

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE MEDICINA**

**Hospital Universitario
“Dr. José Eleuterio González”**



**“ASOCIACIÓN DEL ÍNDICE TOBILLO BRAZO CON VASORREACTIVIDAD
CEREBRAL EN PACIENTES CON INFARTOS LACUNARES”**

Por

DR. CARLOS RAMIRO ZAMORA ALEMAN

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA**

Diciembre 2024

**“ASOCIACIÓN DEL ÍNDICE TOBILLO BRAZO CON VASORREACTIVIDAD
CEREBRAL EN PACIENTES CON INFARTOS LACUNARES”**

Aprobación de la tesis:



Dr. med. Fernando Góngora Rivera
Director de la tesis



Dr. Adrián Infante Valenzuela
Codirector de la tesis



Dr. med. Luis Adrián Rendón Pérez
Jefe del Departamento de Medicina Interna



Dra. Mónica Sánchez Cárdenas
Jefe de Enseñanza del Departamento de Medicina Interna



Dr. med. Fernando Góngora Rivera
Coordinador de Investigación del Departamento de Medicina Interna



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

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTO

A Dios, por bendecirme todos los días.

A mis padres, por siempre tener fe en mis metas y ser un sustento para poder completarlas. No tendría el crecimiento personal, espiritual, emocional y social que tuviera si no fuera por ellos. Gracias por siempre estar a mi lado en todos los caminos que llevó este camino llamado residencia.

A mi hermano, Eduardo, por ser mi apoyo y sustento, la persona que siempre necesitaré a mi lado.

A mi director, el Dr. Fernando Góngora, por la orientación y guía en todo este proyecto.

A mis codirectores, el Dr. Infante, por su confianza y apoyo en este proyecto.

Gracias a todos.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESÚMEN	9
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN	10
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS	17
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS	18
Capítulo V	
5. JUSTIFICACIÓN	19
Capítulo VI	
6. MATERIAL Y MÉTODOS	20
Capítulo VII	
7. RESULTADOS	23
Capítulo VIII	
8. DISCUSIÓN	29
Capítulo IX	
9. CONCLUSIÓN	31
Capítulo X	

10.BIBLIOGRAFÍA 32

Capítulo XI

11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO35

INDICE DE TABLAS

Tabla	Página
1. Clasificación índice tobillo brazo	13
2. Características basales	22
3. Marcadores de riesgo cardiovascular	24
4. Correlación de ITB con vasorreactividad cerebral	25

INDICE DE FIGURAS

Figura	Página
1. Grado de leucoaraiosis presentada	25
2. Correlación ITB con vasorreactividad cerebral	26
3. Correlación ITB anormal con vasorreactividad cerebral	27

LISTA DE ABREVIATURAS

AINES: antiinflamatorios no esteroideos.

ACM: Arteria Cerebral Media.

AR: Artritis Reumatoide.

ATP III: Adult Treatment Panel III.

CIMT: grosor de íntima carotídea.

cm: centímetros.

CO₂: dióxido de carbono.

FMD: vasorreactividad periférica por hiperemia o dilatación braquial mediada por flujo.

HDL: lipoproteína de alta densidad.

HR: Hazard Ratio.

IL-6: Interleucina – 6.

IL-8: Interleucina – 8.

ITB: Índice Tobillo Brazo.

LDL: lipoproteína de baja densidad.

LES: Lupus Eritematoso Sistémico.

MCP-1: proteína quimiotáctica de monocitos 1.

MHz: Mega Hertz.

mm: milímetros.

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale.

NLR: Índice Neutrófilo-Linfocito.

NO: Óxido Nítrico.

O₂: Oxígeno.

OR: Odds Ratio.

PAS: Presión Arterial Sistólica.

pCO₂: presión de dióxido de carbono.

PETCO₂: End-Tidal Carbon Dioxide Pressure.

µg: microgramos.

CAPÍTULO I – RESUMEN

Introducción: Uno de los mecanismos fisiopatológicos más involucrados en el infarto lacunar cerebral es la disfunción endotelial. La vasorreactividad cerebral (VRC) o la vasorreactividad periférica (VRP) se utilizan como un biomarcador de daño endotelial y son usados frecuentemente en la investigación de la neurofisiología vascular. El índice tobillo brazo (ITB) es conocido como signo clínico de riesgo cardiovascular, pero no hay estudios que determinen su asociación con la VRC o la VRP en pacientes con infarto lacunar cerebral.

Materiales y métodos: Se trata de un estudio piloto, descriptivo, transversal y analítico de pacientes con infarto cerebral lacunar evaluados y tratados en el Servicio de Neurología. Los pacientes tienen información clínica y radiológica en su base de datos prospectiva (iReNe). Se realizó como parte del proyecto la prueba de vasorreactividad cerebral (VRC) con inhalación de CO₂ al 7% por 5 minutos, prueba de vasoreactividad periférica (VRP) a la isquemia, los ITB bilaterales y el puntaje de riesgo cardiovascular. Se realizó un análisis de correlación (Spearman) entre los ITB y las pruebas de vasorreactividad; además se dividió en dos grupos: ITB normal y anormal (<0.9 o ≥1.3) para un análisis de asociación (Chi² o Mann Whitney) con la VRC y VRP. Se consideró como significativo una p<0.05 (SSPS v 25.0)

Resultados: Se incluyeron 19 pacientes (68% hombres) de 57 años de edad (±8.67). En el análisis por grupos no se encontraron diferencias entre las variables clínicas basales (p>0.05). Se encontró diferencia significativa entre las medias de la VRC: -3.83% vs 14.53% entre los grupos con ITB normal y anormal, respectivamente (p 0.001). En el subgrupo de ITB anormal, se encontró una correlación inversa significativa (r= -0.6201) entre la cifra del ITB y las cifras de la VRC (p 0.0046). Y la VRP no tuvo asociación significativa respecto al ITB ni a la VRC.

Discusión y conclusión: El ITB anormal se asocia a la alteración de la VRC. Este signo clínico podría usarse en la práctica neurológica para seleccionar los pacientes con mayor riesgo de daño microvascular cerebral, en el contexto del infarto lacunar o de pequeño vaso.

CAPÍTULO II – INTRODUCCIÓN

Los infartos lacunares corresponden cerca del 20 – 30% de todos los infartos cerebrales (1) y del 40% de las causas de demencia. Es el hallazgo incidental más común en los estudios de neuroimagen, especialmente en personas mayores de 80 años (2). La mayoría son consecuencia de la enfermedad de pequeño vaso (3). La enfermedad de pequeño vaso es un contribuyente mayor de varias comorbilidades neurológicas las cuales incluyen deterioro cognitivo vascular, desordenes de la marcha y hemorragias intracerebrales (1). Los cambios afectan a los vasos pequeños de 50 a 400 μm de diámetro y provocan daño en la sustancia blanca de las sustancias subcorticales (2). Los infartos lacunares son complejos ya que presentan una tasa del 20% en recurrencia, 25% mortalidad a 5 años y agregan morbilidad relacionada a deterioro cognitivo de origen vascular (4).

