

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO**  
**ESCUELA DE POST GRADO**



**ASOCIACIÓN ENTRE CALCEMIA A LA ADMISION Y  
SEVERIDAD CLÍNICA DEL INFARTO CEREBRAL AGUDO**

**TESIS PARA OPTAR GRADO DE:  
MAESTRO EN CIENCIAS EN INVESTIGACIÓN CLINICA**

**AUTOR:**

Sánchez Landers, Manuel Mario Anibal

**ASESORA:**

Díaz Paz, Karen Janeth

**Fecha de Sustentación: 2019-10-29**

**TRUJILLO – PERÚ**

**2019**

## **DEDICATORIA**

A Dios, por protegerme durante todo mi camino.

A mi esposa, por ser el amor de mi vida.

A mis hijos, por ser mi mayor motivación

A mis padres, por demostrarme siempre su cariño  
incondicional.

A mis hermanas, por brindarme su apoyo en todo  
momento.

## **AGRADECIMIENTO**

Expresar mi gratitud a todas las personas  
que me guiaron y apoyaron en este largo proceso.

En primer lugar agradecer a mi asesora, Dra. Karen Díaz Paz,  
por su orientación durante el desarrollo de este trabajo.  
Asimismo, agradecer a toda mi familia por su apoyo.

A todos ellos mi infinita gratitud.

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar si existe asociación entre calcemia a la admisión y severidad clínica del infarto cerebral agudo.

**Material y Métodos:** Se llevó a cabo un estudio transversal analítico. La muestra estuvo constituida por 236 pacientes con infarto cerebral agudo atendidos en el Servicio de Emergencia del Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2014-2018. Se determinó el nivel de calcemia a la admisión y la severidad clínica del infarto cerebral agudo mediante la escala NIHSS. Se utilizaron el coeficiente Gamma y el coeficiente Tau-c de Kendall para determinar la asociación entre las variables de investigación. Además se utilizó el método de Regresión Logística para determinar asociaciones entre severidad del infarto cerebral y covariables (Tercera edad, Género, Fibrilación auricular con respuesta ventricular alta: FARVA, Presión arterial no controlada, Glicemia descompensada, Desaturación de O<sub>2</sub> y Fiebre).

**Resultados:** El 59.3% del total de pacientes tuvo infarto cerebral de severidad importante (escala NIHSS entre 16-20 puntos); de los cuales el 76.4% presentó valores de calcemia a la admisión menores de 2.2 mmol/l. El coeficiente Tau-c de Kendall tuvo un valor de -0.56 y el coeficiente Gamma un valor de -0.778, siendo ambos estadísticamente significativos a un nivel del 5%. La Regresión Logística sólo encontró asociación significativa para FARVA. El modelo logístico de calcemia a la admisión, ajustado para covariables, proporcionó un 34.4% a la estimación de la severidad del infarto cerebral agudo.

**Conclusiones:** Existe asociación entre calcemia a la admisión y severidad clínica del infarto cerebral agudo; y esta asociación es negativa o inversamente proporcional, es decir, a menor nivel de calcemia entonces mayor severidad del infarto cerebral.

**Palabras Clave:** Calcemia, Infarto cerebral, Escala NIHSS.

## ABSTRACT

**Objective:** Determine if there is an association between serum calcium at admission and clinical severity of acute cerebral infarction.

**Methods:** An analytical cross-sectional study was carried out. The sample consisted of 236 patients with acute cerebral infarction treated in the Emergency Service of Belen Hospital from Trujillo during 2014-2018. The level of serum calcium at admission was determined, and so was the clinical severity of acute cerebral infarction using the NIHSS scale. Gamma coefficient and Kendall's Tau-c coefficient were used to determine the association between both research variables. In addition, the Logistic Regression method was used to determine associations between cerebral infarct severity and covariates. (Elderly, Gender, Atrial fibrillation with high ventricular response, Uncontrolled blood pressure, Decompensated blood glucose, O<sub>2</sub> desaturation and Fever).

**Results:** 59.3% of the total patients had cerebral infarction of most important severity (NIHSS>15p); of which 76.4% had values of Serum calcium at admission less than 2.2 mmol/l. Kendall's Tau-c coefficient had a value of -0.56 and Gamma coefficient a value of -0.778, which are statistically significant at a level of 5%. Logistic Regression method only found statistically significant association for Atrial fibrillation with high ventricular response. Logistic model of serum calcium at admission, adjusted for covariates, provides 34.4% of the estimate of the severity of acute cerebral infarction.

**Conclusions:** There is an association between serum calcium at admission and clinical severity of acute cerebral infarction; and this association is negative or inversely proportional, that is, at lower level of serum calcium then there is higher severity of cerebral infarction.

**Key Words:** Serum calcium, Cerebral infarction, NIHSS.

## INDICE

DEDICATORIA .....	ii
AGRADECIMIENTO .....	iii
Expresar mi gratitud a todas las personas.....	iii
que me guiaron y apoyaron en este largo proceso. ....	iii
RESUMEN .....	iv
ABSTRACT .....	v
INDICE .....	vi
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. METODOLOGÍA .....	7
2.1. Diseño del Estudio.....	7
2.2. Población: .....	10
2.3. Muestra y Muestreo: .....	10
Muestra .....	10
Tipo de Muestreo .....	10
Criterio de Inclusión y Exclusión .....	11
Unidad de Análisis .....	12
Unidad de Muestreo.....	12
2.4. Operacionalización de Variables .....	12
2.5. Procedimientos y técnicas.....	13
2.6. Plan de análisis de datos .....	14
2.7. Consideraciones Éticas .....	15
III. RESULTADOS .....	16
IV. DISCUSIÓN.....	23
V. CONCLUSIONES.....	27
VI. RECOMENDACIONES.....	28
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	29
VIII. ANEXOS .....	34
FICHA DE RECOLECCION DE DATOS .....	34
ESCALA NIHSS DE SEVERIDAD DEL INFARTO CEREBRAL AGUDO.....	35

## **I. INTRODUCCIÓN**

El infarto cerebral se define como un síndrome clínico de origen vascular, caracterizado por la aparición súbita de signos y síntomas rápidamente progresivos, debidos a la pérdida de una función cerebral focal. Es una entidad patológica en la que el cese abrupto del suministro de sangre a una parte del sistema nervioso central conduce al daño tisular y disfunción neurológica <sup>(1)</sup>.

