

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



**“FACTOR PRONÓSTICO DE LAS CALCIFICACIONES ARTERIALES  
INTRACEREBRALES Y SU SEVERIDAD EN EL ESTADO FUNCIONAL DE  
PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE EVENTO CEREBROVASCULAR  
ISQUÉMICO”**

**POR**

**DR. JOSÉ ANTONIO RAMÍREZ VÁZQUEZ**

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

Diciembre 2024

**“FACTOR PRONÓSTICO DE LAS CALCIFICACIONES ARTERIALES  
INTRACEREBRALES Y SU SEVERIDAD EN EL ESTADO FUNCIONAL DE  
PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE EVENTO CEREBROVASCULAR  
ISQUÉMICO”**

**Aprobación de la tesis:**



Dr. med. Juan Fernando Góngora Rivera  
Director de tesis

Coordinador de Investigación del Departamento de Medicina Interna



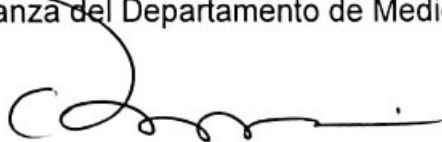
Dr. Adrián Infante Valenzuela  
Codirector de tesis



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



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



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

## DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

En primer lugar y más importante, a Dios; por bendecirme cada día y brindarme siempre el camino para poder lograr lo que hoy culmina, todo el tiempo acompañado de Él.

A mis padres, por darme siempre su apoyo incondicional durante todo el camino, ya que sin ellos nada de esto hubiera sido posible.

A mi tío José Dorazco, por su apoyo crucial en mi formación, ya que sin su ayuda esto no hubiera sido de la misma manera.

A mi director el Dr. med Juan Fernando Góngora Rivera, por su apoyo en el proceso de realización de este proyecto para que pudiera llevarse a cabo.

A mi novia Karolina Moreno, por siempre darme ánimo, apoyo y amor en cada momento, ya que sin ellos esto no hubiera sido posible, todo esto es para ambos.

A todos mis compañeros de la residencia, cada uno de ellos jugó un papel muy importante dándome su apoyo y compartiéndome su conocimiento y experiencia. Cindy López, por su apoyo durante la realización de este proyecto, y a todo el equipo que contribuyó para que este trabajo se pudiera lograr de manera exitosa.

## TABLA DE CONTENIDO

<b>Capítulo I.....</b>	<b>pág.8</b>
1. Resumen	pág. 8
<b>Capítulo II.....</b>	<b>pág.12</b>
2. Introducción	pág. 12
<b>Capítulo III.....</b>	<b>pág.23</b>
3. Justificación	pág. 23
4. Pregunta de investigación	pág. 23
<b>Capítulo IV.....</b>	<b>pág.25</b>
5. Hipótesis	pág. 25
Hipótesis principal.	
Hipótesis nula.	
<b>Capítulo V.....</b>	<b>pág.26</b>
6. Objetivos	pág. 26
Objetivo primario.	
Objetivo secundario.	
<b>Capítulo VI.....</b>	<b>pág.27</b>
7. Sujeto y métodos	pág. 27
Material y métodos.	
Población de estudio.	
Criterios de inclusión.	
Criterios de exclusión.	
Criterios de eliminación.	
Protocolo de estudio.	
Lugar donde se desarrollará.	
Análisis estadístico.	
Cálculo del tamaño de muestra.	
Recursos.	
Tiempo a desarrollarse.	
Aspectos éticos.	

Confidencialidad.

Variables.

<b>Capítulo VII.....</b>	<b>pag.36</b>
8. Resultados	pág. 36
<b>Capítulo VIII.....</b>	<b>pág.43</b>
9. Discusión	pág. 43
<b>Capítulo IX.....</b>	<b>pág.45</b>
10. Conclusiones	pág. 45
<b>Capítulo X.....</b>	<b>pág.46</b>
11. Anexos	pág. 46
<b>Capítulo XI.....</b>	<b>pág.50</b>
12. Bibliografía	pág. 50
<b>Capítulo XII.....</b>	<b>pág.56</b>
13. Resumen autobiográfico	pág. 56

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla</b>	<b>Página</b>
Tabla 1.....	pág. 36
Tabla 2.....	pág. 37
Tabla 3.....	pág. 39
Tabla 4.....	pág. 40
Tabla 5.....	pág. 40
Tabla 6.....	pág. 41
Tabla 7.....	pág. 42

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura</b>	<b>Página</b>
Figura 1. Escala de valoración integral de calcificaciones arteriales cerebrales.....	pág. 46
Figura(s) 2. Gráficos de dispersión de correlaciones de Spearman en etiología cardioembólica.....	pág. 47

# CAPÍTULO I

## 1. RESUMEN

Introducción.

La enfermedad cerebrovascular abarca condiciones como el infarto y la hemorragia cerebrales, afectando el cerebro o la médula espinal por causas vasculares. Anualmente, 15 millones de personas sufren accidentes cerebrovasculares isquémicos, y de ellas, 5 millones fallecen y otros 5 millones quedan con discapacidad permanente. En México, es la séptima causa de muerte. Los eventos isquémicos se deben a una disminución del flujo sanguíneo cerebral, principalmente de origen tromboembólico. Las causas más comunes incluyen aterosclerosis y fibrilación auricular. La calcificación arterial intracraneal, un factor de riesgo emergente, ha sido asociada con un mayor riesgo de eventos cerebrovasculares, afectando principalmente la arteria carótida interna y vertebrobasilar. Estudios como el de Rotterdam han demostrado que la prevalencia de estas calcificaciones aumenta con la edad, afectando hasta el 82% de los pacientes mayores de 80 años. Los factores de riesgo incluyen hipertensión, diabetes y obesidad. La calcificación vascular ocurre por la transformación de las células musculares lisas en osteoblastos, resultando en la mineralización de las arterias. Métodos como el score de Agatston y las mediciones cualitativas permiten evaluar su gravedad. Varios estudios han confirmado que las calcificaciones intracraneales aumentan el riesgo de



recurrencia de eventos cerebrovasculares y mortalidad, aunque no se ha demostrado una asociación significativa con trastornos cognitivos. Esta condición se reconoce como un factor de riesgo cardiovascular clave, lo que subraya la necesidad de una evaluación más exhaustiva en pacientes con antecedentes de eventos cerebrovasculares.

#### Objetivo.

Evaluar el valor pronóstico de las calcificaciones arteriales intracerebrales en el estado funcional y su evolución en pacientes con diagnóstico de evento cerebrovascular isquémico.

#### Material y métodos.

Este estudio es un análisis observacional, retrospectivo, analítico y longitudinal con un diseño de casos y controles. Su objetivo principal es evaluar el impacto pronóstico de las calcificaciones arteriales intracerebrales en la evolución funcional de pacientes con infarto cerebral agudo de origen tromboembólico y no tromboembólico. La población de estudio está compuesta por pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de evento cerebrovascular (EVC) isquémico agudo, atendidos en el Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" entre enero de 2017 y marzo de 2023.

La identificación de los casos se realizará a través de la base de datos iReNe (i-Registro Neurovascular) del Servicio de Neurología, seleccionando pacientes con historia clínica completa, estudios de laboratorio y tomografías de calidad suficiente que permitan evaluar las calcificaciones del sifón carotídeo y las

arterias vertebrobasilares de manera manual que contaban con una densidad igual o mayor a 130 UH.

Los criterios de inclusión consideran pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de EVC isquémico agudo y tomografía cerebral, mientras que los criterios de exclusión incluyen eventos hemorrágicos, falta de seguimiento adecuado o estudios de imagen de baja calidad. La valoración neurológica se realizará mediante la escala mRANKIN al ingreso y egreso de los pacientes.

Resultados.

Se incluyeron 271 pacientes con evento cerebrovascular isquémico (46.5% mujeres) y una edad promedio de  $62 \pm 13.64$  años, siendo las principales comorbilidades hipertensión arterial (56.1%), diabetes mellitus tipo 2 (53.5%), y obesidad (31.7%). La mediana del puntaje inicial en la escala NIHSS fue 7 puntos (RI 4-12), y solo 14.4% recibió trombólisis intravenosa.

Las principales etiologías de acuerdo a las clasificaciones TOAST y ASCOD fueron en orden de frecuencia aterosclerosis de grandes vasos (TOAST 31.4%; ASCOD 32.1%), seguida de oclusión de pequeño vaso (TOAST 21.4%; ASCOD 23.2%) y cardioembolismo (TOAST 17.7%; ASCOD 22.5%). El 78% de los pacientes presentaron calcificaciones en las arterias del sistema carotídeo y vertebrobasilar, predominantemente en el sífon carotídeo derecho (75.3%) e izquierdo (72%). Con una mediana del puntaje total de calcificación de 28 puntos (RI 8-64). Al egreso hospitalario la mediana de puntaje de NIHSS fue de 5 puntos (RI 2-10.25), mediana en la escala de RANKIN de 2 puntos (RI 1-4); el 50% tenía RANKIN 1-2 (sin incapacidad o leve), y el 49.1%, RANKIN 3-5 (moderada o

severa). En el seguimiento a 90 días la mediana en la escala de RANKIN fue de 2 puntos (RI 1-4), con 52% clasificados como RANKIN 1-2 y el resto (48%) con RANKIN >2, clasificándose con discapacidad moderada-severa.

La relación entre calcificación y escalas funcionales presentó una correlación débil pero significativa entre el puntaje de calcificación y el puntaje de NIHSS al egreso ( $\rho$  0.145) y el RANKIN al egreso ( $\rho$  0.205). En pacientes con etiología cardioembólica, se observaron correlaciones moderadas entre la calcificación y NIHSS ( $\rho$  0.331,  $p=0.021$ ) y RANKIN ( $\rho$  0.360,  $p=0.012$ ) al egreso y a 90 días. En oclusión de pequeño vaso se evidenció una correlación protectora entre la calcificación y el RANKIN al egreso (OR 0.978; IC 95% 0.959–0.998) y a los 90 días (OR 0.973; IC 95% 0.953–0.993).