La enfermedad de pequeño vaso tiene diversas manifestaciones en neuroimagen las cuales incluyen hiperintensidad de la sustancia blanca, cavitaciones lacunares, microsangrados cerebrales, espacio perivascular dilatado, siderosis cortical superficial y atrofia cerebral. Según la clasificación histórica establecida en estudio the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) el infarto lacunar se definió como una oclusión de pequeña arterial la cual cumple 4 criterios, síndrome lacunar sin signos corticales (infarto moto puro, infarto sensitivo puro, infarto mixto sensitivo-motor, hemiparesia atáxica y disartria/mano torpe), actores de riesgo (como hipertensión y diabetes mellitus), ausencia de lesiones características de infarto en la tomografía computarizada/ resonancia magnética o presencia de lesiones subcorticales menores de 15 mm de diámetro y ausencia de características que sugieran asociación con evento cardioembólico o embolismo secundario a estenosis arterial mayor del 50% (1,3,4).

Los infartos lacunares se llamaron así por su característica a formar cavidades (lacunas), fueron descritos por primera vez en 1838 (4). En 2013 el protocolo STRIVE

(Standards for Reporting Vascular changes on nEuroimaging) (2) estandarizó los términos que describen las secuencias de imagen para la enfermedad de pequeño vaso los cuales incluyen infarto subcortical reciente, lacunas, hiperintensidad de la sustancia blanca, espacios perivasculares, microsangrados y atrofia cerebral.

Se caracterizan en infartos subcorticales recientes, definidos como infartos recientes en el territorio de una arteriola perforante con imagen característica con síntomas clínicos consistentes con inicio dentro de las primeras semanas (5), se visualizan hipointensos en T1, hiperintensos en DWI, T2 y FLAIR (2). Y las lacunas, definidas como cavidades ovoides o redondas subcorticales de entre 3 a 15 mm en diámetro consistentes con previos pequeños infartos subcorticales agudos o hemorragias en el territorio de una arteriola perforante (5), estos son isointensos en la secuencia DWI, hiperintensos en T2, hipointensos en T1 y FLAIR (2).

Una forma de clasificar las lesiones en infarto lacunar es utilizar la escala de Fazekas se utiliza para cuantificar la cantidad de lesiones hiperintensas en T2 y FLAIR de la sustancia blanca que generalmente se atribuyen a la isquemia crónica de pequeños vasos, aunque claramente no todas estas lesiones se deben a esto. Esta clasificación fue propuesta por Fazekas et al. en 1987 y hoy en día sigue siendo el sistema más utilizado para describir la gravedad de la enfermedad de la sustancia blanca en las publicaciones, el cual se calcula sumando el grado máximo apreciable en las regiones periventriculares y el grado máximo de las regiones subcorticales (6).

Estudios recientes sugieren que no todos los infartos lacunares son atribuibles a la enfermedad de pequeño vaso cerebral (4). La enfermedad ateromatosa es una etiología propuesta la cual involucra enfermedad larga arterial que obstruye el orificio de penetración (7). Además, una pequeña proporción de infartos lacunares pueden ocurrir por embolismo arterio-arterial. Un estudio basado en población

mostró una relación entre el contenido de calcio en el sifón carotideo y los infartos lacunares silentes (8). Otra de las causas propuestas ha sido cardio-embolismo, un estudio se encontró que el 11% de pacientes con síntomas de infarto lacunar tenían una fuente cardíaca o carotídea (9). Un trabajo reciente en pacientes con infarto lacunar se ha enfocado en elucidar 2 mecanismos patogénicos: disfunción endotelial y disrupción de la barrera hematoencefálica (7). siendo el primero el más importante el cual conduce a una autorregulación deteriorada, donde el vaso no se puede vasodilatar para mantener la perfusión (4).

El endotelio regula el tono del vaso sanguíneo, regula la relación fibrinólisis-coagulación, participa en el mecanismo de inflamación y tiene un papel en la angiogénesis. Su disfunción refleja un cambio hacia la vasoconstricción, procoagulación, proinflamación y balance proliferativo (10). Los detalles de estos cambios la mayoría se mantienen desconocidos y cambios previamente estudiados han sido una combinación del envejecimiento vascular, estrés oxidativo, mecanismos de estrés, predisposición genética y otros factores de riesgo tales como hipertensión arterial (11).

Observaciones recientes sugieren que la activación del endotelio microvascular cerebral podría ser el paso principal en la patogénesis del accidente cerebrovascular lacunar, lo que posteriormente conduce a una mayor permeabilidad de la barrera hematoencefálica. Este aumento de la permeabilidad permite que los productos sanguíneos alcancen el espacio perivascular y provoquen daño glial y neuronal (12). Un estudio evaluó la vasorreactividad en las arterias cerebrales, carótidas y braquiales en pacientes que habían sufrido un infarto lacunar reciente. Se observó que, un mes después del infarto, la vasorreactividad cerebral estaba significativamente más deteriorada en estos pacientes. La única medida de vasorreactividad extracraneal que mostró una

correlación con las anomalías en el parénquima cerebral fue la vasodilatación braquial independiente del endotelio (13).

La vasorreactividad cerebrovascular es una medida de la capacidad de cambios adaptativos a los estímulos vasodilatadores (p. ej., cambio en la pCO₂ debido a la inhalación de CO₂, apnea voluntaria, hiperventilación o acetazolamida), y refleja la compensación del flujo colateral, por lo que puede usarse para evaluar y controlar las secuencias de disfunción endotelial cerebral y la progresión de la enfermedad vascular el cual se considera disfunción endotelial valores inferiores al 5% (14). Diversos protocolos han sido descritos para determinar la quimio-regulación vascular cerebral se mide la velocidad del flujo sanguíneo cerebral de la arteria cerebral media (ACM) al inicio del estudio (normocapnia), después de 3 min de hiperventilación controlada (PETCO₂ de ~25 mmHg) y durante la hipercapnia inducida por una mezcla inhalada de 5% CO₂-95% O₂ durante 6 min. La velocidad del flujo sanguíneo cerebral expresada en centímetros por segundo. La adquisición de la vasorreactividad está dada por la división de la diferencia de la velocidad posterior a inhalación de CO₂ y la previa, y la velocidad previa a la inhalación. También se puede medir durante la infusión en estado de reposo de nitroprusiato de sodio después de alcanzar una caída en la presión arterial media de 5 a 10 mmHg sin causar cambios hemodinámicos significativos y por último para valorar la autorregulación mecánica de la velocidad del flujo sanguíneo cerebral se evalúa mediante la administración de dosis graduadas de fenilefrina, 25 a 250 µg (15).