El infarto cerebral es consecuencia de una disminución permanente del flujo sanguíneo dentro de la región del cerebro suministrada por el vaso afectado. Las causas típicas de infarto cerebral son eventos embólicos o trombóticos que causan la oclusión de los vasos sanguíneos y que resultan en disfunción y muerte de neuronas dentro del cerebro <sup>(2)</sup>.

El infarto cerebral se clasifica en cinco grupos según su etiología: aterotrombótico (40%), cardioembólico (20%), lacunar (10%), de causa rara (10%) y de causa indeterminada (20%) <sup>(3)</sup>. Sin embargo, se ha demostrado que independientemente de su causa, es más bien el grado de severidad clínica durante la fase aguda uno de los principales marcadores pronósticos de resultado funcional tanto a corto como a largo plazo <sup>(4)</sup>. El infarto cerebral es la principal causa de discapacidad en adultos y sólo el 10% de los pacientes son capaces de vivir su vida con normalidad. <sup>(5)</sup>

El infarto cerebral varía entre el 70 y 90% del total de los accidentes cerebrovasculares (ACV), llegando a causar más de 200 000 muertes por año en países desarrollados y ser la primera causa de discapacidad a nivel mundial <sup>(6)</sup>; por lo que se ha convertido en los últimos años en un problema de salud pública

debido a las consecuencias catastróficas que produce tanto en el paciente como en sus familiares <sup>(7)</sup>. La prevalencia mundial de infarto cerebral fue más de 18 millones en 2018, con casi 7 millones de personas que sufrieron un primer ACV en todo el mundo <sup>(8)</sup>.

La mayor carga global del ACV reside en las naciones de ingresos medios y bajos, donde la incidencia de infarto cerebral es más alta. Además, debido a una población cada vez más envejecida, se espera que el número de los pacientes con infarto cerebral se dupliquen en los próximos 40 años <sup>(9)</sup>.

El infarto cerebral tiene un gran impacto en la calidad de vida de los sobrevivientes y sus cuidadores; y da como resultado un impacto económico significativo debido a los costos de atención médica y la pérdida de productividad. Se pronostica que la carga global por ACV aumentará de alrededor de 38 millones de AVAD (años de vida ajustados por discapacidad) en 1990 a 61 millones de AVAD en 2020 <sup>(10)</sup>.

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el 2010, 5 millones de personas fallecieron tras sufrir un infarto cerebral y otros 5 millones de ellas quedaron discapacitadas de forma permanente. Para ese año, sólo en Estados Unidos ocurrieron 795 000 infartos cerebrales, siendo la tercera causa de muerte y la primera de discapacidad <sup>(11)</sup>.

Según Diez-Tejedor y Fuentes (España, 2005), existen factores agravantes conocidos que afectan la homeostasis del tejido cerebral infartado, aumentando el área del centro necrótico en desmedro del área de penumbra isquémica <sup>(12)</sup>, con lo cual la severidad del infarto cerebral es mayor y el resultado funcional es

ensombrecido. Estas variables biológicas deben ser corregidas desde las horas iniciales del infarto cerebral, siguiendo las recomendaciones hechas por Leira et al (España, 2006) <sup>(13)</sup>, y son la presencia de presión arterial sistólica por encima de 220 mm de Hg, niveles de glicemia mayores de 180 mg/dl, temperatura mayor de 37.5°C y niveles de saturación de oxígeno por debajo de 94% <sup>(12,13)</sup>. Asimismo, los infartos cerebrales cardioembólicos con presencia de fibrilación auricular como principal fuente cardioemboligénica suelen ser de mayor extensión, según lo hallado por Gogu et al (Rumania, 2015); con lo cual su pronóstico es peor <sup>(14)</sup>.

Por otro lado, en el mecanismo fisiopatológico de la severidad del infarto cerebral el calcio juega un rol muy importante <sup>(15)</sup>, según lo encontrado por Tymianski y Tator (Canadá, 1996), la acumulación intracelular de este ión, traslocado desde el espacio extracelular durante las situaciones de isquemia, desencadena la activación de enzimas involucradas en la cascada de neurotoxicidad <sup>(16)</sup>. En modelos preclínicos como el de MacDonald et al (Canadá, 2006), se ha demostrado que niveles bajos de calcio sérico extracelular favorecen paradójicamente la sobrecarga de calcio intracelular que potencia la muerte neuronal <sup>(17)</sup>. Apoyando al modelo que el calcio sérico extracelular disminuido, considerado como un marcador indirecto de calcio intraneuronal aumentado, podría estar relacionado a mayor daño en un infarto cerebral, investigadores como Ovbiagele et al (Estados Unidos, 2006) en una comunicación corta preguntaban si los valores elevados de calcio sérico estaban asociados con mejores resultados después de un infarto cerebral?; dando como respuesta que según sus resultados, la hipercalcemia a la admisión se relacionaba con severidad más baja del infarto cerebral y mejor resultado funcional al alta <sup>(18)</sup>. Asimismo Buck et al (Estados

Unidos, 2007) en un análisis secundario de 173 pacientes con infarto cerebral, encontraron que niveles elevados de calcio sérico producían volúmenes más pequeños del infarto cerebral en la neuroimagen <sup>(19)</sup>; y Ovbiagele et al (Estados Unidos, 2008) determinaron en 659 pacientes, que niveles elevados de calcio sérico se asociaban a mayor independencia 90 días después del infarto cerebral; pero esta asociación sólo la encontraron cuando el calcio sérico fue dosado entre las 72 y 96 horas de enfermedad, no encontrando ninguna asociación cuando el dosaje se realizaba muy precozmente en las primeras 4.5 horas <sup>(20)</sup>. Además, Guven et al (Turquía, 2011) en su estudio transversal de 158 pacientes encontraron que la hipocalcemia podría estar asociada a síntomas más severos del infarto cerebral agudo <sup>(21)</sup>. Sin embargo, otros estudios con mayor número de muestra y mejor diseño como el de Appel et al (Israel, 2011) y Chung et al (Korea, 2015), ambos prospectivos observacionales de 784 y 1915 participantes respectivamente, han encontrado que niveles elevados de calcio sérico se asocian a mayor severidad del infarto cerebral, con peores resultados a corto y largo plazo <sup>(22,23)</sup>. No se encontraron estudios nacionales ni locales sobre la relación entre los niveles de calcemia y la severidad clínica del infarto cerebral.

