

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON
FACULTAD DE MEDICINA**



**“ASOCIACIÓN DE LA VASORREACTIVIDAD CEREBRAL CON LA
PRESENCIA DE LEUCOARAIOSIS EN LOS INFARTOS DE ETIOLOGÍA
LACUNAR”**

Por

DR. LUIS DANIEL ARREOLA SÁNCHEZ

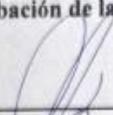
COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE

SUBESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA

DICIEMBRE, 2024

**"ASOCIACIÓN DE LA VASORREACTIVIDAD CEREBRAL CON LA
PRESENCIA DE LEUCOARAIOSIS EN LOS INFARTOS DE ETIOLOGÍA
LACUNAR"**

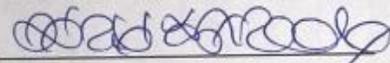
Aprobación de la tesis:



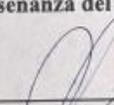
Dr. Med. Juan Fernando Góngora Rivera
Director de tesis



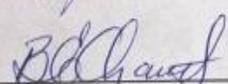
Dr. Adrián Infante Valenzuela
Co-director de tesis



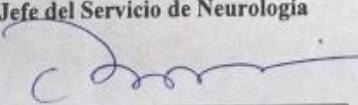
Dra. En C. Ingrid Eloisa Estrada Bellmann
Coordinador de Enseñanza del Servicio de Neurología



Dr. med. Juan Fernando Góngora Rivera
Coordinador de Investigación del Servicio de Neurología



Dra. Beatriz Eugenia Chávez Luévanos
Jefe del Servicio de Neurología



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

AGRADECIMIENTOS

Sin duda, esta es de las partes más difíciles de redactar, porque siempre me faltarán personas por nombrar. No sería absolutamente nadie sin todas las personas que me han apoyado y enseñado, tanto lo bueno como lo malo. ¡Gracias por tanto!

A mi familia. Mis padres, quienes me dieron la vida, me enseñaron a vivirla y me dieron el impulso de seguir adelante. Quienes me apoyaron en todas mis aventuras y alimentaron mi pasión por la medicina que, aunque nunca fue de forma directa, lo hicieron con su ejemplo. A mi hermana, que siempre me apoyó, incluso cuando estaba una situación igual o peor que yo. Gracias a los 4 por todo su apoyo y amor. A Lucy, mi segunda madre, que me apoyó en todo y siempre me tiene en su corazón.

A mi novia, Giovanna. Que ha estado en las buenas y las malas. Siempre apoyándome en todas mis locuras con todo su amor.

A mis amigos de la infancia. A pesar de los caminos diferentes, nos seguimos viendo y apoyando con cariño.

A mis maestros incluyendo los de la universidad y medicina interna. En especial a los maestros de neurología que me han apoyado tanto. Gracias por tantas enseñanzas, apoyo y paciencia.

A todo el equipo de neurología y otros servicios que me han enseñado y apoyado. Gracias por todo su apoyo y cariño.

A mis compañeros, amigos y hermanos de residencia. En especial a Daniela, Alberto, Claudia, Mariana, Javier, Verónica, Esteban y Nayeli. Sin ustedes, esto no se hubiera logrado. Gracias por su apoyo, cariño y enseñanzas.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESÚMEN	1
Capítulo II	
2. ANTECEDENTES	3
2.1 Enfermedad de pequeño vaso cerebral	3
2.2 ICA de etiología lacunar.	4
2.3 Leucoaraiosis.	5
2.4 Perfusión cerebral anormal.	5
2.5 Disfunción de la barrera hematoencefálica.	5
2.6 Vasorreactividad cerebral.	6
Capítulo III	
3. JUSTIFICACIÓN	7
Capítulo IV	
4. OBJETIVO E HIPÓTESIS.	8
4.1 Objetivos.	8
4.2 Hipótesis.	8

Capítulo V

5. MATERIAL Y MÉTODOS	9
5.1 Consideraciones éticas.	9
5.2 Diseño del estudio.	9
5.3 Definiciones.	10
5.4 Protocolo.	12
5.5 Tamaño de la muestra.	13
5.6 Análisis estadístico.	13

Capítulo VI

6. RESULTADOS.	15
---------------------	----

Capítulo VII

7. DISCUSIÓN	21
--------------------	----

Capítulo VIII

8. CONCLUSIÓN	23
---------------------	----

Capítulo IX

9. ANEXOS.	24
9.1 Aprobación por el Comité de Ética en Investigación.	24
9.2 Aprobación por el Comité de Investigación.	26

9.3 Formato de Consentimiento Informado.	28
9.4 Montreal Cognitive Assessment en Español.	35
9.5 Autorización de enmienda por el Comité de Ética e Investigación.	36
9.6 Autorización de enmienda por el Comité de Investigación.	37
9.7 Formato de Control de Cambios.	38
9.8 Registro de Doppler Transcraneal.	39

Capítulo X

10.BIBLIOGRAFÍA	40
---------------------------	----

Capítulo XI

11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO	43
--------------------------------------	----

INDICE DE TABLAS

Tabla	Página
1. Aspectos demográficos	17
2. Resultados de USG carotídeo y TA	18
3. Resultados de DTC y MoCA-E	19
4. Resultados de VRC	20

LISTA DE ABREVIATURAS

%: Por ciento

/: Dividido entre

-: Menos

<: Menor que

°: Grados

\bar{x} : Media

ACM: Arteria Cerebral Media

AngioTC: Angiotomografía

ASCOD: A: Atherosclerosis (ateroesclerosis); S: Small-vessel disease (Enfermedad de pequeño vaso); C: Cardiac pathology (Patología cardíaca); O: Other causes (Otras causas); D: Dissection (Disección).

BHE: Barrera Hematoencefálica

cm: Centímetros

cm/s: Centímetros por segundo

CO₂: Dióxido de carbono

DTC: Doppler Transcraneal

EKG: Electrocardiograma

EPVC: Enfermedad de pequeño vaso cerebral

ESUS: Embolic stroke of undetermined source (Ictus embólico de origen indeterminado)

EVC: Enfermedad Vascul ar Cerebral

FLAIR: Fluid Attenuated Inversion Recovery (Inversión Recuperación con atenuación de fluidos)

FSC: Flujo sanguíneo cerebral

ICA: Infarto Cerebral Agudo

IP: Índice de pulsatilidad

IR: Índice de resistencia

IRM: Imagen por Resonancia Magnética

LHSB: Lesiones hiperintensas de sustancia blanca

MHz: Mega Hertz

µm: Micras

mm: Milímetros

MoCA: Montreal Cognitive Assessment (Evaluación Cognitiva Montreal)

MoCA-E: Montreal Cognitive Assessment, versión Español.

mRS: Modified Rankin Scale (Escala de Rankin modificada)

n: Muestra

N2: Nitrógeno

NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale (Escala de ictus del Instituto Nacional de Salud)

O2: Oxígeno

RENAMEVASC: Registro Nacional Mexicano de Enfermedad Vascul ar Cerebral

SBP: Sustancia blanca profunda

SBPV: Sustancia blanca periventricular

T1: Tiempo 1

T2: Tiempo 2

TA: Tensión arterial

TC: Tomografía Computarizada

USG: Ultrasonido

VD: Velocidad diastólica

VFSC: Velocidad del flujo sanguíneo cerebral

VFSC_{basal}: Velocidad del flujo sanguíneo cerebral antes de inhalación de CO₂

VFSC_{CO2}: Velocidad del flujo sanguíneo cerebral después de inhalación de CO₂

VM: Velocidad media

VRC: Vasorreactividad cerebral

VS: Velocidad sistólica

x: Multiplicado por

CAPÍTULO I.

RESUMEN.

Introducción: La Enfermedad Vascular Cerebral (EVC) es un problema de salud pública en México y el mundo. El ictus isquémico representa el 51.9% del total de la EVC, de los cuales el 19.4% es dado por infartos lacunares, es decir, la etiología es la enfermedad de pequeño vaso cerebral (EPVC). (1) La EPVC es una enfermedad heterogénea que involucra la formación de microateromas, aterosclerosis, arterioesclerosis, arterioloesclerosis y lipohialinosis produciendo una alteración de flujo sanguíneo. (2,3) La disfunción endotelial está reconocida como uno de los pivotes más importantes del daño en la enfermedad cerebral de pequeño vaso y normalmente cumple 4 aspectos fisiológicos: la regulación del tono vascular, la regulación de la fibrinólisis y la coagulación, participación en la inflamación, y la formación, reparación y remodelado de los vasos sanguíneos cerebrales. (4)

Su diagnóstico es basado en los hallazgos por imagen por Resonancia Magnética (IRM) cerebral, incluyendo lesiones hiperintensas de sustancia blanca (LHSB), microsangrados, infartos lacunares y atrofia cerebral.(6)

La vasorreactividad cerebral (VRC) se define como la capacidad de arteriolas y capilares de la red sanguínea cerebral para dilatarse en respuesta a una demanda metabólica aumentada por las neuronas.(16,17) La VRC es esencial para una perfusión cerebral adecuada, y una VCR alterada se ha asociado con una mayor mortalidad por causas cardiovasculares y un mayor riesgo de sufrir ICA o ataque isquémico transitorio en pacientes con estenosis de la arteria carótida, y recientemente se ha observado una asociación inversamente proporcional con el volumen de lesiones de la sustancia blanca, una de ellas, la leucoaraiosis. (17)

Material y métodos: Estudio clínico transversal y analítico. Se incluyeron pacientes > 18 años, valorados en el servicio de neurología del Hospital Universitario con diagnóstico de ICA lacunar usando los parámetros de la escala ASCOD, sin evidencia de otra etiología diferente de la EPVC durante su hospitalización. Se citaron a los pacientes para realizar

un USG Doppler carotídeo para corroborar ausencia de aterosclerosis carotídeo >50% y se procedió a hacer la medición por DTC de las VFSC sobre las Arterias Cerebrales Medias (ACM) antes y posterior a 5 minutos de inhalación de mezcla de gases con oxígeno (O₂) al 20%, dióxido de carbono (CO₂) al 6% y nitrógeno (N₂) al 74%. Se tomó como valor de corte una VRC de 5% o más. Se excluyeron a los pacientes con ICA de otra etiología durante su valoración intrahospitalaria o con otra patología intracraneal diferente de la EPVC. Se dividieron a los pacientes en 2 grupos de acuerdo a su Fazekas en 0-3 y 4-6. El objetivo primario fue determinar si existe una asociación entre la VRC y la gravedad de leucoaraiosis en pacientes con ICA de etiología lacunar.

Resultados: Se incluyeron un total de 19 pacientes, 47.3% (n = 9) ingresaron al primer grupo Fazekas 0-3 y 52.7% (n = 10) ingresaron al segundo grupo Fazekas 4-6. Se analizaron los datos demográficos con prueba Chi-Cuadrada. Los resultados de VRC y MoCA-E fueron analizados con prueba U de Mann-Whitney y correlación de Spearman. No se encontró significancia estadística entre la VRC de los grupos de pacientes (p = 0.77). En el análisis de subgrupos de pacientes, se encontró una correlación negativa entre el puntaje Fazekas SBP y el puntaje de abstracción en la prueba de MoCA (Rho = -0.489, p = 0.034). Así como una correlación negativa entre el puntaje Fazekas total y el puntaje de lenguaje en la prueba de MoCA (Rho = -0.463, p = 0.046).