Conclusiones.

Como conclusión, la presencia de calcificaciones arteriales intracerebrales se correlacionan con un peor estado funcional al egreso y a los 30, 60 y 90 días posteriores evaluado por RANKIN en los pacientes con evento cerebrovascular de tipo isquémico, principalmente en el subgrupo de origen cardioembólico. Con una probable correlación protectora en el grupo de etiología de pequeño vaso; lo que confirma la hipótesis principal de este proyecto y descarta la hipótesis nula.

## CAPÍTULO II

### 2. INTRODUCCIÓN.

La enfermedad cerebrovascular incluye algunos de las enfermedades más comunes y devastadoras como es el infarto y la hemorragia cerebrales. [1]

La enfermedad cerebrovascular se refiere a un grupo de condiciones en los que la lesión cerebral o de la médula espinal deriva de una causa vascular. [2]

Por lo general tienen un inicio súbito y abrupto, con manifestaciones focales las cuales varían dependiendo del vaso sanguíneo afectado, así como de la localización cerebral y la extensión de la lesión. [2]

Anualmente 15 millones de personas a nivel mundial sufren de un evento vascular cerebral isquémico, de las cuales 5 millones llegan a fallecer en el evento y 5 millones permanecen discapacitados en forma permanente, lo que implica una carga para la familia y para la comunidad. [3]

En México la enfermedad cerebrovascular en la población general representa la séptima causa de muerte en el mes de enero 2022, siendo para el género masculino la novena causa de muerte y para el género femenino la quinta causa de muerte. [4]

Fisiopatológicamente el evento cerebrovascular isquémico se origina por una disminución en el flujo de aporte sanguíneo cerebral, principalmente de origen

tromboembólico, y asociado a la ausencia de reserva energética en las células neuronales, los procesos dependientes de energía neuronales y de la glía cesan, llevando con ello a la lesión cerebral y posteriormente al infarto. [1, 2, 5]

El origen de dicha disminución del flujo sanguíneo se puede clasificar dentro de dos grupos: 1) causas vasculares arteriales y 2) causas cardíacas. [5]

La principal causa de origen arterial es la aterosclerosis, cuya principal localización se reporta en la arteria carótida interna posterior a la bifurcación de la arteria carótida común. Seguido de la aterosclerosis, la enfermedad de pequeño vaso, disección arterial, vasculitis, síndrome de vasoconstricción cerebral reversible son causas arteriales menos comunes. [5]

Dentro de las causas de origen cardíaco la principal es la fibrilación y/o el flutter auricular, seguido de la persistencia del foramen oval, endocarditis infecciosa, hipocinesia segmentaria con trombos murales. [5]

Dentro de las causas menos comunes se encuentran los trastornos hematológicos como la trombocitosis esencial, policitemia vera, entre otros.

La aterosclerosis intracraneal es capaz de producir un evento cerebrovascular isquémico tanto por mecanismos embólico arterio-arteriales como por trombosis del vascular enfermo. [1]

La recurrencia de evento cerebrovascular en los pacientes con evento cerebrovascular secundario a aterosclerosis intracerebral es de aproximadamente 15%; porcentaje similar al descrito en los pacientes con aterosclerosis carotídea extracraneal sin tratamiento; razón lo por la cual,

mediante este proyecto se busca establecer la asociación pronóstica entre la presencia de calcificación arterial intracerebral y los subtipos de evento cerebral vascular. [1]

La calcificación arterial intracraneal fue primeramente descrita en 1964 por Ratinov, et al. en 178 pacientes mediante autopsia y análisis por microscopía. [6]

Este proceso de calcificación vascular puede ocurrir tanto en la túnica íntima como en la túnica media. [7]

La presencia de esta calcificación vascular en la túnica íntima se caracteriza por la presencia previa de una placa fibrolipídica. La presencia de calcificación en la túnica media típicamente se describe como calcificación de Mönckeberg o calcinosis de la media. [7]

Las manifestaciones clínicas dependen de la capa vascular donde se localice; en la túnica íntima puede desencadenar infarto local secundario a estenosis por presencia de trombosis aguda; la presencia en la túnica media presenta afectación de la elasticidad vascular, resultando en una alteración de la vasodilatación. [7]

La arteria carótida en su porción intracraneal es una de las mayores arterias que proveen riesgo sanguíneo al encéfalo. Justo previo a su entrada en el parénquima cerebral, se forma un segmento tortuoso el cual es comúnmente llamado “sifón carotideo”. [8]

La localización más frecuentemente reportada es en la porción intracraneal de la arteria carótida interna, seguido de la arterial vertebral. [9]

La prevalencia de las calcificaciones intracraneales puede llegar a 100% en personas cercanas a los 100 años. Daniel Bos, et al. realizaron un análisis de la población del estudio Rotterdam donde encontraron una prevalencia acumulada de 82.2% de calcificaciones de la porción intracraneal de la arteria carótida (sifón carotideo), con una prevalencia por género de 83.2% hombres y 81.2% en mujeres. [10].

La prevalencia de las calcificaciones de las arterias vertebrobasilares va del 2% al 13% en la arterial vertebral y de 0.9% al 13% en la arterial basilar. En el estudio Rotterdam, se encontró que la prevalencia y el volumen de las calcificaciones incrementan con la edad para ambos géneros, presentándose en un 14% en menores de 65 años hasta un 52% en hombres arriba de 80 años y en mujeres presentándose un 10% en menores de 65 años hasta un 49% en mayores de 80 años. [8]

Janine E. van der Toorn et al. realizó un subanálisis del estudio Rotterdam donde reportó una prevalencia general del 21% con respecto a la presencia de calcificaciones de las arterias vertebrobasilares; encontrando mayor prevalencia y volúmen de calcificación en hombres con respecto a mujeres, en un 23.7 y 18.5% respectivamente. La prevalencia reportada en su estudio acerca de la calcificación de la arteria basilar fue del 1.5% de manera general. [11]

Varios factores de riesgo se han descrito para el desarrollo de calcificaciones arteriales del sifón carotideo, entre los cuales se encuentran: diabetes mellitus, hipercolesterolemia, antecedentes de enfermedad cardiovascular, consumo

excesivo de alcohol, tabaquismo; y como factor agregado en mujeres la presencia de hipertensión. [8]

De igual manera se han establecido factores de riesgo mayormente asociados a la presencia de calcificaciones arteriales vertebrobasilar como son: la edad, hipertensión arterial, diabetes mellitus y en hombres la presencia de obesidad. [8]

Neal X. Chen et al. realizó un análisis de manera general de los factores de riesgo asociados para el desarrollo de calcificación vascular, dividiéndolos en su análisis en tradicionales y no tradicionales: [7]

<b>Factores de riesgo tradicionales</b>
Hipertensión
Diabetes mellitus
Dislipidemia
Edad
Factores genéticos
Tabaquismo
<b>Factores de riesgo no tradicionales</b>
Inflamación crónica
Estrés oxidativo
Productos finales de la glucosilación avanzada
Metabolismo mineral anormal
Factore de crecimiento fibroblástico 23

- Tabla 1. [Tomado de referencia 7].



El mecanismo fisiopatológico por el cual se produce la calcificación vascular es complejo, sin embargo, múltiples investigadores han coincidido que el primer paso en presentarse es la rediferenciación o transformación de las células vasculares de músculo liso en un fenotipo de osteoblastos/condrocitos. Una vez presentado el cambio fenotípico, es entonces cuando estas células hacen la función que un osteoblasto normal produce que es la secreción de proteínas de la matriz. Una vez que la matriz se encuentra en la túnica vascular, estas células mineralizan la matriz a través de la secreción de vesículas de la matriz, función que se ve potenciada por la presencia de calcio y fósforo. [7]

En 1957 se describió por primera vez por el Dr. John Rankin la escala de evaluación funcional al momento del egreso hospitalario en la cual, de manera inicial, se describen 5 grados de incapacidad funcional: [12]

- Grado 1: Sin incapacidad significativa, capaz de realizar todas las actividades habituales.
- Grado 2: Incapacidad leve, con imposibilidad de llevar a cabo algunas tareas actividades previas pero capaz de solventar actividades básicas sin ayuda.
- Grado 3: Incapacidad moderada, capaz de caminar sin ayuda.
- Grado 4: Incapacidad moderadamente severa, con necesidad de apoyo para caminar o solventar necesidades básicas.
- Grado 5: Incapacidad severa, postración en cama con presencia de incontinencia y dependencia para todas las actividades.