El índice de presión tobillo-brazo (ITB) que refleja la estenosis arterial se usa comúnmente para la evaluación objetiva no invasiva de la aterosclerosis (16), es el resultado de dividir la presión arterial sistólica (PAS) de cada tobillo (se escogerá el valor más alto entre la arteria pedia y la tibial posterior) entre el valor de la PAS más alto de cualquiera de las arterias braquiales. Así se obtienen dos valores de ITB, uno para cada miembro inferior, seleccionando como definitivo el más bajo de los dos.

Se necesita para su adquisición un esfigmomanómetro y un Doppler portátil con sonda de 8 MHz (17).

Tabla 1. Clasificación índice tobillo brazo	
>1.29	No compresible (rigidez)
1 – 1.29	Normal
0.91 – 0.99	Valor limítrofe
0.41 – 0.9	Isquemia leve/moderada
<0.41	Isquemia grave (crítica)

La arteriopatía periférica se diagnostica con un ITB < 0,9. Generalmente, la presión arterial del tobillo es más alta que la presión arterial braquial. La aterosclerosis de la parte inferior de la pierna también representa una patología similar en otros sistemas arteriales, incluida la circulación cerebral (16). Un ITB < 0,9 se utiliza para clasificar la enfermedad arterial periférica y se ha presentado con mayor riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y mortalidad total. Estudios lo identifican como factor de alto riesgo cardiovascular incluyendo hipertensión, diabetes mellitus, dislipidemia e historial de tabaquismo. Un valor >1.4 está asociado con accidente cerebrovascular e insuficiencia cardíaca congestiva, pero no con infarto de miocardio o angina (17,18).

Los adultos mayores con un ITB anormal tienen casi cuatro veces más probabilidades de tener un infarto lacunar silente. Aunque el ITB se usa principalmente para detectar personas con sospecha de enfermedad arterial

periférica, Cada vez hay más pruebas de que las determinaciones anormales del ITB también se correlacionan con la enfermedad de las arterias coronarias y el accidente cerebrovascular (19). Además, el ITB se ha identificado como un marcador de rigidez arterial (4), probablemente debido a arteriosclerosis y/o calcificación de su pared, y se observa más frecuentemente en diabéticos. Por tanto, los sujetos con un ITB patológico ($< 0,9$ o $> 1,3$ o incompresible) deben considerarse como de alto riesgo cardiovascular (18,20).

Se ha publicado evidencia para los pacientes con infarto lacunar, un ITB más bajo, se asoció con deterioro cognitivo (16). Aunque existe poca evidencia relacionada a la asociación del índice tobillo brazo en paciente con infarto lacunar para predecir la presencia de disfunción endotelial y establecer el grado de severidad de la lesión.

Otros mecanismos para valorar disfunción endotelial periférica son la dilatación braquial mediada por flujo (FMD), debida a un aumento en el flujo sanguíneo por un breve episodio isquémico en el tejido distal, produce vasodilatación a través de la liberación de óxido nítrico por el endotelio. LA FMD se puede evaluar mediante ultrasonografía midiendo el cambio en el diámetro en respuesta al aumento del flujo sanguíneo en la arteria braquial, los cuales consideran disfunción endotelial valores inferiores al 10%, el cual se obtiene por la división de la diferencia entre el diámetro arterial braquial posterior a isquemia y previo a isquemia, y el diámetro previo a isquemia. Dos estudios evaluaron la FMD en pacientes con accidente cerebrovascular lacunar, mientras que solo un estudio evaluó la vasodilatación mediada por el endotelio después de la infusión de L-arginina (un donante de NO) midiendo el cambio en la velocidad arterial media en la arteria cerebral media (12,21). Estos estudios mostraron una respuesta alterada en la FMD y la reactividad de la L-arginina, que mejoró tanto en pacientes con ictus lacunar como en pacientes con un perfil de factores de riesgo similar después del tratamiento con atorvastatina (12).

Varias observaciones clínicas han investigado la proteína C reactiva y otras citoquinas inflamatorias (por ejemplo, IL-6, IL-8, MCP-1) como biomarcadores de aterosclerosis de arterias grandes y/o enfermedad de pequeño vaso, su uso clínico es limitado debido a la alta variabilidad, la falta de una referencia estandarizada entre laboratorios y baja rentabilidad. La proporción de neutrófilos/linfocitos (NLR) también se ha informado como un marcador útil de la inflamación, pero un estudio informó que un NLR alto se asoció con el desarrollo de aterosclerosis de arterias cerebrales grandes, pero no con enfermedad de pequeño vaso (22,23). Definiéndolo como riesgo para disfunción endotelial y cardiovascular, siendo alto el superior a 3, riesgo intermedio 1.5 – 3 y bajo a los inferiores a 1.5 (24). El grosor de la íntima carotídea (CIMT) se ha asociado a riesgo cardiovascular y disfunción endotelial, siendo riesgo bajo al menor a 0,65 mm, riesgo intermedio entre 0,65 y 0,75 mm riesgo alto al mayor a 0,75 mm (25). Con la evidencia previa se ha generado una brecha respecto a la ausencia de puntos de corte del ITB para la relación con la disfunción endotelial cerebral en paciente con infarto lacunar ya que no se ha encontrado resultados claros para aceptar o descartar su uso para este fin como factor predictor de enfermedad.

CAPÍTULO III – HIPÓTESIS

Hipótesis alterna (Ha):

El marcador índice tobillo brazo tendrá correlación a la vasorreactividad cerebral medida en la arteria cerebral media en paciente con diagnóstico de infarto lacunar.

Hipótesis nula (Ho):

No existirá correlación entre el índice tobillo brazo y la vasorreactividad cerebral en paciente con diagnóstico de infarto lacunar.

CAPÍTULO IV – OBJETIVOS

Objetivo primario:

Determinar si existe relación del ITB con la vasorreactividad cerebral en la arteria cerebral media en pacientes con infartos lacunares.

Objetivos secundarios:

- Definir las características demográficas y de factores de riesgo de la población a estudiar.
- Descartar asociación del ITB anormal con la vasorreactividad en la misma muestra.
- Valorar existencia de relación del ITB con la FMD, CIMT, grado Fazekas, presencia de síndrome metabólico, NLR, score ASCVD, NIHSS y índice cintura-cadera en la misma muestra.
- Presencia de correlación del FMD con la vasorreactividad cerebral en la muestra.
- Si el NLR se asocia a vasorreactividad cerebral en la muestra.
- Identificar la relación del grado Fazekas con el NIHSS de este grupo de pacientes.
- Definir la prevalencia de disfunción endotelial cerebral en los infartos lacunares.