Conclusión: En este estudio, no logramos encontrar una asociación entre la VRC y la leucoaraiosis de los pacientes. Sin embargo, como objetivos secundarios, pudimos encontrar asociaciones con el tamizaje cognitivo a través del MoCA-E y la leucoaraiosis de los pacientes. Herramientas que son más accesibles que un equipo de DTC y un tanque de CO₂ en hospitales como los de nuestro país.

Teóricamente, la vasorreactividad y la leucoaraiosis comparten un sustrato fisiopatológico, por lo que antes que descartar su asociación se requiere continuar con este estudio para aumentar el tamaño de muestra y así aumentar el poder estadístico.

CAPÍTULO II

ANTECEDENTES.

2.1 Enfermedad de pequeño vaso cerebral.

La EVC es un problema de salud pública en México y en el mundo. Se estima una incidencia de 230 casos por cada 100,000 habitantes en México con una prevalencia de 8 casos por cada 1000 habitantes. De acuerdo al RENAMEVASC realizado en 25 centros de México de 2002 a 2004, el infarto cerebral representa el 51.9% del total de los EVC, tanto isquémicos como hemorrágicos, del cual el 19.4% es dado por infartos lacunares, es decir, la etiología es la enfermedad de pequeño vaso. (1)

Se ha descrito clásicamente que el daño al tejido cerebral secundario a la enfermedad de los vasos perforantes es causada principalmente por 2 sustratos fisiopatológicos: el engrosamiento de la media, por la deposición de material fibrinoide e hipertrofia del músculo liso de la media, y la obstrucción del origen de dichos vasos por placas ateromatosas dentro del pequeño vaso. (2)

Sin embargo, los esquemas modernos fisiopatológicos reconocen una superposición entre aterosclerosis, microateromas, arterioesclerosis, arterioloesclerosis y lipohialinosis. Dicho de otro modo, la enfermedad de pequeño vaso cerebral afecta a los vasos con un diámetro entre 40-900mm, dentro de la cual se engloban la arterioesclerosis y aterosclerosis que afecta a los vasos con un diámetro entre 200-800mm, la arterioloesclerosis que causa el engrosamiento de los vasos con un diámetro entre 40-150mm y la lipohialinosis que afecta a los vasos con un diámetro entre 40-300mm. (3)

La disfunción endotelial está reconocida como uno de los pivotes más importantes del daño en la EPVC y la causante de los sustratos histopatológicos descritos anteriormente. El endotelio cerebral cumple 4 aspectos fisiológicos de extrema importancia: la regulación del tono vascular a través del balance de la producción de factores vasodilatadores y vasoconstrictores; la regulación de la fibrinólisis y la coagulación a través de la secreción de factores pro y anticoagulantes; participación en la inflamación con el reclutamiento de diferentes tipos celulares; y la formación, reparación y remodelado de los vasos

sanguíneos cerebrales. A pesar de la descripción por separado, estos 4 mecanismos fisiológicos están estrechamente relacionados en sus vías y mecanismos.(4-5)

El espectro patológico que engloba la EPVC es dividida en 6 tipos, pero este protocolo se centrará solamente en el grupo 1, por ser parte del objeto de estudio de este protocolo de investigación. (6)

Grupo 1.- EPVC relacionado a arterioesclerosis, provocada por el daño microvascular por diabetes e hipertensión mal controladas y de larga evolución. La etiología de este grupo de EPVC consiste en una atrofia del musculo liso de la túnica media, agregación de material hialino, estenosis de la luz del vaso y su degeneración. Esto se manifiesta a nivel clínico como ICA de etiología lacunar, demencia de origen vascular y leucoaraiosis. A nivel radiológico se observan micro sangrados cerebrales, aumento del espacio perivascular a nivel de los núcleos de la base e hiperintensidades de sustancia blanca (entre ellas, la leucoaraiosis). (6)

El diagnóstico de EPVC es basado primordialmente en IRM, los cambios que pueden ser observados es atrofia cerebral, microsangrados cerebrales, LHSB (leucoaraiosis) e ICA de etiología lacunar.(6)

2.2 ICA de etiología lacunar.

Este tipo de infarto cerebral resulta de la oclusión de arterias perforantes pequeñas, y que por definición clásica, el diámetro de esta lesión observada en IRM no puede exceder los 15mm en el plano axial. Sin embargo, se encuentra evidencia de que podría mediar hasta 20 mm en el plano axial.(7) Este tipo de ICA comprende hasta el 20% de todos los infartos cerebrales.(8) Las manifestaciones clínicas se engloban en varios síndromes, el síndrome motor puro, síndrome sensitivo puro, síndrome sensoriomotor, síndrome de hemiparesia ataxia y disartria/mano torpe. La fisiopatología de esta enfermedad indica una disfunción endotelial que lleva a vasoconstricción, e inflamación de los vasos afectados. En este tipo de pacientes existe hasta un 23% de riesgo de padecer demencia vascular como secuela.(9)

2.3 Leucoaraiosis.

La fisiopatología de la leucoaraiosis no ha sido del todo bien dilucidada, pero se han aceptado 3 teorías importantes: perfusión cerebral anormal, disfunción de la barrera hematoencefálica y enfermedad de pequeño vaso de la microvasculatura cerebral. (10)

2.4 Perfusión cerebral anormal.

En un estudio hecho en pacientes que sufrieron un ICA menor o un ataque isquémico transitorio y en los cuales se les realizó de forma seriada IRM de cerebro reportó que aquellos sujetos que tuvieran un flujo sanguíneo cerebral (FSC) bajo, presentaban un mayor riesgo de desarrollar leucoaraiosis, hecho también observado en sustancia blanca de apariencia normal periventricular con FSC bajo. (11)

2.5 Disfunción de barrera hematoencefálica (BHE).

Se han reportado diversos estudios, alrededor de las lesiones hiperintensas de sustancia blanca (LHSB) se encuentra una permeabilidad anómala de la BHE, en donde se ha relacionado que la presencia de esta alteración en la permeabilidad se asocia a un peor pronóstico funcional y recurrencia de ICA de etiología lacunar. (12–14)

La leucoaraiosis representa las secuelas del daño a la microvasculatura cerebral en la enfermedad de pequeño vaso, su significancia clínica nace de las asociaciones descritas entre la gravedad de estas lesiones con el riesgo de sufrir un primer infarto cerebral agudo o sufrir una recurrencia, además de un mayor riesgo de hemorragia intracerebral, demencia de origen vascular y un aumento de mortalidad.(10) La leucoaraiosis pueden ser observada de mejor forma en imagen de resonancia magnética (IRM) en secuencia T2 y T2-FLAIR, como lesiones hiperintensas de sustancia blanca (LHSB) de topografía bilateral, predominantemente supratentoriales , periventriculares y subcorticales , que no restringen a la difusión ni captan contraste de gadolinio en IRM.(10)

La gravedad de la leucoaraiosis puede ser medida de forma cuantitativa y cualitativa. De forma cualitativa, se ha usado ampliamente la escala Fazekas, que consiste en la

asignación de un puntaje de 0 a 6, de acuerdo a las características de lesiones en la sustancia blanca periventricular (SBPV), que asigna puntajes de 0-3, y sustancia blanca profunda (SBP), que asigna los puntajes restantes de 0-3. Esta escala tiene la peculiaridad que solo puede ser usada en la secuencia T2-FLAIR de IRM y se ha comprobado su relación directamente proporcional con el volumen de lesiones hiperintensas en sustancia blanca.(15)

En la literatura previa se ha observado una relación inversamente proporcional entre la escala Fazekas con el deterioro cognitivo en los dominios de función ejecutiva, memoria de trabajo, procesamiento espacial, memoria episódica, velocidad de procesamiento y un menor puntaje en MoCA en sujetos mayores de edad sin enfermedad neurológica, esto pudiendo ser debido un mayor deterioro de tractos de sustancia blanca observado en IRM con una fracción anisotrópica (FA) menor con mayor daño en la corona radiada y en fascículo fronto-occipital superior.(15)

2.6 Vasorreactividad cerebral.

La vasorreactividad cerebral (VRC) se define como la capacidad de arteriolas y capilares de la red sanguínea cerebral para dilatarse en respuesta a una demanda metabólica aumentada por las neuronas.(16,17) La VRC es esencial para una perfusión cerebral adecuada, y una VCR alterada se ha asociado con una mayor mortalidad por causas cardiovasculares y un mayor riesgo de sufrir ICA o ataque isquémico transitorio en pacientes con estenosis de la arteria carótida , y recientemente se ha observado una asociación inversamente proporcional con el volumen de lesiones de la sustancia blanca, una de ellas, la leucoaraiosis. (17)

La VCR es calculada en ultrasonido transcraneal, una herramienta accesible y básica en la evaluación de sujetos con patologías neurológicas vasculares. La VCR es definida usando la velocidad del flujo sanguíneo cerebral (VFSC) de la arteria cerebral media con la siguiente antes y después de la inhalación de dióxido de carbono (CO₂). (18)

CAPÍTULO III

JUSTIFICACIÓN.

La EPVC es el resultado del daño endotelial, el cual es manifestado por la leucoaraiosis y los infartos lacunares. Dentro de la fisiopatología de la EPVC, se encuentra la alteración del tono vascular, el balance coagulación-anticoagulación, el balance vasoconstricción-vasodilatación y la inflamación. Todos estos mecanismos, finalmente desembocan en la alteración de la barrera hematoencefálica y la isquemia.

Al ser una herramienta de bajo costo y accesible, la medición de la vasorreactividad cerebral permite una evaluación de uno de los factores que inciden en el desarrollo de la EPVC por lo que, teóricamente, permitiría una evaluación pronóstica de los pacientes que presentan EPVC y una correlación con la carga de leucoaraiosis en la IRM.

CAPÍTULO IV

OBJETIVOS E HIPÓTESIS.

4.1 Objetivos.

Objetivo primario.

- Determinar si existe una asociación entre la VRC y la gravedad de leucoaraiosis en pacientes con infarto cerebral de etiología lacunar.

Objetivos secundarios.

- Determinar si existe una asociación entre la VRC con el puntaje del MoCA-E de los sujetos de investigación.
- Determinar si existe una asociación entre la leucoaraiosis con el puntaje del MoCA-E de los sujetos de investigación.
- Determinar si existe una asociación entre el volumen del infarto lacunar observado en IRM con la severidad de leucoaraiosis.

4.2 Hipótesis.

Hipótesis alterna.

Existe una asociación entre la disminución de la VRC con la gravedad de leucoaraiosis en pacientes con infarto cerebral de etiología lacunar.

Hipótesis nula.

No existe una asociación entre la VRC con la gravedad de leucoaraiosis en pacientes con infarto cerebral de etiología lacunar

CAPÍTULO V

MATERIAL Y MÉTODOS.

5.1 Consideraciones éticas.

Este protocolo cuenta con autorización por el Comité de Ética en Investigación y el Comité de Investigación de la Facultad de Medicina y el Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León con el número de registro NR24-00001.

