD al comparar los niveles P-selectina, IL-1 β , IL-8, IL-10 y FNT- α .

No hubo correlación entre la puntuación de escalas NIHSS, ASCOD, días de hospitalización o escalas de pronóstico funcional a corto plazo con los niveles de biomarcadores.

CAPÍTULO IX

ANEXOS

TABLAS

Tabla 1. Características demográficas generales de la población

	Infarto cerebral (n=60)	Controles (n=20)
Media de edad, (desviación estándar)	61.6 (\pm 10.2)	52.3 (\pm 10.5)
Sexo masculino	43 (74%)	13 (65%)
Hipertensión	36 (62%)	
Diabetes Mellitus	26 (44%)	
Ingesta de alcohol	27 (46%)	
Fumador	25 (43%)	
EVC previo	10 (17%)	
Cardiopatía isquémica	6 (10%)	
Dislipidemia	10 (17%)	
Fibrilación auricular	4 (6.7%)	

Mediana y (rango intercuartil)	Infarto cerebral (60)	Infarto A1 Aterotrombótico (n=20)	Infarto S1 Lacunar (n=20)	Infarto C1 Cardioembólico (n=20)	Valor de p
NIHSS ingreso	7 (4, 11)	9 (4.25, 13)	6 (4, 8.75)	7 (3, 11)	0.242
mRS ingreso	3 (2, 4)	3 (2, 4)	3 (2, 3.75)	3 (1-5)	0.518
Trombolisis,	5 (8.6%)	2 (0.5%)	1 (0.2.5%)	2 (0.5%)	0.202
ASPECTS	9 (8, 10)	9 (7.25, 10)	9 (9, 10)	8.5 (2-10)	0.315
Estancia hospitalaria	10 (8, 14)	10.5 (8.25, 16.25)	8 (7, 11.5)	10 (7.25, 18.75)	0.347
NIHSS egreso	4 (2, 6.5)	4 (1.25, 5)	4.5 (2, 8)	4 (2, 7.25)	0.495
mRS egreso	3 (1, 4)	2 (1, 4)	3 (2, 4)	2 (1, 3.25)	0.035

Valor de p por Chi cuadrada de Pearson

ASPECTS, Alberta Stroke Program Early CT Score; mRS, modified Rankin Scale; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale

Tabla 2. Variables clínicas en pacientes con infarto cerebral.

Tabla 3. Niveles de biomarcadores en pacientes con infarto cerebral comparado con pacientes control.

Medianas y rango intercuartil	Infarto cerebral (n= 60)	Controles (n=20)	Valor de p
P-selectina (media) (20-100ng/dL)	100ng/dL	123ng/dL	<u>0.0001</u>
Factor de von Willebrand (50-200 IU/dL)	245 IU/dL	253 IU/dL	0.49
Interleucina-1 β (0-5 pg/ml)	0.24pg/mL	0.19pg/mL	<u>0.003</u>
Interleucina-6 (5-15 pg/ml)	0.204pg/mL	0.130pg/mL	<u>0.003</u>
Interleucina-8 (24.4–35.9pg/mL)	0.678pg/mL	0.24pg/mL	0.299
Interleucina-10 (8.5–16.7pg/mL)	0.122pg/mL	0.09pg/mL	<u>0.0001</u>
Factor de necrosis tumoral α (42-203pg/ml)	0.136pg/mL	0.125pg/mL	<u>0.071</u>
Valor de p por Chi cuadrada de Pearson			

Tabla 4. Descripción de niveles de biomarcadores de disfunción endotelial e inflamatorios entre grupos de estudio.