CAPÍTULO V – JUSTIFICACIÓN

El infarto lacunar es una importante manifestación clínica de la enfermedad de los pequeños vasos cerebrales, que conlleva una alta morbilidad y mortalidad. La detección de biomarcadores que mejoren la comprensión y predicción de la vasorreactividad cerebral en estos pacientes es esencial para desarrollar estrategias terapéuticas más eficaces. El ITB, usado tradicionalmente como indicador de enfermedad arterial periférica, ha surgido como un posible marcador de la salud vascular general, con importantes implicaciones en la enfermedad cerebrovascular.

Este estudio se enfoca en analizar la relación entre el ITB y la vasorreactividad cerebral medida en la arteria cerebral media en pacientes con infarto lacunar. La investigación busca no solo profundizar en los mecanismos de los infartos lacunares, sino también ofrecer evidencia para usar el ITB como un marcador no invasivo y accesible en la práctica clínica. Encontrar correlaciones significativas podría llevar a nuevas estrategias de prevención y manejo para pacientes con alto riesgo de eventos cerebrovasculares, mejorando así los resultados clínicos y la calidad de vida.

CAPÍTULO VI – MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio:

Este estudio es de naturaleza descriptiva, observacional, transversal y analítica. Se llevó a cabo como un estudio piloto unicéntrico en pacientes del servicio de neurología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” con reclutamiento por conveniencia.

Criterios de selección:

- Criterios de inclusión:
 - Pacientes mayor o igual 18 años.
 - Sexo hombres y mujeres.
 - Que haya recibido el diagnóstico de enfermedad cerebrovascular de etiología lacunar usando los parámetros diagnósticos de la escala ASCOD en el último año.
 - Que presenten leucoaraiosis en cualquier grado en la IRM en ventana T2-FLAIR.
 - Contar con biometría, perfil de lípidos y química en el expediente clínico al egreso hospitalario.
 - Consentimiento informado firmado por el paciente, familiar o tutor.
- Criterios de exclusión:
 - Pacientes con uso de calcio antagonista no dihidropiridínicos, tabaquismo activo (<30 días), psicoestimulantes, antigripales vasopresores dentro de las previas 24 horas.
 - Paciente con proceso infeccioso (infección aislada, sepsis o choque séptico), inflamatorio activo (neoplasia, AR LES y traumatismos) o con manejo antiinflamatorio (AINES, corticoesteroides).
 - Antecedente de enfermedad aortoiliaca.
 - Otra patología intracraneal.

Metodología:

Se inició el reclutamiento por medio de identificación de los egresos hospitalarios del último año y se contactó por vía telefónica al paciente o su familiar/tutor para ser invitado a participar. Posterior al cumplir los criterios de selección y firma del consentimiento informado para pacientes o para familiares según el caso, se interrogó la presencia de antecedentes, factores de riesgo cardiovasculares relevantes y datos generales, entre ellos: registro hospitalario, teléfono secundario de contacto personal, edad, sexo, tabaquismo previo, diabetes, hipertensión arterial sistémica, dislipidemia, alcoholismo previo, cardiopatía isquémica y enfermedad renal crónica. Se obtuvo del expediente y del sistema de reporte de laboratorio institucional utilizando el registro hospitalario del paciente, los últimos laboratorios tomados previo al egreso hospitalario del infarto lacunar, los cuales fueron colesterol total, triglicéridos, colesterol LDL, colesterol HDL, glucosa sérica, conteo absoluto de neutrófilos y conteo absoluto de linfocitos. Se registró el NIHSS del egreso hospitalario y el grado de Fazekas total de la resonancia magnética cerebral realizada en el egreso del paciente. Después se realizó medición de talla, peso, presión arterial auscultatoria, medida de cintura y cadera. Se llevó a cabo el cálculo con los datos previos el score ASCVD y se definió si el paciente cumplía los criterios ATP III para detección de síndrome metabólico. Por último, se llevaron a cabo las pruebas de vasorreactividad cerebral de la ACM derecha e izquierda, y su promedio, el cálculo del ITB derecho e izquierdo, y su promedio, la prueba FMD, el cálculo por ultrasonido del CIMT derecha e izquierda, cálculos del índice cintura cadera, del índice de masa corporal (IMC) y del índice neutrófilo linfocito (NLR) al egreso.

Análisis estadístico:

El análisis de los datos se realizó mediante estadística descriptiva y estadística inferencial. Se hizo análisis descriptivo de la población general usando frecuencia y porcentajes para variables categóricas, así como medias y desviación estándar para variables de distribución paramétrica o medianas con rango intercuartílicos para variables no paramétricas según la prueba de Shapiro-Wilk. Posterior se separó a la muestra en 2 grupos según la presencia de valor normal o anormal del ITB promedio y se describió cada una de las variables comparables en ambos grupos, realizando una comparación de ellas por medio de medias con la prueba de t de student o la asociación de las variables categóricas con la prueba exacta de Fisher o Chi cuadrada. Se graficó la distribución de la leucoaraiosis en la población. Se valoró el coeficiente de correlación con la prueba Pearson o Spearman según la distribución paramétrica o no paramétrica de las variables ITB izquierdo, derecho y promedio de ambas contra vasorreactividad promedio de la arteria cerebral media derecha e izquierda. Se valoró el coeficiente de correlación del ITB promedio anormal y la vasorreactividad cerebral. Así como realizar correlación de las variables ITB promedio con el resto de las variables, leucoaraiosis con NIHSS, FMD con vasorreactividad cerebral, por último, del NLR con la vasorreactividad cerebral. Todo el análisis estadístico se realizó usando el paquete estadístico GraphPad Prism versión 10.4, considerando solo valores de $p < 0.05$ como significativos.

CAPÍTULO VII – RESULTADOS

Se reclutaron un total de 19 pacientes, encontrando una media de edad en la población reclutada de 57.05 años con una desviación estándar (DS) de ± 8.67 , el sexo con mayor predominio fue el masculino en un 68.4% (13). Se aprecia en las características basales comparativas de los dos grupos con ITB anormal vs el anormal, en los cuales no hubo diferencia significativa en sus variables analizadas como se muestra en la tabla 2. Las variables con una tendencia en diferencia entre los dos grupos fue el colesterol total y el colesterol LDL sin alcanzar significancia estadística, p 0.1185 y p 0.1773, respectivamente. Cabe destacar la presencia que la mayoría de los pacientes presentó obesidad central con media del diámetro de cintura de 101.6 cm (± 16.08). Entre los antecedentes de riesgo cardiovascular más prevalentes en la población en orden fueron HAS en un 89.4% (17), dislipidemia 68.4% (13) y diabetes 57.8% (11). Se aprecia la ausencia de control hipertensivo comparando que la gran mayoría eran hipertensos con media de PAS 135.4 (± 21), así como la ausencia de metas en el control lipídico con media de colesterol LDL de 87.63 (± 31.55).