Existen diferentes escalas neurológicas que se pueden utilizar tanto en la fase aguda como en la fase crónica del infarto cerebral; tales como escala NIHSS, escala canadiense y escala de coma de Glasgow para la fase aguda y la escala de Rankin modificada para la fase crónica.

La escala NIHSS es la más empleada para valorar el grado de severidad de las alteraciones en las funciones neurológicas básicas durante la fase aguda del infarto cerebral <sup>(24)</sup>. Está constituida por 11 ítems que permiten explorar de forma rápida:

funciones corticales, pares craneales superiores, función motora, sensibilidad, coordinación y lenguaje <sup>(25)</sup>. La puntuación global inicial tiene buen valor pronóstico, considerando que un NIHSS < 7 se corresponde con una excelente recuperación neurológica y cada incremento en un punto empeoraría la evolución <sup>(26)</sup>.

Debido a los datos contradictorios encontrados en la literatura sobre la relación entre el nivel de calcio sérico y los resultados clínicos de un infarto cerebral, a la falta de información sobre esta relación en estudios locales o nacionales y además ante la necesidad de contar con marcadores que nos permitan establecer un pronóstico estimado durante la fase aguda del infarto cerebral, es que se formuló la siguiente interrogante:

¿Existe asociación entre calcemia a la admisión y severidad clínica en pacientes con infarto cerebral agudo?

Nuestra investigación plantea como hipótesis, que sí existe asociación entre el nivel de calcemia a la admisión y la severidad clínica en pacientes con infarto cerebral agudo.

Para responder el problema de investigación y corroborar nuestra hipótesis planteada, se debió cumplir el siguiente objetivo general:

- Determinar si existe asociación entre niveles de calcemia a la admisión y severidad clínica en pacientes con infarto cerebral agudo.

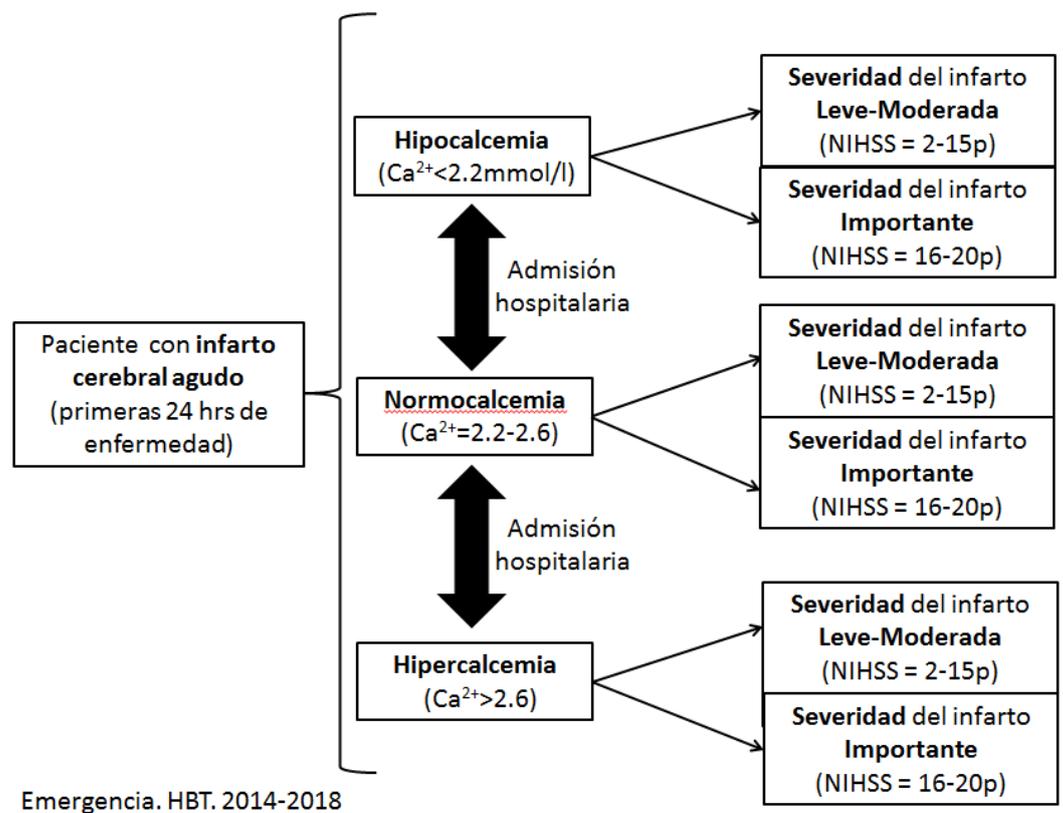
Además de los siguientes objetivos específicos:

- Determinar los niveles de calcemia a la admisión en los pacientes con infarto cerebral agudo.
- Determinar la severidad clínica al momento de la admisión en los pacientes con infarto cerebral agudo.
- Determinar la presencia de asociación entre los niveles de calcemia a la admisión y la severidad clínica en los pacientes con infarto cerebral agudo; ajustado para covariables.
- Determinar el tipo de asociación entre los niveles de calcemia a la admisión y la severidad clínica en los pacientes con infarto cerebral agudo.

## II. METODOLOGÍA

### 2.1. Diseño del Estudio

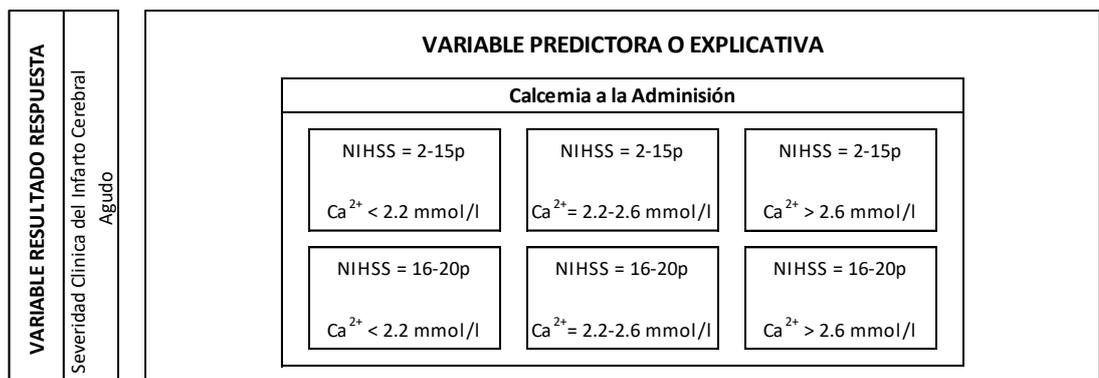
El diseño de la presente investigación es Transversal Analítico, debido que la información observada de las variables en estudio se realizó en un determinado tiempo, sin seguimiento posterior. <sup>(27)</sup>