	Controles	A1	S1	C1
P-selectina (mediana y rango)	123.8 (72.1-223.3)	87.91 (61.7-115.4)	94.27 (66.1-166.4)	118 (60.4-287)
Factor de von Willebrand	253.6 (221.3-275.4)	256 (226- 271)	243 (206.3 - 268.2)	245 (205-271)
Interleucina-1 β	0.19 (0.14-0.26)	0.20 (0.14-0.39)	0.25 (0.15-0.71)	0.30 (0.15-0.78)
Interleucina-6	0.13 (0.08-0.65)	0.17 (0.09-0.63)	0.27 (0.08-2.48)	0.16 (0.09-0.41)
Interleucina-8	0.24 (0.08-0.65)	0.28 (0.11-1.32)	0.72 (0.11-3.51)	1.03 (0.11-3.58)
Interleucina-10	0.09 (0.18-0.37)	0.12 (0.08-0.18)	0.11 (0.16-0.11)	0.13 (0.10-0.16)
Factor de necrosis tumoral- α	0.13 (0.1-0.18)	0.12 (0.1-0.19)	0.13 (0.11-0.17)	0.14 (0.15-0.23)

Tabla 5. Estudio ANOVA entre grupos de ASCOD post hoc Tukey para biomarcadores de disfunción endotelial e inflamatorios.

	A1 - S1	A1 - C1	C1 - S1
P-selectina, medianas (ng/dL)	87.91- 94.7 p=0.874	87.91 - 118 p= <u>0.040</u>	87.91 - 94.27 p=0.138
FvW, medias (IU/dL)	256 - 243 p=0.56	256 - 245 p=0.78	245 - 243 p=0.65
IL-1 β , medias (pg/ml)	0.20 – 0.25 p=0.62	0.20-0.30 <u>p=0.05</u>	0.30 - 0.25 p=0.35
IL-6, medias (pg/ml)	0.17 – 0.27 p=0.58	0.17-0.16 p=0.99	0.16 - 0.27 p=0.57
IL-8, medias (pg/ml)	0.28-0.72 p=0.29	0.28-1.03 p= <u>0.03</u>	1.03 - 0.72 p=0.58
IL-10, medias (pg/ml)	0.12-0.11 p=0.173	0.12-0.13 p=0.272	0.13-0.11 p= <u>0.005</u>
TNF- α , medias (pg/ml)	0.12-0.13 p=0.59	0.12-0.14 p= <u>0.04</u>	0.14-0.13 p=0.33

Tabla 6. Descripción de niveles de biomarcadores de disfunción endotelial e inflamatorios dicotómicos entre infarto lacunar y no lacunar.

Mediana y rango intercuartil	Infarto No Lacunar (n=40)	Infarto Lacunar (n=20)	Valor de p:
P-selectina (pg/dL)	89.46 (76.5, 108.8)	91.2 (78.1, 107.6)	0.851
Factor de von Willebrand (UI/mL)	247.04 (234.6, 258.8)	239.3 (234.3, 259.3)	0.594
Interleucina-1 β (pg/mL)	0.203 (0.189, 0.250)	0.221 (0.206, 0.253)	0.279
Interleucina-6 (pg/mL)	0.125 (0.103, 0.197)	0.113 (0.097-0.198)	0.367
Interleucina-8 (pg/mL)	0.182 (0.15, 0.42)	0.247 (0.164, 0.85)	0.269
Interleucina-10 (pg/mL)	0.126 (0.114, 0.138)	0.11 (0.10, 0.12)	<u>0.004*</u>
Factor de necrosis tumoral- α (pg/mL)	0.130 (0.120, 0.145)	0.132 (0.123-0.143)	0.447
Valor de p obtenido por U de Mann Whitney para muestras independientes			
*p \leq 0.05			

Tabla 7. Biomarcadores de disfunción endotelial e inflamatorios con escalas de severidad, volumen de infarto por ASPECTS, mRS egreso y estancia hospitalaria.