Sin embargo, como parte del ensayo clínico “The United Kingdom transient ischaemic attack aspirin trial”, B Farrell et al. desarrollaron la escala de Rankin modificada a la cual se le agregó el grado 0 equivalente a una ausencia completa de síntomas. [13]

Posteriormente en 1988 J.C. van Swieten et al. realizaron el primer estudio de reproducibilidad de la escala de Rankin modificada. [14]

La identificación y cuantificación de las calcificaciones arteriales intracraneales por medio de tomografía simple de cráneo es factible, reproducible y con una concordancia interobservador alta. [15]

Múltiples métodos se han descrito para la evaluación y cuantificación de las calcificaciones arteriales intracerebrales, los cuales se han dividido en dos grandes grupos:

#### 1. Métodos cuantitativos.

- Score de Agatston: Este método se realiza de manera automatizada mediante un software el cual identifica calcificaciones intraarteriales dentro de una región de interés cuya área de densidad es mayor a 130 unidades Hounsfield (UH); posteriormente, cada una de las calcificaciones es multiplicada por un cofactor el cual depende del pico de densidad de cada placa de manera individual, siendo los siguientes los cofactores: 130–199 UH=1; 200–299 UH=2; 300–399 UH=3; and >400 UH=4. [16]

- Volumen de calcio: A partir del software utilizado para la medición del volumen de calcio por el score de Agatston, se ha proporcionado un método interpolado isotrópicamente, medido en milímetros cúbicos, mediante el cálculo del producto del número de vóxeles con atenuación > 130 UH y sumando el volumen total de vóxeles. [16]

## 2. Métodos cualitativos.

- Método binario: Utilizado por Ptak, T. et al, en el cual se toman como positivo la presencia de calcificaciones intracerebrales sin importar la caracterización de estas. [17]
- Método de Woodcock: Propuesto por Richard J. Woodcock, et al. en 1999, caracterizando las calcificaciones como ausente, leve o delgada y discontinua; moderada o delgada y continua/gruesa y discontinua; severa o gruesa y continua. [18]
- Método de Babiarz: Desarrollado por Lukasz S. Babiarz. et al en 2003, donde estableció una clasificación de las calcificaciones arteriales intracerebrales visualizadas por tomografía simple de cráneo con base en la extensión de la calcificación, otorgando una puntuación del 0 al 4; así como en el grosor de la calcificación, igualmente otorgando una puntuación del 0 al 4. Estas mediciones fueron específicamente descritas en la porción cavernosa de la arteria carótida. [19]

- Método de Savy: Desarrollado por L. E. Savy, et al. en 1996 en el que se analizó la presencia y la severidad de la calcificación. La extensión de la calcificación se estimó primeramente determinando el número de cortes del estudio de imagen en el que se evidenciaba la afectación y posteriormente derivando un score mediante la multiplicación el número de cortes afectados por 1, 2 o 3 dependiendo si el grado de calcificación era leve, moderado o severo respectivamente. [20]

Mucho se ha investigado acerca de la relación de la presencia de las calcificaciones arteriales intracerebrales y el riesgo de evento cerebrovascular y sus consecuencias.

En el 2007, Xiang-yan Chen, et al. en 2007 estudiaron 357 pacientes en donde encontraron una mayor frecuencia en la presencia de evento cerebrovascular isquémico en los pacientes con calcificaciones de la porción intracraneal de la arteria carótida interna, así como aquellos pacientes con calcificación de la arterial vertebral y de la arterial cerebral anterior. De igual manera, su análisis de regresión logística arrojó un OR de 3.172 para la calcificación arterial intracraneal como factor de riesgo. [21]

Jožef Magdic̃ et al. en 2020 estudiaron un total de 448 pacientes en los que evaluaron la relación de la presencia de calcificaciones intracraneales cerebrales de la arteria vertebrobasilar y su papel como predictore de recurrencia de evento cerebrovascular; donde encontraron que estos pacientes tienen una tasa de

recurrencia significativamente mayor en comparación con los pacientes que no presentaron evidencia de calcificación, con un HR ajustado de 3.13 (IC 1.35-7.20). [22]

Daniel Bos, et al. en 2014 realizaron un análisis de la población del estudio Rotterdam de 2010 de 2323 pacientes para analizar el riesgo de evento cerebrovascular en población caucásica asociado a la presencia de aterosclerosis de la porción intracraneal de la arteria carótida; donde se reportó que la presencia de calcificación intracerebral se asoció con un mayor riesgo de evento cerebrovascular de cualquier tipo, así como del subtipo isquémico, con un HR de 4.15 y 3.43 respectivamente. [23]

Chunxiu Jiang, et al. en 2021 estudiaron 351 pacientes para evaluar la relación de la presencia de calcificaciones de la porción intra y extracraneal de la arteria carótida y el evento cerebrovascular isquémico ipsilateral a la lesión; donde encontraron una asociación significativa con el desarrollo de evento cerebrovascular ipsilateral, con un OR 2.495. [24]

Xiaohong Wu, et al. en 2020 analizaron 694 pacientes para encontrar la asociación de la presencia de calcificación arterial intracraneal con el riesgo a largo plazo de la recurrencia de evento cerebrovascular y mortalidad post EVC; encontrando un mayor riesgo de recurrencia, así como la mortalidad posterior a un evento cerebrovascular. [25]

Nienke M.S. Golüke, et al. en 2020 analizaron 1992 pacientes donde analizaron la asociación con la presencia de calcificaciones arteriales intracraneales y la

función cognitiva; donde no encontraron una asociación con desorden o disfunción cognitiva; así como la presencia de trastorno neurocognitivo mayor. [26]

Farzaneh Rahmani, et al. en 2022 estudiaron en 230 pacientes el valor como factor predictivo de la presencia de calcificación arterial intracraneal con el decremento cognitivo, donde reportaron que la presencia de calcificaciones arteriales intracraneales se asociaron con un menor volumen del hipocampo y valores de centiloide así como en el cambio en el resultado del Mini-Mental State Examination (MMSE), Clinical Dementia Rating Sum of Boxes score (CDR-SB) o Preclinical Alzheimer Cognitive Composite (PACC). [27]

La investigación en dirección a la presencia de calcificaciones arteriales intracerebrales ha determinado su asociación como un factor de riesgo cardiovascular, con una asociación establecida en la literatura con la presencia de un mayor riesgo de presentar un evento cerebrovascular así como la reincidencia de evento cerebrovascular en la población con antecedente de haberlo presentado [25, 24, 23, 22, 21]; sin embargo, poco se ha descrito en relación a la asociación de la presencia de calcificaciones en el estado funcional de los pacientes con evento cerebrovascular previo. [26, 27]

## CAPÍTULO III

### 3. JUSTIFICACIÓN.

Como fue mencionado previamente en los antecedentes, la investigación ha mostrado un amplio panorama en la identificación de causas y procesos fisiopatológicos asociados al desarrollo de factores de riesgo para presentar un evento cerebrovascular, sin embargo, la investigación para la identificación de factores de impacto en el estado funcional ha mostrado pobre desarrollo en décadas previas.

La investigación en relación con la aterosclerosis intracraneal y su asociación con la funcionalidad y estado cognitivo y funcional posterior a un evento cerebrovascular presenta un territorio de investigación potencial, principalmente en población latina.

Con la intención de poder hacer una evaluación más universal de las calcificaciones arteriales intracerebrales se realizó un compendio de los diferentes métodos descritos para el análisis cualitativo de las calcificaciones arteriales intracerebrales.

A su vez, esta investigación puede derivar en nuevas intervenciones terapéuticas de manera temprana, ya que en muchas ocasiones la evidencia de calcificaciones intracerebrales es de manera incidental ya que se trata de una entidad asintomática.

#### 4. ¿PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN?

¿Cuál es el valor pronóstico en relación con el estado funcional del volumen de calcificaciones de las arterias intracerebrales (sifón carotideo y arterias vertebro basilares) en pacientes con infarto cerebral agudo de origen tromboembólico, así como no tromboembólico (cardioembólico, etc.)?



## CAPÍTULO IV

### 5. HIPÓTESIS.

**Hipótesis principal:** La presencia de calcificación en el sistema arterial intracerebral (sifón carotídeo y sistema vertebral) se asocia con un peor pronóstico funcional en los pacientes con infarto cerebral agudo de origen tromboembólico, así como no tromboembólico (cardioembólico, etc.).

**Hipótesis nula:** La presencia de calcificación en el sistema arterial intracerebral (sifón carotídeo y sistema vertebral) no se asocia con un peor pronóstico funcional en los pacientes con infarto cerebral agudo de origen tromboembólico, así como no tromboembólico (cardioembólico, etc.).

## CAPÍTULO V

### 6. OBJETIVOS.

#### **Objetivo primario:**

Evaluar el valor pronóstico de las calcificaciones arteriales intracerebrales en el estado funcional y su evolución en pacientes con diagnóstico de evento cerebrovascular isquémico.

#### **Objetivos secundarios:**

- Describir el fenotipo de evento cerebrovascular de acuerdo con la escala ASCOD y TOAST.
- Evaluar la presencia de calcificaciones arteriales intracerebrales en la población de estudio.
- Estudiar la severidad de las calcificaciones arteriales intracraneales mediante escala de puntuación.
- Describir la relación que existe entre la prevalencia de calcificaciones arteriales intracerebrales y la relación con el estado funcional con base en la escala mRANKIN.
- Describir la relación que existe entre la severidad de las calcificaciones cerebrales con base en escala de puntuación y el estado funcional con base en la escala mRANKIN.

## CAPÍTULO VI

### 7. SUJETO Y MÉTODOS.

#### **Material y métodos**

Diseño de estudio: Casos y controles

Observacional

Analítico

Longitudinal

Retrospectivo

#### **Población de estudio:**

El grupo será constituido por pacientes mayores a 18 años con diagnóstico de EVC de tipo isquémico agudo que cumplan con los criterios diagnósticos clínicos y radiológicos, que hayan sido atendidos en el Servicio de Neurología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la UANL y en la sala de Medicina Interna del Hospital Universitario, durante enero del 2017 a marzo del 2023.

La identificación de los pacientes candidatos se buscará en la base de datos iReNe (i-Registro Neurovascular) del servicio de Neurología anexa a la cual se encontrará el registro de los estudios de imagen requeridos para el estudio. Para

la selección de casos se revisará manualmente paciente por paciente y se seleccionan los casos que cuenten con lo siguiente:

- Historia clínica completa: documento electrónico que nos sirve para evaluar concordancia entre el síndrome neuro-vascular y la lesión visualizada en la imagen, así como proporcionar información importante sobre diagnóstico etiológico y datos demográficos de los pacientes seleccionados.
- Laboratorios: exámenes pertinentes estandarizados los cuales se realizan en todo paciente que se aborda en ECV isquémico agudo, como BHC, Química sanguínea de III elementos, pruebas de función hepática, examen general de orina, electrolitos séricos, tiempos de coagulación.
- Tomografía simple de cerebro que cuente con la calidad suficiente que permita evaluar los sitios de interés que son sifón carotideo y arterias vertebrobasilares.