**Grafico N° 01:** Esquema de la Calcemia a la admisión y la Severidad clínica del infarto cerebral agudo

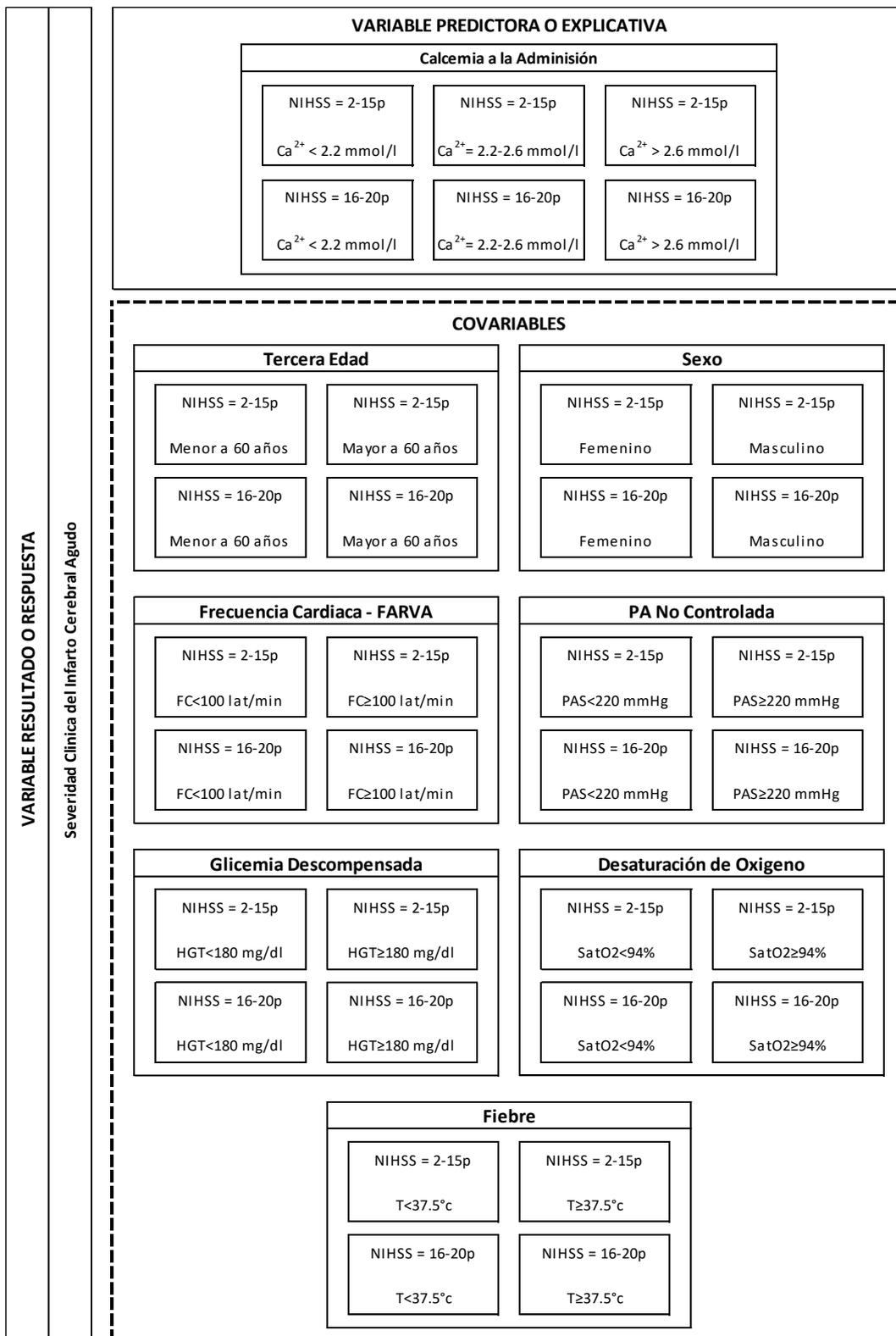
Elaborado por el Investigador

La propuesta de investigación nació a fin de determinar si existe asociación entre los niveles de calcemia a la admisión y la severidad clínica del infarto cerebral agudo, excluyendo los cuadros muy leves o muy graves, por lo tanto se propuso el siguiente diseño de investigación:



**Gráfico N° 02:** Diseño de Estudio – Estudio Transversal

Elaborado por el Investigador



**Grafico N° 03:** Diseño de Estudio Extendido – Estudio Transversal

Elaborado por el Investigador

## **2.2. Población:**

La población estuvo determinada por los pacientes con infarto cerebral agudo atendidos en el Servicio de Emergencia del Hospital Belén de Trujillo.

## **2.3. Muestra y Muestreo:**

### **Muestra**

La muestra estuvo determinada por los pacientes con infarto cerebral agudo atendidos en el Servicio de Emergencia del Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2014 a 2018. Durante este periodo se atendieron en total 314 pacientes con infarto cerebral; de los cuales 78 pacientes no cumplieron con los criterios de inclusión y/o tuvieron criterios de exclusión: 31 tuvieron tiempo de enfermedad > 24 horas, 19 tuvieron escala NIHSS con valores menores de 2 ó mayores de 20 puntos, 14 no tuvieron dosaje de calcio sérico, 7 tuvieron insuficiencia renal crónica concomitantemente, 3 tuvieron enfermedad neoplásica concurrente, 4 tuvieron antecedente de alcoholismo crónico; quedando finalmente 236 pacientes para el análisis.