Tabla 2. Características basales				
	General (N=19)	ITB anormal (N=9)	ITB normal (N=10)	<i>p</i>
Edad (años) media [DS]	57.05 (± 8.67)	54.4 (± 8.79)	59.4 (± 8.3)	0.2234*
Sexo masculino (n [%])	13 (68.4)	5 (55.5)	8 (80)	0.4951‡
Peso (kg) media [DS]	80.6 (± 18.3)	82.54 (± 23.64)	78.88 (± 13.12)	0.6879*
Estatura (m) media [DS]	1.64 (± 0.08)	1.63 (± 0.1)	1.65 (± 0.06)	0.6334*
Cintura (cm) media [DS]	101.6 (± 16.08)	103.6 (± 19.85)	99.7 (± 12.6)	0.6107*
NIHSS media [DS]	3.6 (± 3.2)	3.4 (± 3.3)	3.8 (± 3.2)	0.8196*
PAS media [DS]	135.4 (± 21)	131.8 (± 22.52)	138.7 (± 20.1)	0.4891*
Diabetes (n [%])	11 (57.8)	5 (55.5)	6 (60)	n/s¥
Hipertensión (n [%])	17 (89.4)	8 (88.8)	9 (90)	n/s¥

Dislipidemia (n [%])	13 (68.4)	6 (66.6)	7 (70)	n/s¥
Tabaquismo previo (n [%])	8 (42.1)	4 (44.4)	4 (40)	n/s¥
Cardiopatía isquémica (n [%])	1 (5.2)	0 (0)	1 (10)	n/s¥
Alcoholismo (n [%])	7 (36.8)	3 (33.3)	4 (40)	n/s¥
Enfermedad renal crónica (n [%])	1 (5.2)	1 (11.1)	0 (0)	0.4737¥
Glucosa (mg/dl) media [DS]	134.1 (±52.9)	146.2 (±65.3)	123.1 (±39.2)	0.3732*
Colesterol total (mg/dl) media [DS]	146.6 (±49.06)	165.2 (±54.9)	129.8 (±38.3)	0.1185*
Triglicéridos (mg/dl) media [DS]	156.9 (±83.5)	178.6 (±107.4)	137.5 (±53.2)	0.3207*
Colesterol LDL (mg/dl) media [DS]	87.63 (±31.55)	98.1 (± 35.52)	78.22 (±25.71)	0.1773*
Colesterol HDL (mg/dl) media [DS]	38.4 (±11.1)	40.3 (±13)	36.6 (±9.431)	0.4871*
PAS: presión arterial sistólica, cm: centímetros, m: metros, kg: kilogramos, mg: miligramos, dl: decilitros, n/s: no significativo. * = t de student, ** = U de Mann-Whitney, ‡ = chi ² , ¥ = exacta de Fisher.				

Al momento de comparar la vasorreactividad presentada entre el grupo de ITB anormal con el normal, hubo presencia de ITB anormal definitivo para disfunción endotelial cerebral (-3.83% [±12.59]), mientras que aquellos con ITB normal tuvieron vasorreactividad normal (14.53 [±12.59] con diferencia significativa (p 0.001). Respecto a la prevalencia de disfunción endotelial cerebral tuvo una tendencia a ser diferente (88.8% para ITB anormal vs 40% para ITB normal) p 0.0573, como se precia en la tabla 3. Al comparar el resto de subrogados de disfunción endotelial no hubo diferencia significativa entre ellos, encontrando en la población general, la mayoría calificaba para disfunción endotelial periférica, media FMD 5.77 (±4.5). Hubo una prevalencia alta de síndrome metabólico (78.9%) y la mediana del puntaje de score ASCVD fue 10 (6.3 - 15), extrañamente con tendencia a ser menor el puntaje en el grupo con ITB anormal, pero sin diferencia significativa (p 0.3154).

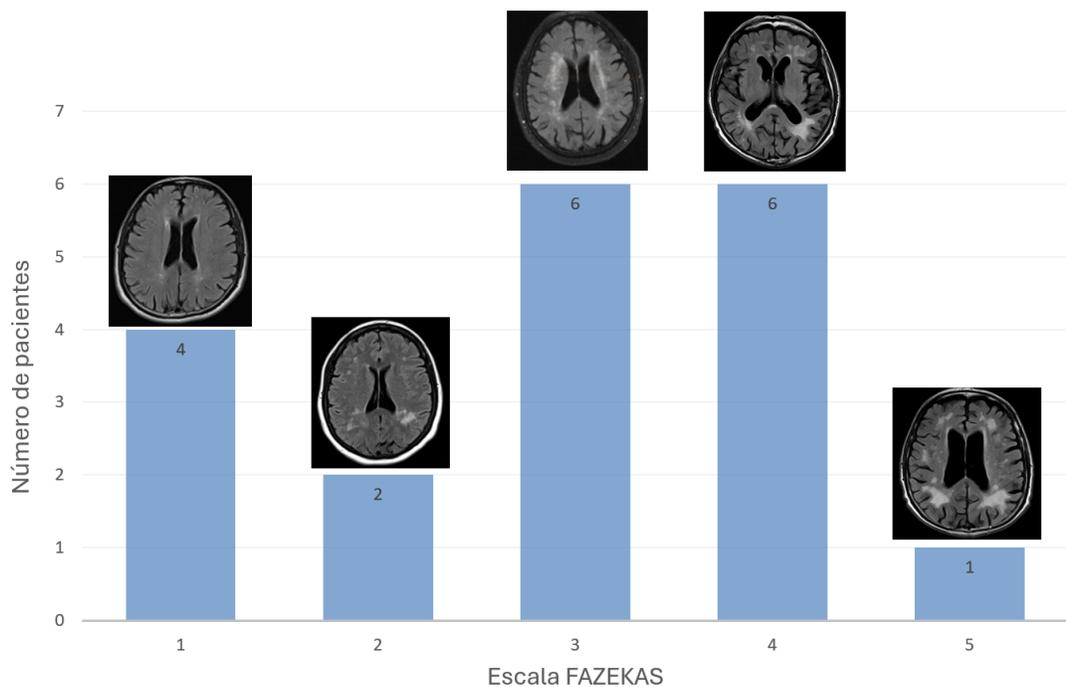
Llama la atención la presencia de ausencia de valores que superen el corte riesgo para disfunción endotelial para el CIMT, presentado en los pacientes medias de 0.59 y 0.57, del lado izquierdo y derecho, respectivamente. La mediana de NLR presentado 2.25 (1.82 - 3.4), tanto en la población general como la división por grupos se mantiene en riesgo intermedio para disfunción endotelial.