### **Criterios de inclusión**

- Pacientes mayores de 18 años.
- Diagnóstico de evento cerebrovascular isquémico agudo.
- Pacientes que cuenten con TC simple de cráneo y/o TC de cráneo contrastada.
- Seguimiento y valoración neurológica mediante mRANKIN al ingreso y al egreso en consulta de neurología previo al inicio del protocolo.

### **Criterios de exclusión**

- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes que hayan padecido un evento cerebrovascular de tipo hemorrágico.
- Pacientes a los que no se haya dado seguimiento de su evolución, o que ésta no se haya hecho de manera adecuada.
- Estudio de imagen de calidad insuficiente.
- Pacientes cuyo proceso de calcificación vascular sea secundario a alguna enfermedad o síndrome específico (calcifilaxis, osteodistrofia renal, fibrodisplasia y vasculitis de grandes vasos).

#### **Criterios de eliminación**

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

#### **Protocolo de estudio.**

Se seleccionarán pacientes de la base de datos con diagnóstico de ECV de tipo isquémico que cuenten con un estudio de imagen cerebral de calidad suficiente en un periodo comprendido de enero 2017 al 31 de marzo del 2023. Las imágenes fueron obtenidas con un equipo de tomógrafo General Electric VCT LightSpeed de 64 cortes.

Para la identificación de calcificación vascular intracerebral se realizarán análisis de segmentación desde v4 hacia arriba contemplando el sifón carotídeo, así como las arterias vertebrales; se seleccionarán las áreas de interés de voxels

de manera manual que contaban con una densidad igual o mayor a 130 UH. A partir de ello se utilizará para cada arteria intracerebral a evaluar (sifón carotídeo, arterias vertebrales y arteria basilar) una escala de puntuación que contempla los diferentes métodos cualitativos previamente descritos en los antecedentes.

Se realizarán medidas de correlación directa entre volúmenes de calcificación con la escala pronóstica mRANKIN al momento del egreso, 30, 60 y 90 días. Dicha información se tomará de manera retrospectiva de la base de datos contemplada y expediente clínico para la identificación de pacientes de interés.

No se realizó medición de volumen en  $\text{mm}^3$  de las calcificaciones arteriales intracerebrales dado que la medición se realizó mediante una escala que compila los diferentes métodos subjetivos de medición descritos previamente en el capítulo 2 (Método de Woodcock, Método de Babiarz, Método de Savy) y con ello otorgar una puntuación para cada arteria intracerebral evaluada. (Ver figura 1 en anexos).

Para la valoración del desenlace de cada paciente se tomó en cuenta el puntaje al egreso que haya obtenido en la aplicación de la escala de RANKIN modificada y se dividió a los integrantes de la muestra en aquellos con “buen pronóstico” (puntuación  $\leq 2$ ) y “mal pronóstico” (puntuación  $> 2$ ), según su grado de independencia.

#### **Análisis estadístico:**

Para la valoración de variables cuantitativas y su distribución y normalidad, se realizarán pruebas de normalidad con la prueba de Kolmogorov – Smirnov y

curtosis, para después catalogar las variables como paramétricas y no paramétricas. Dependiendo de la distribución de la normalidad se decidirá reportar estadística correspondiente. Para la estadística descriptiva paramétrica se usará media y desviación estándar; para la no paramétrica se optará por reportar en mediana y rango Inter cuartil. Para nuestro objetivo primario/ estadística analítica se optará por dicotomizar la presencia de calcificaciones en la arteria cerebral y a su vez el desenlace primario que es funcionalidad; después de esto se realizará una prueba de chi cuadrada para buscar significancia y posteriormente reporte de razón de momios. Para los objetivos secundarios realizaremos los mismos pasos previamente descritos.

**Cálculo de muestra:**

DIFERENCIA DE DOS PROPORCIONES				
	$n = \frac{(p_1q_1 + p_2q_2)(K)}{(p_1 - p_2)^2}$			
valor P1	0.4	0.24		n = 130
valor Q1	0.6		0.04	
valor P2	0.2	0.16		
valor Q2	0.8			
valor K	13			

Se realiza una búsqueda en la literatura en relación con el objetivo principal de nuestro estudio. Considerando que el modelo de estudio de nuestro protocolo se considera como casos y controles con grupos no pareados, se optó por utilización

de fórmula de tamaño de muestra para dos proporciones considerando grupos iguales 1:1. Se tomó el valor de porcentaje de p1 en 40% para el grupo de exposición a la presencia de calcificaciones y 20% para los no expuestos, basándonos en el estudio realizado por Koton et al [28] quienes reportaron estos valores en relación con la presencia del factor de riesgo con afección en funcionalidad utilizando otra escala. Se tomo como valor de K el número 13 para representar un poder del 95% relacionado a un valor de alfa de 5% y los datos numéricos previamente mencionados obteniendo un tamaño de muestra estimado de 130 pacientes por grupo.

**Lugar donde se desarrollará el proyecto:**

Este proyecto se desarrollará en el departamento de Medicina Interna del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

**Recursos e infraestructura:**

El proyecto cuenta con los recursos humanos e infraestructura del departamento de Medicina Interna del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la UANL. Se desarrollará con recursos propios del servicio. El departamento cuenta con las instalaciones, el equipo y el personal técnico necesario para proyecto; así como con el recurso humano para la captura, análisis e interpretación de los resultados derivados del estudio.



**Tiempo para desarrollarse:**

10 meses.

**Aspectos éticos:**

El estudio clínico se conducirá por el Investigador Principal, por un estudiante de posgrado y estudiantes de pregrado que el Investigador Principal determine de acuerdo con los principios definidos por la Asamblea Medica Mundial (Helsinki, 1964) y todas las enmiendas aplicables definidas por las Asambleas Medicas Mundiales, y las directrices ICH para Buenas Prácticas Clínicas (GCP), y todas las leyes, reglas y reglamentos aplicables.

El estudio será evaluado y aprobado por el Comité de Ética en investigación y comité de Investigación del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

**Confidencialidad:**

Para mantener la confidencialidad de la información del sujeto de investigación, se ha decidido no obtener nombre ni iniciales del sujeto de investigación, en cambio solo ingresaremos el número de registro, cuyo acceso al expediente clínico o físico solo tendrán acceso los involucrados en el protocolo de estudio y solo con el fin de llevar a cabo la investigación.

**Variables**

Edad: tiempo cronológico de vida cumplido.

Género: condición que distingue un organismo entre masculino y femenino.

Obesidad: Estado patológico caracterizado por el acúmulo de grasa y un índice de masa corporal  $\geq 30$

Alcoholismo: Enfermedad causada por el consumo y abuso de bebidas alcohólicas; con el consumo mayor a 15gr de OH/día o acumulado (105 gr/semana).

Tabaquismo: Enfermedad causada por la adicción y abuso en el consumo de tabaco o productos derivados.

Cardiopatía isquémica: Síndrome caracterizado por una disminución en el aporte de sangre al miocardio, usualmente causado por una obstrucción de las arterias coronarias.

Diabetes: Enfermedad metabólica caracterizada por aumento de cifras de glucosa causada por una deficiencia parcial o total de la producción de insulina. Que cumpla con criterios de la ADA 2023.

Hipertensión: Aumento de la presión arterial mayor a 130/90 con criterios de la AHA 2017.

Dislipidemia: Trastorno cualitativo o cuantitativo de los lípidos y proteínas de la sangre.

Enfermedad renal crónica: Tasa de Filtrado Glomerular menor a 60ml/min/1.73m<sup>2</sup> por al menos 3 meses o con datos morfológicos de cronicidad evidenciados por estudio de imagen.

Creatinina: Compuesto organico de desecho generado por los musculos, que normalmente es excretado por la orina.

Hemoglobina: Proteina presente en los globulos rojos cuya funcion principal es transportar O<sub>2</sub> y CO<sub>2</sub>.

Leucocitos: Globulos blancos, componente celular de la sangre cuya funcion es defender al organismo de infecciones.

Plaquetas: Componente celular de la sangre cuya funcion es la cuaguracion de la misma.

Trombólisis: Consiste en tratamiento medico el cual tiene como objetivo principal disolver un cuagulo y permitir la reperfusion de un organo o tejido.

NIHSS: Escala utilizada para valorar la severidad de un infarto cerebral de reconocimiento internacional y de importancia pronostica y terapeutica.

M-RANKIN: Escala modificada de rankin utilizada para valorar el pronostico funcional de discapacidad y dependencia en personas que sufieron un infarto cerebral.

TOAST: Clasificacion utilizada para clasificar la etiologia de un infarto cerebral en 5 subfenotipos.

ASCOD: Clasificacion utilizada para clasificar la etiologia de un infarto cerebral en 5 subfenotipos, con mayor complejidad a la previa.

## CAPÍTULO VII

### 8. RESULTADOS

Se incluyeron 271 pacientes con el diagnóstico de evento cerebrovascular de tipo isquémico, de los cuales el 46.5% eran del sexo femenino, con una media de edad de  $62 \pm 13.64$  años.

Dentro de las características demográficas, las comorbilidades más frecuentes fueron Diabetes Mellitus tipo 2 (53.5%) e Hipertensión arterial sistémica (56.1%), seguido de obesidad (31.7%), enfermedad renal crónica (11.8%), dislipidemia (11.4%) y cardiopatía isquémica (5.2%) (tabla 1).