### **Tipo de Muestreo**

El tipo de muestreo empleado en la presente investigación fue el muestreo no Probabilístico por conveniencia, debido que la selección de la muestra fue determinada por el investigador. <sup>(28)</sup>

a) Criterios de inclusión

- Diagnóstico clínico e imagenológico (TC o RM) de infarto cerebral
- Tiempo de enfermedad < 24 horas desde inicio de síntomas
- Escala NIHSS completa
- Medición de Calcio sérico al momento de ingreso a Emergencia

b) Criterios de exclusión

- Hipoalbuminemia
- Usuario de diuréticos o suplemento oral de calcio con vitamina D
- Insuficiencia renal crónica
- Diagnóstico previo de hiper o hipoparatiroidismo
- Enfermedad neoplásica concurrente
- Antecedente de trasplante hepático, tiroidectomía total o cirugía cardíaca
- Alcoholismo crónico
- Escala NIHSS con déficit mínimo (< 2 puntos) o con déficit grave (> 20 puntos)

### **Unidad de Análisis**

La unidad de análisis de la presente investigación fueron los pacientes con infarto cerebral agudo atendidos en el Servicio de Emergencia del Hospital Belén de Trujillo, en el momento de su admisión nosocomial.

### **Unidad de Muestreo**

La unidad de muestreo de la presente investigación fueron las historias clínicas de los pacientes con infarto cerebral agudo atendidos en el Servicio de Emergencia del Hospital Belén de Trujillo.

## **2.4. Operacionalización de Variables**

La definición operacional de las variables se muestra en la tabla adjunta que se muestra a continuación:

**Tabla N° 01:** Operacionalización de Variables

Variable		Categoría	Criterios de Medición	Tipo	Escala de medición
Predictora o Explicativa	Calcemia a la admisión	Hipocalcemia Normocalcemia Hipercalcemia	$Ca^{2+} < 2.2 \text{ mmol/l}$ $Ca^{2+} = 2.2-2.6$ $Ca^{2+} > 2.6$	Cualitativa	Ordinal
Resultado o Respuesta	Severidad clínica del infarto cerebral agudo	Leve-Moderada  Importante	NIHSS=2-15ptos  NIHSS=16-20ptos	Cualitativa	Ordinal
Covariable	Tercera edad	Ausente Presente	Edad < 60 años Edad $\geq$ 60	Cualitativa	Nominal
Covariable	Sexo	Femenino Masculino	Femenino Masculino	Cualitativa	Nominal
Covariable	Fibrilación auricular (FARVA)	Ausente Presente	FC < 100 lat/min FC $\geq$ 100	Cualitativa	Nominal
Covariable	PA no controlada	Ausente Presente	PAS < 220 mmHg PAS $\geq$ 220	Cualitativa	Nominal
Covariable	Glicemia descompensada	Ausente Presente	HGT < 180 mg/dl HGT $\geq$ 180	Cualitativa	Nominal
Covariable	Desaturación de O <sub>2</sub>	Ausente Presente	SatO <sub>2</sub> $\geq$ 94% SatO <sub>2</sub> < 94	Cualitativa	Nominal
Covariable	Fiebre	Ausente Presente	T < 37.5°c T $\geq$ 37.5	Cualitativa	Nominal

Elaborado por el Investigador

## 2.5. Procedimientos y técnicas

En archivo del Hospital Belén de Trujillo se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes con infarto cerebral agudo atendidos en el Servicio de Emergencia desde el 1° de Enero del 2014 hasta el 31 de Diciembre del 2018; que cumplieron con los criterios de inclusión y no tuvieron criterios de exclusión. Los números de las historias clínicas se obtuvieron del Departamento de Estadística del Hospital Belén, correspondientes para dicho periodo de estudio.

Todo paciente con infarto cerebral atendido en el Servicio de Emergencia del Hospital Belén de Trujillo tiene como protocolo, previo a la hospitalización, la realización de la historia clínica donde se consignan los datos demográficos, antecedentes patológicos, medicación habitual y registro de signos vitales (PA, FC, FR, T, Sat O2). Así mismo, se realiza confirmación imagenológica del infarto mediante TC o RM cerebral; además de una evaluación clínica especializada por el neurólogo de emergencia mediante la realización de la escala NIHSS. Finalmente se solicita una batería de exámenes auxiliares iniciales que incluyen: hemograma, grupo sanguíneo y factor Rh, glucosa por hemoglucoest (HGT), urea, creatinina, perfil hepático (TGO, TGP, BT, BD, BI, FA, GGT, albúmina, globulina), EKG, Radiografía de tórax y electrolitos séricos (sodio, potasio, calcio).

Los datos necesarios para nuestro estudio se recogieron en la ficha de recolección de datos (ver anexo) para su análisis estadístico.

## **2.6. Plan de análisis de datos**

La información de la presente investigación se presenta a través de tablas y gráficos estadísticos, lo cual nos permite determinar las prevalencias de las variables estudiadas. Se utilizó el método de Regresión Logística para valorar la asociación de los diferentes niveles de las variables estudiadas y se determinó como medida de

asociación el OR ajustado para edad, sexo, presencia de fibrilación auricular con respuesta ventricular alta (FARVA), Fiebre, PA no controlada, Glicemia descompensada y Desaturación de O<sub>2</sub>. Además se utilizaron el coeficiente Gamma  $\gamma$  y el coeficiente Tau-c de Kendall para determinar la asociación entre las principales variables en investigación.

## **2.7. Consideraciones Éticas**

Se solicitaron los permisos correspondientes al Departamento de Docencia y Apoyo a la Investigación del Hospital Belén de Trujillo; asimismo, se tramitó una resolución del Comité de Ética Institucional de UPAO.

