UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA

“VALOR PRONOSTICO DE LAS CALCIFICACIONES ARTERIALES INTRACRANEALES EN EVENTO CERBOVASCULAR ISQUEMICO ”

Por

DR. EDGAR RAMIREZ VAZQUEZ

COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO COMO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

FEBRERO 2022

Tesis versión final 1.0

VALOR PRONÓSTICO DE LAS CALCIFICACIONES ARTERIALES INTRACRANEALES EN EVENTO VASCULAR ISQUÉMICO

Aprobación de la tesis:

Dr. med. Juan Fernando Góngora Rivera
Director de la tesis
Coordinador de Investigación

Dr. Juan Francisco Moreno Hoyos Abril
Coordinador de Enseñanza

Dr. med. Homero Nañez Terreros
Jefe de Servicio o Departamento

Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

Scanned by CamScanner

Dedicatoria:

A Margarita Vázquez Serna mi madre por su apoyo incondicional para lograr todos mis objetivos propuestos hasta el momento, por aligerar mis pasos cuando mas lo necesité, por brindarme su amor, cariño y unos brazos en los cuales siempre me sentí seguro.

A Juan José Ramírez Martínez, mi padre, el cual siempre fue un ejemplo de honestidad y rectitud, por enseñarme el verdadero valor de trabajo, haber forjado la disciplina, enseñarme a nunca conformarme y perseguir la excelencia.

A mis Hermanos los cuales siempre han estado a mi lado a través de este proceso formativo y que sin los sacrificios realizados por mi familia mis logros serian meramente un sueño.

A mi equipo de colaboradores los cuales tuvieron la dedicación y determinación de llevar este estudio, regalarme su tiempo y su amistad.

A mi director de tesis y mis maestros, por ser un ejemplo a seguir como médicos, docentes e investigadores.

A mis pacientes y personal de mi segundo hogar el Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, que han sido los mejores libros y las mejores aulas para ejercer esta rama de la ciencia y el bello arte de la medicina.

A mi novia y mi mejor amiga con la cual comparto y festejo mis logros personales, la cual siempre ha sido una motivación constante para ser una mejor persona y medico.

Por todas las personas cercanas a mi que hoy ya no están, espero tener el honor de volver a verlos.

INDICE

Capítulo I.....pag.7
1. Resumen.

Capítulo II.....pag.12
2. Introducción.
3. Antecedentes.
4. Definición del Problema.
5. Fisiopatología
6. Métodos para la medición de calcio en Arterias intracraneales.
7. Justificación.

Capítulo III.....pag.24
8. Hipótesis

Capítulo IV.....pag.25
9. Objetivo Primario.
10. Objetivo Secundario.

Capítulo V.....pag.26
11. Material y Métodos.
12. Población de estudio.
13. Criterios de Inclusión.
14. Criterios de exclusión.
15. Metodología.
16. Proceso de Medición de Volúmenes de calcio intrarterial.
17. Descripción de Variables.
18. Análisis e Interpretación de datos.

Capítulo VI.....pag.32
19. Resultados.

Capítulo VII.....pag.40
20. Discusión.

Capítulo VIII.....pag.45
21. Conclusión.

Capítulo IX.....pag.46
22. Bibliografía.

Capítulo X.....pag.50
23. Anexos.
24. Suplementos.

INDICE DE TABLAS

- **Tabla 1- Características demográficas (Pág. 32.)**
- **Tabla 2- Características del EVC (Pág. 33).**
- **Tabla 3- Desenlaces pronósticos (Pág. 34).**
- **Tabla 4- Vol. medio(mm3) de las calcificaciones en segmentación (Pág. 35).**
- **Tabla 5- Regresión lineal para NIHSS (Pág. 35).**
- **Tabla 6- Regresión logística para mRankin al Egreso (Pág. 35).**
- **Tabla 7-8- Regresión lineal para mRankin a los 30 y 90 días(Pág. 37).**
- **Tabla 9- Correlación vol. mm3 con TOAST (Pág. 38).**
- **Tabla 10- Correlación vol. mm con ASCOD (Pág. 39).**

ANEXOS- Pág. 50-61.

SUPLEMENTOS- 63.

LISTA DE ABREVIATURAS

- **EVC:** Evento cerebro vascular.
- **INEGI:** Instituto nacional de estadística y geografía**.**
- **TAC/ TC:** Tomografía Axial Computarizada.
- **MR CLEAN:** multicenter randomized clínical trial of endovascular treatment for acute ischemic stroke in the Netherlands.
- **NIHSS:** National Institute of Health Stroke Scale
- **DE:** Desviación Estándar.
- **IAC / CAI:** Intracranial Artery Calcification / Calcificación arterial intracraneal.
- **ACI:** Arteria carótida interna
- **ACM:** arteria cerebral media
- **ACMD:** arteria cerebral media derecha
- **ACMI:** arteria cerebral media izquierda
- **ACA:** arteria cerebral anterior.
- **AVB/VBA:** arteria vertebro basilar.
- **ACE:** Arteria carótida externa.
- **mm3:** milímetros cúbicos.
- **DMT2:** diabetes mellitus tipo 2
- **HAS:** Hipertensión arterial sistémica.
- **ERC:** Enfermedad renal crónica.

CAPITULO I

RESUMEN

Dr. Edgar Ramírez Vázquez

Universidad Autónoma de Nuevo León

Titulo: ¨Valor Pronostico de Las Calcificaciones Arteriales Intracraneales en Evento Cerebrovascular Agudo.

No. De Paginas:62

Candidato al grado de MEDICO ESPECIALISTA en Medicina Interna

Área de estudio: Neurología Vascular.

La enfermedad vascular cerebral (EVC) es una enfermedad altamente prevalente, [1]. En México la enfermedad vascular corresponde a la sexta causa de muerte, según cifras reportadas por el INEGI en el 2017.

Su presencia es a menudo un hallazgo incidental en TAC de cráneo con una prevalencia de hasta 81-83%. los factores de riesgo para presentar calcificación intracerebral carotídea se destacan[2] Hipertensión, Tabaquismo y Edad avanzada Diabetes y la porción mas reportada como afectada es la del sifón carotideo.

En pacientes sanos es un factor de riesgo independiente para stroke (rotterdamn 2014), y en pacientes con stroke usualmente se asocia a un mayor riesgo de recurrencia (12.7 vs 1.9%).[7] así como a un peor deterioro cognitivo [9-10]. En pacientes sometidos a trombolisis se asocio con mayor riesgo de sangrado y mortalidad. [12.] En pacientes sometidos a endardectomia (MR CLEAN) la calcificación medial se asocio a mayor recurrencia y muerte. [14].

El propósito de este estudio fue valorar si existe una correlaciona entre un mayor volumen (mm3) con un peor pronostico funcional (mRankin >3) y como objetivo secundario determinar si existe

alguna relación entre la presencia de calcificaciones ICA con algún subtipo etiológico según ASCOD[24]y TOAST[25].

En este estudio observacional, analítico, longitudinal y retrospectivo se selecciono una cohorte de 182 pacientes reclutados en el H. Universitario Dr. José Eleuterio González en el área de medicina interna y neurología desde enero del 2017 a marzo del 2020, los cuales cumplieran con imágenes de TC de alta calidad con abordaje etiológico completo.

Para la toma de imágenes se utilizo un tomógrafo general electric VCT lightspeed de 64 cortes, se procedió a realizar un análisis con medición de volúmenes exclusivamente en sistema carotideo y vertebral intracraneal, desde V4, pará la segmentación se utilizo un visualizador PACS carestream con aplicación de score calcio, se procedió a seleccionar de manera semi-automatizada la selección de voxeles de mas de 130UI hounsfield teniendo cuidado de no contemplar tejido óseo, se realizo una reconstrucción 3D y se calculo el volumen en mm3 de sifón derecho e izquierdo, resto del sistema carotideo derecho e izquierdo y un total de ambos, así como del sistema vertebral.

Para el análisis se tomaron en cuenta el total de los valores, el total del sistema carotideo y vertebral, para la estadística inferencial se dicotómizaron el mRankin al egreso, 30 y 90 días en buen pronostico de 0=2 y mal pronostico >3 respectivamente. Se creo una variable de diferencia de diferencia entre NIHSS al ingreso y al egreso. Para en análisis descriptivo se usaron números y frecuencias y para variables continuas Desviación Estándar. Se hicieron tres modelos univariados para cada desenlace de interés usando volumen total de calcio del sistema vertebral, volumen total de calcio del sistema carotideo, y volumen total de calcio como variables predictoras. Para los desenlaces de puntaje NIHSS se utilizó un modelo de regresión lineal, mientras que para el desenlace de Rankin se utilizaron regresiones, para valorar el efecto independiente cada modelo fue corregido con edad y puntaje del NIHSS al ingreso. se evalúo si existía una diferencia de entre el volumen de calcificaciones según la etiología de stroke isquémico. Se calcularon medias y desviación estándar para la etiología aterosclerótico y para el resto de los subtipos. Se usaron usó la prueba de t de

student no pareada como prueba de hipótesis en el caso de dos variables y ANOVA en el caso de más de dos variables. Todos los análisis fueron hechos en SPSS versión 14. Se consideraron valores de p menor a 0.05 como estadísticamente significativos.

encontramos una alta prevalencia de enfermedades crónico-degenerativas siendo la mas frecuente hipertensión arterial 109 pacientes (59.9%), tabaquismo 42.9% (78), obesidad 35.2% (64), diabetes. las características del stroke la media del puntaje del NIHSS al ingreso fue de 8, de los 182 pacientes 23 recibieron terapia trombolitica. La etiología mas frecuente de acuerdo a la clasificación de TOAST fue la ateroesclerótica (TOAST-1) 43.4% (n79), seguido de oclusión de pequeño vaso 23.1% (n42), y posteriormente cardio-embolico 21.4% (n39).

En cuanto a los desenlaces pronósticos el NIHSS al egreso obtuvo una media de 6, la diferencia de medias (cambio en el NIHSS) fue de -2 con una (DE) de 5, de los 182 pacientes al egreso 93 pacientes (51%) tenían un Rankin de peor pronostico (>3). La valoración de las calcificaciones en su porción mas calcificada fue los sifones carotideos con una media 58mm3 y una (DE) de 62mm3 para el derecho de 54mm3 y un (DE) de 61. Se demostró mediante una regresión lineal que no existe correlación directa entre un mayor volumen expresado en mm3 con un peor NIHSS al egreso, ajustada con la edad y puntaje inicial del NIHSS, con un valor de p de 0.16 para el sistema carotideo y 0.17 para el vertebra. Se realizo una regresión logística binaria donde un mayor volumen en mm3 no se asocio a un peor desenlace (>3) al egreso, así mismo no se encontró asociación con un peor pronostico a los 30 y 90 días.

Se dicotomizaron la variable de etiología de acuerdo al TOAST en ateroesclerótico contra el resto de sub-fenotipos y la media de calcificaciones del sistema carotideo fue 189mm3 y para el resto (no ateroesclerótico) de 110mm3 la diferencia de medias fue de 75mm3, Usando una prueba t de student para medias independientes, se demostró que existe una correlación entre la etiología del stroke y la media de los volúmenes de calcificaciones en mm3 (en el total y carotideo) con un valor de p 0.002 y 0.004 respectivamente, pero no se encontró esta correlación para el sistema vertebral. También se analizo con variable de etiología de acuerdo a la clasificación de sub-fenotipos usando

la clasificación de ASCOD y de igual manera se demostró una asociación entre la etiología del stroke y los volúmenes de calcificaciones en el sistema carotideo y total con un valor de p 0.004 y 0.003, sin embargo, nuevamente no se correlaciono con el sistema vertebral.

se encontró alta prevalencia de enfermedades crónico-degenerativas, características consistentes con otros estudios.[29] Se encontró una gran prevalencia de calcificación de las arterias intracraneales en 155 pacientes(85.2%), lo cual se encuentra dentro de lo reportado en pacientes con EVC en estudios previos el cual ronda 60-90%.[29-2]

En estudios mas parecidos a este trabajo donde se evaluaron la correlación de calcificación IAC con desenlaces pronósticos usaron poblaciones diferentes como aquellas sometidas a trombolisis o endardectomia, encontrando resultados Heterogéneos [12] En otro estudio donde los pacientes fueron sometidos a trombectomia mecánica (n194) se concluyo que un mayor grado de calcificación previo a la trombectomia, se asocia a un peor pronostico funcional y peor revascularización post-procedimiento.[35] Un estudio similar sometidos a tratamiento endovascular y se evaluó el volumen en mm3 en donde se encontró que los pacientes con mayor volumen presentaban un mayor riesgo de recurrencia, muerte y peor pronostico, lo cual contrasta con resultados de este estudio.[14]otros estudios en pacientes sin EVC sugiere que un mayor grado de IAC presentaban un mayor riesgo de deterioro cognitivo.[36]

En este estudio se logro comprobar una asociación entre el volumen cálcico con el fenotipo etiológico de ateroesclerótico de vasos grandes mediante una prueba t student de diferencia de medias, Esto contrasta con el estudio, Chang et al. en donde encontró una correlación entre la calcificación de las arterias intracraneales y enfermedad de pequeño vaso.[37] A pesar de la escases de estudios que existe donde se busca esta correlación, se logro encontrar esta misma correlación en otros 2 estudios previos con la presencia de calcio y un TOAST de tipo ateroesclerótico. [7-31].En este estudio no se demostró una asociación con la etiología de pequeño vaso, probablemente se deba a que el mayor grupo de pacientes en nuestro estudio fueron de etiología ateroesclerótica.