	NIHSS Ingreso		ASPECTS		Estancia Hospitalaria	
	rho	Valor p	rho	Valor p	rho	Valor p
P-selectina	<i>-0.013</i>	0.925	<i>0.220</i>	0.162	<i>0.018</i>	0.893
Factor von Willebrand	<i>-0.029</i>	0.826	<i>0.055</i>	0.727	<i>-0.1</i>	0.449
IL-1 β	<i>0.036</i>	0.788	<i>0.315</i>	0.140	<i>-0.065</i>	<i>0.624</i>
IL-6	<i>0.103</i>	0.439	<i>-0.149</i>	0.347	<i>0.073</i>	0.578
IL-8	<i>0.156</i>	0.237	<i>0.301</i>	0.054	<i>0.013</i>	0.291
IL-10	<i>-0.024</i>	0.858	<i>0.026</i>	0.869	<i>0.008</i>	0.953
TNF- α	<i>0.078</i>	0.556	<i>0.094</i>	0.553	<i>-0.107</i>	0.416
Valor de p por correlación de Spearman						
*p \leq 0.05						

Tabla 8. Relación de biomarcadores de disfunción endotelial y pronóstico funcional a los 3-6 meses.

Valor de p por correlación de Pearson	Seguimiento Rankin 3 meses (n=45)	Seguimiento Rankin 6 meses (n= 30)
P-selectina	0.12	0.74
Factor von Willebrand	0.12	0.74
IL-1 β	0.58	0.74
IL-6	0.28	0.33
IL-8	0.95	0.15
IL-10	0.55	0.74
TNF- α	0.73	0.92

GRÁFICOS

Gráfico 1. Niveles de p-selectina entre controles y etiologías.

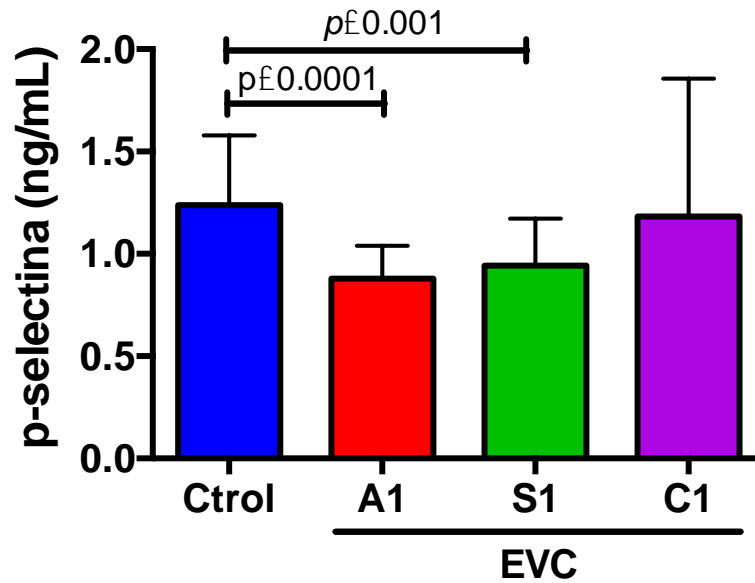


Gráfico 2. Niveles de Factor de Von Willebrand entre controles y etiologías de infarto cerebral.

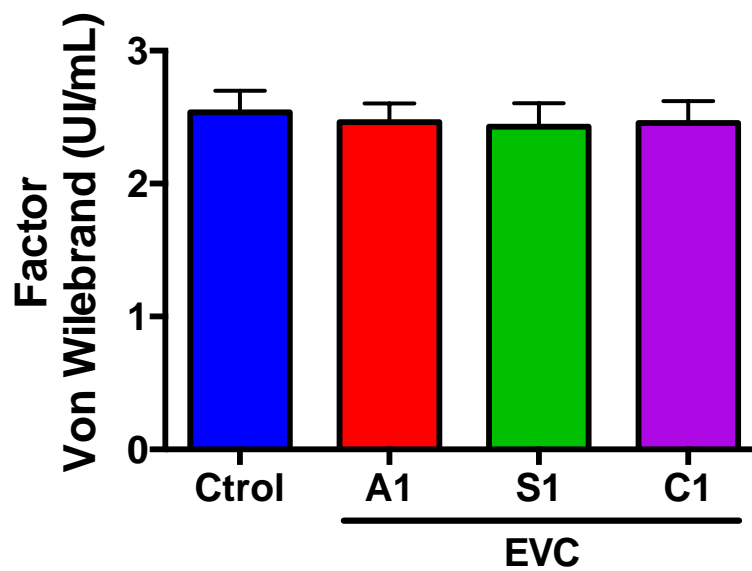


Gráfico 3. Niveles de Interleucina-1 beta entre controles y etiologías de infarto cerebral.