Se obtuvo consentimiento informado a todos los pacientes que desearon participar y cumplieron con los criterios de inclusión. Todos los participantes estuvieron bajo confidencialidad, los documentos donde se muestren los datos del paciente fueron etiquetados con número de registro interno y fueron guardadas en carpetas para uso exclusivo de este protocolo y con acceso a ellas únicamente los participantes del estudio.

5.2 Diseño del estudio.

Estudio transversal analítico.

Población.

La población de estudio fueron pacientes con antecedente EVC isquémica previamente estudiados en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Monterrey, en quienes se concluyó una etiología de EPVC sin otra etiología de EVC.

Criterios de inclusión:

- Mayor de 18 años.
- Valorado en el servicio de neurología del hospital universitario con diagnóstico de ICA de etiología lacunar usando los parámetros diagnósticos de la escala ASCOD.
- Leucoaraiosis en cualquier grado en la IRM en secuencia T2-FLAIR.

- Abordaje etiológico completo al egreso hospitalario: TC de cráneo (simple y/o contrastada), IRM de encéfalo (simple y/o contrastada con por lo menos secuencia T2-FLAIR), Ultrasonido Doppler Carotídeo y/o angioTC de vasos supraórticos, EKG y/o Holter de al menos 24 horas, Ecocardiograma transtorácico y/o transesofágico y consentimiento informado de forma verbal para la realización del Montreal Cognitive Assessment en Español (MoCA-E).

Criterios de exclusión:

- ICA de cualquier otra etiología (aterotrombótico, cardioembólico, ESUS y/o disección arterial).
- Otra patología intracraneal, excepto EPVC.

Criterio de eliminación:

- Que no otorgue consentimiento verbal para la realización del Montreal Cognitive Assessment en Español (MoCA-E).

5.3 Definiciones.

Infarto cerebral agudo (ICA): Déficit neurológico focal de origen central sin importar su duración, con hallazgos compatibles en TC de cráneo y/o IRM de encéfalo de infarto cerebral. (1)

ICA de etiología lacunar: Déficit neurológico focal de origen central sin importar su duración, con hallazgos compatibles en TC de cráneo y/o IRM de encéfalo de infarto cerebral y que además presente por lo menos una lesión lacunar ≤ 1.5 cm observada en TC de cráneo y/o IRM de encéfalo en secuencia DWI, localizado en territorio vascular de arterias perforantes y que sea compatible con las manifestaciones clínicas del ICA y por lo menos 1 de los siguientes criterios ASCOD:

- Por lo menos un infarto lacunar previo en algún otro territorio.
- Leucoaraiosis Fazekas III o micro sangrados o dilatación severa de espacios perivasculares.

- Ataques isquémicos transitorios repetidos y recientes (<1 mes de evolución) atribuibles al mismo territorio vascular afectado en el ICA actual. (20)

Vasorreactividad cerebral (VRC): Resultado en valores porcentuales de la siguiente fórmula, solamente obtenida tras la realización de un ultrasonido Doppler transcraneal con inhalación de CO₂: (18)

$$(VFSC_{CO_2} - VFSC_{basal} / VFSC_{basal}) \times 100$$

Leucoaraiosis: Las lesiones observadas en la sustancia blanca periventricular y profunda observada como lesiones hiperintensas en secuencias T2-FLAIR y como hipointensas en secuencia T1 de IRM de encéfalo. Su gravedad es medida de forma cualitativa usando la escala Fazekas. (10, 20)

Escala Fazekas: Escala que valora de forma cualitativa la gravedad de la leucoaraiosis, variable numérica con rango de puntaje de 0 a 6, que resulta de la suma de los siguientes apartados: (15)

Sustancia blanca periventricular (SBPV):

0: Ausente.

1: Capuchones.

2: Halo liso.

3: Señal irregular que se extiende a la sustancia blanca profunda.

Sustancia blanca profunda (SBP):

0: Ausente

1: Focos puntiformes

2: Confluencia de lesiones

3: Grandes áreas de confluencia.

5.4 Protocolo.

Posterior a seleccionar a los pacientes candidatos a formar parte del protocolo de acuerdo con los criterios de inclusión, se citó a los pacientes interesados en participar al servicio de Neurología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” para explicarles de forma más detallada los procedimientos que se realizarían, las ventajas y riesgos de cada uno de los procedimientos y sobre la confidencialidad de sus datos personales cuyo acceso sólo estaría disponible para los miembros del equipo de investigación.

En caso de que el paciente aceptara, se firmó el consentimiento informado (ver anexos) para realizar la prueba de VRC. Si el paciente aceptara, pero no pudiera otorgar el consentimiento por escrito, la firma del consentimiento fue delegada a un representante legal que podía ser un familiar o individuo designado por el paciente.

Una vez firmado el consentimiento informado y haber obtenido el consentimiento verbal para realizar la prueba de MoCA-E. Se procedió a realizar la primera valoración, realizada en el Laboratorio Neurovascular del servicio de Neurología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” en donde se realizó la toma de tensión arterial (TA) al inicio y al final de las pruebas, un USG Doppler carotídeo bilateral y DTC, ambos con el paciente recostado en una camilla con posición semifowler a 30°.

El USG Doppler carotídeo se realizó con un equipo “SonoSite MicroMAXX” con un transductor de 4MHz. Se tomaron medidas de velocidad sistólica (VS) de las arterias carótidas comunes y carótidas internas de forma bilateral en el plano longitudinal. En caso de haber placas ateromatosas en cualquiera de estas arterias, se tomaron las medidas en plano axial a determinar el porcentaje de estenosis. Se excluyeron a todos los pacientes que se detectara una estenosis mayor al 50%.

Posteriormente, se procedió a realizar el DTC en la misma posición de los pacientes con un equipo “Compumedics DWL Doppler Sonography” con un transductor de 2MHz sobre la mejor ventana temporal, en donde se tomaron las medidas correspondientes a velocidad sistólica (VS), velocidad media (VM), velocidad diastólica (VD), índice de pulsatilidad (IP) e índice de resistencia (IR) de ambas arterias cerebrales medias (ACM).

El DTC y las medidas mencionadas se realizaron en dos momentos, el primero posterior a la toma de TA y USG Doppler carotídeo bilateral, y el segundo posterior a la inhalación de una mezcla de gases de CO₂ al 6%, O₂ al 21% y N₂ al 73% por 5 minutos.

Se realizó el cálculo de la VRC de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$(VFSC_{CO_2} - VFSC_{basal} / VFSC_{basal}) \times 100$$

Al terminar los estudios comentados, se solicitó a los pacientes que reportaran cualquier efecto adverso posterior a la inhalación de mezcla de gases. Ninguno de los sujetos de investigación reportó alguno.

Finalmente, los pacientes fueron a una segunda valoración, esta vez, en la consulta #7 de Neurología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” en donde se valoró a los sujetos de investigación por el personal de neuropsicología del servicio de Neurología, se corroboró el consentimiento verbal de cada uno de los sujetos de investigación y se aplicó la prueba de MoCA-E.

5.5 Tamaño de la muestra.

Se calculó la muestra a partir de la fórmula de diferencia entre dos proporciones. Tomando en cuenta un nivel de confianza del 95% y un poder estadístico del 80%. La P1 del 77% y la P2 del 55%, de acuerdo a estudios previos entre las diferencias de vasorreactividad cerebral en el infarto lacunar. De acuerdo a estos datos, se calculó una N de 72 pacientes.
(19)

5.6 Análisis estadístico.

Se analizaron las variables demográficas de los pacientes, así como los resultados de las mediciones realizadas a cada paciente (velocidades y porcentajes de estenosis carotídeas comunes e internas en el USG Doppler carotideo; velocidades sistólicas, medias y diastólicas, índices de pulsatilidad y resistencia en ACM basales y posterior a 5 minutos

de inhalación de CO₂, y VRC en el DTC; TA sistólicas basales y posterior a 5 minutos de inhalación de CO₂; y los puntajes de MoCA-E).

Se realizó el análisis estadístico descriptivo con frecuencias y porcentajes para las variables categóricas, y medidas de tendencia central consistente en medias, medianas y desviación estándar para las variables numéricas.

Se evaluó la normalidad de las variables con la prueba de Shapiro-Wilk.

Para el análisis de estadística inferencial se realizaron pruebas de Chi-Cuadrada para las variables categóricas. Para las variables numéricas, de acuerdo a los resultados de la prueba de Shapiro-Wilk, se realizaron pruebas U de Mann-Whitney y correlaciones de Spearman.

Se consideró un resultado estadísticamente significativo con un valor de $p \leq 0.05$. El análisis estadístico fue realizado mediante el programa SPSS v21.

CAPÍTULO VI

RESULTADOS.

Se reclutaron 21 pacientes. De los cuales 2 se excluyeron del estudio; uno de ellos por estenosis de 54% de la arteria carótida derecha, el segundo se excluyó al negarse a firmar el consentimiento informado para la prueba de VRC.

En total, se incluyeron 19 pacientes, de los cuales 12 (63.2%) fueron hombres y 7 (36.8%) fueron mujeres. La edad media fue de 56.7 años con un rango entre 40 – 80 años. Dentro de los antecedentes, 14 de los pacientes (73.7%) tenían hipertensión arterial, 10 de los pacientes (52.6%) tenían diabetes, 1 de los pacientes (5.3%) tenía dislipidemia, 4 de los pacientes (21.1%) tenían EVC previo, 6 de los pacientes (31.6%) tenían antecedentes de tabaquismo y 3 (15.8%) continuaban con tabaquismo activo. Ninguno de los pacientes tenía antecedente de malignidad.

Dentro uso de fármacos previo al EVC lacunar, se documentó que 2 de los pacientes (10.5%) se encontraba bajo terapia con antiagregantes, 1 de los pacientes (5.3%) se encontraba bajo terapia con estatinas, 13 de los pacientes (68.4%) se encontraba bajo terapia antihipertensiva, 9 de los pacientes (47.4%) se encontraba bajo terapia antihiper glucemiante y ninguno de los pacientes se encontraba bajo terapia anticoagulante.

En cuanto a la clínica de los pacientes, la media del puntaje NIHSS al ingreso fue de 4.5 puntos (0-10) y al egreso de 3.6 puntos (0-10). El mRS de ingreso y egreso fue el mismo, con una media de 1.5 puntos (0-4). El lado de infarto se encontró en el lado derecho en 4 de los pacientes (23.5%) e izquierdo en 13 de los pacientes (76.5%).

De acuerdo a los estudios de imagen, la puntuación Fazekas total se encontró con una media de 3.4 puntos (1 – 5). Lo subgrupos de puntuación Fazekas, se encontraron de la siguiente manera: Para la puntuación Fazekas de SBPV, se encontró una media de 2 puntos (1 – 3) y la puntuación Fazekas de SBP, tuvo una media de 1.3 puntos (0 – 3). El volumen del infarto lacunar de los pacientes tuvo una media de 1.63 cm² con un rango entre 0 cm² – 11.7 cm².

En cuanto a las intervenciones realizadas a los pacientes, de acuerdo al USG Doppler carotídeo, el porcentaje de estenosis carotídea derecha tuvo un promedio de 22.5% (0% – 47%) con una velocidad sistólica promedio de 58.7cm/s (35 cm/s – 108 cm/s). El promedio de estenosis carotídea izquierda fue de 26.8% (0% – 47%), con una velocidad sistólica promedio de 58.7 cm/s (31 cm/s – 117 cm/s).