	<i>(n 271)</i>
Género femenino, <i>n (%)</i>	126 (46.5)
Edad, <i>n ± DE</i>	$62 \pm 13.64$
Obesidad, <i>n (%)</i>	86 (31.7)
Diabetes Mellitus, <i>n (%)</i>	145 (53.5)
Hipertensión Arterial, <i>n (%)</i>	152 (56.1)
Diabetes Mellitus, <i>n (%)</i>	7 (11.3)
Hipertensión Arterial, <i>n (%)</i>	13 (21)
Dislipidemia, <i>n (%)</i>	31 (11.4)
Cardiopatía Isquémica, <i>n (%)</i>	14 (5.2)
Enfermedad Renal Crónica	32 (11.8)

Tabaquismo, <i>n</i> (%)	96 (35.4)
Alcoholismo, <i>n</i> (%)	75 (27.7)

**Tabla 1. Características demográficas.** DE, desviación estándar.

<i>(n 271)</i>	
Hemoglobina, g/dl (Q1, Q3)	14.60 (13.20, 15.70)
Leucocitos K/uL, (Q1, Q3)	9.50 (8.0, 11.6)
Plaquetas K/uL, (Q1, Q3)	229 (183, 270)
Creatinina mg/dl, (Q1, Q3)	0.8 (0.7, 1.0)
NIHSS, (Q1, Q3)	7.0 (4.0, 12.0)
Trombólisis, <i>n</i> (%)	39 (14.4)
Presencia de calcificación <i>n</i> (%)	213 (78.6)
Sifón carotideo derecho, <i>n</i> (%)	204 (75.3)
Sifón carotideo izquierdo, <i>n</i> (%)	195 (72)
Arteria vertebral derecha, <i>n</i> (%)	41 (15.1)
Artera vertebral izquierda, <i>n</i> (%)	36 (13.3)
Arteria basilar, <i>n</i> (%)	9 (3.3)
<b>TOAST</b>	
Aterosclerosis de grandes vasos, <i>n</i> (%)	85 (31.4)
Cardio embolismo, <i>n</i> (%)	48 (17.7)
Oclusión de pequeño vaso, <i>n</i> (%)	58 (21.4)
De otra etiología determinada, <i>n</i> (%)	6 (2.2)
Etiología indeterminada, <i>n</i> (%)	74 (27.3)
<b>ASCOD</b>	
Aterosclerosis de grandes vasos, <i>n</i> (%)	87 (32.1)
Oclusión de pequeño vaso, <i>n</i> (%)	63 (23.2)
Patología cardiaca, <i>n</i> (%)	61 (22.5)

---

**Tabla 2. Características clínicas y parámetros al ingreso.** ASCOD, A: atherosclerosis; S: small-vessel disease; C: cardiac pathology; O: other causes; DE, desviación estándar; Q1, Q3, cuartil 1 y 3; TOAST, Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment.

En la evaluación inicial, la mediana de puntaje en la escala NIHSS fue de 7.0 puntos (Rango intercuartil [RI] 4.0-12.0), y únicamente 39 pacientes (14.4%) recibieron trombólisis IV como manejo inicial del evento cerebrovascular. De acuerdo con la clasificación TOAST y ASCOD, la etiología identificable predominante fue la aterosclerosis de grandes vasos, con un 31.4% y 32.1% respectivamente. La oclusión de pequeño vaso fue la segunda causa más frecuente (TOAST 21.4% y ASCOD 23.2%), así como el cardioembolismo de manera subsiguiente (TOAST 17.7% y ASCOD 22.5%) (tabla 2).

En la evaluación tomográfica, se evidenció que 213 pacientes (78%) presentaban al momento del diagnóstico la presencia de calcificación en alguna de las arterias del sistema carotídeo y vertebrobasilar, siendo predominante la calcificación del sifón carotídeo derecho (75.3%) e izquierdo (72%) (tabla 2).

La identificación de calcificaciones en las arterias vertebrales derecha e izquierda se presentó en un 15% y un 13% respectivamente, y a nivel de la arteria basilar en únicamente 3.3% (tabla 2).

En la escala de calcificación, la mediana del puntaje total de la población fue de 28 puntos (RI 8.0, 64.0). De manera bilateral, a nivel del sifón carotídeo la mediana de puntaje fue de 12 puntos, y la media del puntaje en las arterias vertebrales fue de  $2.4 \pm 7.70$  puntos y 9 puntos en la arteria basilar (tabla 3).

<b>Puntaje de la escala de calcificación</b>	<b>(n 271)</b>
Sifón carotideo derecho, (Q1, Q3)	12.0 (RI 4.0, 30.0)
Sifón carotideo izquierdo, (Q1, Q3)	11.9 (RI 0.0, 27.0)
Arteria vertebral derecha, $\pm DE$	2.40 $\pm$ 7.73
Artera vertebral izquierda, $\pm DE$	2.40 $\pm$ 7.70
Arteria basilar, (Q1, Q3)	9 (RI 3.3)
Puntaje Total, (Q1, Q3)	28.0 (RI 8.0, 64.0)
<i>Atherosclerosis de grandes vasos</i>	25.0 (RI 14.0, 58.0)
<i>Cardio embolismo</i>	36.0 (RI 0.0, 86.7)
<i>Oclusión de pequeño vaso</i>	21.0 (RI 6.5, 47.2)
<i>Otra etiología determinada</i>	35.0 (RI 0.0, 74.0)
<i>Etiología indeterminada</i>	37.0 (RI 12.0, 77.7)

**Tabla 3. Escala de calcificación de arterias cerebrales.** DE, desviación estándar.

Al egreso hospitalario, en las escalas de NIHSS y RANKIN se reportó una mediana de 5.0 puntos (RI 2.0, 10.25) y 2.0 (RI 1.0, 4.0) respectivamente. La mitad de los pacientes tenía un RANKIN 1-2 al momento del egreso y el 49.1% un RANKIN 3-5. Durante el seguimiento, la mediana de RANKIN a los 30 y 60 días era de 3.0 (RI 1.0, 4.0), disminuyendo a los 90 días a 2.0 (RI 1.0, 4.0), donde el 52% de los pacientes se clasificó como sin incapacidad – incapacidad leve (RANKIN 1-2) y el resto como moderada-severa (48%) (tabla 4).

<i>(n 271)</i>	
NIHSS al egreso, (Q1, Q3)	5.0 (RI 2.0, 10.25)
RANKIN al egreso, (Q1, Q3)	2.0 (RI 1.0, 4.0)
RANKIN 1-2, <i>n (%)</i>	138 (50.9)
RANKIN 3-5, <i>n (%)</i>	133 (49.1)
RANKIN a 30 días, (Q1, Q3)	3.0 (RI 1.0, 4.0)
RANKIN a 60 días, (Q1, Q3)	3.0 (RI 1.0, 4.0)
RANKIN a 90 días, (Q1, Q3)	2.0 (RI 1.0,4.0)
RANKIN 1-2, <i>n (%)</i>	141 (52.0)
RANKIN 3-5, <i>n (%)</i>	130 (48.0)

**Tabla 4. Escala NIHSS y RANKIN al egreso, seguimiento 30, 60 y 90 días.** NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale.

Se evidenció una correlación débil y estadísticamente significativa ( $p < .05$ ) entre el puntaje de la escala de calcificación y el NIHSS ( $\rho$  0.145), RANKIN ( $\rho$  0.205) al egreso hospitalario, así como en el seguimiento en la escala de RANKIN a los 30 días ( $\rho$  0.119), 60 días ( $\rho$  0.139) y 90 días ( $\rho$  0.165) (tabla 5).

	<b>Coefficiente de correlación de Spearman (<math>\rho</math>)</b>	<b><i>p</i></b>
NIHSS al egreso	0.145	<b>.017</b>
RANKIN al egreso	0.205	<b>.001</b>
RANKIN a 30 días	0.119	<b>.050</b>
RANKIN a 60 días	0.139	<b>.022</b>
RANKIN a 90 días	0.165	<b>.007</b>

**Tabla 5. Correlaciones entre el puntaje de calcificaciones y de NIHSS y RANKIN al egreso y seguimiento.**



En la evaluación de los subgrupos por etiología según la clasificación de TOAST, el origen cardioembólico presentó una correlación moderada del puntaje total en la escala de calcificaciones con el NIHSS al egreso, con un coeficiente de correlación de Spearman de .331,  $p = .021$ , y con el puntaje de RANKIN al egreso  $\rho = .360$ ,  $p = .012$  (tabla 6).

Puntaje de calcificación según etiología	NIHSS al egreso	RANKIN al egreso	RANKIN 30d	RANKIN 60d	RANKIN 90d
Aterosclerosis de grandes vasos, $\rho$ ( $p$ )	-.002 (.986)	.114 (.300)	.006 (.953)	0.040 (.718)	.081 (.460)
Cardio embolismo, $\rho$ ( $p$ )	.331 (.021)	.360 (.012)	.283 (0.051)	.306 (.034)	.373 (.009)
Oclusión de pequeño vaso, $\rho$ ( $p$ )	.310 (.018)	.204 (.125)	.051 (.706)	.069 (.612)	.059 (.660)
De otra etiología determinada, $\rho$ ( $p$ )	-.554 (.254)	-.250 (.633)	-.308 (.553)	-.308 (.553)	-.308 (.553)
Etiología indeterminada, $\rho$ ( $p$ )	.035 (.767)	.146 (.214)	.140 (.233)	.155 (.188)	.166 (.157)

**Tabla 6.** Correlaciones entre el puntaje de calcificaciones y de NIHSS y RANKIN al egreso y seguimiento según la etiología por la escala TOAST.

En la evaluación de la escala de RANKIN a los 30 días ( $\rho = .360$ ,  $p = .012$ ) y 90 días ( $\rho = .373$ ,  $p = .009$ ), de igual manera se evidenció una correlación moderada de estas dos variables en este grupo de pacientes (tabla 7). En la etiología de oclusión de pequeño vaso, se observó una correlación moderada ( $\rho = .310$ ,  $p = .018$ ) con el puntaje de NIHSS al egreso (tabla 6).