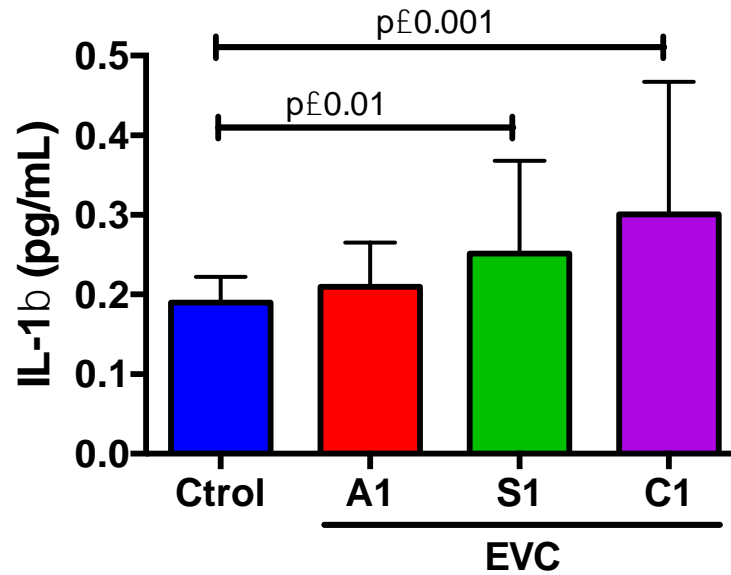


Gráfico 4. Niveles de factor de necrosis tumoral-alfa entre controles y etiologías de infarto cerebral.

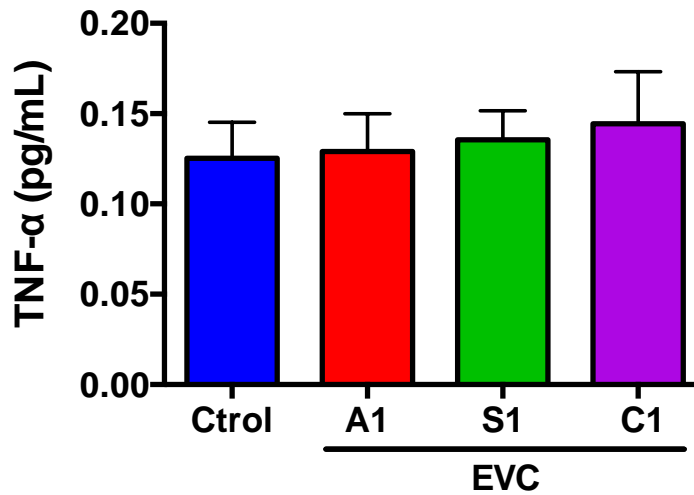


Gráfico 5. Niveles de Interleucina-6 entre controles y etiologías de infarto cerebral.

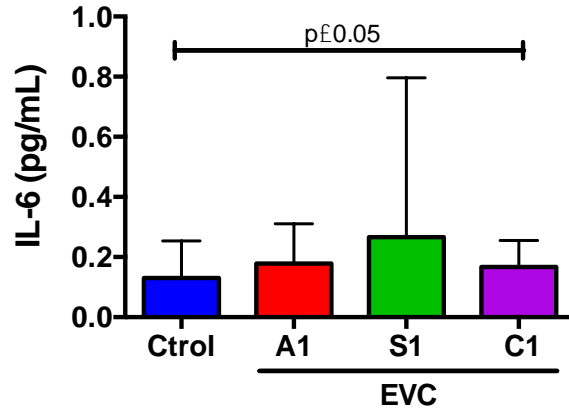


Gráfico 6. Niveles de Interleucina-8 entre controles y etiologías de infarto cerebral.