En el DTC, los pacientes fueron insonados a una profundidad media de 55.2 mm (50 mm – 60mm). Previo a la inhalación de CO₂, se obtuvieron los siguientes valores: VS_{basal} promedio de 92.3cm/s (51.5 cm/s – 144 cm/s), VM_{basal} promedio de 58.6cm/s (26 cm/s – 96 cm/s), VD_{basal} promedio de 41.7 cm/s (18 cm/s – 69.1 cm/s), IP_{basal} promedio de 0.97 (0.7 – 1.5) y un IR_{basal} promedio de 0.59 (0.5 – 0.8). Posterior a la inhalación de CO₂ por 5 minutos, se realizó el DTC a la misma profundidad, obteniendo los siguientes valores: VS_{5minCO₂} promedio de 95.4 cm/s (61 cm/s - 145 cm/s), VM_{5minCO₂} promedio de 60.5 cm/s (34 cm/s – 100.5 cm/s), VD_{5minCO₂} promedio de 41.9 cm/s (20 cm/s - 79 cm/s), IP_{5minCO₂} promedio de 0.96 (0.7 – 1.4) y un IR_{5minCO₂} promedio de 0.58 (0.5 – 0.7).

La puntuación del MoCA-E de los pacientes tuvo una media de 19.6 puntos (9 – 26).

Para el análisis estadístico por grupos (Fazekas 0 – 3 y Fazekas 4 – 6). Primero se realizó un análisis con Shapiro-Wilk, con resultados compatibles con ausencia de normalidad de las variables, por lo que se realizaron análisis con Chi-cuadrada para las variables categóricas y U de Mann-Whitney para las variables numéricas.

De acuerdo al análisis estadístico, se encontraron diferencias estadísticamente significativas para las variables de antecedente de DM ($p = 0.003$) y uso de antihiper glucemiantes ($p = 0.01$).

Las características demográficas de los sujetos de estudio por grupo se resumen en la tabla 1.

Tabla 1. Aspectos demográficos de los pacientes.

	Fazekas 0-3	Fazekas 4-6	p
	(n = 9)	(n = 10)	
Edad	55 (40-63)	59 (45-80)	
Sexo			0.51 ^a
Hombres (n, %)	5 (41.7%)	7 (58.3%)	
Mujeres (n, %)	4 (57.1%)	3 (42.9%)	
Antecedentes			
Hipertensión (n, %)	7 (77.8%)	7 (70%)	0.70 ^a
Diabetes (n, %)	8 (88.9%)	2 (20%)	0.003 ^a
Dislipidemia (n, %)	1 (11.1%)	0 (0%)	0.27 ^a
EVC previo (n, %)	1 (11.1%)	3 (30%)	0.31 ^a
Malignidad (n, %)	0 (0%)	0 (0%)	
Antecedente de tabaquismo (n, %)	2 (22.2%)	4 (40%)	0.40 ^a
Tabaquismo activo (n, %)	2 (22.2%)	10 (10%)	0.46 ^a
Uso de medicamentos previos			
Antiagregantes (n, %)	0 (0%)	2 (20%)	0.15 ^a
Anticoagulantes (n, %)	0 (0%)	0 (0%)	
Estatinas (n, %)	0 (0%)	1 (10%)	0.33 ^a
Antihipertensivos (n, %)	7 (77.8%)	6 (60%)	0.40 ^a
Antihiperlipemiantes (n, %)	7 (77.8%)	2 (20%)	0.01 ^a
NIHSS			
Ingreso (\bar{x} , rango)	5 (0-10)	4 (0-6)	0.15 ^b
Egreso (\bar{x} , rango)	4 (0-10)	3 (0-10)	0.59 ^b
mRS			
Previo (\bar{x} , rango)	2 (0-4)	1 (0-2)	0.44 ^b
Egreso (\bar{x} , rango)	2 (0-4)	2 (0-4)	0.92 ^b
Infarto			
Volumen, cm ² (\bar{x} , rango)	1.96 (0-11.7)	1.34 (0-3.42)	0.62 ^b
Derecho (n, %)	3 (37.5%)	1 (11.1%)	0.20 ^b
Izquierdo (n, %)	5 (62.5%)	8 (88.9%)	0.20 ^b

Se utilizaron frecuencias y porcentajes para variables categóricas n (%). Para las variables no paramétricas se utilizaron medias (\bar{x}) y rangos. El análisis inferencial de las variables categóricas fue con Chi-cuadrada^a. El análisis inferencial de las variables no paramétricas fue realizado con U de Mann-Whitney^b.

Para las intervenciones, inicialmente se calcularon las medias, rangos y porcentajes por grupo de pacientes. Se obtuvieron los análisis estadísticos inferenciales con prueba U de Mann-Whitney. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas de la TA antes y posterior a la inhalación de CO₂, así como las velocidades y porcentajes de estenosis carotídeos entre ambos grupos de pacientes. Al analizar los resultados del DTC, VRC y puntuación MoCA-E, se obtuvo un resultado estadísticamente significativo entre ambos grupos en la escolaridad del MoCA-E con un menor puntaje para el grupo de pacientes con Fazekas 0 – 3 ($p = 0.03$). Los resultados se resumen en la tabla 2 y 3.

Al realizar la comparación entre grupo de pacientes Fazekas contra el resultado de VRC ($< 5\%$ y $\geq 5\%$) no se obtuvo significancia estadística ($p = 0.77$). Los resultados se expresan en la tabla 4.

Tabla 2. Resultados de TA y USG Doppler carotídeo.

	Fazekas 0-3 n = 9	Fazekas 4-6 n = 10	p^a
TA			
TA sistólica basal, mmHg (\bar{x} , rango)	129 (100 – 165)	137 (105 – 160)	0.62
TA diastólica basal, mmHg (\bar{x} , rango)	71 (58 – 95)	76 (60 – 100)	0.44
TA sistólica, 5 min CO ₂ , mmHg (\bar{x} , rango)	129 (90 – 150)	132 (100 – 152)	0.83
TA diastólica, 5 min CO ₂ , mmHg (\bar{x} , rango)	72 (60 – 100)	74 (60 – 92)	0.40
USG carotídeo			
VS ACI derecha, cm/s (\bar{x} , rango)	59.3 (36 – 108)	58.3 (35 – 87)	0.93
VS ACI izquierda, cm/s (\bar{x} , rango)	55.2 (32 – 95)	62.1 (31 – 117)	0.90
Estenosis ACI derecha (\bar{x} , rango)	24% (0-47%)	22% (0-43%)	0.56
Estenosis ACI izquierda (\bar{x} , rango)	25% (0-47%)	29% (0-46%)	0.74

Se utilizaron medias y rangos para todas las variables. El análisis estadístico fue realizado con prueba U de Mann-Whitney^a

Tabla 3. Resultados de DTC y MoCA-E de los pacientes por grupos.

	Fazekas 0-3 n = 9	Fazekas 4-6 n = 10	<i>p</i> ^a
DTC			
VS ACM basal (\bar{x} , DE)	87 ± 24.6	97 ± 26.6	0.34
VM ACM basal (\bar{x} , DE)	55.4 ± 19.5	61.6 ± 16.8	0.43
VD ACM basal (\bar{x} , DE)	39.8 ± 15.3	43.4 ± 12.4	0.46
IP ACM basal (\bar{x} , DE)	0.99 ± 0.22	0.96 ± 0.22	0.77
IR ACM basal (\bar{x} , DE)	0.6 ± 0.07	0.59 ± 0.09	0.96
VS ACM, 5 min CO2 (\bar{x} , DE)	93.8 ± 25.6	96.9 ± 23.5	0.87
VM ACM, 5 min CO2 (\bar{x} , DE)	59.2 ± 19.3	61.6 ± 13.2	0.59
VD ACM, 5 min CO2 (\bar{x} , DE)	40.6 ± 17.2	43.1 ± 10.7	0.54
IP ACM, 5 min CO2 (\bar{x} , DE)	1.00 ± 0.2	0.93 ± 0.19	0.74
IR ACM, 5 min CO2 (\bar{x} , DE)	0.59 ± 0.07	0.58 ± 0.06	0.93
VRC ACMD (\bar{x} , DE)	9.2% + 16.8	1.0% + 18.4	0.32
VRC ACMI (\bar{x} , DE)	8% + 18	5.4% + 13.3	0.46
VRC promedio (\bar{x} , DE)	8.6 + 13.9	3.2 + 13.5	0.25
MoCA-E			
Ejecución (\bar{x} , DE)	2.8 ± 1.4	2.1 ± 1.5	0.17
Identificación (\bar{x} , DE)	2.8 ± 0.3	2.9 ± 0.3	0.93
Memoria (\bar{x} , DE)	2.1 ± 1.3	1.4 ± 1.6	0.37
Atención (\bar{x} , DE)	4.3 ± 2.1	3.2 ± 2.1	0.17
Lenguaje (\bar{x} , DE)	1.7 ± 1.2	1.2 ± 0.9	0.23
Abstracción (\bar{x} , DE)	1.3 ± 0.8	0.6 ± 0.8	0.08
Orientación (\bar{x} , DE)	5.6 ± 0.7	5.8 ± 0.4	0.81
Escolaridad (\bar{x} , DE)	0.4 ± 0.5	0.9 ± 0.3	0.03
Total (\bar{x} , DE)	21.4 ± 5	18.1 ± 5.5	0.18

Se utilizaron medias y desviaciones estándar para las variables obtenidas por DTC, incluyendo la VRC y puntaje MoCA-E. El análisis estadístico fue realizado con prueba U de Mann-Whitney^a

Tabla 4. Resultados de corte de VRC en los grupos Fazekas.

	Fazekas 0-3	Fazekas 4-6	p^a
	n = 9	n = 10	
VRC			
VRC < 5% (n, %)	6 (66.7%)	6 (60%)	0.77
VRC \geq 5% (n, %)	3 (33.3%)	4 (40%)	

Se utilizaron frecuencias y porcentajes para variables categóricas n (%). El análisis estadístico fue realizado con prueba U de Mann-Whitney^a

Posterior a la obtención de los resultados por U de Mann-Whitney, se procedió a realizar una correlación lineal de Spearman de las variables de importancia, incluyendo los resultados de DTC, incluyendo la VRC; así como los resultados del MoCA-E con sus diferentes dominios evaluados.

No se encontró correlación entre la VRC, las puntuaciones Fazekas, puntuaciones MoCA ni volumen de infartos de los pacientes. Sin embargo, se encontró una correlación negativa moderada entre el puntaje Fazekas SBP y el puntaje en el dominio de abstracción del MoCA-E ($Rho = -0.489$, $p = 0.034$). También se encontró una correlación negativa moderada entre el puntaje Fazekas total y el puntaje en el dominio de lenguaje del MoCA-E ($Rho = -0.463$, $p = 0.046$).