Consideramos algunas limitaciones del estudio haber sido un estudio retrospectivo y no contar con la información completa del mRankin a los 30 y 90 días de todos los pacientes, desconocemos si esto influyo para no encontrar una relación no significativa entre calcificación de ICAs y pronostico. Otra de las limitantes es que no se cuantificaron volúmenes extracraneales y tiempo de seguimiento máximo fue a los 90 días. las fortalezas del estudio fue que la medición de las calcificaciones se hizo en volumen expresada en mm3 y al ser una medida meramente cuantitativa cuenta con ventaja a diferencia de gran parte de estudios reportados en los cuales utilizan escalas apreciativas o cualitativas , ya se demostró que tiene una excelente correlación con otros instrumentos de medición apreciativas como método de woodcock y score de agatston con una excelente concordancia intra e interobservador[15].

En este estudio se concluyo que un mayor volumen en mm3 no se asocio a un peor pronostico funcional para NIHSS al egreso y el mRankin al egreso, 30 y 90 días.

En este estudio se demostró que existe una asociación entre un mayor volumen de calcificación arterial intracraneal y el subtipo etiológico de Ateroesclerosis de gran vaso.

CAPITULO II

1.INTRODUCCION

La enfermedad vascular cerebral (EVC) es una enfermedad altamente prevalente, se estima que en Estados Unidos cada año afecta a 700,000 personas[1]. En México la enfermedad vascular corresponde a la sexta causa de muerte, en cifras reportadas por el INEGI en el 2017.

La isquemia cerebral es causada por una reducción del flujo sanguíneo, los síntomas se presentan tras unos segundos por deprivación de glucosa y oxígeno neuronal y si esta interrupción persiste por un periodo superior a unos pocos minutos se produce muerte (infarto) de tejido encefálico. Sin embargo, si el flujo se reanuda en pocos segundos puede haber recuperación plena y los síntomas sólo serán transitorios, esta situación se conoce como ataque isquémico transitorio. [1]

El tratamiento inicial del episodio isquémico no suele depender de su origen, sin embargo la importancia de identificar la causa es indispensable, para reducir el riesgo de recurrencia, mediante la aplicación de su manejo y estrategias de prevención secundaria.[1]

El accidente o embolia arterio arterial es la segunda causa más frecuente consiste en la formación de un trombo formado en una placa ateroesclerótica con su posterior migración y oclusión arterial. El sitio más frecuente es la bifurcación

carotídea pero puede ser a partir de cualquier vaso enfermo, por ejemplo ateroesclerosis del sistema carotideo intracraneal.[1]

La aterosclerosis intracraneal provoca enfermedades cerebrovasculares por dos mecanismos, por la trombosis directa del vaso enfermo o bien el mecanismo embolico, razón por la cual el tema central en este estudio es estudiar nuevas opciones y métodos para valorar de manera indirecta la aterosclerosis del sistema carotideo intracraneal, debido a que el riesgo de recurrencia de EVC es del 15% por año, similar a la aterosclerosis carotídea extracraneal.[1]

2. ANTECEDENTES

La medición de las calcificaciones dentro del sistema arterial es una manera de valorar la aterosclerosis. La calcificación coronaria es por mucho, el tipo de calcificación arterial más estudiada, y se ha utilizado como un marcador no invasivo de predicción de enfermedad coronaria útil en la toma de decisiones, lo que hace atractivo estudiar su utilidad en otras arterias con su presencia en el sistema arterial carotideo intracraneal [2].

En cuanto a las calcificaciones del sistema carotideo intracraneal. Su presencia es a menudo un hallazgo incidental en TAC de cráneo con una prevalencia de hasta 81-83%. Se desconoce exactamente la relevancia clínica de la presencia de esta, debido a resultados heterogéneos de los diversos estudios, aunque existe evidencia que correlaciona un mayor riesgo de infarto cerebral y un peor desenlace cognitivo .[3]=[4]

Dentro de los factores de riesgo para presentar calcificación intracerebral carotídea se destacan la edad avanzada, sexo masculino, hipertensión e hipercolesterolemia. Además, los trastornos del desequilibrio del calcio y fosfato presentes en los pacientes con enfermedad renal crónica también han sido descritos en estas poblaciones. [2]

3. Definición del problema

La medición del calcio en las arterias intracraneales resulta un biomarcador prometedor de severidad de la enfermedad cerebrovascular y existe evidencia que sugiere que las calcificaciones moderadas a severas están asociadas con un incremento en la aparición de infarto cerebral isquémico y sugieren utilidad para evaluar la severidad de aterosclerosis. [3,5]

Entre las arterias más estudiadas para medir la aterosclerosis intracraneal se destaca la arteria carótida interna (ACI). Este vaso antes de su división en arteria cerebral media (ACM) y arteria cerebral anterior (ACA), forma un segmento tortuoso en donde se curva en sentido posterior conocido como el sifón carotideo. Se cree que esta porción elástica y tortuosa es responsable de contrarrestar presiones incrementadas. Su calcificación se traduce en disminución de intensidad de pulso y contribuye a una lesión cerebral inducida por la presión de pulsatilidad.[4,6]

La calcificación de la porción intracraneal de la ACI en el sifón carotideo es la más frecuente en la literatura, detectada hasta en el 75% de los casos. Normalmente está reportada con una incidencia del 60-90% de los casos aumentando su incidencia en pacientes con edad avanzada, factores de riesgo cardiovascular como diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemias, entre otros.[2]

La arteria vertebro basilar es la segunda arteria más afectada identificada en el 3.4- 3.6%, con una incidencia mayor en pacientes de origen asiático 3-20%.[2]

En un estudio realizado en el 2017 se revisó la asociación de las calcificaciones vertebro basilares usando escalas visuales semicuantitativas con el subtipo etiológico del infarto cerebral, así como su recurrencia y valor pronóstico, en donde se encontró que la causa más frecuente fue atero-trombosis de grandes vasos así como un riesgo incrementado de recurrencia (12.7% vs 1.9%, p 0.004).[7]

Existen retos importantes para la medición del calcio en las arterias intracraneales por medio de tomografía computarizada (TC) de cráneo debido a que estos vasos principalmente la ACI en su porción cavernosa (sifón) guarda relación en proximidad a estructuras óseas del cráneo y esto dificulta la medida de manera automatizada. **Por lo tanto se requiere del uso de escalas cualitativas o semicuantitativas en vez del uso de métodos cuantitativos como el score de Agatston y mediciones por volumen.**[4]

4.Fisiopatología

El proceso de la calcificación usualmente inicia en pacientes jóvenes, en diversos estudios se detectaron de manera postmortem en 22 niños edades desde 1 hasta 16 años y todos tenían calcificación en el sifón carotideo, 31% tenían calcificación en la íntima y 47% calcificación en la capa medial.[4-8]

La calcificación arterial intracraneal se asocia a mayor rigidez, una presión de pulso aumentada, índice de pulsatilidad aumentado y es inversamente asociado con la velocidad de flujo. Existe una correlación débil entre la severidad del depósito de calcio y estenosis en pacientes con ictus. En caso de hemorragia subaracnoidea se asocia a un menor vaso espasmo.

En el estudio de Rotterdam 2013 se asoció a un mayor deterioro cognitivo y motor sin embargo no se asoció a pérdida de memoria. [9-10]

Efectos hemodinámicos de calcificación intracraneal (ver **Anexo 2**) [4-9-11]

1. Rigidez arterial aumentada: velocidad de onda de pulso aumentada, aumento de índice de pulsatilidad.
2. Estenosis Vascular: aumenta el riesgo de isquemia al causar disminución liminal, sin embargo aún no se comprueba la correlación de calcificación y estenosis en los estudios hasta la fecha.

3. Estabilidad de la placa: existe controversia entre la contribución de calcio en la estabilidad de placa y usualmente se considera que una placa con calcio es más estable que una no calcificada.

Se asocia como factor independiente de riesgo y mayor mortalidad en pacientes con EVC isquémico [12-13]. Así mismo una mayor incidencia de infartos lacunares, atrofia subcortical, alargamiento de espacios ventriculares[4].

En un análisis post hoc del estudio MR CLEAN (Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands) en donde se evaluaba la efectividad de tratamiento endovascular en pacientes con EVC isquémico agudo, se determinó que pacientes con calcificación de la capa medial tenían mejores resultados que aquellos con calcificación intimal.[14]

En pacientes con infarto cerebral existe un estudio de casos y controles en donde se demostró una mayor calcificación de las A. vertebrales (47% vs 25%) en pacientes enfermos comparados con pacientes sanos, pero en las arterias basilares no se guardó ninguna asociación.[7]

5.Métodos actuales para la cuantificación de calcificación de arterias intracraneales (ICA).

La calcificación vascular puede ser cuantificada *in vitro* bajo una revisión histopatológica o *in vivo* en donde la TC de cráneo no contrastada resulta en la manera más accesible de evaluar la ACI.[2]

Sin embargo la literatura actual es diversa e inconsistente para evaluar la severidad de las calcificaciones de la ACI por medio de TC. El uso de escalas visuales cualitativas o semicuantitativas son las más utilizadas en los reportes. [2]

Los métodos los podríamos separar, prácticamente en dos grupos, el primer grupo:

1) métodos cualitativos o apreciativos en donde los más encontrados en la literatura, en donde a pesar de la gran variación de resultados obtenidos logran un rendimiento bueno dentro de los cuales podemos resaltar el método de woodcock original(woodcock 1999) (ver **Anexo 3**) y modificado [15], en donde la escala original asigna 4 valores: ausente, leve (placa delgada y no continua) , moderado (delgado continuo o grueso discontinuo) y severo (gruesa y continua), mientras que el método de woodcock modificado asigna números y se suma el total de números y con ese valor es estratificado, existen métodos más complejos como el método de Babiarz. [15-16]

2) métodos cuantitativos, prácticamente existen principalmente formas con el método de Weert [17] en donde se utiliza un método semiautomático

cuantitativo, mediante un software se analizan imágenes y se determina el volumen calculado por el número de voxeles, así mismo un método mayormente utilizado pero con algunas desventajas respecto al previo, el método de Agatston en donde se detectan las zonas en cortes axiales con una densidad mayor a 130 HU, multiplicado por un cofactor (que depende directamente de la densidad de la placa) y se calcula sumando los respectivos valores en la zona de interés (ver **Anexo 4**).[15]

A continuación, se describe a profundidad cada uno de los métodos:

Métodos cuantitativos semiautomatizados

- El score de Agatston (ver **Anexo 6**), se identifican calcificaciones en el área de interés, así mismo remarca en cada corte las áreas con una densidad > 130 HU; cada área es multiplicada por un cofactor , en el caso de la porción petrosa (sifón carotideo) esta escala no es útil ya que la región de interés guarda relación estrecha con estructuras óseas[15].
- Volumen de calcio, existen diversos software (usualmente los mismos que permiten calcular el score de Agatston), en donde se mide el volumen en milímetros cúbicos calculado con el número de voxeles con atenuación >130 HU y este se calcula independientemente en cada arteria ICA derecha e izquierda por separado.[15].
- Existe otro método denominado WASID (Warfarin-Aspirin Symptomatic Disease) que permite determinar severidad de calcificación y estenosis, inicialmente descrita únicamente en angiografía. [18] Posteriormente se adaptó al uso en tomografía [19].

Existen softwares especializados para calcular el número de voxeles en un área de calcificación determinada (ver **Anexo 5**).