El resto de las etiologías, como aterosclerosis de grandes vasos, oclusión de pequeño vaso, otra etiología determinada e indeterminada, no presentaron

correlaciones estadísticamente significativas entre el puntaje de calcificación y las escalas de NIHSS, RANKIN al egreso y durante el seguimiento (tabla 6).

En la evaluación entre la escala de RANKIN al egreso y a los 90 días y el puntaje de calcificación por etiología por regresión logística binaria, se evidenció que en la etiología de oclusión de pequeño vaso, se observó una correlación de protección tanto en el RANKIN al egreso como a los 90 días respectivamente (OR .978 IC 95% .959 - .998, OR .973 IC 95% .953 – .993) (tabla 7), en el resto de etiologías no se evidenció correlación significativa.

	<b>RANKIN al egreso</b>	<b>RANKIN a 90d</b>
	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>OR (IC 95%)</b>
Puntaje en Aterosclerosis de grandes vasos, n 85	1.003 (.993 – 1.014)	1.002 (.993 – 1.012)
Puntaje en Cardio embolismo, n 48	1.004 (.992 – 1.016)	1.001 (.989 – 1.013)
Puntaje en Oclusión de pequeño vaso, n 58	<b>.978 (.959 - .998) *</b>	<b>.973 (.953 – .993) *</b>
Puntaje en de otra etiología determinada, n 6	.980 (.936 – 1.027)	.980 (.936 – 1.027)
Puntaje en de otra etiología indeterminada, n 74	1.004 (.994 – 1.015)	1.007 (.996 – 1.018)

**Tabla 7. Regresión logística binaria entre la severidad de RANKIN al egreso y 90d y el puntaje de calcificación por etiología.**

\**P* < .05

## CAPÍTULO VIII

### 9. DISCUSIÓN

En este estudio retrospectivo en el que se buscó la asociación acerca de la presencia de calcificaciones arteriales intracerebrales y el estado funcional posterior al diagnóstico de evento cerebrovascular de tipo isquémico se encontró una prevalencia de la presencia de calcificaciones del 72%, con una edad media de 62 años, con una mediana de NIHSS al ingreso de 7 puntos y únicamente tratamiento trombolítico en un total de 39 pacientes. La prevalencia de la presencia de calcificaciones intracerebrales es concordante con lo reportado previamente en la literatura [10, 21, 29] y encontrándose dentro de las comorbilidades más prevalentes en nuestra población diabetes e hipertensión en más del 50% de los pacientes, siendo estos de los principales factores de riesgo descritos para la presencia de calcificaciones arteriales intracerebrales [10, 11]. Encontramos evidencia de asociación leve - moderada entre la presencia de calcificaciones arteriales intracerebrales y un peor estado funcional al egreso medido por RANKIN modificado; con demostración de una asociación más fuerte en el subgrupo de etiología cardioembólica en comparación con lo descrito por Gurel et al. [30] quién describió una asociación de las calcificaciones arteriales intracerebrales únicamente con el evento cerebrovascular asociado a estenosis de grandes arterias intracraneales. Sin embargo, dicha asociación difiere a lo descrito por Koton et al. [28] quién describió ausencia de asociación significativa

entre las calcificaciones arteriales intracerebrales una vez ajustados los resultados por factores de riesgo tradicionales. Si bien, la población de estudio con mayor número de paciente fue el subgrupo de origen aterosclerosis de grandes vasos, una análisis con una población mayor de pacientes con evento cerebrovascular de origen cardioembólico podría reforzar la asociación encontrada en este subgrupo.

En nuestro estudio encontramos únicamente evidencia de correlación entre el puntaje de las calcificaciones intracerebrales con la etiología de pequeño vaso del evento cerebrovascular como factor protector, situación que no se ha descrito previamente en la literatura asociada. Esto abre la posibilidad a una mayor investigación con mayor número de población de estudio para evaluar dicha correlación como posible factor protector.

Como fortalezas de nuestro estudio se encuentran la universalidad de la medición de calcificación de arterias intracerebrales, sin embargo, siendo una de las debilidades del estudio que nuestra modalidad para evaluación de calcificaciones arteriales intracerebrales no presenta una adecuada estandarización de valores para estratificación de severidad de manera universal.

## **CAPÍTULO IX**

### **10. CONCLUSIONES**

Como conclusión, la presencia de calcificaciones arteriales intracerebrales se correlacionan con un peor estado funcional al egreso y a los 30, 60 y 90 días posteriores evaluado por RANKIN en los pacientes con evento cerebrovascular de tipo isquémico, principalmente en el subgrupo de origen cardioembólico. Con una probable correlación protectora en el grupo de etiología de pequeño vaso; lo que confirma la hipótesis principal de este proyecto y descarta la hipótesis nula.

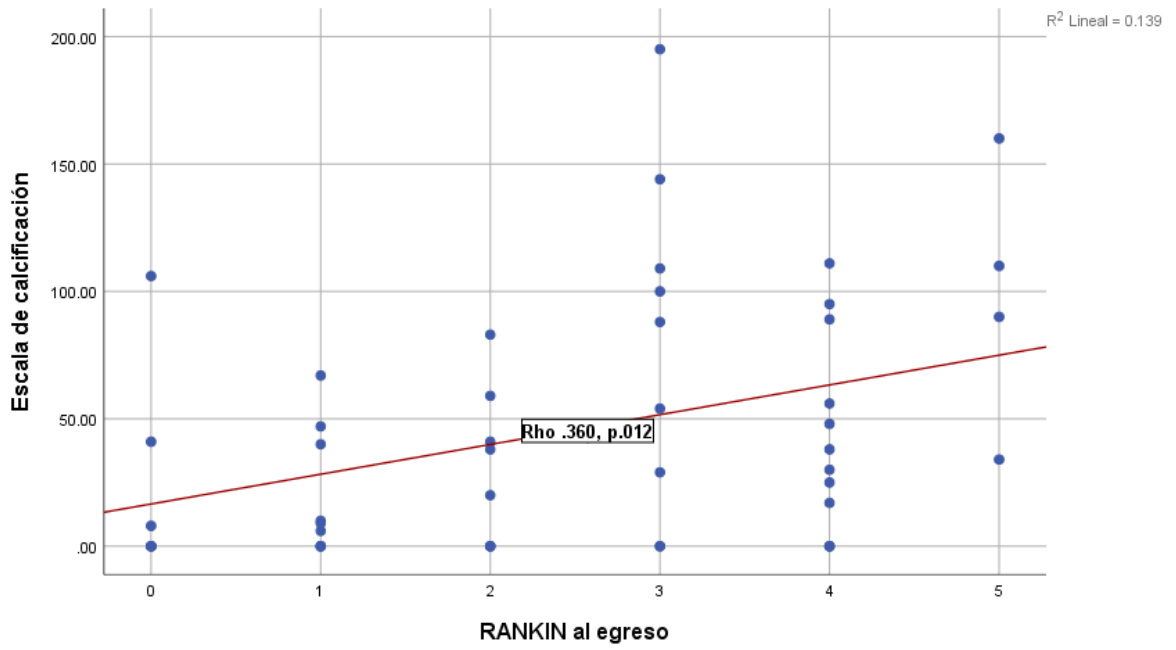
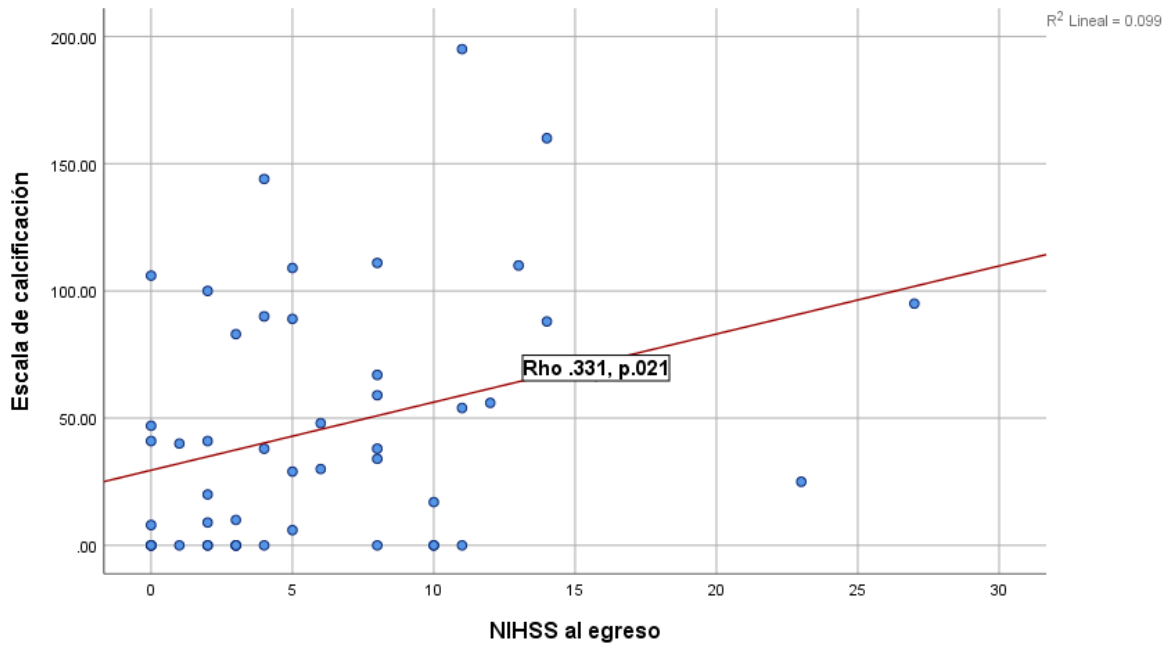
# CAPÍTULO X