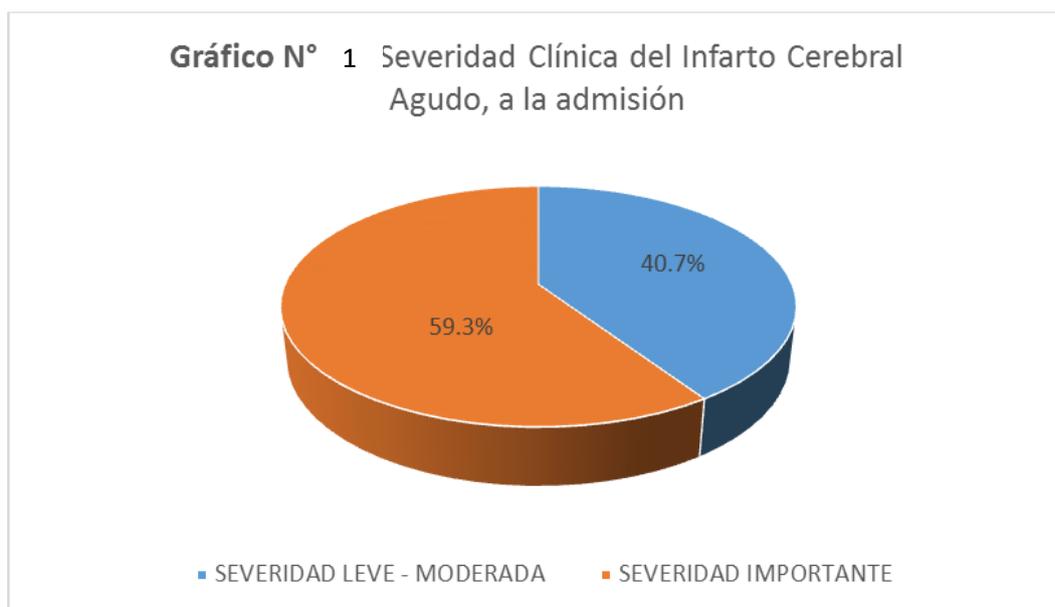
### III. RESULTADOS

En nuestros resultados se observa que de los 236 pacientes analizados, el 59.3% tuvo un infarto cerebral agudo con severidad importante, mientras que el 40.7% tuvo una severidad leve-moderada (ver Tabla N° 01 y Gráfico N° 1).

**Tabla N° 01:** Distribución de la Severidad del Infarto Cerebral Agudo a la admisión hospitalaria en Emergencia.

Severidad Clínica del Infarto Cerebral Agudo, a la admisión	Recuento	% del N de la tabla
Severidad Leve-Moderada	96	40.7%
Severidad Importante	140	59.3%

Fuente: Base de Datos SPSS- Historia Clínica – Hospital Belén de Trujillo  
Elaborado por el investigador

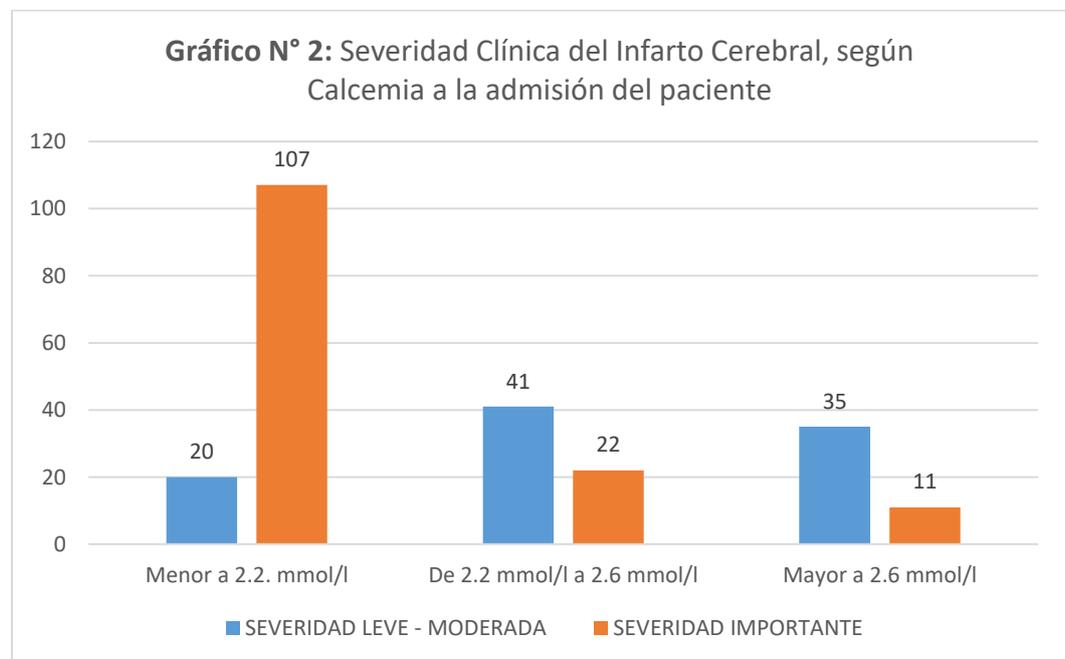


Además se observa que de los 140 pacientes con infarto cerebral de severidad importante, el 76.4% tuvo un nivel de calcemia menor a 2.2 mmol/l; mientras que el 15.7% tuvo un nivel entre 2.2 y 2.6 mmol/l y solamente el 7.9% tuvo niveles mayores de 2.6 mmol/l (ver Tabla N° 02 y Gráfico N° 2).

**Tabla N°02:** Distribución de la Severidad Clínica del Infarto Cerebral Agudo del paciente, según Calcemia a la admisión.

Calcemia a la Admisión	Severidad Leve-Moderada		Severidad Importante	
	Recuento	% del N de la columna	Recuento	% del N de la columna
Menor a 2.2. mmol/l	20	20.8%	107	76.4%
De 2.2 mmol/l a 2.6 mmol/l	41	42.7%	22	15.7%
Mayor a 2.6 mmol/l	35	36.5%	11	7.9%

Fuente: Base de Datos SPSS- Historia Clínica – Hospital Belén de Trujillo  
Elaborado por el investigador



Fuente: Base de Datos SPSS- Historia Clínica – Hospital Belén de Trujillo  
Elaborado por el investigador

También se observa que de los 140 pacientes con infarto cerebral de severidad importante, 51.7% fue mayor de 60 años, 32.2% fue de sexo femenino, 2.5% y 3.8% tuvieron PA descontrolada y fiebre respectivamente, 10.6% tuvo Glicemia descompensada, 6.8% tuvo Desaturación de Oxígeno y 16.9% presentó FARVA (ver Tabla N° 03).

**Tabla N° 03:** Distribución de la Severidad Clínica del Infarto Cerebral Agudo a la admisión hospitalaria en Emergencia, según covariables.