CAPÍTULO VII

DISCUSIÓN

La leucoaraiosis en los pacientes sin otra enfermedad neurológica, se debe principalmente a 3 factores: La perfusión cerebral anormal, la disfunción de la barrera hematoencefálica y la EPVC. (10) La perfusión cerebral puede ser medida a través de la VRC con un DTC, además de ser un marcador de reserva vascular, la alteración de la VRC está relacionada con las lesiones de sustancia blanca. (17, 21)

En nuestra población, no logramos encontrar significancia estadística entre la VRC y la carga lesional de la sustancia blanca. Contrario con los hallazgos de Deplanque et al, 2013 en donde se encontró una mayor carga lesional respecto a los pacientes con VRC disminuida. (18)

Las posibles explicaciones por las cuales nuestros resultados van en contra de la bibliografía son, en primer lugar: La n baja que se logró juntar en el estudio y que indirectamente también provocó una diferencia significativa de los pacientes diabéticos entre ambos grupos. Esta bien documentado que la DM es un factor que disminuye la VRC en los pacientes, principalmente en los pacientes con EPVC previa. (17, 19) El hecho de tener un número estadísticamente significativo mayor en el grupo de menor leucoaraiosis podría disminuir la VRC de los pacientes en el grupo Fazekas 0 – 3 que, a su vez, disminuiría la brecha entre la VRC de ambos grupos.

En cuanto a los objetivos secundarios, la alteración de la VRC esta relacionada con el desarrollo de demencia. (17) En nuestra población, se encontró una tendencia de menor puntaje en el dominio de abstracción de la prueba MoCA-E en los pacientes del grupo Fazekas 4 – 6 ($p = 0.08$), contrario con la bibliografía en donde la carga lesional de sustancia blanca se relaciona con alteración en los dominios de memoria de trabajo y ejecución. (15) Este hallazgo parece ser apoyado por la correlación negativa moderada encontrada entre los puntajes de Fazekas SBP y el puntaje de abstracción en el MoCA de los pacientes.

También se encontró una correlación moderada negativa entre la puntuación Fazekas total con el puntaje del dominio de lenguaje en el MoCA-E. Sin embargo, hay que ser

cuidadosos con los resultados, nuevamente debido a la baja n del estudio y también por la diferencia significativa encontrada en la escolaridad, siendo menor el grado escolar de los pacientes en el grupo Fazekas 4 – 6, lo que podría potenciar los déficits cognitivos de los pacientes con mayor carga lesional.

La mayor debilidad de este estudio es la n que se logró juntar. Es necesario aumentar la muestra para poder mejorar el poder estadístico y lograr homogeneizar las variables de los grupos de pacientes.

CAPÍTULO VIII

CONCLUSIONES

En este estudio, no podemos asegurar que existe una asociación entre la VRC y la leucoaraiosis de los pacientes.

Sin embargo, como objetivos secundarios, pudimos encontrar asociaciones con el tamizaje cognitivo a través del MoCA y la leucoaraiosis de los pacientes. Herramientas que son más accesibles que un equipo de DTC y un tanque de CO₂ en hospitales como los de nuestro país.

Teóricamente, la VRC y la leucoaraiosis comparten un sustrato fisiopatológico, por lo que antes que descartar su asociación se requiere continuar con este estudio para aumentar el tamaño de muestra y así aumentar el poder estadístico.

CAPÍTULO IX

ANEXOS

9.1 Aprobación por el Comité de Ética en Investigación



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

DR. med. JUAN FERNANDO GÓNGORA RIVERA
Investigador Principal
Servicio de Neurología
Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"
Presente.-

Estimado Dr. med. Góngora:

En respuesta a su solicitud con número de ingreso **PI23-00368** con fecha del **30 de octubre de 2023** recibida en las oficinas de la Secretaría de Investigación Clínica de la Subdirección de Investigación, se extiende la siguiente notificación con fundamento en el artículo 41 BIS de la Ley General de Salud; los artículos 14 inciso VII, 99 inciso I, 102, 109 y 112 del Decreto que modifica el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud publicado el día 2 de abril del 2014; además de lo establecido en los puntos 4.4, 6.2, 6.3.2.8, 8 y 9 de la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos; así como por el Reglamento Interno de Investigación de nuestra Institución.

Se le informa que el Comité a mi cargo ha determinado que su proyecto de investigación clínica abajo mencionado cumple con los aspectos éticos necesarios para garantizar el bienestar y los derechos de los sujetos de investigación que la sociedad mexicana demanda, por lo cual ha sido **APROBADO**.

Titulado: **"Asociación de la vasorreactividad cerebral con la presencia de leucoaraiosis en los infartos de etiología lacunar"**.

Los documentos aprobados en esta solicitud se enlistan a continuación:

NOMBRE DEL DOCUMENTO	VERSIÓN	FECHA
Protocolo en extenso "Asociación de la vasorreactividad cerebral con la presencia de leucoaraiosis en los infartos de etiología lacunar."	2.0	Noviembre 2023
Formato de Consentimiento Informado	2.0	Noviembre 2023
Evaluación Cognitiva Montreal	8.1	Noviembre 2023

Por lo tanto, usted ha sido **autorizado** como Investigador Responsable para realizar dicho estudio en el **Servicio de Neurología** del Hospital Universitario como Investigador Responsable. Su proyecto aprobado ha sido registrado con la clave **NR24-00001**. La vigencia de aprobación de este proyecto es al día **07 de febrero de 2025**.

Participando además el Dr. Luis Daniel Arreola Sánchez como **tesista**, el Dr. Adrián Infante Valenzuela y la estudiante Sharis Vanessa del Carmen Porras como co-investigadores.

Toda vez que el protocolo original, así como la carta de consentimiento informado o cualquier documento involucrado en el proyecto sufran modificaciones, éstas deberán someterse para su re-aprobación.

Comité de Ética en Investigación
Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzallitos s/n, Col. Mitras Centro, C.P. 64460, Monterrey, N.L. México
Teléfonos: 81 8329 4050, Ext. 2870 a 2874. Correo Electrónico: investigacionclinica@meduanl.com



September 15, 2022



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

Toda revisión y seguimiento serán sujetos a los lineamientos de las Buenas Prácticas Clínicas en Investigación, la Ley General de Salud, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, la NOM-012-SSA3-2012, el Reglamento Interno de Investigación de nuestra Institución, así como las demás regulaciones aplicables.

El seguimiento continuo al estudio aprobado será el siguiente:

1. Al menos una vez al año, en base a su naturaleza de investigación.
2. Cuando cualquier enmienda pudiera o claramente afecte el bienestar y los derechos de los sujetos de investigación y/o en la conducción del estudio.
3. Cuando cualquier evento o nueva información pueda afectar la proporción de beneficio/riesgo del estudio.
4. Así mismo llevaremos a cabo auditorías por parte de la Coordinación de Control de Calidad en Investigación aleatoriamente o cuando el Comité lo solicite.
5. Será nuestra obligación realizar visitas de seguimiento a su sitio de investigación para que todo lo anterior se encuentre debidamente consignado. En caso de no apearse, este Comité tiene la autoridad de suspender temporal o definitivamente la investigación en curso, todo esto con la finalidad de resguardar el bienestar y la seguridad de los sujetos en investigación durante la conducción del proyecto de investigación.

Atentamente,
"Alere Flammam Veritatis"
Monterrey, Nuevo León, a 07 de febrero de 2024

DR. med. OSCAR DE LA GARZA CASTRO
Presidente del Comité de Ética en Investigación
No. registro CEI: CONBIOETICA-19-CEI001-20160404

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

Comité de Ética en Investigación

Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s n, Col. Mitras Centro, C.P. 64460, Monterrey, N.L. México
Teléfonos: 81 8329 4050, Ext. 2870 a 2874. Correo Electrónico: investigacionclinica@meduanl.com



9.2 Aprobación por el Comité de Investigación



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

DR. med. JUAN FERNANDO GÓNGORA RIVERA
Investigador Principal
Servicio de Neurología
Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"
Presente.-

Estimado Dr. med. Góngora:

En respuesta a su solicitud con número de ingreso **PI23-00368** con fecha del **30 de octubre de 2023** recibida en las oficinas de la Secretaría de Investigación Clínica de la Subdirección de Investigación, se extiende la siguiente notificación con fundamento en el artículo 41 BIS de la Ley General de Salud; los artículos 14 inciso VII, 99 inciso III, 102, 111 y 112 del Decreto que modifica el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud publicado el día 2 de abril del 2014; además de lo establecido en los puntos 4.4, 6.2, 6.3.2.8, 8 y 9 de la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos; así como por el Reglamento Interno de Investigación de nuestra Institución.

Se le informa que el Comité a mi cargo ha determinado que su proyecto de investigación clínica abajo mencionado cumple con los la calidad técnica y el mérito científico para garantizar la correcta conducción que la sociedad mexicana demanda, por lo cual ha sido **APROBADO**.

Titulado: "Asociación de la vasorreactividad cerebral con la presencia de leucoaraiosis en los infartos de etiología lacunar".

Los documentos aprobados en esta solicitud se enlistan a continuación:

NOMBRE DEL DOCUMENTO	VERSIÓN	FECHA
Protocolo en extenso "Asociación de la vasorreactividad cerebral con la presencia de leucoaraiosis en los infartos de etiología lacunar."	2.0	Noviembre 2023

Por lo tanto, usted ha sido **autorizado** como Investigador Responsable para realizar dicho estudio en el **Servicio de Neurología** del Hospital Universitario como Investigador Responsable. Su proyecto aprobado ha sido registrado con la clave **NR24-00001**. La vigencia de aprobación de este proyecto es al día **07 de febrero de 2025**.

Participando además el Dr. Luis Daniel Arreola Sánchez como **tesista**, el Dr. Adrián Infante Valenzuela y la estudiante Sharis Vanessa del Carmen Porras como co-investigadores.

Toda vez que el protocolo original, así como la carta de consentimiento informado o cualquier documento involucrado en el proyecto sufran modificaciones, éstas deberán someterse para su re-aprobación.

Toda revisión y seguimiento serán sujetos a los lineamientos de las Buenas Prácticas Clínicas en Investigación, la Ley General de Salud, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, la NOM-012-SSA3-2012, el Reglamento Interno de Investigación de nuestra Institución, así como las demás regulaciones aplicables.

Comité de Investigación
Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n, Col. Mitras Centro, C.P. 64460, Monterrey, N.L. México
Teléfonos: 81 8329 4050, Ext. 2870 a 2874. Correo Electrónico: investigacionclinica@meduani.com



September 15, 2022



El seguimiento continuo al estudio aprobado será el siguiente:

1. Al menos una vez al año, en base a su naturaleza de investigación.
2. Cuando cualquier enmienda pudiera o claramente afecte la calidad técnica, el mérito científico y/o en la conducción del estudio.
3. Cuando cualquier evento o nueva información pueda afectar la proporción de beneficio/riesgo del estudio.
4. Así mismo llevaremos a cabo auditorías por parte de la Coordinación de Control de Calidad en Investigación aleatoriamente o cuando el Comité lo solicite.
5. Será nuestra obligación realizar visitas de seguimiento a su sitio de investigación para que todo lo anterior se encuentre debidamente consignado. En caso de no apegarse, este Comité tiene la autoridad de suspender temporal o definitivamente la investigación en curso, todo esto con la finalidad de resguardar la calidad de los datos generados durante la conducción del proyecto de investigación.