Tabla 3. Marcadores de riesgo cardiovascular				
	General (N=19)	ITB anormal (N=9)	ITB normal (N=10)	P
Vasorreactividad cerebral (%) media [DS]	5.83 (±13.63)	-3.83 (±12.59)	14.53 (±12.59)	0.001*
Vasorreactividad cerebral <5% (n [%])	12 (63.1)	8 (88.8)	4 (40)	0.0573‡
FMD (%) media [DS]	5.77 (±4.5)	6.14 (±3.3)	5.43 (±5.52)	0.7413*
CIMT izquierdo media [DS]	0.59 (±0.11)	0.6 (±0.12)	0.59 (± 0.1)	0.8652*
CIMT derecho media [DS]	0.57 (±0.11)	0.56 (±0.09)	0.57 (± 0.12)	0.8178*
NLR (p50 [p25 - p75])	2.25 (1.82 - 3.4)	2.68 (1.82 - 3.2)	2.09 (1.68 - 3.99)	0.7947**
Síndrome metabólico (n [%])	15 (78.9)	7 (77.7)	8 (80)	n/s‡
Score ASCVD (p50 [p25 - p75])	10 (6.3 - 15)	6.8 (2.8 - 14.9)	10.2 (9.15 - 25.28)	0.3154**
Índice cintura cadera media [DS]	0.98 (±0.07)	1 (±0.09)	0.97 (± 0.06)	0.5029*
IMC media [DS]	29.7 (±5.4)	30.6 (±6.6)	28.8 (± 4.2)	0.4857*
FMD: dilatación mediada por flujo braquial, CIMT: Grosor de la íntima media carotídea, NLR: índice neutrófilo-linfocito, IMC: índice de masa corporal.				
* = t de student, ** = U de Mann-Whitney, ‡ = chi ² , † = exacta de Fisher.				

Se identificó una prevalencia mayor para el Fazekas total de grupo 3 y grupo 4, así como se aprecia en la figura 1.

Figura 1.

Grado de leucoaraiosis presentado

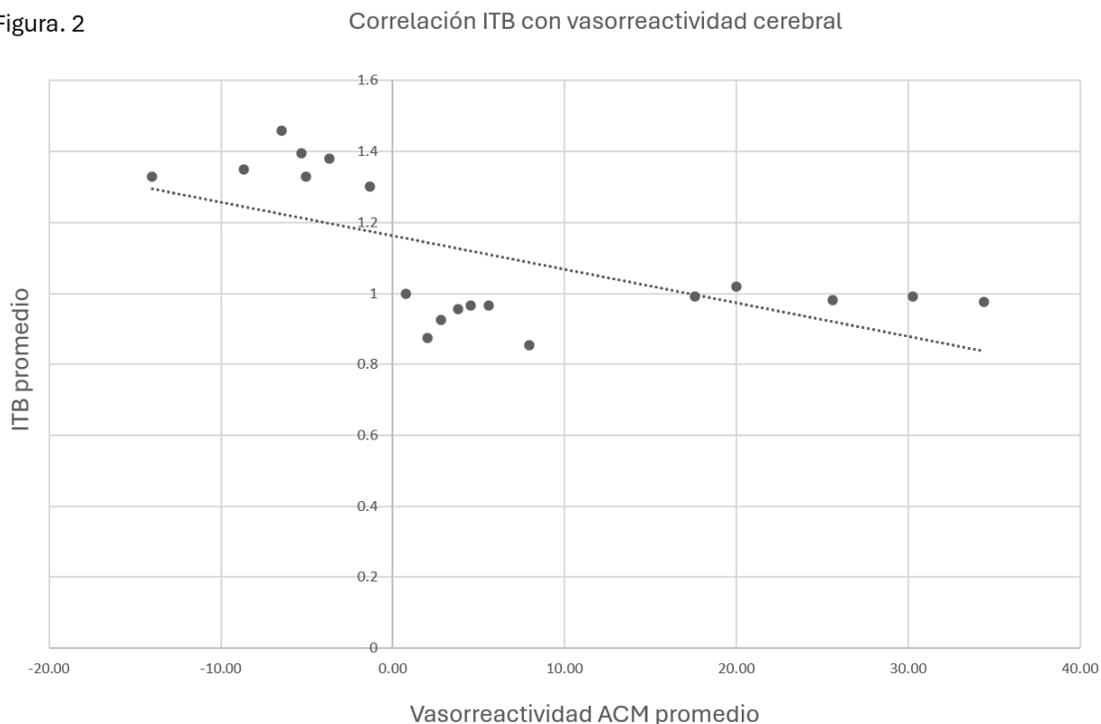


Al valorar la correlación de cualquier lado del ITB incluyendo su promedio respecto a la vasorreactividad cerebral promedio en la ACM se encontró una “r” moderada-fuerte con significancia estadística.

Tabla 4. Correlación de ITB con vasorreactividad cerebral	
	Vasorreactividad ACM
ITB izquierdo	-0.6144
<i>p</i>	0.0051
ITB derecho	-0.616
<i>p</i>	0.005
ITB promedio	-0.6201
<i>p</i>	0.0046
ITB: índice tobillo brazo, ACM: arteria cerebral media	
* = Pearson r	

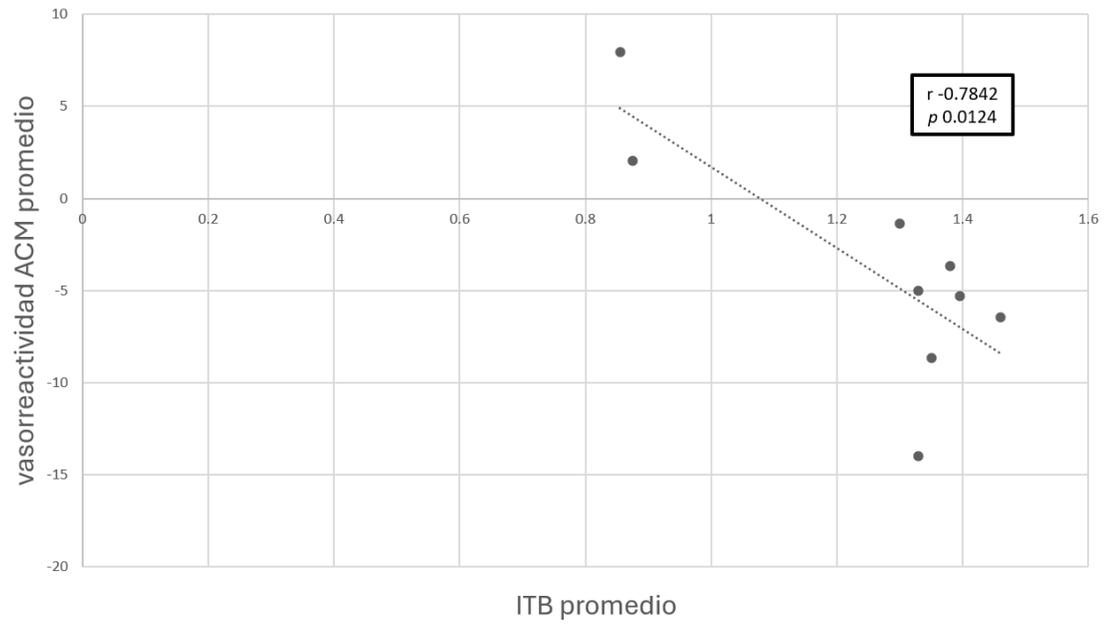
Al representarlo en una grafico de dispersión se precia la tendencia a una relación inversa figura 2.