Métodos cualitativos visuales de escalas de calcio.

- Método binario: cualitativo exclusivo en donde se dicotomiza de manera binaria 1) calcificación presente o 2) ausente.
- Método de Savy, se realiza con base en 3 puntos: 1) placa delgada y no continua o puntos, 2) delgada continua o gruesa, 3 gruesa, continua o tubular.
- Método de Woodcock (ver **Anexo 8**), 4 puntos (ausente, leve, moderado y severo).
- Método de Woodcock modificado o de Barbiarz (2011): 0) sin calcificación, 1) calcificaciones lineales, 2) calcificaciones continuas delgadas o gruesas descontinuadas, 3) gruesas continuas, 4) tractos dobles (ver **Anexo 9**) [20].

En un estudio publicado en la revista Stroke en el 2015 realizado por D. Subedi y cols , evaluaron la fiabilidad inter y intra observador de la escalas visual, 2 escala semiautomatizada de agatston, y volumen de calcio. En este estudio se evaluaron un total de 54 TC de cráneo en donde se evaluó con la escala de Agatston con un score de 372 para ICA derecha y 357 para la derecha y 729 para ambos combinados. En cuanto a la valoración de Woodcock modificada, la media fue de 7.0 para derecha y izquierda y de 14.0 para ambos. La diferencia intra e interobservador para la escala de Agatston fue de 8.8% y 16.5%, para el volumen

de calcio fue 8.8% y 15.5%, mientras que para la escala de woodcock modificada fue de 5.7% y 5.4%.

La escala visual de Woodcock correlacionó bien con la escala de Agatston (lado derecho: Spearman p=0.81, p=0.01 del lado izquierdo), para el volumen de calcio (en el lado derecho: Spearman p=0.81, p=0.01 en el lado derecho) [15].

En las escalas visuales de Woodcock se encontró un buen rendimiento interobservador (con un índice de kappa=0.62, 95% confianza interobservador, 0.54-0.70) [21].

Una de las limitaciones principales del score de Agatston es que requiere que los cortes del tomógrafo sean de 3mm, además que resulta difícil incluir la porción petrosa (sifón) de la ICA debido a la proximidad con estructuras óseas.

Se han llegado a hacer comparaciones entre los métodos cuantitativo (volumen de calcio) y cualitativo (método de woodcock modificado)
(ver **Anexo 10**).

La media de volumen del score calcio en pacientes con calcificación leve fue de 31+-37mm^3, aquéllos con calcificación moderada tenían una media de 113+-76mm^3 y los que se clasificaron como severo 288+-162mm^3. El acuerdo interobservador fue excelente para los scores de calcio cuantitativo semiautomatizado, con una correlación de Pearson 0.99(P<0.01) con 95% como límite [19].

En el estudio de Rotterdam[3] se realizó un seguimiento de 6 años, en donde entre 2003 y 2006 se realizó un TC en una muestra de 2323 pacientes con una edad media de 69.5 años y sin antecedente de infarto cerebral en donde se determinó el volumen de las calcificaciones intracraneales, a todos estos pacientes se realizó seguimiento de 14 055 años/persona hasta enero del 2012, 91 personas presentaron infarto cerebral, de las cuales 74 fueron isquémicos. Se demostró que un volumen mayor de calcificaciones arteriales intracerebrales se relaciono con un mayor riesgo de infarto cerebral como factor independiente de otros factores de riesgo de cardiovasculares, la calcificación de arterias carótidas intracraneales asocio a 75% de todos los infartos, mientras otras calcificaciones como el arco aórtico y carótida extra craneal tuvieron solo una incidencia de 45% y 25% respectivamente.

6.Justificación

Las calcificaciones en las placas ateroscleróticas son considerados nuevos marcadores de aterosclerosis y está relacionado de manera estrecha a enfermedad cardiovascular, sin embargo no se ha estudiado de manera extensa su relación con la enfermedad cerebrovascular [22].

La ateroesclerosis intracraneal representa un territorio inexplorado, potencialmente importante y una posible causa de infarto cerebral agudo en la población blanca[3].

Existe evidencia de la importancia emergente del rol de la ateroesclerosis intracraneal en infarto cerebral agudo, es por esto que existe necesidad de realizar estudios sobre el tema[3].

La investigación de las calcificaciones intracraneales puede derivar en nuevas intervenciones terapéuticas para la prevención de ictus y demencia[4,] .

Además, la identificación de calcificación intracraneal aporta utilidad no solo como marcador de mal pronóstico en infarto cerebral, sino también como marcador independiente de aterosclerosis en otras partes, como se comprobó en un estudio publicado en el 2013 donde se correlacionó muy bien la calcificación de arterias intracerebrales en pacientes con infarto cerebral y enfermedad arterial coronaria severa asintomática, postulándose como marcador independiente de enfermedad coronaria [5].

En pacientes con enfermedad renal crónica, la presencia de calcificaciones arteriales intracraneales se asocio a un mayor deterioro cognitivo[23].

7.Pregunta de Investigación

¿Cuál es el valor pronóstico del volumen de calcificaciones de las arterias intracerebrales (sifón carotideo y arterias vertebro basilares) en pacientes con infarto cerebral agudo?

¿Existe alguna correlación entre el volumen de calcio y el subtipo de evento cerebrovascular?

CAPITULO III

8.Hipótesis

H1: La presencia de calcificación en la arteria carótida interna en su porción intracraneal y del sistema vertebral se correlaciona con un peor pronóstico funcional en los pacientes con infarto cerebral agudo .

H0: La presencia de calcificación en la arteria carótida interna en su porción intracraneal y del sistema vertebral no es suficiente para determinar un mal pronóstico en los pacientes con infarto cerebral agudo.

CAPITULO IV

9.Objetivo Primario

Evaluar el valor pronóstico de la calcificación vascular en la evolución funcional de pacientes que han padecido un evento cerebrovascular isquémico.

10. Objetivos Secundarios

- Describir el fenotipo de evento cerebrovascular (ASCOD[24], TOAST[25]) y su relación con la presencia de calcificaciones arteriales intracerebrales.
- Describir la relación entre los distintos grados de calcificación vascular y la evolución posterior a un ECV isquémico.
- Documentar la relación que existe entre el infarto cerebral agudo y la prevalencia de calcificación de arterias las intracraneales y extracraneales.
- Describir las características demográficas en nuestra población que presentan mayor riesgo para presentar calcificaciones arteriales intracraneales (sifón carotideo y vertebro basilares).

CAPITULO V

11.Material y Métodos

Diseño de estudio:

- Observacional
- Analítico
- Longitudinal
- Retrospectivo

12.Población de estudio:

El grupo será constituido por pacientes mayores a 18 años de edad con diagnóstico de EVC de tipo isquémico agudo que cumplan con los criterios diagnósticos (clínicos y radiológicos) y que hayan sido atendidos en el Servicio de Neurología del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" de la UANL y en la sala de Medicina Interna del Hospital Universitario, durante enero del 2017 a marzo del 2021.

La identificación de los pacientes candidatos se buscará en la base de datos iRenE (i-Registro Neurovascular) del servicio de Neurología [26] anexa a la cual se encontrará el registro de los estudios de imagen requeridos para el estudio. Para la selección de casos se revisará manualmente paciente por paciente y se seleccionan los casos que cuenten con lo siguiente:

- Historia clínica completa: realizada con lápiz y papel o documento electrónico que nos sirve para evaluar concordancia entre el síndrome neuro vascular y la

lesión visualizada en la imagen, así proporcionar información importante sobre diagnóstico etiológico y datos demográficos de los pacientes seleccionados.

- Laboratorios: exámenes pertinentes estandarizados los cuales se realizan en todo paciente que se aborda en ACV isquémico agudo, como BHC, Química sanguínea de III elementos, Pruebas de función hepática, examen general de orina, electrolitos séricos, tiempos de coagulación.
- TAC simple de cráneo de cerebro que cuente con la calidad suficiente que permita evaluar los sitios de interés (sifón carotideo y arterias vertebro basilares).

13.Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años.
- Diagnóstico de evento cerebrovascular isquémico agudo.
- Pacientes que cuenten con TC simple de cráneo y/o TC de cráneo contrastada.
- Pacientes que cuenten con seguimiento y valoración neurológica mediante mRS al ingreso y al egreso.

14.Criterios de exclusión

- Pacientes menores de 18 años
- Pacientes que hayan padecido un evento cerebrovascular de tipo hemorrágico.

- Pacientes a los que no se haya dado seguimiento de su evolución, o que ésta no se haya hecho de manera adecuada.
- Estudio de imagen de calidad insuficiente.
- Pacientes cuyo proceso de calcificación vascular sea secundario a alguna enfermedad o síndrome especifico (calcifilaxis, osteodistrofia renal, fibrodisplasia y vasculitis de grandes vasos).

15.Criterios de eliminación

- Diagnóstico tardío de alguna enfermedad secundaria a la cual se haya producido la calcificación vascular.

16.Metodología

Se seleccionaron 182 pacientes de la base de datos a los cuales contaban con estudios topográficos de alta calidad comprendidos en la base de datos iRENE dentro del periodo enero 2017 al 31 de marzo del 2021. Las imágenes fueron obtenidas con un equipo de tomógrafo General Electric VCT LightSpeed de 64 cortes.

17.Proceso de identificación y medición de la calcificación vascular

Se realizaron análisis de segmentación desde v4 hacia arriba contemplando la ACI en su Proción intracraneal como las A vertebrales, se selecciónaron las áreas de

interés de voxeles de manera manual cuales contaban con una densidad igual o mayor a 130 UH y se formaron imágenes tridimensionales de la placa ateroesclerótica calcificada, se determino el volumen de dicha placa en milímetros cúbicos (mm^3),así mismo se tomo como variable adicional el método binario (calcificación ausente o presente). En este estudio no se utilizarán otros métodos cuantitativos como la escala de agatston debido a que la porción de interés (sifón carotideo) guarda estrecha proximidad en relación a porciones óseas, tampoco se utilizará otros métodos cuantitativos como WASID y Wert.

El volumen se expreso en (mm^3) como una variable continua ordinal y se realizaron medidas de correlación directa entre volúmenes con escalas pronósticos como mRANKIN al egreso 30, 60 y 90 días.

Para la valoración del outcome de cada paciente se tomo en cuenta el puntaje al egreso que haya obtenido en la aplicación de la modified Rankin Scale (mRS), y se dividió a los integrantes de la muestra en aquellos con “buen pronostico” (≤ 2) y “mal pronostico” (> 2), según su grado de independencia. [27-28].

18.Descripcion de Variables

(ver **Anexo 11**).

19.Analisis e Interpretación de datos

tamaño de la muestra:

Debido a la ausencia relativa de estudios al respecto, los cuales en su mayoría evalúan otras formas cuantitativas semi-automatizadas y cualitativas (no por volumen) así como ausencia de un score propio para valoración calcificación de las arterias intracerebrales, se decide realizar un tipo de estudio poblacional.

Se crearon nuevas variables para la estadística inferencial el Rankin al egreso, 30 días y 90 días se dicotomizó del 0-2 y 3-6 para como buen y mal pronóstico respectivamente. Se creo también la variable cambio en puntaje NIHSS como la diferencia entre el NIHSS de egreso contra el ingreso. Se colapso la variable TOAST haciéndose dicotómica (aterosclerosis vs el resto de las categorías). A su vez se hizo lo mismo con la variable ASCOD. Por último, se creó una variable de calificaciones totales sumando las calcificaciones del sistema carotideo y vertebral. Para caracterizar a la población se utilizó estadística descriptiva, para las variables categóricas se utilizaron números y frecuencias mientras que para las variables continuas se usaron medias con desviación estándar.

Para contestar la pregunta de investigación principal evaluó la asociación no causal entre el volumen de calcio contra el puntaje NIHSS de egreso, el cambio en puntaje NIHSS, Rankin al egreso a los 30 y 90 días dicotomizado. Se hicieron tres modelos univariados para cada desenlace de interés usando volumen total de calcio del sistema vertebral, volumen total de calcio del sistema carotideo, y volumen total de

calcio como variables predictoras. Para los desenlaces de puntaje NIHSS se utilizó un modelo de regresión lineal, mientras que para el desenlace de Rankin se utilizaron regresiones logísticas.