Atentamente,
"Alere Flammam Veritatis"
 Monterrey, Nuevo León, a 07 de febrero de 2024


 DR. C. GUILLERMO ESTONDO RIJAS
 Presidente del Comité de Investigación
 No. registro COFEPRIS-15-CL-19-035-067

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
 COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

Comité de Investigación

Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n, Col. Mitras Centro, C.P. 64460, Monterrey, N.L. México
 Teléfonos: 81 8329 4050, Ext. 2870 a 2874. Correo Electrónico: investigacionclinica@meduani.com



September 15, 2022

9.3 Formato de Consentimiento Informado



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del Estudio	Asociación de la vasorreactividad cerebral con la presencia de leucoaraiosis en los infartos de etiología lacunar
Nombre del Investigador Principal	Dr. Juan Fernando Góngora Rivera.
Servicio / Departamento	Neurología.
Teléfono de Contacto	8129399860. Disponible las 24 hrs.
Persona de Contacto	Dr. Luis Daniel Arreola Sánchez
Versión de Documento	2.0
Fecha de Documento	24/11/2023

Usted ha sido invitado(a) a participar en un estudio de investigación. Este documento contiene información importante acerca del propósito del estudio, lo que Usted hará si decide participar, y la forma en que nos gustaría utilizar su información personal y la de su salud. Puede contener palabras que Usted no entienda. Por favor solicite a su médico o al personal del estudio que le explique cualquier palabra o información que no le quede clara.

1.-¿CUÁL ES EL PROPÓSITO DEL ESTUDIO?

El propósito de este estudio es determinar si existe una relación entre la presencia y severidad de unas lesiones en el cerebro que se conocen como "leucoaraiosis" con la respuesta de los vasos sanguíneos del cerebro (conocido como vasorreactividad cerebral) a la inhalación de dióxido de carbono, en pacientes con una interrupción del flujo sanguíneo a su cerebro (también conocido como "infarto cerebral agudo") que haya sido ocasionado por unos vasos sanguíneos cerebrales en mal estado. La evaluación de sus vasos sanguíneos se hace a través de un estudio de ultrasonido de su cabeza (conocido como Ultrasonido Doppler Transcralear).

2.-¿CUÁL SERÁ LA DURACIÓN DEL ESTUDIO Y CUÁNTOS PARTICIPANTES HABRÁ EN ESTE ESTUDIO?

La duración del estudio será de 1 año, esperando reclutar un mínimo de 144 pacientes. Su participación solo será requerida en 1 ocasión, con una duración aproximada de 1 hora para el procedimiento.

3.-¿CUÁLES SON LOS REQUISITOS QUE SE TOMARÁN EN CUENTA PARA MI PARTICIPACIÓN?

Los siguientes son criterios de inclusión que debe de cumplir, para ser considerado (a) para participar en este proyecto:

- Mayor de 18 años, sin importar sexo.
- Valorado en el servicio de neurología del hospital universitario a partir del 15 de enero de 2023 hasta julio de 2024.
- Diagnóstico de Infarto cerebral agudo
- Presencia de Leucoaraiosis
- Abordaje etiológico completo al egreso hospitalario



SERVICIO DE NEUROLOGIA
 Av. Francisco I. Madero Pte. s/n y Ave. Gonzalitos C.P. 64460
 Col. Mitras Centro Monterrey, N.L. México
 81 8348-0497 Y 81 8348-9266
 CONM: 81 5369-1111 EXT. 3309



Servicio
Neurología
Hospital Universitario

Consentimiento Informado 20 Noviembre 2023.

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

- Acudir a consulta de neurología del Hospital Universitario entre los 30 y 45 días post egreso hospitalario para la realización de una prueba usada para determinar el deterioro cognitivo en una persona, conocido como "Montreal Cognitive Assessment en Español (MoCA-E)".

• **4.-¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DEL ESTUDIO?**

Si usted decide a participar en este estudio de investigación, el tratamiento que usted recibirá será el mismo que se le da a personas con su misma enfermedad, y en su caso, solo se realizará de forma adicional una prueba de la respuesta de sus vasos sanguíneos a la inhalación de dióxido de carbono (conocido como vasorreactividad cerebral), explicado en el siguiente párrafo.

5.-¿CUÁLES SON LOS PROCEDIMIENTOS QUE SE ME REALIZARÁN?

Si usted se ofrece como voluntario para participar en esta investigación, se le pedirá acudir al servicio de Neurología, donde se le realizará un estudio de ultrasonido de su cabeza, el cual como ya se explicó previamente, ayudará a los investigadores a examinar el estado de su circulación cerebral, tiene una duración aproximada de 60 minutos y consiste en lo siguiente: se le solicitará que se acueste en una camilla con la cabeza apoyada y ligeramente levantada. Se le tomará la presión arterial, frecuencia cardíaca y respiratoria, inhalará una mezcla de dióxido de carbono de 5 a 7% a través de una mascarilla. Un médico entrenado realizará el ultrasonido de su cabeza, colocando escasa cantidad de gel a base de agua en su cabeza, específicamente en el área de la sien y posteriormente el transductor del ultrasonido, que es la parte del aparato de ultrasonido que envía y recibe la señal para valorar con ello los vasos sanguíneos cerebrales.

6.-¿QUÉ VA A HACER SI USTED DECIDE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Si usted da su consentimiento para participar en el estudio se recabará a través de su expediente clínico información básica de usted (edad, sexo, enfermedades previas, enfermedades en su familia, exploración física neurológica) y también se le solicitará acudir al hospital para la realización del estudio de ultrasonido de su cabeza.

7.-¿CUÁLES SON LOS POSIBLES RIESGOS O MOLESTIAS?

Los riesgos de los procedimientos del estudio incluyen son los siguientes:

La inhalación de la mezcla de dióxido de carbono pudiera ocasionar dolor de cabeza, náuseas, mareo y disminución de la presión arterial. Los cuales son efectos transitorios, autolimitados y con una frecuencia muy baja en los pacientes a los que se les realiza la prueba, en caso de presentar alguno de los síntomas previos se le dará una vigilancia inmediata.

8.-¿CUÁLES SON LOS POSIBLES BENEFICIOS PARA USTED O PARA OTROS?

Es probable que usted no tenga un beneficio directo por participar en este estudio de investigación, pero tendrá acceso a los resultados de las pruebas que se le realizarán, que podrían ser útiles en sus siguientes citas. La participación en este estudio puede ayudar a los médicos científicos a comprender mejor la relación de la enfermedad y establecer un indicar pronóstico en los pacientes que hayan manifestado un infarto cerebral previamente. Usted no obtendrá algún beneficio económico o para su salud al participar en este estudio de investigación, teniendo solamente acceso a los resultados de las pruebas que se realicen en este estudio.



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

[Handwritten signature]



SERVICIO DE NEUROLOGIA
Av. Francisco I. Madero Pte. s/n y Ave. Gonzalitos C.P. 64460
Col. Mitras Centro Monterrey, N.L. México
81 8348-0497 Y 81 8348-9266
CONM. 81 8389-1111 EXT. 3309



Servicio
Neurología
Hospital Universitario

Consentimiento informado 20 Noviembre 2023.



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

Su participación es importante ya que puede ayudar a comprender de mejor forma si existe una relación entre la reactividad de los vasos sanguíneos del cerebro (vasorreactividad cerebral) con la presencia y gravedad de lesiones en el cerebro (leucoaraiosis)

9.-¿QUÉ OTROS PROCEDIMIENTOS O TRATAMIENTOS PODRÍAN ESTAR DISPONIBLES PARA USTED?

A usted se le proporcionará el tratamiento estándar que se realiza a nivel global para la enfermedad que usted tiene, sin importar si usted decide participar en este estudio o no. La prueba previamente descrita para evaluar la vasorreactividad cerebral es una prueba experimental, por lo que no será ofrecida a usted si así no lo desea

10.-¿SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO LE GENERARÁ ALGÚN COSTO?

No habrá costos para usted por participar en este estudio. Los estudios descritos previamente serán sin costo.

11.-¿SE LE PROPORCIONARÁ ALGUNA COMPENSACIÓN ECONÓMICA PARA GASTOS DE TRANSPORTACIÓN?

A usted no se le proporcionará ninguna compensación para sus gastos de transportación.

12.-¿RECIBIRÁ ALGÚN PAGO POR SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO?

Usted no recibirá ningún pago por la participación en este estudio.

13.-¿SE ALMACENARÁN MUESTRAS DE SANGRE O TEJIDOS PARA FUTURAS INVESTIGACIONES?

No se realizarán tomas ni almacenamiento de muestras de sangre o tejidos en el estudio.

14.-¿QUÉ DEBE HACER SI LE PASA ALGO COMO RESULTADO DE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Si usted sufre una lesión o enfermedad durante su participación en el estudio, debe informárselo inmediatamente al médico del estudio para que le diga a que Institución de salud debe acudir para buscar tratamiento, en caso de que sea una emergencia buscar tratamiento a través de su médico de cabecera o centro de atención médica de elección.

Los gastos que genere dicha lesión o enfermedad sólo le serán pagados si el médico del estudio ha decidido que la lesión / enfermedad está directamente relacionada con los procedimientos del estudio, y no es el resultado de una condición pre-existente de la progresión normal de su enfermedad, o porque no se han seguido las indicaciones que el médico de estudio ha recomendado.

15.-¿CUÁLES SON SUS DERECHOS COMO SUJETO DE INVESTIGACIÓN?

Si decide participar en este estudio, usted tiene derecho a ser tratado con respeto, incluyendo la decisión de continuar o no su participación en el estudio. Usted es libre de terminar su participación en este estudio en cualquier momento.



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN



SERVICIO DE NEUROLOGÍA
Av. Francisco I. Madero Pte. s/n y Ave. Gonzalitos C.P. 64460
Col. Mitras Centro Monterrey, N.L. México
81 8348-0497 Y 81 8348-9266
CONM. 81 8389-1111 EXT. 3309



Servicio
Neurología
Hospital Universitario

Consentimiento informado 06 de Noviembre 2023.



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

16.- ¿PUEDE TERMINAR SU PARTICIPACIÓN EN CUALQUIER MOMENTO DEL ESTUDIO?

Su participación es estrictamente voluntaria. Si desea suspender su participación, puede hacerlo con libertad en cualquier momento. Si elige no participar o retirarse del estudio, su atención médica presente y/o futura no se verá afectada y no incurrirá en sanciones ni perderá los beneficios a los que usted tendría derecho de algún otro modo.

Su participación también podrá ser suspendida o terminada por el médico del estudio, sin su consentimiento, por cualquiera de las siguientes circunstancias:

- Que el estudio haya sido cancelado.
- Que el médico considere que es lo mejor para Usted.
- Que necesita algún procedimiento o medicamento que interfiere con esta investigación.
- Que no ha seguido las indicaciones del médico lo que pudiera traer como consecuencias problemas en su salud.

Si Usted decide retirarse de este estudio, deberá realizar lo siguiente:

- Notificar a su médico tratante del estudio
- Deberá de regresar todo el material que su médico le solicite.

Si su participación en el estudio se da por terminada, por cualquier razón, por su seguridad, el médico continuará con seguimientos clínicos. Además, su información médica recabada hasta ese momento podrá ser utilizada para fines de la investigación.