FACTORES		Severidad Clínica del Infarto Cerebral Agudo, a la admisión			
		Severidad Leve - Moderada		Severidad Importante	
COVARIABLES	Categoría	Recuento	% del N de la subtabla	Recuento	% del N de la subtabla
Edad del Paciente	Menor a 60 años	18	7.6%	18	7.6%
	60 años a más	78	33.1%	122	51.7%
Sexo del Paciente	Femenino	47	19.9%	76	32.2%
	Masculino	49	20.8%	64	27.1%
Presión Arterial Sistólica del Paciente	PAS menor a 220 mmHg	94	39.8%	134	56.8%
	PAS mayor igual a 220 mmHg	2	0.8%	6	2.5%
Temperatura del Paciente	Menor a 37.5°	93	39.4%	131	55.5%
	Mayor o igual a 37.5°	3	1.3%	9	3.8%
Glicemia del Paciente	HGT menor a 180 mg/dl	80	33.9%	115	48.7%
	HGT mayor igual a 180mg/dl	16	6.8%	25	10.6%
Fibrilación Auricular del Paciente, con respuesta Alta	sin FARVA	81	34.3%	100	42.4%
	con FARVA	15	6.4%	40	16.9%
Saturación de Oxígeno del Paciente	Saturación mayor o igual a 94%	89	37.7%	124	52.5%
	Saturación menor a 94%	7	3.0%	16	6.8%

Fuente: Base de Datos SPSS- Historia Clínica – Hospital Belén de Trujillo  
Elaborado por el investigador

Nuestros resultados muestran que la mayor cantidad de pacientes (en número de 107) tuvo infarto cerebral de severidad importante junto con un nivel de calcemia menor a 2.2 mmol/l (ver Tabla N°4). Además, El coeficiente Tau-c de Kendall tuvo un valor de -0.56 y el coeficiente Gamma un valor de -0.778, siendo ambos estadísticamente significativos a un nivel del 5% (ver Tabla N°5).

**Tabla N°04:** Tabla de contingencia Calcemia a la Admisión \* Severidad Clínica del Infarto Cerebral Agudo

		Severidad Clínica del Infarto Cerebral Agudo, a la admisión		Total
		Severidad Leve-Moderada	Severidad Importante	
Calcemia a la Admisión	Menor a 2.2. mmol/l	20	107	127
	De 2.2 mmol/l a 2.6 mmol/l	41	22	63
	Mayor a 2.6 mmol/l	35	11	46
Total		96	140	236

Fuente: Base de Datos SPSS- Historia Clínica – Hospital Belén de Trujillo  
Elaborado por el investigador

**Tabla N°05:** Asociación de Calcemia a la Admisión \* Severidad Clínica del Infarto Cerebral Agudo.

		Valor	Error típ. asint. <sup>a</sup>	T aproximada <sup>b</sup>	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal	Tau-c de Kendall	-,560	,056	-9,917	,000
	Gamma	-,778	,052	-9,917	,000
N de casos válidos		236			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Fuente: Base de Datos SPSS- Historia Clínica – Hospital Belén de Trujillo  
Elaborado por el investigador

Utilizando el método de Regresión Logística se puede observar que las únicas variables asociadas a la severidad del infarto cerebral agudo, son la calcemia a la admisión y la presencia de FARVA, las cuales son estadísticamente significativos a un nivel de 1% y 5% respectivamente (ver Tabla N°6).

**Tabla N° 06:** Valores estimados de todas las variables con la severidad del infarto cerebral agudo – Regresión Logística.

		Variables en la ecuación					
		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1 <sup>a</sup>	Tercera edad	,122	,449	,074	1	,786	1,130
	Sexo	-,152	,328	,214	1	,644	,859
	Fiebre	,940	,806	1,358	1	,244	2,559
	PA no controlada	,511	,913	,314	1	,575	1,667
	Glicemia descompensada	,544	,452	1,452	1	,228	1,723
	FARVA	1,052	,428	6,043	1	,014	2,863
	Desaturación O2	,286	,594	,231	1	,631	1,331
	Ca. Admisión	-1,716	,235	53,191	1	,000	,180
	Constante	1,123	,478	5,508	1	,019	3,074

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: Tercera edad, Sexo, Fiebre, PA no controlada, Glicemia descompensada, FARVA, Desaturación de O2, Calcemia a la admisión.

Fuente: Base de Datos SPSS- Historia Clínica – Hospital Belén de Trujillo  
Elaborado por el investigador

Nuestros valores de Odd Ratio obtenidos de todas las distintas covariables con la severidad del infarto cerebral agudo, muestran que solamente la presencia de FARVA se asocia significativamente al infarto cerebral (ver Tabla N°7).

**Tabla N°07:** Odd Ratios (OR) de todas las covariables con la severidad del infarto cerebral agudo.

Factores	Valor	inferior	Superior
Tercera Edad	1.564	0.767	3.189
Sexo	0.808	0.48	1.359
PA no controlada	2.104	0.416	10.654
Fiebre	2.13	0.561	8.08
Glicemia descompensada	1.087	0.546	2.166
FARVA	2.16 *	1.114	4.187
Desaturación de O2	1.641	0.648	4.154

\* Significativa a un nivel de 5%

Fuente: Base de Datos SPSS- Historia Clínica – Hospital Belén de Trujillo  
Elaborado por el investigador

Finalmente, de nuestro resultado del modelo logístico entre calcemia a la admisión en la severidad del infarto cerebral, se observa que el nivel de calcemia proporciona un 34.4% a la estimación de la severidad del infarto cerebral agudo (ver Tabla N°8). Asimismo, del modelo logístico entre presencia de FARVA en la severidad del infarto agudo cerebral, se observa que la presencia de FARVA solamente proporciona un 3.1% a la estimación de la severidad del infarto cerebral (ver Tabla N°9).

**Tabla N° 08:** Estimación de modelo logístico entre calcemia a la admisión y la severidad del infarto cerebral agudo

Resumen del modelo			
Paso	-2 log de la verosimilitud	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke
1	249,561 <sup>a</sup>	,255	,344

a. La estimación ha finalizado en el número de iteración 4 porque las estimaciones de los parámetros han cambiado en menos de ,001.

Fuente: Base de Datos SPSS- Historia Clínica – Hospital Belén de Trujillo  
Elaborado por el investigador

**Tabla N° 09:** Estimación de modelo logístico entre presencia de FARVA y la severidad del infarto cerebral agudo

Resumen del modelo			
Paso	-2 log de la verosimilitud	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke
1	313,376 <sup>a</sup>	,023	,031

a. La estimación ha finalizado en el número de iteración 4 porque las estimaciones de los parámetros han cambiado en menos de ,001.