Se hizo un análisis de subgrupos para evaluar si el efecto del volumen de calcio como predictor variaba en función de la etiología del stroke por lo que se agregó esta variable en otros modelos como termino de interacción. Para evaluar el efecto independiente de la variable dependiente sobre el desenlace de interés se agregaron también en el modelo edad y puntaje NIHSS al ingreso. Las medidas de asociación para los modelos de regresión línea fueron los coeficientes betas mientras para que para las regresiones logísticas se usaron las razones de momios ambos con su respectivo Intervalo de confianza al 95% y valor de p correspondiente. Finalmente, se evalúo si existía una diferencia de entre el volumen de calcificaciones según la etiología de stroke isquémico. Se calcularon medias y desviación estándar para la etiología aterosclerótico y para el resto de los subtipos. Se usaron usó la prueba de t de student no pareada como prueba de hipótesis en el caso de dos variables y ANOVA en el caso de más de dos variables. Todos los análisis fueron hechos en SPSS versión 14. Se consideraron valores de p menor a 0.05 como estadísticamente significativos.

CAPITULO VI

19.RESULTADOS

Se incluyeron un total de 182 pacientes con una media de edad de 60.6 años y una (DE) de 13.6, los cuales 107 fueron hombres (58.8%) y 75 mujeres (41.2%).

Al valorar las características de este estudio encontramos una alta prevalencia de enfermedades crónico-degenerativas siendo la mas frecuente hipertensión arterial 109 pacientes (59.9%), tabaquismo 42.9% (78), obesidad 35.2% (64), diabetes 50 (6.8%), enfermedad renal 22.5% (41), alcoholismo 22.5% (41), dislipidemia 12.6% (23). ***(ver tabla 1.)***

Tabla 1. **Características clínicas**

Variable		**Resultado**
Total	N (%)	182 (100)
Edad, años	Media (DE)	60.6 (13.6)
Hombres	N (%)	107 (58.8)
Mujeres	N(%)	75(41.2)
Obesidad	N (%)	64 (35.2)
Diabetes	N (%)	50.7 (6.8)
Hipertensión arterial	N (%)	109 (59.9)
Dislipidemia	N (%)	23 (12.6)
Cardiopatía isquémica	N (%)	21 (11.5)
Enfermedad renal crónica	N (%)	41 (22.5)
Alcoholismo	N (%)	41 (22.5)
Tabaquismo	N (%)	78 (42.9)

DE: Desviación estándar, NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale

Se encontró una gran prevalencia de calcificación de las arterias intracraneales en 155 pacientes (85.2%) de los 182 pacientes incluidos en el estudio, de los cuales su totalidad tenían afección al sistema carotideo y 47pacientes tenían afectados ambos sistemas (25.82%), no se encontró afección aislada del sistema vertebral.

En cuanto a las características del stroke la media del puntaje del NIHSS al ingreso fue de 8, de los 182 pacientes 23 recibieron terapia trombolitica. El territorio mas afectado fue el de la ACMI 61%, seguida de las ACA derecha e izquierda cada una presente en un 11%, y posteriormente ACMD presente en el 4.9%. La etiología mas frecuente de acuerdo a la clasificación de TOAST fue la ateroesclerótica (TOAST-1) 43.4% (n79), seguido de oclusión de pequeño vaso 23.1% (n42), y posteriormente cardioembolico 21.4% (n39). **(ver tabla2.)**

Tabla 2. **Características del stroke**

Variable		**Resultado**
Total	N (%)	182 (100)
Puntaje NIHSS al ingreso	Media (DE)	8 (6)
Terapia trombolítica	N (%)	23 (12.6)
Territorio	N (%)	182 (100)
- Arteria cerebral media derecha	N (%)	9 (4.9)
- Arteria cerebral media izquierda	N (%)	111 (61)
- Arteria cerebral anterior derecha	N (%)	20 (11)
- Arteria cerebral anterior izquierda	N (%)	20 (11)
- Arteria cerebral posterior derecha	N (%)	7 (3.8)
- Arteria cerebral posterior izquierda	N (%)	3 (1.6)
- Arteria cerebelosa posteroinferior	N (%)	5 (2.7)
- Arteria basilar	N (%)	3 (1.6)
- Multivaso	N (%)	4 (2.2)
TOAST	N (%)	182 (100)
- Aterosclerótico	N (%)	79 (43.4)
- Cardioembólico	N (%)	39 (21.4)
- Oclusión de pequeño vaso	N (%)	42 (23.1)
- Otra Etiología	N (%)	3 (1.6)
- Etiología indeterminada	N (%)	19 (10.4)

DE: Desviación estándar, NIHSS: National Institutes of Healt Stroke Scale

En cuanto a los desenlaces pronósticos el NIHSS al egreso tubo una media de 6, la diferencia de medias (cambio en el NIHSS) fue de -2 con una (DE) de 5, de los 182 pacientes al egreso 93 pacientes (51%) tenían un Rankin de peor pronostico (3-6), y a los 30 días. ***(ver tabla3).***

Tabla 3. **Desenlaces pronósticos**

Variable		**Resultado**
Total	N (%)	182 (100)
NIHSS al egreso	Media (DE)	6 (6)
Cambio en el NIHSS	Diferencia de medias (DE)	-2 (5)
Rankin al egreso	N (%)	93 (51)
Rankin a los 30 días	N (%)	95 (52.2)
- Perdidos		26 (14.3)
Rankin a los 90 días	N (%)	92 (50.1)
- Perdidos		29 (15.9)

DE: Desviación estándar, NIHSS: National Institutes of Healt Stroke Scale

En cuanto a los volúmenes de las calcificaciones la porción mas calcificada fue los sifones carotideos con una media 58mm3 y una (DE)de 62mm3 para el derecho de 54mm3 y un (DE) de 61, la menos afectada fue la A. basilar con una media de 0.15mm3 y una (DE) de 1.9mm3. ***(ver tabla 4.)***

Tabla 4. **Calcificaciones**		
Variable en mm3		**Resultado**
Total (mm3)	N (%)	182 (100)
Calcificación vascular	N (%)	155 (85.2)
Sifón derecho	Media (DE)	58 (62)
Sifón izquierdo	Media (DE)	54 (61)
Carótida interna derecha	Media (DE)	19 (38)
Carótida interna izquierda	Media (DE)	17 (39)
Vertebral derecha	Media (DE)	8 (26)
Vertebral izquierda	Media (DE)	8 (24)
Basilar	Media (DE)	.15 (1.9)
Total sistema vertebral	Media (DE)	147 (168)
Total sistema carotideo	Media (DE)	17 (43)
Total	Media (DE)	164 (197)

DE: Desviación estándar,

Se realizo una regresión lineal para contestar el objetivo primario y valorar la correlación para variables continuas como el NIHSS en pronostico y se utilizo regresión logística binaria para variables dicotómicas (mRANKIN) tomando como cohorte 0-2 para un buen pronostico y 3-6 como pobre pronostico.

Se logro demostrar mediante una regresión lineal que no existe correlación directa entre un mayor volumen expresado en mm3 con un peor NIHSS al egreso, ajustada con la edad y puntaje inicial del NIHSS, con un valor de p de 0.16 para el sistema carotideo y 0.17 para el vertebral. ***(ver tabla 5).***

Tabla 5. Modelos de regresión lineal para NIHSS al egreso

Variable	Coeficiente Beta	Intervalo de confianza al 95%	Valor de p
Total sistema carotideo	0.003	-0.001, 0.008	0.16
Total Sistema vertebral	0.01	-0.005, 0.03	0.17
Total	0.003	-0.0001, 0.007	0.13

*Cada uno de los modelos fue ajustado a Edad y puntaje de NIHSS al ingreso
NIHSS: National Institutes of Healt Stroke Scale, OR: Razón de momios

La siguiente tabla se de demostró con una regresión logística binaria que un mayor volumen no se asocia a un peor desenlace (rankin3-6) al egreso, con un OR de 1.002 y IC de 95% y Valor de p 0.11 para el sistema carotideo y para el sistema vertebral un OR 1.009 y IC del 95% con un Valor de p de 0.09***. (Ver tabla 6)***

Tabla 6. Modelos de regresión logística para Rankin al egreso

Variable	OR	Intervalo de confianza al 95%	Valor de p
Total sistema carotideo	1.002	0.99, 1.001	0.11
Total Sistema vertebral	1.009	0.99, 1.02	0.09
Total	1.002	0.99, 1.004	0.08

*Cada uno de los modelos fue ajustado a Edad y puntaje de NIHSS al ingreso
NIHSS: National Institutes of Healt Stroke Scale, OR: Razón de momios

En la siguientes tablas se de demostró con una regresión logística binaria que un mayor volumen en mm3 no se asocio a un peor desenlace (rankin3-6) a los 30 y 90 dias respectivamente.(**ver tabla 7 y 8)**

Tabla 7. Modelos de regresión logistica para Rankin a los 30 días

Variable	OR	Intervalo de confianza al 95%	Valor de p
Total sistema carotideo	1.00	0.998, 1.002	0.94
Total Sistema vertebral	1.005	0.996, 1.015	0.26
Total	1.00	0.998, 1.002	0.74

*Cada uno de los modelos fue ajustado a Edad y puntaje de NIHSS al ingreso
NIHSS: National Institutes of Healt Stroke Scale, OR: Razón de momios

Tabla 8. Modelos de regresión logistica para Rankin a los 90 días

Variable	OR	Intervalo de confianza al 95%	Valor de p
Total sistema carotideo	1.00	0.998, 1.002	0.86
Total Sistema vertebral	1.004	0.995, 1.053	0.4
Total	1.00	0.998, 1.002	0.73

*Cada uno de los modelos fue ajustado a Edad y puntaje de NIHSS al ingreso
NIHSS: National Institutes of Healt Stroke Scale, OR: Razón de momios

Se dicotomizo la variable de etiología de acuerdo al TOAST en ateroesclerótico contra el resto de subfenotipos y la media de calcificaciones del sistema carotideo fue 189mm3 y para el resto (no ateroesclerótico) de 110mm3 la diferencia de medias fue de 75mm3, Usando una prueba t de student para medias independientes, se demostró que existe una correlación entre la etiología del stroke y la media de los volúmenes de calcificaciones en mm3 (en el total y carotideo) con un valor de p 0.002 y 0.004 respectivamente, pero no se encontró esta correlación para el sistema vertebral.

Tabla 9. **Calcificaciones según etiología del stroke, TOAST modificado**

Variable	Aterosclerótico	No ateroslcerotico	Diferencia de medias	Valor de p
Total calcifiaciones sistema carotideo, media	189	114	75	0.002
Total calcificaciones sistema vertebral, media	22	13	9	0.154
Total calcificaciones, media	212	127	85	0.004

Prueba de t student para medias independientes

También se analizo con variable de etiología de acuerdo a la clasificación de subfenotipos usando la clasificación de ASCOD y de igual manera se dicotomizaron en ateroesclerótico contra el resto de subfenotipos, la media de calcificaciones del sistema carotideo fue 187mm3 y para el resto (no ateroesclerótico) de 116mm3 la diferencia de medias fue de 75mm3, Usando una prueba t de student para medias independientes, se demostró que existe una correlación entre la etiología del stroke y la media de los volúmenes de calcificaciones en mm3 en el sistema carotideo y total con un valor de p 0.004 y 0.003 respectivamente, pero no se encontró esta correlación para el sistema vertebral, quizá esto se deba al menor numero de pacientes afectados en el sistema vertebral.

Tabla 11. **Calcificaciones según etiología del stroke, ASCOD modificado**

Variable	Ateroscleróticо	No ateroslcerotico	Diferencia de medias	Valor de p
Total calcifiaciones sistema carotideo, media	187	116	75	0.004
Total calcificaciones sistema vertebral, media	26	10	9	0.016
Total calcificaciones, media	214	127	85	0.003

Prueba de t student para medias independientes

CAPITULO VII

20.Discusion

En este estudio observacional longitudinal y analítico se estudio el valor pronostico de las calcificaciones arteriales intracraneales y su relación con el subtipo etiológico en pacientes con diagnostico accidente cerebrovascular isquémico.