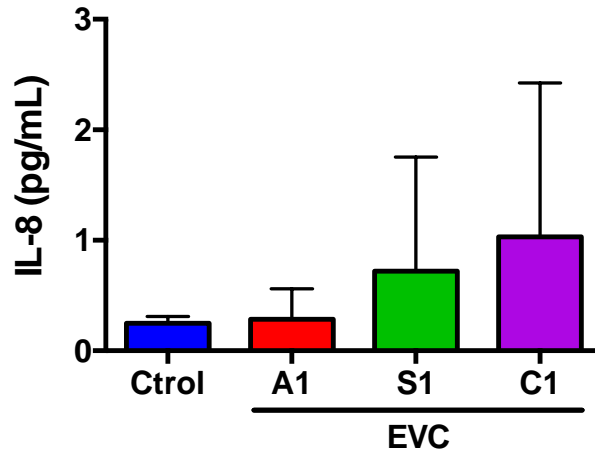
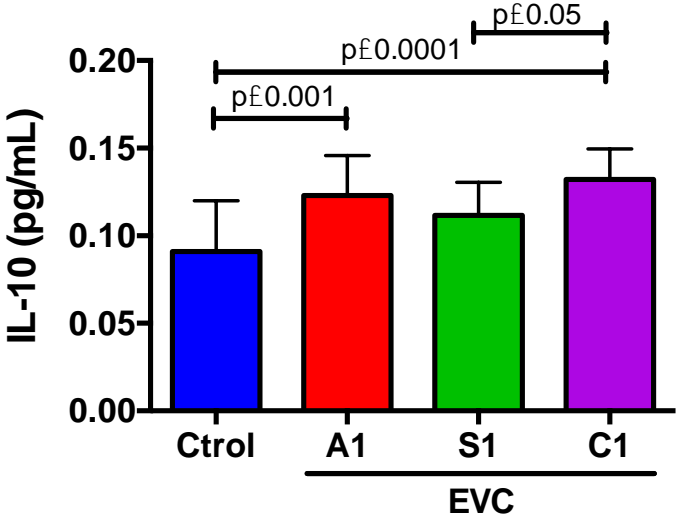


Gráfico 7. Niveles de Interleucina-10 entre controles y etiologías de infarto cerebral.



CAPÍTULO X

BIBLIOGRAFÍA

1. Global Health Estimates. Geneva: World Health Organization; 2012. Available from: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/ [cited 2016 June 1].
2. Owolabi, M. O., Arulogun, O., Melikam, S., Adeoye, A. M., Akarolo-Anthony, S., Akinyemi, R., ... & Lackland, D. (2015). The burden of stroke in Africa: a glance at the present and a glimpse into the future. *Cardiovascular journal of Africa*, 26(2 H3 Africa Suppl), S27.
3. Feigin, V. L., Forouzanfar, M. H., Krishnamurthi, R., Mensah, G. A., Connor, M., Bennett, D. A., ... & O'Donnell, M. (2014). Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*, 383(9913), 245-255.
4. Bonita, R. (1992). Epidemiology of stroke. *The Lancet*, 339(8789), 342-344.
5. Marquez-Romero, J. M., Arauz, A., Góngora-Rivera, F., Barinagarrementeria, F., & Cantú, C. (2015). The burden of stroke in México. *International Journal of Stroke*, 10(2), 251-252.
6. Barinagarrementeria, F; et al. "Temas selectos en enfermedad vascular cerebral". Fernando Barinagarrementeria y Antonio Arauz Góngora (Editores). Editorial. Elsevier. 2012.
7. Siniscalchi, A., Gallelli, L., Malferrari, G., Pirritano, D., Serra, R., Santangelo, E., & De Sarro, G. (2014). Cerebral stroke injury: the role of cytokines and brain