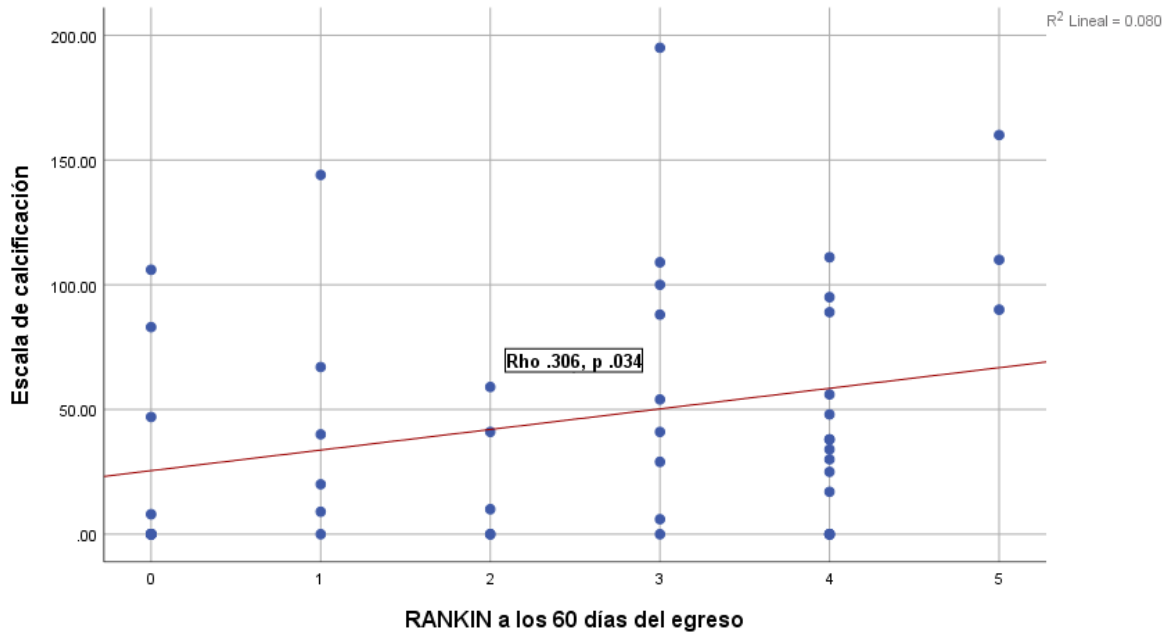
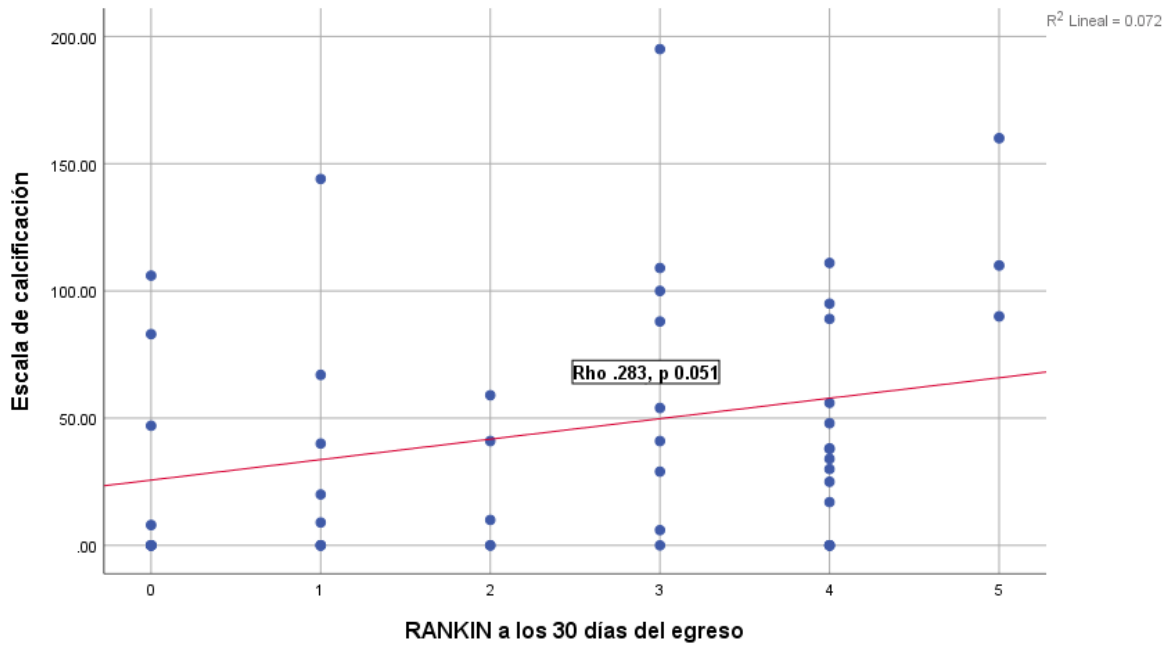
## 11. ANEXOS

Figura 1. Escala de valoración integral de calcificaciones arteriales cerebrales:

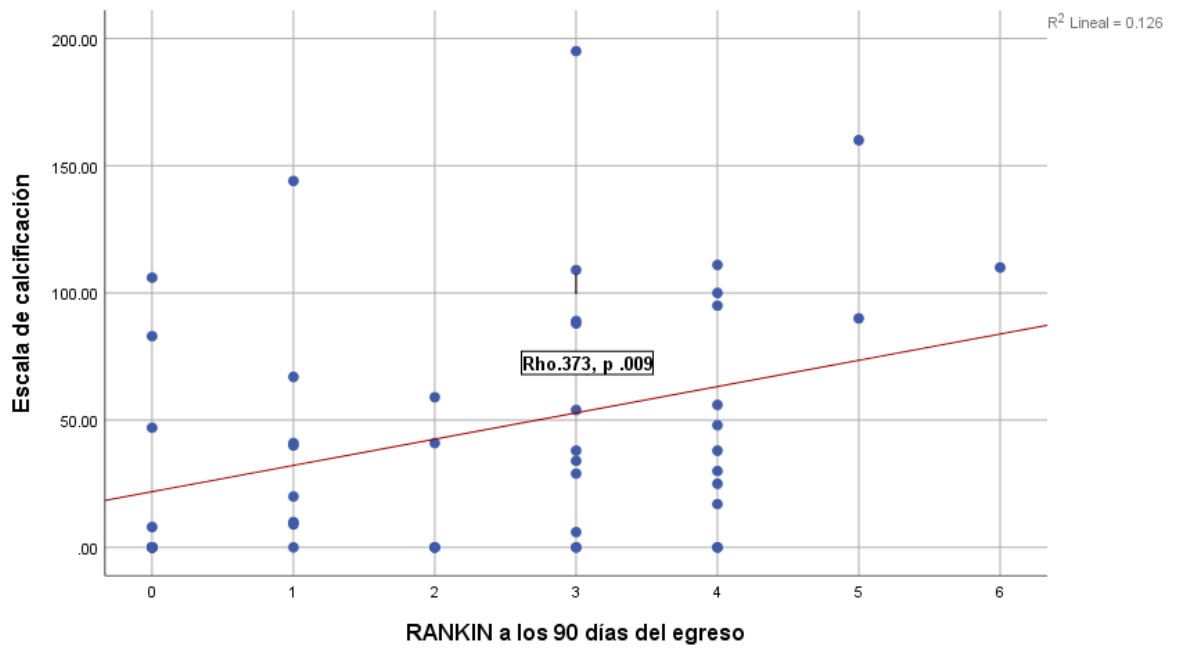
Evaluación de calcificaciones arteriales cerebrales	Puntaje	Arterias a evaluar				
		Sifón carotídeo derecho	Sifón carotídeo izquierdo	Arteria vertebral derecha	Arteria vertebral izquierda	Arteria basilar
<b>Extensión de calcificaciones en la porción cavernosa de la arteria carótida</b>	Total: 4 puntos					
Sin calcificación	0 puntos					
Área única de calcificación	1 punto					
Área creciente de calcificación que abarca <90° de la circunferencia carotídea	2 puntos					
Calcificación que abarca entre 90 y 270° de la circunferencia	3 puntos					
Calcificación que abarca entre 270 y 360° de la circunferencia	4 puntos					
<b>Grosor de la calcificación en la porción cavernosa de la arteria carótida</b>	Total: 4 puntos					
Sin calcificación	0 puntos					
Calcificación de 1 mm de grosor	1 punto					
Calcificación de 2 mm de grosor	2 puntos					
Calcificación de 3 mm de grosor	3 puntos					
Calcificación de >3 mm de grosor	4 puntos					
<b>Número de cortes multiplicado por grosor de la placa</b>						
Delgada y discontinua	Leve = 1 punto					
Delgada y continua o gruesa y discontinua	Moderada = 2 puntos					
Gruesa y continua	Severa = 3 puntos					

Figura 2. Gráficos de dispersión de correlaciones de Spearman en etiología cardioembólica:









## CAPÍTULO XI

### 12. BIBLIOGRAFÍA

1. Smith, W., Johnston, S., & Hemphill, J. (2022). Ischemic Stroke. En J. Loscalzo, D. L. Kasper, D. L. Longo, A. S. Fauci, S. L. Hauser, & J. Jameson, *Harrison's Principles of Internal Medicine* (págs. 3335-3348). Nueva York: McGrawHill.
2. GOLDSTEIN, L. B. (2020). Ischemic Cerebrovascular Disease. En L. Goldman, & A. I. Schafer, *GOLDMAN-CECIL MEDICINE* (págs. 2396-2407). Philadelphia: Elsevier.
3. Mendis , S., & Webber, D. (2023). Stroke, Cerebrovascular accident . Obtenido de World Health Organization: <https://www.emro.who.int/health-topics/stroke-cerebrovascular-accident/index.html>
4. INEGI. (2022). COMUNICADO DE PRENSA NÚM. 24/22. Ciudad de México.
5. Campbell, B. C. V., De Silva, D. A., Macleod, M. R., Coutts, S. B., Schwamm, L. H., Davis, S. M., & Donnan, G. A. (2019). Ischaemic stroke. *Nature reviews. Disease primers*, 5(1), 70. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0118-8>.