Se examinaron un total de 182 pacientes con una media de edad de 60.6 años y una (DE) de 13.6, en donde se encontró alta prevalencia de enfermedades crónico-degenerativas siendo la mas frecuente hipertensión arterial 109 pacientes (59.9%),tabaquismo 42.9% (78), obesidad 35.2%, características consistentes con otros estudios.[29] Se encontró una gran prevalencia de calcificación de las arterias intracraneales en 155 pacientes(85.2%) de los 182 pacientes, lo cual se encuentra dentro de lo reportado en pacientes con EVC en estudios previos el cual ronda 60-90%.[29]- [2] para la calcificación intracraneal del sistema vertebro basilar la prevalencia ronda 2-30%, mientras que en este estudio fue del 25.8%.[4] A pesar de que el propósito de este estudio no fue estudiar los factores de riesgo de las calcificaciones intracraneales, la alta prevalencia de enfermedades crónico-degenerativas y edad avanzada sugiere que muy probablemente los factores de riesgo en nuestra población sean similares a los descritos y además esto se correlacione con la presencia y severidad de ateroesclerosis en otros sitios del cuerpo. [2]-[30]-[5]

la media del puntaje del NIHSS al ingreso fue de 8, de los 182 pacientes 23 recibieron terapia trombolitica. El territorio mas afectado fue el de la ACMI 61%, seguida de las ACA derecha e izquierda cada una presente en un 11%.

La porción mas calcificada fue los sifones carotideos con una media 58mm3 y una (DE) de 62mm3 para el derecho de 54mm3 y un (DE) de 61, la menos afectada fue la A. basilar con una media de 0.15mm3 y una (DE) de 1.9mm3. de igual manera como se reporta en la literatura la porción mas afectada fueron la región de los sifones carotideos, en donde en nuestro estudio obtuvieron una media con mayor volumen (mm3). [31-2]

Se logro demostrar mediante una regresión lineal que no existe correlación directa entre un mayor volumen expresado en mm3 con un peor NIHSS al egreso ajustada a la edad y NIHSS al ingreso.

Mediante una regresión logística binaria se observo que un mayor volumen en mm3 en sistema carotideo y basilar no se asocio a un peor desenlace (rankin3-6) al egreso, 30 y 90 días.

El estudio de rotterdarm 2014 donde se incluyeron 2323 pacientes con un seguimiento de 14,055 personas-año encontró una asociación entre riesgo de EVC y un mayor volumen de calcio [3]. Chen et al[32], fue el primer estudio donde se demostró una mayor incidencia de calcificaciones intracraneales en pacientes con EVC, sin embargo un estudio subsecuente realizado en 60 pacientes con EVC en china no demostró que la presencia de IAC no fue un factor independiente de riesgo

para recurrencia de infarto cerebral (Takota et tal)[33]. En otro estudio que incluyo 652 pacientes realizado en población danesa concluyo que un mayor grado de IAC expresado en numero de vasos afectados predecía un riesgo aumentado para la recurrencia de EVC isquémico, existen otros estudios que coinciden con un mayor riesgo de recurrencia en pacientes con isquemia cerebral[29], así como un factor predictor independiente de EVC en población sana.[34]

En estudios mas parecidos a este trabajo donde se evaluaron la correlación de calcificación IAC con desenlaces pronósticos usaron poblaciones diferentes como aquellas sometidas a trombolisis o endardectomia. En un estudio donde se incluyeron 396 pacientes con EVC isquémico y que fueron sometidos a terapia trombolitica no se asocio a un mayor o peor pronostico clínico pero si se demostró una asociación con mayor mortalidad.[12] En otro estudio donde el pull de pacientes fueron sometidos a trombectomia mecánica (n194) se concluyo que un mayor grado de calcificación previo a la trombectomia, medido en volumen se asocio a un peor pronostico funcional y peor revascularización post-procedimiento, en este estudio también se dicotomizo el mRANKIN (0-2= buen pronostico >3= pobre pronostico).[35] Un estudio similar a los previos MR CLEAN realizado en países bajos incluyo 500 pacientes sometidos a tratamiento endovascular y se evaluó el volumen en mm3 en donde se encontró que los pacientes con mayor volumen presentaban un mayor riesgo de recurrencia, muerte y peor pronostico esto especialmente en aquellos con patrón de calcificación medial contra intimal, en este mismo estudio no se encontró asociación entre subtipo y localizacion.[14]

En un estudio observacional donde se incluyeron 579 pacientes sin antecedentes de EVC se determino que un mayor grado de IAC cuantificado por la escala de agatston tenían un mayor riesgo de deterioro cognitivo.[36]

En este estudio se dicotomizo la variable de etiología de acuerdo al TOAST en ateroesclerótico contra el resto de subfenotipos. En una diferencia de medias comprando variables dicotómicas del TOAST y ASCOD en ateroesclerótico contra otros, se demostró una correlación entre la etiología del stroke y un mayor volumen con el subfenotipo ateroesclerótico esto para el sistema carotideo y total, pero no para el sistema vertebral. Debido a la correlación descrita anteriormente y debido a los pocos estudios en los cuales se correlaciona las calcificaciones arteriales intracraneales con el fenotipo etiológico estos resultados son de mucho interés. Esto contrasta con el estudio, chang et al. en donde encontró una correlación entre la calcificación de las arterias intracraneales y enfermedad de pequeño vaso.[37] En un estudio realizado en Turquía del 2017 en donde se incluyeron 255 pacientes y se encontró una correlación de calcificación arterial intracraneal en pacientes clasificados con TOAST de tipo ateroesclerótico (LLA) y pequeño vaso por lo que se realizo un análisis para evaluar la recurrencia de infarto en estos dos grupos en donde la recurrencia se presento en el 6.6% del total, con 12.7% en pacientes con calcificaciones vs 1.9% de pacientes sin calcificaciones con un valor de p 0.004, en este estudio tampoco se encontró correlación con el outcome clínico(mRankin) y las

calcificaciones arteriales intracraneales.[7], hallazgos similares reportados en el estudio de Yilmaz y colaboradores[31].

Existen diversos estudios en donde se estudia el valor pronostico de las calcificaciones intracraneales con resultados heterogéneos esto probablemente se deba a los diferentes tipos de poblaciones en estudio, como pacientes asintomáticos y con EVC así como los diversos métodos cualitativos, semicuantitativos o cuantitativos utilizados para valorar la calcificación arterial intracraneal y diversas escalas para valorar el desenlace clínico pronostico.

Consideramos una limitaciones del estudio haber sido un estudio retrospectivo y no contar con la información completa del mRankin a los 30 y 90 días de todos los pacientes, desconocemos si esto influyo para no encontrar una relación entre calcificación de ICAs y pronostico. Otra de las limitantes es que no se cuantificaron volúmenes extracraneales y tiempo de seguimiento máximo fue a los 90 días. Una de las fortalezas del estudio fue que la medición de las calcificaciones se hizo en volumen expresada en mm3 y al ser una medida meramente cuantitativa cuenta con ventaja a diferencia de gran parte de estudios reportados en los cuales utilizan escalas apreciativas o cualitativas en estudios previos ya se demostró que tiene una excelente correlación con otras maneras de medición apreciativa como método de woodcock y score de agatston con una excelente concordancia intra e interobservador[15].

CAPITULO VIII

21.Conclusion

En este estudio un mayor volumen en mm3 no se asocio a un peor pronostico con el NIHSS al egreso y el mRankin al egreso, 30 y 90 días.

En este estudio se demostró que existe una asociación entre un mayor volumen de calcificación arterial intracraneal y el subtipo etiológico de Ateroesclerosis de gran vaso.

CAPITULO IX

22.Bibliografía

1. Larry JJ, Longo DL, Fauci. AS. *Harrison´s Principles of Internal Medicine*. 20th ed. (Larry JJ, Longo DL, Fauci. AS, eds.). New York: Mc Graw Hill; 2018.

2. Wu XH, Chen XY, Wang LJ, Wong KS. Intracranial artery calcification and its clinical significance. *J Clin Neurol*. 2016;12(3):253-261. doi:10.3988/jcn.2016.12.3.253

3. Bos D, Portegies MLP, Van Der Lugt A, et al. Intracranial carotid artery atherosclerosis and the risk of stroke in whites: The Rotterdam study. *JAMA Neurol*. 2014;71(4):405-411. doi:10.1001/jamaneurol.2013.6223

4. Bartstra JW, Hecke W Van, Spiering W, et al. Intracranial Arterial Calci fi cation: Prevalence, Risk Factors, and Consequences. 2020;76(13).

5. Ahn SS, Nam HS, Heo JH, et al. Ischemic stroke: Measurement of intracranial artery calcifications can improve prediction of asymptomatic coronary artery disease. *Radiology*. 2013;268(3):842-849. doi:10.1148/radiol.13122417

6. Wu X, Wang L, Zhong J, et al. Impact of intracranial artery calcification on cerebral hemodynamic changes. *Neuroradiology*. 2018;60(4):357-363. doi:10.1007/s00234-018-1988-2

7. Gökçal E, Niftaliyev E, Özdemir T, Kolukısa M, Asil T. The association of vertebrobasilar calcification with etiological subtypes, stroke recurrence and outcome in acute brainstem ischemic stroke. *Neurol Neurochir Pol*. 2018;52(2):188-193. doi:10.1016/j.pjnns.2017.09.010

8. Marquering HA, Majoie CBLM, Smagge L, et al. The relation of carotid calcium volume with carotid artery stenosis in symptomatic patients. *Am J Neuroradiol*. 2011;32(7):1182-1187. doi:10.3174/ajnr.A2519

9. Del Brutto OH, Mera RM. The Role of Brachial Pulse Pressure as an Indicator of Intracranial Atherosclerosis: The Atahualpa Project. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2017;24(4):419-424. doi:10.1007/s40292-017-0226-z

10. Park KY, Chung PW, Kim YB, Moon HS, Suh BC, Yoon WT. Increased pulsatility index is associated with intracranial arterial calcification. *Eur Neurol*. 2013;69(2):83-88. doi:10.1159/000342889

11. Park KY, Kim YB, Moon HS, Suh BC, Chung PW. Association between cerebral

arterial calcification and brachial-ankle pulse wave velocity in patients with acute ischemic stroke. *Eur Neurol*. 2009;61(6):364-370. doi:10.1159/000210549

12. Tábuas-Pereira M, Sargento-Freitas J, Silva F, et al. Intracranial Internal Carotid Artery Wall Calcification in Ischemic Strokes Treated with Thrombolysis. *Eur Neurol*. 2018;79(1-2):21-26. doi:10.1159/000477901

13. Kamel H, Gialdini G, Baradaran H, et al. Cryptogenic Stroke and Nonstenosing Intracranial Calcified Atherosclerosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26(4):863-870. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.10.035

14. Fransen PSS, Beumer D, Berkhemer OA, et al. MR CLEAN, a multicenter randomized clinical trial of endovascular treatment for acute ischemic stroke in the Netherlands: Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2014;15(1). doi:10.1186/1745-6215-15-343

15. Subedi D, Zishan US, Chappell F, et al. Intracranial Carotid Calcification on Cranial Computed Tomography: Visual Scoring Methods, Semiautomated Scores, and Volume Measurements in Patients with Stroke. *Stroke*. 2015;46(9):2504-2509. doi:10.1161/STROKEAHA.115.009716

16. Babiarz LS, Yousem DM, Bilker W, Wasserman BA. Middle cerebral artery infarction: Relationship of cavernous carotid artery calcification. *Am J Neuroradiol*. 2005;26(6):1505-1511.

17. De Weert TT, Cakir H, Rozie S, et al. Intracranial internal carotid artery calcifications: Association with vascular risk factors and ischemic cerebrovascular disease. *Am J Neuroradiol*. 2009;30(1):177-184. doi:10.3174/ajnr.A1301

18. Samuels OB, Joseph GJ, Lynn MJ, Smith HA, Chimowitz MI. A standardized method for measuring intracranial arterial stenosis. *Am J Neuroradiol*. 2000;21(4):643-646.

19. Bleeker L, Marquering HA, Van Den Berg R, Nederkoorn PJ, Majoie CB. Semi-automatic quantitative measurements of intracranial internal carotid artery stenosis and calcification using CT angiography. *Neuroradiology*. 2012;54(9):919-927. doi:10.1007/s00234-011-0998-0

20. Babiarz LS, Yousem DM, Bilker W, Wasserman BA. Middle Cerebral Artery Infarction: Relationship of Cavernous Carotid Artery Calcification. *Am J Neuroradiol*. 2005;26(6):1505 LP - 1511. http://www.ajnr.org/content/26/6/1505.abstract.

21. Woodcock, R. J., Jr, Goldstein, J. H., Kallmes, D. F., Cloft, H. J., & Phillips CD. Angiographic correlation of CT calcification in the carotid siphon. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1999;20(3):495–499.