Figura. 2



El comportamiento del ITB promedio anormal respecto a la vasorreactividad se correlaciona de forma fuerte ($r = -0.7842$) con disfunción endotelial cerebral, siendo estadísticamente significativo (figura 3). Al momento de valorar la correlación para los análisis secundarios planteados se encontró que no hubo una correlación significativa respecto al ITB promedio con el FMD ($p = 0.48$), el CIMT ($p = 0.43$), el grado Fazekas ($p = 0.79$), la presencia de síndrome metabólico ($p = 0.13$), los valores de NLR ($p = 0.92$), el puntaje total del score ASCVD ($p = 0.909$), el puntaje del NIHSS ($p = 0.85$), ni para el valor del índice cintura-cadera ($p = 0.402$). Al valorar el grado de Fazekas y el NIHSS no hubo correlación significativa ($p = 0.94$), tampoco hubo correlación significativa entre el porcentaje de FMD y la vasorreactividad cerebral ($p = 0.79$). por último, ausencia de correlación significativa entre NLR la vasorreactividad cerebral ($p = 0.24$).

Figura 3. Correlación ITB anormal con vasorreactividad cerebral



CAPÍTULO VIII – DISCUSIÓN

Los resultados de la prevalencia de los factores de riesgo tienen similitud entre los encontrados y los reportados en la literatura, un estudio de 203 pacientes con primer evento de infarto lacunar de 4 hospitales generales se identificó factores de riesgo entre ellos hipertensión (OR: 8.9, 95% IC: 4.2 - 18.8), tabaquismo activo (OR: 6.6, 95% IC: 2.9 - 14.8) y diabetes (OR: 2.3, 95% IC: 1 - 5.5) (26). Al realizar los análisis de los objetivos secundarios en nuestro estudio, no se encontró una correlación significativa entre el ITB promedio y varias otras medidas clínicas y de riesgo cardiovascular/endotelial, lo podemos atribuir al diseño del estudio y que no fue el objetivo principal del mismo, el cual proponemos que al aumentar el número de paciente reclutados se puedan encontrar correlaciones que no pudieron ser comprobadas en el análisis secundario.

Respecto al objetivo primario los pacientes con ITB anormal tuvieron mayor presencia de disfunción endotelial cerebral estadísticamente significativa comparado con los de ITB normal que no presentaron disfunción endotelial, la cual tuvo una correlación moderada fuerte ($r = -0.6201$) para una relación inversa estadísticamente significativa ($p 0.0046$). Ante los hallazgos previos se rechaza la hipótesis nula, encontrando una correlación inversa para el ITB con la vasorreactividad cerebral en los pacientes con infarto lacunares.

Un estudio mostró que el índice tobillo-brazo era más bajo en la aterosclerosis de grandes arterias en comparación con los infartos lacunares y los controles (27). Un estudio diferente mostró que los pacientes con un índice tobillo-brazo <0.90 (OR: 3.72, 95% IC: 1.35-10.27) y >1.4 (OR: 3.85, 95% IC: 1.06-14.03), tenían casi cuatro veces más probabilidades de tener infartos lacunares silenciosos (28). Tanto los valores más altos >1.3 (HR: 1.85 [$p=.050$]) como los más bajos <0.9 (HR: 1.77 [$p<0.001$]) están asociados con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares según

el estudio MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) en persona sin previo antecedente de enfermedad cardiovascular (29). En el estudio ARIC (The Atherosclerosis Risk in Communities) un ITB alto >1.30 también se asoció con un aumento en la razón de riesgo ajustada de insuficiencia cardíaca (HR: 3.12, 95% IC: 1.00-9.73) sólo en aquellos con antecedente de enfermedad aterosclerótica (30).

Este estudio reafirma la relevancia de la disfunción endotelial en la patogénesis de los infartos lacunares y sugiere que el ITB podría ser un indicador práctico, rápido y seguro para la identificación temprana de pacientes en riesgo de eventos cerebrovasculares. La integración del ITB en la práctica clínica como un método no invasivo podría mejorar la evaluación y el manejo de estos pacientes, aunque se requieren estudios adicionales para confirmar estos hallazgos y establecer directrices más precisas para su aplicación.

CAPÍTULO IX – CONCLUSIÓN

Los resultados del estudio indican una correlación inversa y significativa entre un índice tobillo-brazo (ITB) anormal y la vasorreactividad cerebral en pacientes con infarto lacunar, lo que sugiere que el ITB podría ser un marcador valioso en la evaluación de la disfunción endotelial cerebral. Como limitaciones del estudio al ser un estudio piloto trasversal con muestro por conveniencia puede limitar la generalización de los resultados a otras poblaciones, así como puede impedir el establecer relaciones causales entre las variables. Sería el primer estudio describiendo el comportamiento del marcador ITB respecto a la vasorreactividad cerebral en esta población de pacientes, así como el primero en establecer que los rangos de riesgo del ITB (<0.9 y >1.29) se correlacionan con la disfunción endotelial cerebral, la evidencia sugiere que el ITB podría integrarse en la práctica clínica como un método no invasivo para evaluar el riesgo cardiovascular y cerebrovascular.