17.- ¿CÓMO SE PROTEGERÁ LA CONFIDENCIALIDAD DE SUS DATOS PERSONALES Y LA INFORMACIÓN DE SU EXPEDIENTE CLÍNICO?

Si acepta participar en la investigación, el médico del estudio recabará y registrará información personal confidencial acerca de su salud y de su tratamiento. Esta información no contendrá su nombre completo ni su domicilio, pero podrá contener otra información acerca de Usted, tal como iniciales y su fecha de nacimiento. Toda esta información tiene como finalidad garantizar la integridad científica de la investigación. Su nombre no será conocido fuera de la Institución al menos que lo requiera nuestra Ley.

Usted tiene el derecho de controlar el uso de sus datos personales de acuerdo a la Ley Federal de Protección de datos Personales en Posición de Particulares, así mismo de solicitar el acceso, corrección y oposición de su información personal. La solicitud será procesada de acuerdo a las regulaciones de protección de datos vigentes. Sin embargo, cierta información no podrá estar disponible hasta que el estudio sea completado, esto con la finalidad de proteger la integridad del Estudio.

La Facultad de Medicina y Hospital Universitario, así como el Investigador serán los responsables de salvaguardar la información de acuerdo con las regulaciones locales.

Usted tiene el derecho de solicitar por escrito al médico un resumen de su expediente clínico.

La información personal acerca de su salud y de su tratamiento del estudio podrá procesarse o transferirse a terceros en otros países para fines de investigación y de reportes de seguridad, incluyendo agencias reguladoras locales (Secretaría de Salud SSA a través de la COFEPRIS), así como al Comité de Ética en Investigación y al Comité de Investigación de nuestra Institución.

Para los propósitos de este estudio, autoridades sanitarias como la Secretaría de Salud y el Comité de Ética en Investigación y/o el Comité de Investigación de nuestra Institución, podrán inspeccionar su expediente clínico,



SERVICIO DE NEUROLOGÍA
Av. Francisco I. Madero Pte. s/n y Ave. Gonzalitos C.P. 64460
Col. Mitras Centro Monterrey, N.L. México
81 8348-0497 Y 81 8348-9266
CONM. 81 8389-1111 EXT. 3309



Servicio
Neurología
Hospital Universitario

Consentimiento informado 20 Noviembre 2023.

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

incluso los datos que fueron recabados antes del inicio de su participación, los cuales pueden incluir su nombre, domicilio u otra información personal.

En caso necesario estas auditorías o inspecciones podrán hacer fotocopias de parte o de todo su expediente clínico. La razón de esto es asegurar que el estudio se está llevando a cabo apropiadamente con la finalidad de salvaguardar sus derechos como sujeto en investigación.

Los resultados de este estudio de investigación podrán presentarse en reuniones o en publicaciones.

La información recabada durante este estudio será recopilada en bases de datos del investigador, los cuales podrán ser usados en otros estudios en el futuro. Estos datos no incluirán información médica personal confidencial. Se mantendrá el anonimato.

Al firmar este documento, Usted autoriza el uso y revelaciones de la información acerca de su estado de salud y tratamiento identificado en esta forma de consentimiento. No perderá ninguno de sus derechos legales como sujeto de investigación. Si hay cambios en el uso de su información, su médico le informará.

18.- SI TIENE PREGUNTAS O INQUIETUDES ACERCA DE ESTE ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN, ¿A QUIÉN PUEDE LLAMAR?

En caso de tener alguna pregunta relacionada a sus derechos como sujeto de investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario podrá contactar al **Dr. Óscar de la Garza Castro**, Presidente del Comité de Ética en Investigación de nuestra Institución o al **Lic. Jaime Iván Aponte Vázquez** en caso de tener dudas en relación a sus derechos como paciente.

Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González".

Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n
Col. Mitras Centro, Monterrey, Nuevo León México.
CP 64460
Teléfonos: 8183294050 ext. 2870 a 2874
Correo electrónico: investigacionclinica@meduanl.com



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

RESUMEN CONSENTIMIENTO

PARA LLENAR POR EL SUJETO DE INVESTIGACIÓN

- Mi participación es completamente voluntaria.
- Confirmando que he leído y entendido este documento y la información proporcionada del estudio.
- Confirmando que se me ha explicado el estudio, que he tenido la oportunidad de hacer preguntas y que se me ha dado el tiempo suficiente para decidir sobre mi participación. Sé con quién debo comunicarme si tengo más preguntas.
- Entiendo que las secciones de mis anotaciones médicas serán revisadas cuando sea pertinente por el Comité de Ética en Investigación o cualquier otra autoridad regulatoria para proteger mi participación en el estudio.

Handwritten signature



SERVICIO DE NEUROLOGÍA
Av. Francisco I. Madero Pte. s/n y Ave. Gonzalitos C.P. 64460
Col. Mitras Centro Monterrey, N.L. México
81 8348-0497 Y 81 8348-9266
CONM. 81 8389-1111 EXT. 3309



Servicio
Neurología
Hospital Universitario

Consentimiento informado 06 de Noviembre 2023.



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

- Acepto que mis datos personales se archiven bajo códigos que permitan mi identificación.
- Acepto que mi médico general sea informado de mi participación en este estudio.
- Acepto que la información acerca de este estudio y los resultados de cualquier examen o procedimiento pueden ser incluidos en mi expediente clínico.
- Confirmando que se me ha entregado un duplicado de este documento de consentimiento firmado.

Nombre del Sujeto de Investigación

Firma

Fecha

PRIMER TESTIGO

Nombre del Primer Testigo

Firma

Dirección

Fecha

Relación con el Sujeto de Investigación

SEGUNDO TESTIGO

Nombre del Segundo Testigo

Firma

Dirección

Fecha

Relación con el Sujeto de Investigación



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

[Handwritten signature]



SERVICIO DE NEUROLOGÍA
Av. Francisco I. Madero Pte. s/n y Ave. Gonzalitos C.P. 64460
Col. Mitras Centro Monterrey, N.L. México
81 8348-0497 Y 81 8348-9266
CONM. 81 8389-1111 EXT. 3309



Servicio
Neurología
Hospital Universitario

Consentimiento informado 20 Noviembre 2023.



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

PERSONA QUE OBTIENE CONSENTIMIENTO

He discutido lo anterior y he aclarado las dudas. A mi más leal saber y entender, el sujeto está proporcionando su consentimiento tanto voluntariamente como de una manera informada, y él/ella posee el derecho legal y la capacidad mental suficiente para otorgar este consentimiento.

Nombre de la Persona que obtiene el Consentimiento

Firma

Fecha



COMITE DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
COMITE DE INVESTIGACIÓN



SERVICIO DE NEUROLOGIA
Av. Francisco I. Madero Pte. s/n y Ave. Gonzalitos C.P. 64460
Col. Mitras Centro Monterrey, N.L. México
81 8348-0497 Y 81 8348-9266
CONM. 81 8389-1111 EXT. 3309



Servicio
Neurología
Hospital Universitario

Consentimiento informado del 20 Noviembre 2023.

9.5 Autorización de enmienda por el Comité de Ética e Investigación



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

DR. med. JUAN FERNANDO GÓNGORA RIVERA
Investigador Principal
Servicio de Neurología
Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"
Presente.-

Estimado Dr. med. Góngora:

En respuesta a su solicitud con número de ingreso **EN24-00308** con fecha del **04 de noviembre de 2024** relacionada al estudio titulado: "**Asociación de la vasorreactividad cerebral con la presencia de leucoaraiosis en los infartos de etiología lacunar**" con clave de registro **NR24-00001** recibida en las oficinas de la Secretaría de Investigación Clínica de la Subdirección de Investigación, se extiende la siguiente notificación con fundamento en el artículo 41 BIS de la Ley General de Salud; los artículos 14 inciso VII, 99 inciso I, 102, 109 y 112 del Decreto que modifica el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud publicado el día 2 de abril del 2014; además de lo establecido en los puntos 4.4, 6.2, 6.3.2.8, 8 y 9 de la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos; así como por el Reglamento Interno de Investigación de nuestra Institución.

Se le informa que el Comité a mi cargo ha determinado que el trámite con el número de ingreso antes mencionado cumple con los aspectos éticos necesarios para garantizar el bienestar y los derechos de los sujetos de investigación que la sociedad mexicana demanda, por lo cual ha sido **APROBADO**.

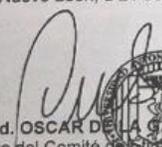
El (Los) documento(s) aprobado(s) en esta solicitud se enlistan a continuación:

NOMBRE DEL DOCUMENTO	VERSIÓN	FECHA
Protocolo en extenso "Asociación de la vasorreactividad cerebral con la presencia de leucoaraiosis en los infartos de etiología lacunar."	2.0	Noviembre 2023
Registro de Doppler TranscraNeal	1.0	Noviembre 2024

Toda vez que el protocolo original, así como la carta de consentimiento informado o cualquier documento involucrado en el proyecto sufran modificaciones, éstas deberán someterse para su re-aprobación.

Será nuestra obligación realizar visitas de seguimiento a su sitio de investigación para que todo lo anterior se encuentre debidamente consignado. En caso de no apegarse, este Comité tiene la autoridad de suspender temporal o definitivamente la investigación en curso, todo esto con la finalidad de resguardar el bienestar y la seguridad de los sujetos en investigación.

Atentamente,
"Alere Flammam Veritatis"
Monterrey, Nuevo León, a 21 de noviembre de 2024


DR. med. OSCAR DE LA GARZA CASTRO
Presidente del Comité de Ética e Investigación
No. registro CEI: CONBIOÉTICA CEI-001-20160404
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

Comité de Ética en Investigación

Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos a n. Col. Miltras Centro, C.P. 64460, Monterrey, N.L. México
Teléfonos: 818329 4050, Ext. 2870 a 2874. Correo Electrónico: investigacionclinica@meduanel.com



September 15, 2022

9.6 Autorización de enmienda por el Comité de Investigación



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

DR. med. JUAN FERNANDO GÓNGORA RIVERA
Investigador Principal
Servicio de Neurología
Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"
Presente -

Estimado Dr. med. Góngora:

En respuesta a su solicitud con número de ingreso **EN24-00308** con fecha del **04 de noviembre de 2024** relacionada al estudio titulado: "**Asociación de la vasorreactividad cerebral con la presencia de leucoaraiosis en los infartos de etiología lacunar**" con clave de registro **NR24-00001** recibida en las oficinas de la Secretaría de Investigación Clínica de la Subdirección de Investigación, se extiende la siguiente notificación con fundamento en el artículo 41 BIS de la Ley General de Salud; los artículos 14 inciso VII, 99 inciso III, 102, 111 y 112 del Decreto que modifica el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud publicado el día 2 de abril del 2014; además de lo establecido en los puntos 4.4, 6.2, 6.3.2.8, 8 y 9 de la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos; así como por el Reglamento Interno de Investigación de nuestra Institución.

Se le informa que el Comité a mi cargo ha determinado que el trámite con el número de ingreso antes mencionado cumple con la calidad técnica y el mérito científico para garantizar la correcta conducción que la sociedad mexicana demanda, por lo cual ha sido **APROBADO**.