22. Bos D, Ikram MA, Elias-Smale SE, et al. Calcification in major vessel beds relates to vascular brain disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(10):2331-2337. doi:10.1161/ATVBAHA.111.232728

23. Cho NJ, Park S, Lee EY, Oh SW, Oh HG, Gil HW. Association of intracranial artery calcification with cognitive impairment in hemodialysis patients. *Med Sci Monit*. 2019;25:5036-5043. doi:10.12659/MSM.914658

24. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Wolf ME, Hennerici MG. The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (Updated ASCO Phenotyping). *Cerebrovasc Dis*. 2013;36(1):1-5. doi:10.1159/000352050

25. Love BB, Bendixen BH. Classification of subtype of acute ischemic stroke definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke*. 1993;24(1):35-41. doi:10.1161/01.STR.24.1.35

26. Herrera AL, Góngora-Rivera F, Muruet W, et al. Implementation of a stroke registry is associated with an improvement in stroke performance measures in a tertiary hospital in Mexico. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24(4):725-730. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.09.008

27. Uyttenboogaart M, Stewart RE, Vroomen PCAJ. Optimizing Cutoff Scores for the Barthel Index and the Modified Rankin Scale for Defining Outcome in Acute Stroke Trials. 2005:1984-1987. doi:10.1161/01.STR.0000177872.87960.61

28. Bielewicz JE, Kurzepa J, Kamieniak P, Daniluk B, Szczepańska-Szerej A, Rejdak K. Clinical and biochemical predictors of late-outcomein patients after ischemic stroke. *Ann Agric Environ Med*. 2020;27(2):290-294. doi:10.26444/aaem/105927

29. Bugnicourt JM, Chillon JM, Massy ZA, et al. High prevalence of intracranial artery calcification in stroke patients with CKD: A retrospective study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(2):284-290. doi:10.2215/CJN.02140508

30. Bugnicourt JM, Leclercq C, Chillon JM, et al. Presence of intracranial artery calcification is associated with mortality and vascular events in patients with ischemic stroke after hospital discharge: A cohort study. *Stroke*. 2011;42(12):3447-3453. doi:10.1161/STROKEAHA.111.618652

31. Yilmaz A, Akpinar E, Topcuoglu MA, Arsava EM. Clinical and imaging features associated with intracranial internal carotid artery calcifications in patients with ischemic stroke. *Neuroradiology*. 2015;57(5):501-506. doi:10.1007/s00234-015-1494-8

32. Tao XX, Li GF, Wu YL, et al. Relationship between intracranial internal carotid artery calcification and enlarged cerebral perivascular space. *Neuroradiology*. 2017;59(6):577-586. doi:10.1007/s00234-017-1838-7

33. Taoka T, Iwasaki S, Nakagawa H, et al. Evaluation of arteriosclerotic changes in the intracranial carotid artery using the calcium score obtained on plain cranial computed tomography scan: Correlation with angiographic changes and clinical outcome. *J Comput Assist Tomogr*. 2006;30(4):624-628. doi:10.1097/00004728-200607000-00012

34. Hermann DM, Gronewold J, Lehmann N, et al. Coronary artery calcification is an independent stroke predictor in the general population. *Stroke*. 2013;44(4):1008-1013. doi:10.1161/STROKEAHA.111.678078

35. Hernández-Pérez M, Bos D, Dorado L, et al. Intracranial Carotid Artery Calcification Relates to Recanalization and Clinical Outcome after Mechanical Thrombectomy. *Stroke*. 2017;48(2):342-347. doi:10.1161/STROKEAHA.116.015166

36. Kao HW, Liou M, Chung HW, et al. High agatston calcium score of intracranial carotid artery: A significant risk factor for cognitive impairment. *Med (United States)*. 2015;94(39):e1546. doi:10.1097/MD.0000000000001546

37. Chen YC, Wei XE, Lu J, Qiao RH, Shen XF, Li YH. Correlation between intracranial arterial calcification and imaging of cerebral small vessel disease. *Front Neurol*. 2019;10(MAY):1-7. doi:10.3389/fneur.2019.00426

38. George Bakris M. Standards of Medical Care in Diabetes 2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Diabetes Care 2021;44(Suppl. 1):S15–S33):S15–S33. doi:10.2337/dc21-Sppc

CAPITULO X

23. Anexos

Anexo 1. Tabla con los diversos estudios realizados en donde se identifican los principales factores de riesgo. [2]

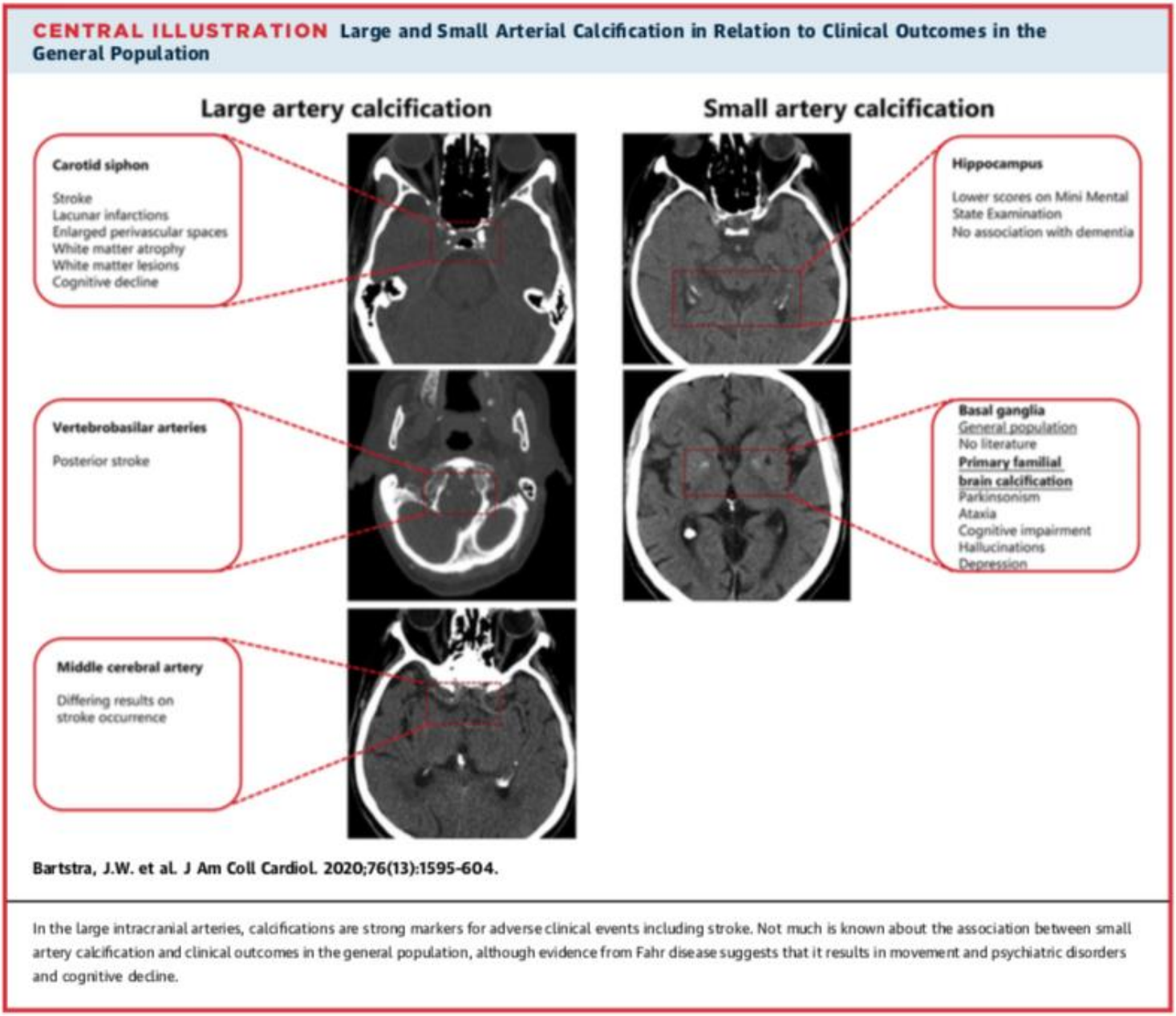
Table 1. Risk factors for IAC identified in previous studies

Study authors and year	Subjects	Sample size	Risk factors for IAC
Bos et al., 2012[17]	Population-based participants receiving head CT scans	2,495	Aging, diabetes, hypercholesterolemia, and history of cardiovascular disease (males: excessive alcohol intake; females: hypertension)
Power et al., 2011[20]	Hemodialysis patients receiving head CT scans	490	Aging, increasing duration of hemodialysis, diabetes, and established cardiac and peripheral arterial diseases
Bugnicourt et al., 2009[19]	Patients with ischemic stroke receiving head CT scans	340	Aging, severe atherosclerosis, and the presence of chronic kidney disease
de Weert et al., 2009[16]	Patients receiving multidetector CTA of the carotid arteries	406	Aging, male sex, and cardiovascular risk factors (smoking, hypertension, hypercholesterolemia, diabetes, history of cardiac disease, and history of cerebrovascular disease)
Chen et al., 2006[13]	Patients referred for head CT scans	490	Aging, history of ischemic stroke, and white blood cell count
Sohn et al., 2004[15]	Patients with ischemic stroke receiving head CT scans	57	Aging and hypertension
Ptak et al., 2003[58]	Patients referred for head CT scans	295	Male sex, hypertension, and hypercholesterolemia

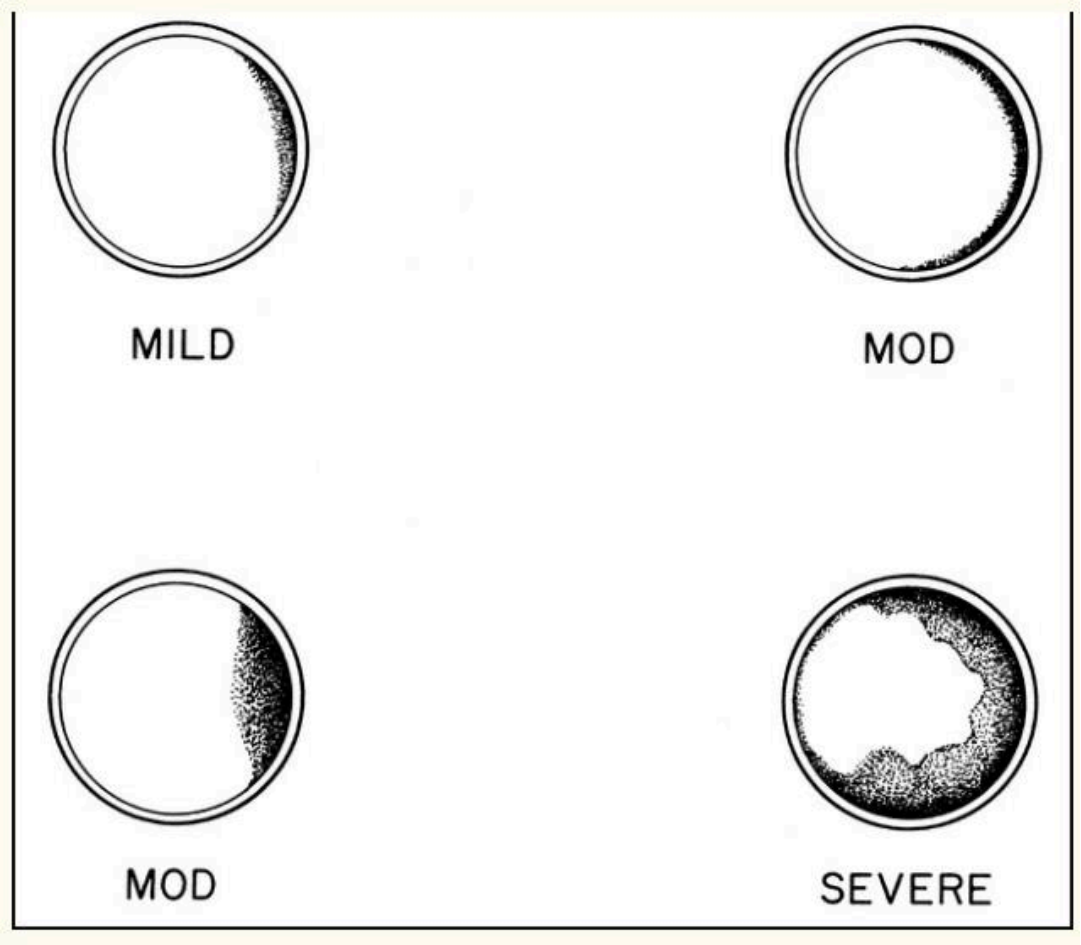
IAC: intracranial arterial calcification.