6. RATINOV G. (1964). EXTRADURAL INTRACRANIAL PORTION OF CAROTID ARTERY; A CLINICOPATHOLOGIC STUDY. *Archives of neurology*, 10, 66–73. <https://doi.org/10.1001/archneur.1964.00460130>.
7. Chen, N. X., & Moe, S. M. (2012). Vascular calcification: pathophysiology and risk factors. *Current hypertension reports*, 14(3), 228–237. <https://doi.org/10.1007/s11906-012-0265-8>.
8. Bartstra, J. W., van den Beukel, T. C., Van Hecke, W., Mali, W. P. T. M., Spiering, W., Koek, H. L., Hendrikse, J., de Jong, P. A., & den Harder, A. M. (2020). Intracranial Arterial Calcification: Prevalence, Risk Factors, and Consequences: JACC Review Topic of the Week. *Journal of the American College of Cardiology*, 76(13), 1595–1604. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.07.056>.
9. Wu, X. H., Chen, X. Y., Wang, L. J., & Wong, K. S. (2016). Intracranial Artery Calcification and Its Clinical Significance. *Journal of clinical neurology (Seoul, Korea)*, 12(3), 253–261. <https://doi.org/10.3988/jcn.2016.12.3.253>.
10. Bos, D., van der Rijk, M. J., Geeraedts, T. E., Hofman, A., Krestin, G. P., Wittteman, J. C., van der Lugt, A., Ikram, M. A., & Vernooij, M. W. (2012). Intracranial carotid artery atherosclerosis: prevalence and risk factors in the general population. *Stroke*, 43(7), 1878–1884. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.648667>.
11. van der Toorn, J. E., Engelkes, S. R., Ikram, M. K., Ikram, M. A., Vernooij, M. W., Kavousi, M., & Bos, D. (2019). Vertebrobasilar artery calcification: Prevalence and risk factors in the general

population. *Atherosclerosis*, 286, 46–52.

<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.05.001>.

12. RANKIN J. (1957). Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scottish medical journal*, 2(5), 200–215.

<https://doi.org/10.1177/003693305700200504>.

13. Farrell, B., Godwin, J., Richards, S., & Warlow, C. (1991). The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 54(12), 1044–1054. <https://doi.org/10.1136/jnnp.54.12.1044>.

14. van Swieten, J. C., Koudstaal, P. J., Visser, M. C., Schouten, H. J., & van Gijn, J. (1988). Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*, 19(5), 604–607.

<https://doi.org/10.1161/01.str.19.5.604>.

15. Ahn, S. S., Nam, H. S., Heo, J. H., Kim, Y. D., Lee, S. K., Han, K. H., Choi, B. W., & Kim, E. Y. (2013). Ischemic stroke: measurement of intracranial artery calcifications can improve prediction of asymptomatic coronary artery disease. *Radiology*, 268(3), 842–849.

<https://doi.org/10.1148/radiol.13122417>.

16. Subedi, D., Zishan, U. S., Chappell, F., Gregoriades, M. L., Sudlow, C., Sellar, R., & Wardlaw, J. (2015). Intracranial Carotid Calcification on Cranial Computed Tomography: Visual Scoring Methods, Semiautomated Scores, and Volume Measurements in Patients With Stroke. *Stroke*, 46(9), 2504–2509. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.009716>.

17. Ptak, T., Hunter, G. H., Avakian, R., & Novelline, R. A. (2003). Clinical significance of cavernous carotid calcifications encountered on head computed tomography scans performed on patients seen in the emergency department. *Journal of computer assisted tomography*, 27(4), 505–509. <https://doi.org/10.1097/00004728-200307000-00009>.
18. Woodcock, R. J., Jr, Goldstein, J. H., Kallmes, D. F., Cloft, H. J., & Phillips, C. D. (1999). Angiographic correlation of CT calcification in the carotid siphon. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 20(3), 495–499.
19. Babiarz, L. S., Yousem, D. M., Wasserman, B. A., Wu, C., Bilker, W., & Beauchamp, N. J., Jr (2003). Cavernous carotid artery calcification and white matter ischemia. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 24(5), 872–877.
20. Savy, L. E., & Moseley, I. F. (1996). Intracranial arterial calcification and ectasia in visual failure. *The British journal of radiology*, 69(821), 394–401. <https://doi.org/10.1259/0007-1285-69-821-394>.
21. Chen, X. Y., Lam, W. W., Ng, H. K., Fan, Y. H., & Wong, K. S. (2007). Intracranial artery calcification: a newly identified risk factor of ischemic stroke. *Journal of neuroimaging: official journal of the American Society of Neuroimaging*, 17(4), 300–303. <https://doi.org/10.1111/j.1552-6569.2007.00158.x>.
22. Magdič, J., Cmor, N., Kaube, M., Hojs Fabjan, T., Hauer, L., Sellner, J., & Pikiša, S. (2020). Intracranial Vertebrobasilar Calcification in Patients with Ischemic Stroke is a Predictor of Recurrent Stroke, Vascular Disease, and Death: A Case-Control Study. *International journal of environmental*

*research and public health*, 17(6), 2013.  
<https://doi.org/10.3390/ijerph17062013>.

23. Bos, D., Portegies, M. L., van der Lugt, A., Bos, M. J., Koudstaal, P. J., Hofman, A., Krestin, G. P., Franco, O. H., Vernooij, M. W., & Ikram, M. A. (2014). Intracranial carotid artery atherosclerosis and the risk of stroke in whites: the Rotterdam Study. *JAMA neurology*, 71(4), 405–411.  
<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.6223>.
24. Jiang, C., Zhang, J., Zhu, J., Wang, X., Wen, Z., Zhao, X., Yuan, C., & CARE-II Investigators (2021). Association between coexisting intracranial artery and extracranial carotid artery atherosclerotic diseases and ipsilateral cerebral infarction: a Chinese Atherosclerosis Risk Evaluation (CARE-II) study. *Stroke and vascular neurology*, 6(4), 595–602.  
<https://doi.org/10.1136/svn-2020-000538>.
25. Wu, X., Bos, D., Ren, L., Leung, T. W., Chu, W. C., Wong, L. K. S., Abrigo, J., & Chen, X. Y. (2020). Intracranial Arterial Calcification Relates to Long-Term Risk of Recurrent Stroke and Post-stroke Mortality. *Frontiers in neurology*, 11, 559158. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.559158>.
26. Golüke, N. M. S., de Brouwer, E. J. M., de Jonghe, A., Claus, J. J., Staekenborg, S. S., Emmelot-Vonk, M. H., de Jong, P. A., & Koek, H. L. (2022). Intracranial artery calcifications: Risk factors and association with cardiovascular disease and cognitive function. *Journal of neuroradiology = Journal de neuroradiologie*, 49(3), 281–287.  
<https://doi.org/10.1016/j.neurad.2020.08.001>.

27. Rahmani, F., Nguyen, M., Chen, C. D., McKay, N., Dincer, A., Joseph-Mathurin, N., Chen, G., Liu, J., Orlowski, H. L. P., Morris, J. C., & Benzinger, T. L. S. (2022). Intracranial internal carotid artery calcification is not predictive of future cognitive decline. *Alzheimer's research & therapy*, 14(1), 32. <https://doi.org/10.1186/s13195-022-00972-2>.
28. Koton, S., Tashlykov, V., Schwammenthal, Y., Molshatzki, N., Merzeliak, O., Tsabari, R., & Tanne, D. (2012). Cerebral artery calcification in patients with acute cerebrovascular diseases: determinants and long-term clinical outcome. *European journal of neurology*, 19(5), 739–745. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03620.x>.
29. Yilmaz, A., Akpinar, E., Topcuoglu, M. A., & Arsava, E. M. (2015). Clinical and imaging features associated with intracranial internal carotid artery calcifications in patients with ischemic stroke. *Neuroradiology*, 57(5), 501–506. <https://doi.org/10.1007/s00234-015-1494-8>.
30. Gurel, K., Khasiyev, F., Spagnolo-Allende, A., Rahman, S., Liu, M., Kulick, E. R., Boehme, A., Rundek, T., Sv Elkind, M., Marshall, R. S., Bos, D., & Gutierrez, J. (2023). The role of intracranial artery calcification (IAC) in stroke subtype and risk of vascular events. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases: the official journal of National Stroke Association*, 32(8), 107185. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2023.107185>.

## CAPÍTULO XII

### 13. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

José Antonio Ramírez Vázquez

Candidato para el Grado de  
Especialista en Medicina Interna

Tesis: “FACTOR PRONÓSTICO DE LAS CALCIFICACIONES ARTERIALES  
INTRACEREBRALES Y SU SEVERIDAD EN EL ESTADO FUNCIONAL DE  
PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE EVENTO CEREBROVASCULAR  
ISQUÉMICO”

Campo de estudio: Ciencias de la Salud

Biografía:

Datos personales: Nacido en la ciudad de Uruapan, Michoacán el 05 de mayo de 1995, hijo de Perla Angélica Vázquez Tafolla y José Antonio Ramírez Barragán.



Educación: En agosto 2014 inició la Licenciatura de Médico Cirujano y Partero en la Facultad de Medicina de la Universidad de Guadalajara finalizando en julio del 2019.

En agosto 2019 realizó su servicio social en la Unidad de VIH del Antiguo Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde”, finalizando en julio del 2020.

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