CAPÍTULO X – BIBLIOGRAFÍA

1. Das AS, Regenhardt RW, Feske SK, Gurol ME. Treatment Approaches to Lacunar Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* agosto de 2019;28(8):2055-78.
2. Chojdak-Łukasiewicz J, Dziadkowiak E, Zimny A, Paradowski B. Cerebral small vessel disease: A review. *Adv Clin Exp Med.* 25 de marzo de 2021;30(3):349-56.
3. Kalaria RN, Akinyemi R, Ihara M. Stroke injury, cognitive impairment and vascular dementia. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis.* mayo de 2016;1862(5):915-25.
4. Regenhardt RW, Das AS, Lo EH, Caplan LR. Advances in Understanding the Pathophysiology of Lacunar Stroke: A Review. *JAMA Neurol.* 1 de octubre de 2018;75(10):1273.
5. 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.* agosto de 2013;12(8):822-38.
6. Fazekas scale for white matter lesions | Radiology Reference Article | Radiopaedia.org [Internet]. [citado 3 de diciembre de 2024]. Disponible en: <https://radiopaedia.org/articles/fazekas-scale-for-white-matter-lesions>
7. Caplan LR. Lacunar Infarction and Small Vessel Disease: Pathology and Pathophysiology. *J Stroke.* 2015;17(1):2.
8. Del Brutto OH, Mera RM, Gillman J, Ha J, Zambrano M. Calcifications in the carotid siphon correlate with silent cerebral small vessel disease in community-dwelling older adults: A population-based study in rural E cuador. *Geriatr Gerontol Int.* septiembre de 2016;16(9):1063-7.
9. 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.* noviembre de 2013;44(11):3000-6.
10. Poggesi A, Pasi M, Pescini F, Pantoni L, Inzitari D. Circulating biologic markers of endothelial dysfunction in cerebral small vessel disease: A review. *J Cereb Blood Flow Metab.* enero de 2016;36(1):72-94.
11. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol.* mayo de 2013;12(5):483-97.

12. Knottnerus ILH, Ten Cate H, Lodder J, Kessels F, Van Oostenbrugge RJ. Endothelial Dysfunction in Lacunar Stroke: A Systematic Review. *Cerebrovasc Dis.* 2009;27(5):519-26.
13. 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. *Int J Stroke.* agosto de 2013;8(6):413-21.
14. 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.* 20 de octubre de 2021;13:727832.
15. Lavi S, Gaitini D, Milloul V, Jacob G. Impaired cerebral CO₂ vasoreactivity: association with endothelial dysfunction. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol.* octubre de 2006;291(4):H1856-61.
16. Nakamori M, Matsushima H, Tachiyama K, Hayashi Y, Imamura E, Mizoue T, et al. Association of ankle-brachial index with cognitive decline in patients with lacunar infarction. Mogi M, editor. *PLOS ONE.* 4 de febrero de 2022;17(2):e0263525.
17. Lahoz C, Mostaza JM. Índice tobillo-brazo: una herramienta útil en la estratificación del riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol.* julio de 2006;59(7):647-9.
18. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, et al. Measurement and Interpretation of the Ankle-Brachial Index: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 11 de diciembre de 2012;126(24):2890-909.
19. Brutto O, Mera R, Brown D, Nieves J, Sedler M. Reliability of Two Ankle-Brachial Index Methods to Predict Silent Lacunar Infarcts: A Population-Based Study in Stroke-Free Older Adults (the Atahualpa Project). *Int J Angiol.* 8 de junio de 2016;25(05):e173-6.
20. Kajikawa M, Maruhashi T, Iwamoto Y, Iwamoto A, Matsumoto T, Hidaka T, et al. Borderline Ankle-Brachial Index Value of 0.91–0.99 Is Associated With Endothelial Dysfunction. *Circ J.* 2014;78(7):1740-5.
21. Wiseman S, Marlborough F, Doubal F, Webb DJ, Wardlaw J. Blood Markers of Coagulation, Fibrinolysis, Endothelial Dysfunction and Inflammation in Lacunar Stroke versus Non-Lacunar Stroke and Non-Stroke: Systematic Review and Meta-Analysis. *Cerebrovasc Dis.* 2014;37(1):64-75.

22. Chung D, Lee KO, Choi JW, Kim NK, Kim OJ, Kim SH, et al. Blood Neutrophil/Lymphocyte Ratio Is Associated With Cerebral Large-Artery Atherosclerosis but Not With Cerebral Small-Vessel Disease. *Front Neurol.* 9 de septiembre de 2020;11:1022.
23. Oyama J ichi, Nagatomo D, Yoshioka G, Yamasaki A, Kodama K, Sato M, et al. The relationship between neutrophil to lymphocyte ratio, endothelial function, and severity in patients with obstructive sleep apnea. *J Cardiol.* marzo de 2016;67(3):295-302.
24. Martínez-Urbistondo D, Beltrán A, Beloqui O, Huerta A. El índice neutrófilo/linfocito como marcador de disfunción sistémica endotelial en sujetos asintomáticos. *Nefrología.* julio de 2016;36(4):397-403.
25. Jarauta E, Mateo-Gallego R, Bea A, Burillo E, Calmarza P, Civeira F. Grosor íntima-media carotídeo en sujetos sin factores de riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol.* enero de 2010;63(1):97-102.
26. You R, McNeil JJ, O'Malley HM, Davis SM, Donnan GA. Risk factors for lacunar infarction syndromes. *Neurology.* agosto de 1995;45(8):1483-7.
27. Saji N, Kimura K, Yagita Y, Kawarai T, Shimizu H, Kita Y. Comparison of arteriosclerotic indicators in patients with ischemic stroke: ankle-brachial index, brachial-ankle pulse wave velocity and cardio-ankle vascular index. *Hypertens Res.* mayo de 2015;38(5):323-8.
28. Del Brutto OH, Sedler MJ, Mera RM, Lama J, Gruen JA, Phelan KJ, et al. The Association of Ankle-Brachial Index with Silent Cerebral Small Vessel Disease: Results of the Atahualpa Project. *Int J Stroke.* junio de 2015;10(4):589-93.
29. Criqui MH, McClelland RL, McDermott MM, Allison MA, Blumenthal RS, Aboyans V, et al. The Ankle-Brachial Index and Incident Cardiovascular Events in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol.* octubre de 2010;56(18):1506-12.
30. Wang FM, Yang C, Ballew SH, Kalbaugh CA, Meyer ML, Tanaka H, et al. Ankle-brachial index and subsequent risk of incident and recurrent cardiovascular events in older adults: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Atherosclerosis.* noviembre de 2021;336:39-47.

CAPÍTULO XI – RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Carlos Ramiro Zamora Alemán

Candidato para el Grado de
Especialista en Medicina Interna

Tesis: ASOCIACIÓN DEL ÍNDICE TOBILLO BRAZO CON VASORREACTIVIDAD
CEREBRAL EN PACIENTES CON INFARTOS LACUNARES

Campo de estudio: Ciencia de la Salud

Biografía:

Datos personales: Nacido en la ciudad de Saltillo, Coahuila, el 17 de enero de 1994, hijo de Juan Carlos Zamora Quiroga y Yazmín Yolanda Alemán Sánchez.

Educación: En agosto 2013 inicia la Licenciatura de Médico Cirujano y Partero en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Coahuila finalizando en julio del 2018.

De agosto del 2018 a julio 2019 realizó su internado en el Hospital General ISSSTE de Saltillo, Coahuila.

De agosto del 2019 a julio 2020 realizó su servicio social en investigación el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE en el laboratorio de metabolismo experimental e investigación.

En marzo del 2021 inició sus estudios de posgrado en el programa de Especialización en Medicina Interna del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.