254 J Clin Neurol 2016;12(3):253-261

Anexo 2. Relación entre localizaciones anatómicas de calcificaciones vasculares (de distinto calibre) y los sucesos patológicos específicos relacionados.[4]



Anexo 3. Escala de Woodcock para describir el nivel de calcificación vascular del sifón carotídeo.[21]



Anexo 4. Método de Woodcock modificado.[15]

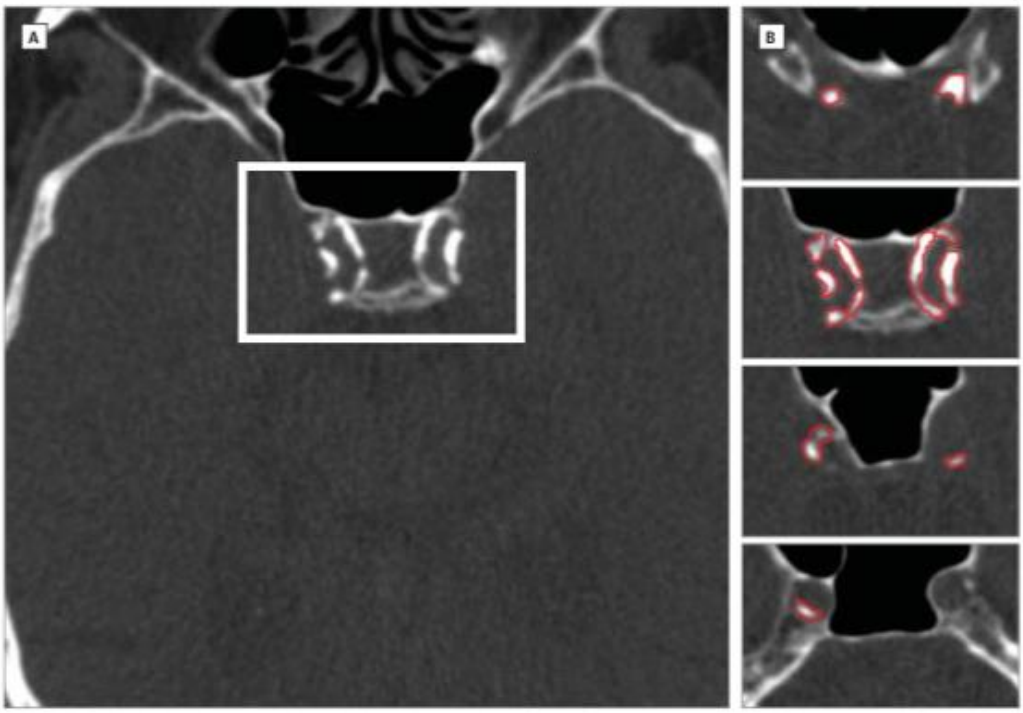
Table 1. Calcium Visual Scoring Methods in the Literature

Scale	Studies
Binary (absent or present)	Ptak et al,[11] Chen et al,[12] Bugnicourt et al[13]
3 points (1: thin, discontinuous or punctuate; 2: thin, continuous or thick, discontinuous; 3: thick, continuous or tubular)	Savy et al,[14] Suzuki et al[15]
4 points (absent, mild, moderate, and severe)	Woodcock et al,[16*] Erbay et al,[17] Erbay et al,[18] Bleeker et al[19]
5 points (0: none, 1: stippled, 2: thin, continuous or thick, discontinuous, 3: thick, continuous, and 4: double tracts)	Babiarz et al,[20] Hong et al 2011,[21] Kassab et al[22]
Multiple scales used	Ahn et al[23]

*The Woodcock score considers all slices on which the internal carotid artery is visible and assigns the closest fitting category. The Modified Woodcock score applies the numeric score for each slice and sums the scores to provide a total score per side; both sides can be combined. Additional study details are available in Table I in the online-only Data Supplement.

Anexo 5. Uso de software para la identificación y cuantificación (en voxeles) del nivel de calcificación vascular del sifón carotídeo mediante métodos semicualitativos.[3]

Figure 1. Example of Calcification of the Intracranial Internal Carotid Artery



A, An axial computed tomography section in which the white rectangle marks the region of the internal carotid arteries. B, The 4 images represent the course of the intracranial carotid artery from the petrous bone (lower image) to the top (upper image), with calcifications in red.

Anexo 6. Detección de calcificación vascular y valoración mediante escala de Agatston.

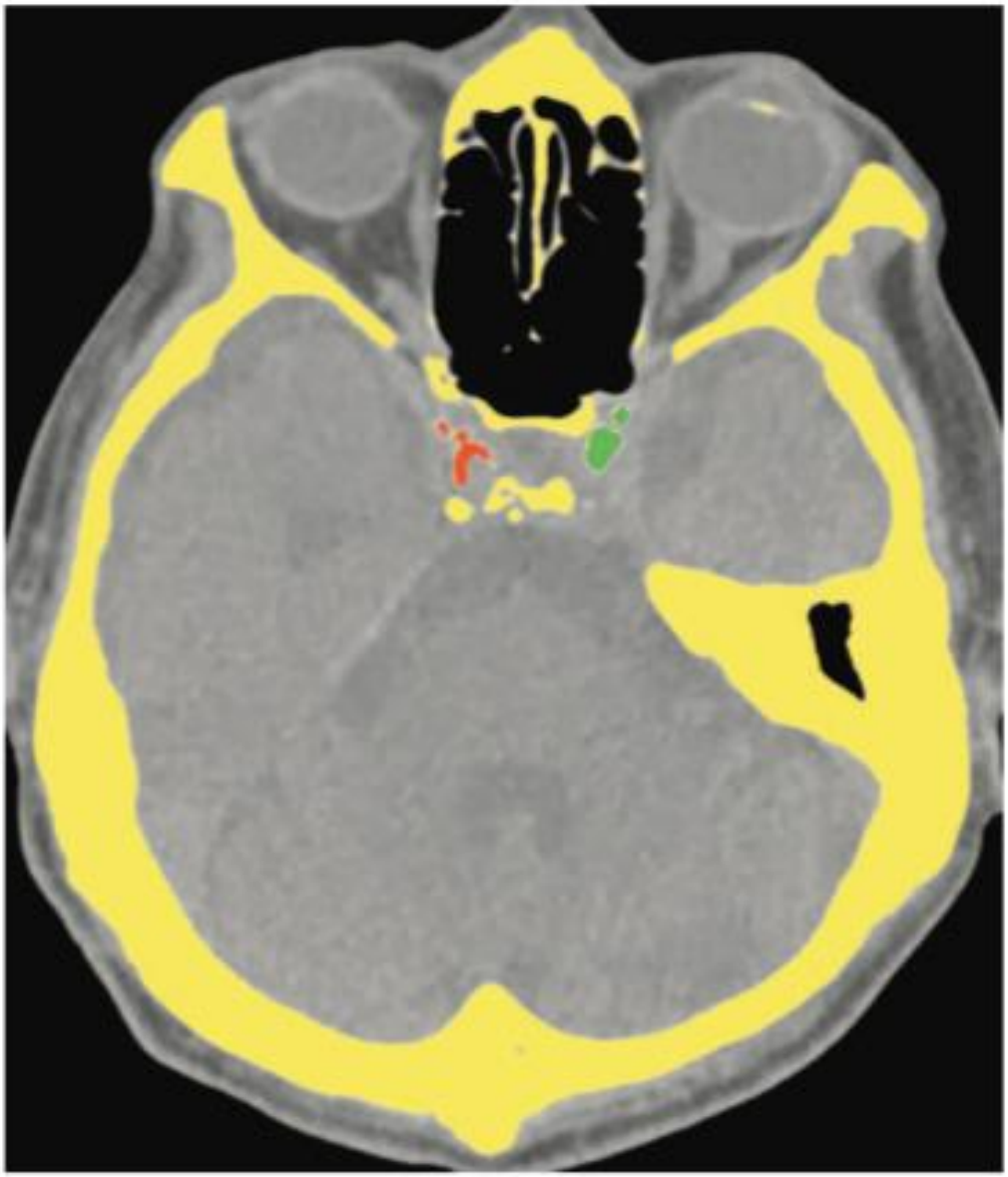


FIGURE 1. Agatston calcium scoring for a 59-year-old man. On the axial noncontrast CT images, the software automatically highlighted densities greater than 130 Hounsfield units in 2 continuous pixels in yellow color. A neuroradiologist selected the regions of interest in the bilateral intracranial internal carotid arteries (labeled in red on the right and in green on the left) for calcium scoring (total ICA Agatston calcium score, 76.8).

Anexo 7. Calcificación detectada en la arteria vertebral.

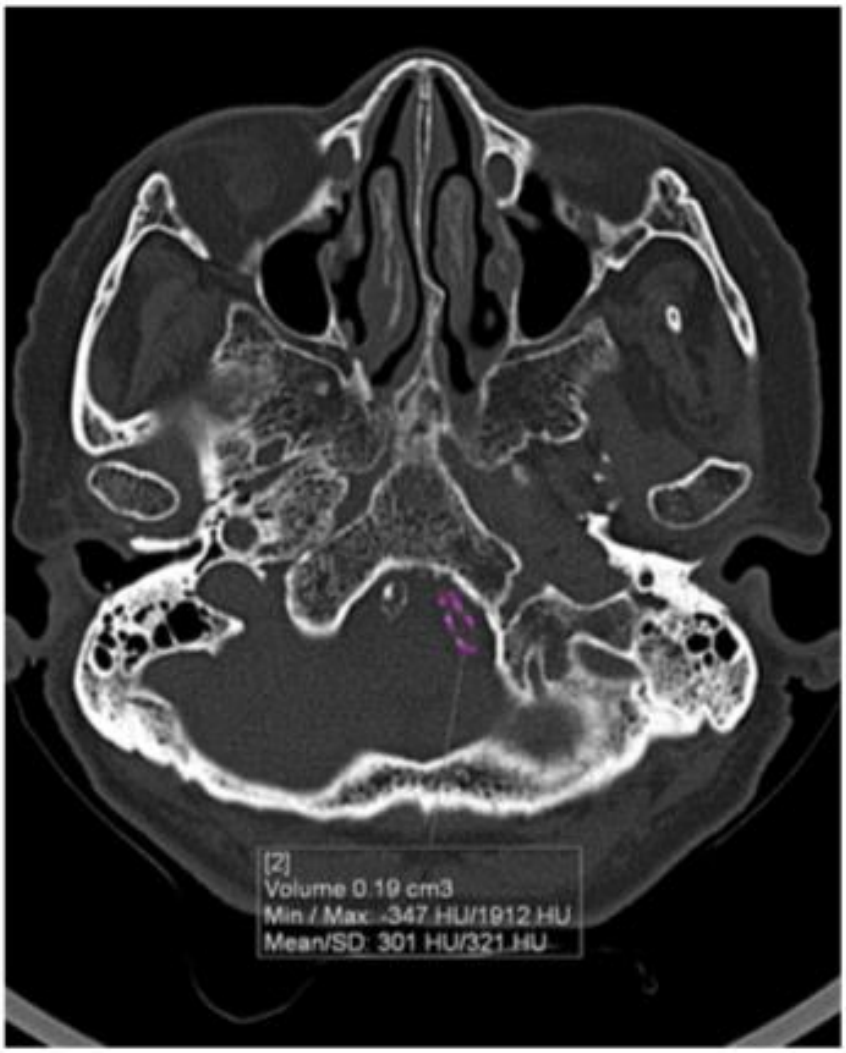


Figure 2. *Calcium scoring for left vertebral artery. (Color version of figure is available online.)*

Anexo 8. Medición de la calcificación intravascular en la arteria carótida interna a través de métodos semicuantitativos (Woodcock modificado).[15]