- inflammation. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, 25(2), 131-137.
8. Chamorro, A., & Hallenbeck, J. (2006). The harms and benefits of inflammatory and immune responses in vascular disease. *Stroke*, 37(2), 291-293.
 9. Hasan N, McColgan P, Bentley P, Edwards RJ, Sharma P: Towards the identification of blood biomarkers for acute stroke in humans: a comprehensive systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 74: 230–240.
 10. Whiteley, W., Chong, W. L., Sengupta, A., & Sandercock, P. (2009). Blood markers for the prognosis of ischemic stroke: a systematic review. *Stroke*, 40(5), e380-e389.
 11. KADAY, COPELANBDR, MORI E et al. P-selectin and intercellular adhesion molecule-1 expression after focal brain ischemia and reperfusion. *Stroke* 25: 202-11.
 12. Smyth SS, McEver RP, Weyrich AS, et al. Platelet functions beyond hemostasis. *J Thromb Haemost* 2009; 7:1759-1766.
 13. Weyrich AS, Elstad MR, McEver RP, et al. Activated platelets signal chemokine synthesis by human monocytes. *J Clin Invest* 1996;97:1525-1534.
 14. Hanson E, Jood K, Karlsson S, Nilsson S, Blomstrand C, Jern C: Plasma levels of von Willebrand factor in the etiologic subtypes of ischemic stroke. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 275–281.
 15. Tuttolomondo A, Di Sciacca R, Di Raimondo D, Serio A, D'Aguanno G, La Placa S, Pecoraro R, Arnao V, Marino L, Monaco S, Natalè E, Licata G, Pinto A: Plasma levels of inflammatory and thrombotic/fibrinolytic markers in acute ischemic strokes:

- relationship with TOAST subtype, outcome and infarct site. *J Neuroimmunol* 2009; 215: 84–89.
16. Tuttolomondo A, Pinto A, Corrao S, Di Raimondo D, Fernandez P, Di Sciacca R, Arnao V, Licata G: Immuno-inflammatory and thrombotic/fibrinolytic variables associated with acute ischemic stroke diagnosis. *Atherosclerosis* 2009; 203: 503–508.
 17. Yokokawa H, Goto A, Terui K, Funami Y, Watanabe K, Yasumura S: Prevalence of metabolic syndrome and serum marker levels in patients with four subtypes of cerebral infarction in Japan. *J Clin Neurosci* 2008; 15: 769–773.
 18. Ilhan D, Ozbabalik D, Gulcan E, Ozdemir O, Gülbaçs Z: Evaluation of platelet activation, coagulation, and fibrinolytic activation in patients with symptomatic lacunar stroke. *Neurologist* 2010; 16: 188–191.
 19. Beer C, Blacker D, Hankey GJ, Puddey IB: Association of clinical and aetiological subtype of acute ischaemic stroke and inflammation, oxidative stress and vascular function: a cross-sectional observational study. *Med Sci Monit* 2011; 17: 467–473.
 20. Kozuka K, Kohriyama T, Nomura E, Ikeda J, Kajikawa H, Nakamura S: Endothelial markers and adhesion molecules in acute ischemic stroke – sequential change and differences in stroke subtype. *Atherosclerosis* 2002; 161:161–168.
 21. Licata G, Tuttolomondo A, Di Raimondo D, Corrao S, Di Sciacca R, Pinto A: Immuno-inflammatory activation in acute cardio-embolic strokes in comparison with other subtypes of ischaemic stroke.
 22. Tsai N-W, Chang W-N, Shaw C-F, Jan C-R, Chang H-W, Huang C-R, Chen S-D, Chuang Y-C, Lee L-H, Wang H-C, Lee T-H, Lu C-H: Levels and value of platelet