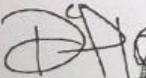
El (Los) documento(s) aprobado(s) en esta solicitud se enlista(n) a continuación:

NOMBRE DEL DOCUMENTO	VERSIÓN	FECHA
Protocolo en extenso "Asociación de la vasorreactividad cerebral con la presencia de leucoaraiosis en los infartos de etiología lacunar."	2.0	Noviembre 2023

Toda vez que el protocolo original, así como la carta de consentimiento informado o cualquier documento involucrado en el proyecto sufran modificaciones, éstas deberán someterse para su re-aprobación.

Será nuestra obligación realizar visitas de seguimiento a su sitio de investigación para que todo lo anterior se encuentre debidamente consignado. En caso de no apegarse, este Comité tiene la autoridad de suspender temporal o definitivamente la investigación en curso, todo esto con la finalidad de resguardar la calidad de los datos generados durante la conducción del proyecto.

Atentamente,
"Alere Flammam Veritatis"
Monterrey, Nuevo León, a 21 de noviembre de 2024



DR. med. DIANA-ELSA FLORES ALVARADO
Presidente del Comité de Investigación
No. registro COFEPRIS: 154016039 067
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

Comité de Investigación
Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n, Col. Mitras Centro, C.P. 64460, Monterrey, N.L. México
Teléfonos: 81 8329 4050, Ext. 2870 a 2874. Correo Electrónico: investigacionclinica@meduanl.com



September 15, 2022

9.7 Formato de Control de Cambios



UANL
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FORMATO DE CONTROL DE CAMBIOS



Facultad de Medicina y
Hospital Universitario

SUBDIRECCIÓN DE GENERALIDADES

- 1. Título del Estudio**
Asociación de la vasorreactividad cerebral con la presencia de leucoaraiosis en los infartos de etiología lacunar
- 2. Nombre del Investigador Principal**
Dr. med. Fernando Góngora Rivera
- 3. Clave de Registro**
NR24-00001

II. DESCRIPCIÓN DE LOS CAMBIOS
(Inserte las filas necesarias para incluir todos los cambios)

Sección o página del cambio	Contenido previo	Contenido actual	Justificación
Protocolo en extenso. Página 1. Portada.	Investigador Principal: Dr. med. Fernando Góngora Rivera Sub-investigador: Dr. Adrián Infante Valenzuela Tesisista: Dr. Luis Daniel Arreola Sanchez Co-Investigadores: Est. Sharis Vanessa Del Carmen Porras	Investigador Principal: Dr. med. Fernando Góngora Rivera Sub-investigador: Dr. Adrián Infante Valenzuela Tesisista: Dr. Luis Daniel Arreola Sanchez Co-Investigadores: MPSS Wendy Elizabeth Mayorga Rios Lic. Perla Carolina Téllez Hernández Est. Sharis Vanessa Del Carmen Porras	Se agrega a la MPSS Wendy Elizabeth Mayorga Rios y la Lic. Perla Carolina Téllez Hernández como co-investigadoras.
Protocolo en extenso. Página 6. Criterios de inclusión.	*Valorado en el servicio de neurología del hospital universitario a partir del 15 de enero de 2023 hasta julio de 2024. *Diagnóstico de ICA de etiología lacunar usando los parámetros diagnósticos de la escala ASCOD.	*Valorado en el servicio de neurología del hospital universitario con diagnóstico de ICA de etiología lacunar usando los parámetros diagnósticos de la escala ASCOD.	Se elimina el rango de fechas para permitir mayor reclutamiento de pacientes.
Protocolo en extenso. Página 7. Criterios de inclusión.	*Acudir a consulta de neurología del Hospital Universitario entre los 30 y 45 días post egreso hospitalario para la realización de su evaluación neurológica de seguimiento.		Se elimina la inclusión de pacientes que tienen que regresar a consulta para evitar excluir a los pacientes que no acuden al seguimiento a pesar de haber recabado todos los datos necesarios para el protocolo de investigación.
Protocolo en extenso. Página 7. Criterios de eliminación.	Que no acuda a consulta de neurología de seguimiento entre los 30 y 45 días del egreso hospitalario.		Se elimina la cita de seguimiento de los criterios de eliminación para evitar excluir a los pacientes que no acuden al seguimiento a pesar de haber recabado todos los datos necesarios para el protocolo de investigación.
Formato de Registro de Doppler Transcraneal		Ver formato adjunto	Se agrega formato para el registro de los resultados del Doppler Transcraneal realizado a los pacientes.

1

Formato de Control de Cambios
V1.0 Nov15

9.8 Registro de Doppler Transcraneal

Registro de Doppler Transcraneal

FECHA:

No. de Registro:

DTC basal								TA: _____							
Izquierdo								Derecho							
	Depth (mm)	Peak cm/sec	Mean cm/sec	P.L. ratio	HITS	DV cm/sec	RI ratio	Depth (mm)	Peak cm/sec	Mean cm/sec	P.L. ratio	HITS	DV cm/sec	RI ratio	
MCA															MCA
ICA	Estenosis		Grado estenosis		Vel pico sistolico			Estenosis		Grado estenosis		Vel pico sistolico			ICA

DTC 5 min CO2								TA: _____							
Izquierdo								Derecho							
	Depth (mm)	Peak cm/sec	Mean cm/sec	P.L. ratio	HITS	DV cm/sec	RI ratio	Depth (mm)	Peak cm/sec	Mean cm/sec	P.L. ratio	HITS	DV cm/sec	RI ratio	
MCA															MCA

CAPÍTULO X

BIBLIOGRAFÍA

1. Carlos CB, José RSL, Erwin C, Antonio A, Carolina LJ, Luis MBM, et al. Factores de riesgo, causas y pronóstico de los tipos de enfermedad vascular cerebral en México: Estudio RENAMEVASC.
2. Caplan LR. Lacunar infarction and small vessel disease: Pathology and pathophysiology. Vol. 17, *Journal of Stroke*. Korean Stroke Society; 2015. p. 2–6.
3. Regenhardt RW, Das AS, Lo EH, Caplan LR. Advances in Understanding the Pathophysiology of Lacunar Stroke: A Review. Vol. 75, *JAMA Neurology*. American Medical Association; 2018. p. 1273–81.
4. Poggesi A, Pasi M, Pescini F, Pantoni L, Inzitari D. Circulating biologic markers of endothelial dysfunction in cerebral small vessel disease: A review. Vol. 36, *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. Nature Publishing Group; 2016. p. 72–94.
5. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*. 2010 Jul;9(7):689–701.
6. Litak J, Mazurek M, Kulesza B, Szmygin P, Litak J, Kamieniak P, et al. Cerebral small vessel disease. *Int J Mol Sci*. 2020 Dec 2;21(24):1–20.
7. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. 2013 Aug;12(8):822–38.
8. Del Bene A, Makin SDJ, Doubal FN, Inzitari D, Wardlaw JM. Variation in Risk Factors for Recent Small Subcortical Infarcts With Infarct Size, Shape, and Location. *Stroke*. 2013 Nov;44(11):3000–6.
9. Ross GW, Petrovitch H, White LR, Masaki KH, Li CY, Curb JD, et al. Characterization of risk factors for vascular dementia: The Honolulu-Asia Aging Study. *Neurology*. 1999 Jul 1;53(2):337–337.
10. Etherton MR, Wu O, Rost NS. Recent Advances in Leukoaraiosis: White Matter Structural Integrity and Functional Outcomes after Acute Ischemic Stroke. Vol. 18, *Current Cardiology Reports*. Current Medicine Group LLC 1; 2016.

11. Bernbaum M, Menon BK, Fick G, Smith EE, Goyal M, Frayne R, et al. Reduced Blood Flow in Normal White Matter Predicts Development of Leukoaraiosis. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2015 Oct 13;35(10):1610–5.
12. Taheri S, Gasparovic C, Huisa BN, Adair JC, Edmonds E, Prestopnik J, et al. Blood–Brain Barrier Permeability Abnormalities in Vascular Cognitive Impairment. *Stroke*. 2011 Aug;42(8):2158–63.
13. Topakian R, Barrick TR, Howe FA, Markus HS. Blood-brain barrier permeability is increased in normal-appearing white matter in patients with lacunar stroke and leucoaraiosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010 Feb 1;81(2):192–7.
14. Wardlaw JM, Doubal F, Armitage P, Chappell F, Carpenter T, Muñoz Maniega S, et al. Lacunar stroke is associated with diffuse blood-brain barrier dysfunction. *Ann Neurol*. 2009 Feb;65(2):194–202.
15. Zeng W, Chen Y, Zhu Z, Gao S, Xia J, Chen X, et al. Severity of white matter hyperintensities: Lesion patterns, cognition, and microstructural changes. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2020 Dec 1;40(12):2454–63.
16. Portegies MLP, De Bruijn RFAG, Hofman A, Koudstaal PJ, Ikram MA. Cerebral vasomotor reactivity and risk of mortality: the rotterdam study. *Stroke*. 2014 Jan;45(1):42–7.
17. Wolters FJ, De Bruijn RFAG, Hofman A, Koudstaal PJ, Arfan Ikram M. Cerebral Vasoreactivity, Apolipoprotein E, and the Risk of Dementia: A Population-Based Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016 Jan 1;36(1):204–10.
18. Deplanque D, Lavalley PC, Labreuche J, Gongora-Rivera F, Jaramillo A, Brenner D, et al. Cerebral and extracerebral vasoreactivity in symptomatic lacunar stroke patients: A case-control study. *International Journal of Stroke*. 2013 Aug;8(6):413–21.
19. Staszewski J, Dębiec A, Skrobowska E, Stępień A. Cerebral Vasoreactivity Changes Over Time in Patients With Different Clinical Manifestations of Cerebral Small Vessel Disease. *Front Aging Neurosci*. 2021 Oct 20;13:652.
20. 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.

21. Bakker SL, de Leeuw FE, de Groot JC, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Cerebral vasomotor reactivity and cerebral white matter lesions in the elderly. *Neurology* [Internet]. 1999;52(3):578–83.

CAPÍTULO XI

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Luis Daniel Arreola Sánchez

Candidato para grado de Subespecialista en Neurología

Tesis: Asociación de la vasorreactividad cerebral con la presencia de leucoaraiosis en los infartos de etiología lacunar.

Campo de estudio: Ciencias de la Salud

Biografía:

Nacido el 13 de Octubre de 1992 en Ciudad de México, México. Mis padres el Dr. José Luis Arreola Briseño, neurólogo pediatra y la Dra. América del Carmen Sánchez Hernández, neonatóloga pediatra. Mi hermana Nayara Alejandra Arreola Sánchez, psicóloga con maestría en psicología clínica integrativa.

La razón de mi vida y la mayor parte de mis logros son mi familia.

Educación:

Egresado del Centro Interdisciplinario de Ciencias de la Salud Unidad Milpa Alta, del Instituto Politécnico Nacional como Médico Cirujano y Partero en 2017.

Egresado de la Unidad Médica de Alta Especialidad No. 25 del IMSS como especialista en Medicina Interna, con aval de la Universidad Autónoma de Nuevo León en 2022 y certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna en 2022.

Experiencia profesional:

Residente de medicina interna en la Unidad Médica de Alta Especialidad No. 25 durante 2018 a 2022. Jefe de residentes durante 2022.

Residente de Neurología en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” desde Marzo 2022 a la fecha. Jefe de residentes desde Marzo 2024 a la fecha.