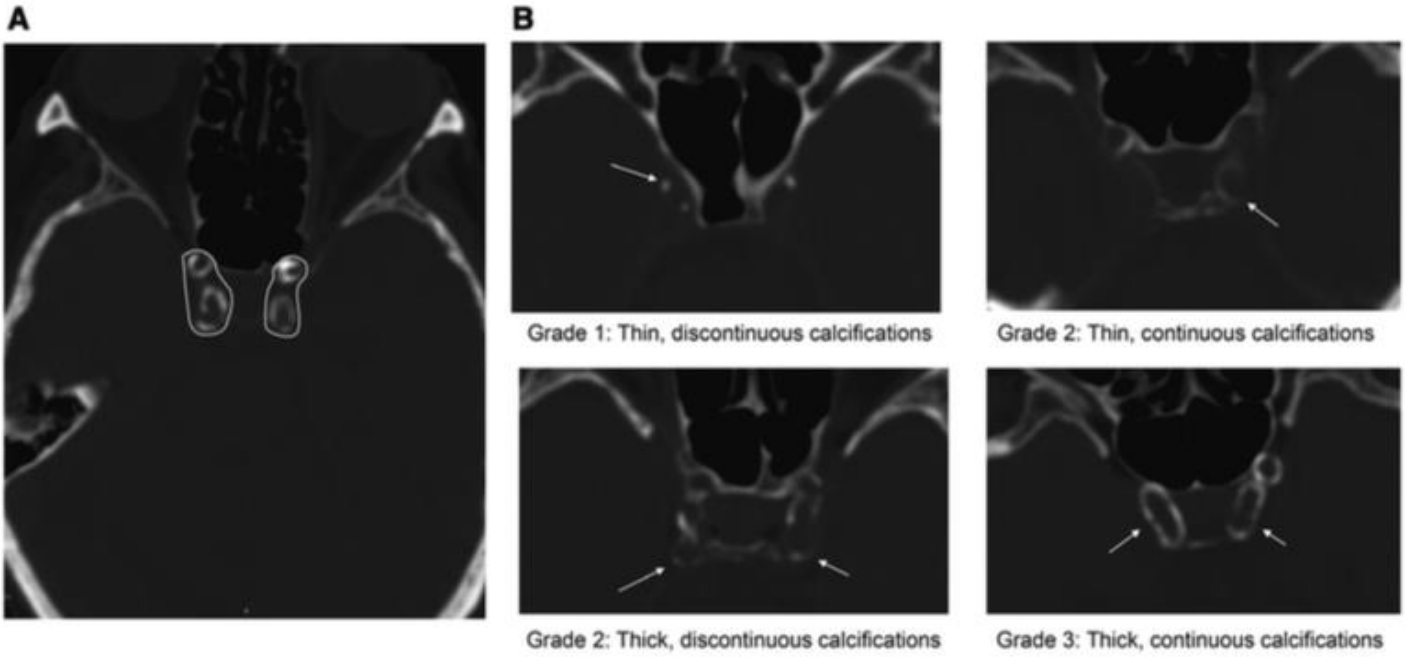


Figure 1. A, Measurement of internal carotid artery (ICA) calcification by semiquantitative methods. A region of interest is drawn around the calcified artery in a wide window setting, from the petrous apex to the internal carotid bifurcation. **B**, Modified Woodcock visual calcium score. Data derived from Woodcock et al.[16] Assessment done per side on each slice and then the slice scores are summed to give an overall calcium grade for each ICA.[16]

Anexo 9. Niveles de calcificación vascular según escala de Babiarz.[16]

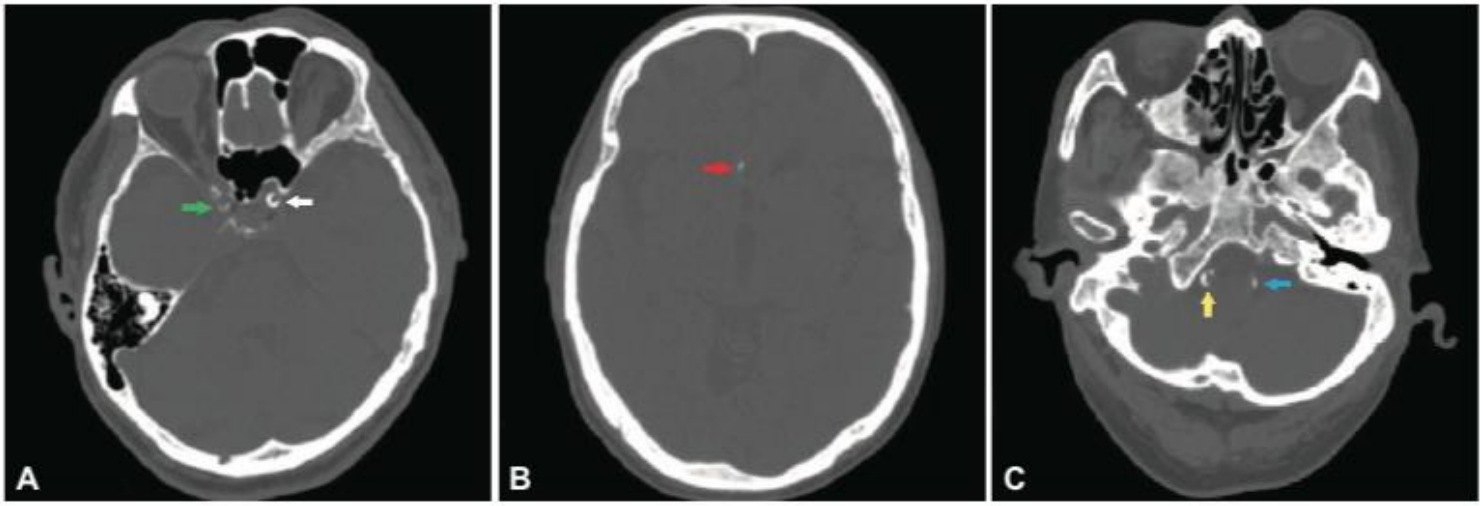
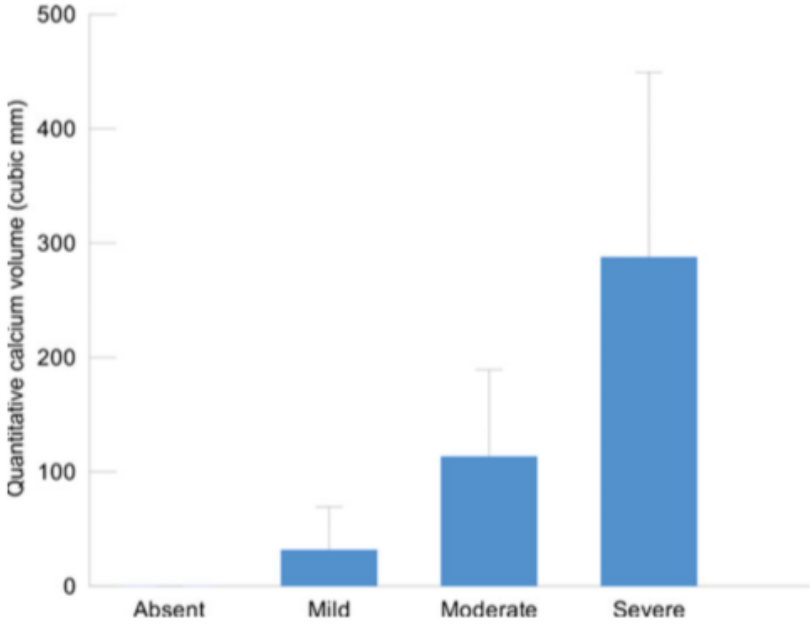


Fig. 1. Examples of different degrees of intracranial artery calcification on a noncontrast CT image. According to Babiarz's visual grading scales, continuous calcifications were graded as follows. A: RICA (green), 3 for extent and 2 for thickness. LICA (white), 4 for extent and 3 for thickness. B: RACA (red), 2 for extent and 2 for thickness. C: RVA (yellow), 3 for extent and 3 for thickness. LVA (blue), 2 for extent and 2 for thickness. LICA: left internal carotid artery, LVA: left vertebral artery, RACA: right anterior cerebral artery, RICA: right internal carotid artery, RVA: right vertebral artery.

Anexo 10. Correlación entre el score de calcio cualitativo y cuantitativo.[19]

Fig. 3 Correlation between the qualitative and quantitative calcium score. The *boxes* show the mean quantitative calcium score (in cubic millimeters) per calcification category; the *whiskers* show the standard deviation. The mean quantitative calcium scores in the absent, mild, moderate, and severe groups are 0±0, 31±37, 113±76, and 288±162 mm^3, respectively



VARIABLE	DEFINICION	TIPO DE VARIABLE	MEDIDA
EDAD	Tiempo cronologico de vida cumplido	Dependiente/numerica	años
GENERO	Condicion que distingue un organismo entre masculino y femenino.	independiente	NA
OBESIDAD	Estado patologico caracterizado por acumulo de grasa (IMC mayor a 30)	Dependiente	N/A
ALCHOLISMO	Enfermedad causada por el cosnumo y abuso de bebidas alcholicas .Consumo mayor a 15gr de OH/dia o acumulado (105gr/semana).	Independienre	N/A
TABAQUISMO	Enfermedad causada por la adiccion y abuso en el consumo de tabacco o productos derivados.	Depentiente	Paquetes Año
CARDIOPATIA ISQUEMICA	Sindrome caracterizado por una disminucion en el aporte de sangre al miocardio, usualmente causado por una obstruccion de las arterias coronarias.	Dependiente	N/A
DIABETES	Enfermedad metabolica caracterizada por aumento de cifras de glucosa causada por una deficiencia parcial o total de la produccion de insulina. Que cumpla con criterios de la ADA 2021. [38]	Dependiente	N/A
HIPERTENSION	Aumento de la presion arterial mayor a 140/90	Dependiente	N/A
DISLIPIDEMIA	Trastorno cualitativo o cuantitativo de los lipidos y proteinas de la sangre.	Dependiente	
ENFERMEDAD RENAL CRONICA	Tasa de Filtrado Glomerular menor a 60ml/min/1.73m2 por almenos 3 meses o con datos de cronicidad.	Dependiente	N/A
CREATININA	Compuesto organico de desecho generado por los musculos, que normalmente es excretado por la orina.	Independiente	Mg/dl
HEMOGLOBINA	Proteina presente en los globulos rojos cuya funcion principal es transportar O2 y CO2 en	Independiente	g/dl
LEUCOCITOS	Globulos blancos, componente celular de la sangre cuya funcion es defender al organismo de infecciones.	Independiente	K/uL

Anexo 12.

VARIABLE	DEFINICION	TIPO DE VARIABLE	MEDIDA
EDAD	Tiempo cronologico de vida cumplido	Dependiente/numerica	años
PLAQUETAS	Componente celular de la sangre cuya funcion es la cuagulacion de la misma.	independiente	K/uL
TROMBOLISIS	Conciste en tratamiento medico el cual tiene como objetivo principal disolver un cuagulo y permitir la reperfucion de un organo o tejido.	Dependiente	N/A
NIHSS	Escala utilizada para valorar la severidad de un infarto cerebral de reconocimiento internacional y de importancia pronostica y terapeutica.	Dependienre	0-4- pronostico favorable. >22- pronostico poco favorable, riesgo alto de conversion hemorragica.
M-RANKIN	Escala modificada de rankin utilizada para valorar el pronostico funcional de discapacidad y dependencia en personas que sufieron un infarto cerebral.	Dependiente	0-2- funcional >3- discapacidad funcional moderada-severa. 6- muerte
TOAST	Clasificacion utilizada para clasificar la etiologia de un infarto cerebral en 5 subfenotipos.		N/A
ASCOD	Clasificacion utilizada para clasificar la etiologia de un infarto cerebral en 5 subfenotipos, con mayor complejidad a la previa.	Dependiente	N/A

24. Suplementos

Tabla 10. **Calcificaciones según la clasificación TOAST para la etiología del stroke**

Variable	Aterosclerotico	Oclusión de pequeño vaso	Cardioembolico	Otra etiología determinada	Etiología indeterminada	Valor de p
Total calcifiaciones sistema carotideo, media	189	150	115	81	108	0.055
Total calcificaciones sistema vertebral, media	22	56	6	0	13	0.284
Total calcificaciones, media	212	197	121	81	121	0.069

Se uso ANOVA como prueba de hipotesis

Tabla 12. **Calcificaciones según la clasificación ASCOD para la etiología del stroke**

Variable	Ateroscle rosis	Pequeño vaso	Cardiaca	Otro	Indeterminado	Valor de p
Total calcifiaciones sistema carotideo, media	187	114	124	122	133	0.085
Total calcificaciones sistema vertebral, media	26	21	6	0	14	0.067
Total calcificaciones, media	214	136	130	122	143	0.065

Se uso ANOVA como prueba de hipotesis

Se realizaron análisis inferenciales con ANOVA para determinar asociación entre cada subtipo etiológico con volumen de calcio, por este método no fue posible encontrar ninguna asociación.