- activation markers in different subtypes of acute non-cardioembolic ischemic stroke. *Thromb Res* 2009; 124:213–218.
23. Turgut B, Turgut N, Celik Y, Tekgündüz E, Pamuk GE, Demir M: Differences in platelet-leukocyte aggregates among subtypes of acute cerebral ischemia. *J Neurol Sci* 2011; 305: 126–130.
24. Ferrarese C, Mascarucci P, Zoia C, Cavarretta R, Frigo M, Begni B, et al. (1999). Increased cytokine release from peripheral blood cells after acute stroke. *Journal of cerebral blood flow and metabolism: official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 19: 1004-1009
25. Perini, F., Morra, M., Alecci, M., Galloni, E., Marchi, M., & Toso, V. (2001). Temporal profile of serum anti-inflammatory and pro-inflammatory interleukins in acute ischemic stroke patients. *Neurological Sciences*, 22(4), 289-296.
26. Lambertsen, K. L., Biber, K., & Finsen, B. (2012). Inflammatory cytokines in experimental and human stroke. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 32(9), 1677-1698.
27. Lyden P, Brott T, Tilley B, Welch KMA, Mascha EJ, Levine S, Haley EC, Grotta J, Marler J, for the NINDS TPA Stroke Study Group. Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. *Stroke*. 1994;25:2220-2226.
28. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet*. 2000 May 13;355(9216):1670-4. doi: 10.1016/s0140-6736(00)02237-6. Erratum in: *Lancet* 2000 Jun 17;355(9221):2170. PMID: 10905241.

29. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988 May;19(5):604-7. doi: 10.1161/01.str.19.5.604. PMID: 3363593
30. Bath PMW, Blann A, Smith N, Butterworth RJ: Von Willebrand factor, P-selectin and fibrinogen levels in patients with acute ischaemic and haemorrhagic stroke, and their relationship with stroke sub-type and functional outcome. *Platelets* 1998; 9: 155–159.
31. Cherian, P., Hankey, G. J., Eikelboom, J. W., Thom, J., Baker, R. I., McQuillan, A., ... & Yi, Q. (2003). Endothelial and platelet activation in acute ischemic stroke and its etiological subtypes. *Stroke*, 34(9), 2132-2137.
32. Järemo, P., Eriksson-Franzen, M., Oweling, M., & Milovanovic, M. (2016). Platelets and inflammatory parameters do not affect long-term survival after acute stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 25(8), 1936-1938.
33. Pawelczyk, M., Kaczorowska, B., & Baj, Z. (2017). The impact of hyperglycemia and hyperlipidemia on plasma P-selectin and platelet markers after ischemic stroke. *Archives of medical science: AMS*, 13(5), 1049.
34. Pusch, G., Debrabant, B., Molnar, T., Feher, G., Papp, V., Banati, M., ... & Illes, Z. (2015). Early dynamics of P-selectin and interleukin 6 predicts outcomes in ischemic stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 24(8), 1938-1947.
35. Mazzotta G, Sarchielli P, Caso V, Paciaroni M, Floridi A, Gallai V. Different cytokine levels in thrombolysis patients as predictors for clinical outcome. *Eur J Neurol* 2004;11:377–81.

36. Yan J, Greer JM, McCombe PA. Prolonged elevation of cytokine levels after human acute ischaemic stroke with evidence of individual variability. *J Neuroimmunol* 2012;246:78–84.

CAPÍTULO XI

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Nicolás Escobedo Zúñiga

Candidato para el Grado de Especialista en Medicina Interna

Tesis: Asociación entre los biomarcadores inflamatorios y de disfunción endotelial con la etiología y pronóstico del infarto cerebral agudo

Campo de estudio: Ciencias de la Salud

Biografía

Datos personales: Nacido el 9 de diciembre de 1990 en Monterrey, Nuevo León.

Educación: Inició la Licenciatura de Médico Cirujano y Partero en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León en agosto 2009, finalizando sus estudios en Julio de 2015. En marzo de 2017 inició sus estudios de posgrado en el programa de Especialización en Medicina Interna, en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la UANL.