Fuente: Base de Datos SPSS- Historia Clínica – Hospital Belén de Trujillo  
Elaborado por el investigador

#### **IV. DISCUSIÓN**

A pesar de los avances en el tratamiento del infarto cerebral en fase aguda, la morbimortalidad en estos pacientes continúa siendo elevada, por lo que se hace necesaria la identificación de marcadores que puedan estratificar la severidad con el fin de adecuar mejor el tratamiento.

El objetivo de este estudio fue determinar si es que existe asociación entre el nivel de calcemia a la admisión y la severidad clínica del infarto cerebral agudo, para una ulterior posibilidad de utilizarlo como marcador de gravedad.

Existe evidencia fisiopatológica que explicaría la relación entre nivel de calcemia e infarto cerebral. Estudios en animales como el de Xin et al (Canadá, 2005) han demostrado que el flujo de calcio de la sangre al cerebro ocurre principalmente a través de los plexos coroideos y cuando las neuronas están expuestas a la peroxidación lipídica en situaciones de isquemia, se altera la barrera hematoencefálica y al abrirse los canales de calcio se crea una gradiente positiva de este ión. Como resultado, se extrae más calcio de la sangre hacia el cerebro, siendo suficiente para reducir los niveles de calcemia. También se cree que el contenido total de calcio dentro de células neuronales puede aumentar hasta 150% del control (29). Asimismo se ha subrayado que el daño neuronal grave, implicando mayor edema y área lesionada, se ve agudizado por la acidosis tisular en situaciones de isquemia que aparece relacionado con la alteración de la homeostasis de calcio intracelular ya mencionada, la cual aumenta la

cascada de neurotoxicidad y por ende la severidad del infarto cerebral, según lo encontrado por Aarts y Tymianski (Canadá, 2004) <sup>(30)</sup>.

La presente investigación fue realizada a un total de 236 pacientes con infarto cerebral agudo, atendidos en el servicio de Emergencia del Hospital Belén de Trujillo, durante el periodo 2014 - 2018; donde se observó la severidad clínica del infarto cerebral como variable resultado o respuesta y el nivel de calcemia a la admisión como variable predictora o explicativa. Asimismo observamos factores o covariables como tercera edad, sexo, fibrilación auricular con respuesta ventricular alta (FARVA), presión arterial (PA) no controlada, glicemia descompensada, desaturación de oxígeno y fiebre.

Nuestros estadísticos (coeficiente Tau-c de Kendall y coeficiente Gamma) fueron negativos y ambos altamente significativos, aseverando que existe asociación entre calcemia a la admisión y severidad del infarto cerebral agudo. Cabe señalar que al resultar ambos coeficientes negativos, nos asegura una asociación inversamente proporcional; es decir, que menor nivel de calcemia se asocia a mayor severidad del infarto cerebral (Tabla N° 05). Esto coincide con los resultados de Celik et al (Turquía, 2017); quienes encontraron mediante un estudio transversal retrospectivo en 139 pacientes, que el grupo con infarto cerebral de mayor severidad presentó valores promedio de vitamina D disminuidos y valores de hormona paratiroidea elevados, siendo un perfil característicos de los estados de hipocalcemia <sup>(31)</sup>. También Ishfaq et al (Pakistán, 2017) y Ganti et al (Estados Unidos, 2013) que en sendos estudios transversales retrospectivos, con 138 y 522 pacientes

respectivamente, encontraron asociación estadísticamente significativa entre hipocalcemia y letalidad del infarto cerebral (<sup>32,33</sup>).

Por otro lado, de todas las covariables sólo la presencia de FARVA tuvo asociación con infarto cerebral agudo de severidad importante utilizando el método de Regresión Logística (Tabla N° 06); además alcanzando un OR estadísticamente significativo de 2.16 (Tabla N° 07). Hallazgos similares a los encontrados por Jannou et al (Francia, 2015) y Hayden et al (Irlanda, 2015) quienes en sus respectivos estudios poblacionales encontraron que los infartos cerebrales asociados a fibrilación auricular se relacionan a mayor mortalidad, discapacidad más severa y recurrencia elevada (<sup>34,35</sup>).

Además, se realizó estimación mediante Regresión Logística de la severidad del infarto cerebral agudo con respecto a la calcemia a la admisión y la presencia de FARVA, de manera individual; con resultado de influencia de la calcemia del 34.4% (Tabla N° 08) y de la FARVA de solamente el 3.1% (Tabla N° 09) a la severidad del infarto cerebral agudo. Esto podría relacionarse a lo encontrado por Borah et al (India, 2016) quienes hallaron una correlación negativa entre los niveles de calcio sérico y la extensión del infarto cerebral valorado por neuroimágenes; es decir, a menor niveles de calcemia mayor extensión del infarto cerebral y en consecuencia mayor severidad del cuadro clínico (<sup>36</sup>). Asimismo, Gupta et al (India, 2015) también encontraron en su estudio transversal de 50 pacientes con infarto cerebral, que aquellos con niveles más bajos de calcemia presentaron evolución más desfavorable (<sup>37</sup>).

Finalmente, nuestros resultados nos muestran que existe una asociación entre el nivel de calcemia a la admisión y la severidad clínica del infarto cerebral, siendo ésta una asociación negativa o inversamente proporcional; es decir, a menor nivel de calcemia entonces mayor severidad del infarto cerebral; y que esta asociación no es afectada por la presencia de FARVA, que fue la única covariable que tuvo una asociación estadísticamente significativa.

## V. CONCLUSIONES

- Existe una asociación estadísticamente significativa entre calcemia a la admisión y severidad clínica del infarto cerebral.
- La asociación existente entre calcemia a la admisión y severidad clínica del infarto cerebral agudo es negativa o inversamente proporcional; es decir, a menor nivel de calcemia entonces mayor severidad del infarto cerebral.
- Se encontró asociación estadísticamente significativa entre presencia de FARVA y severidad del infarto cerebral agudo; pero ésta no tiene influencia en la asociación entre las dos variables de estudio.
- No se encontró asociación estadísticamente significativa entre tercera edad, sexo, fiebre, PA no controlada, desaturación de O<sub>2</sub> y glicemia descompensada; con la severidad clínica del infarto cerebral agudo.

## **VI. RECOMENDACIONES**

- Realizar futuros estudios con diseño prospectivo sobre hipocalcemia como factor de riesgo para sufrir infarto cerebral de severidad importante, que corroboren nuestros resultados.
- Posteriormente realizar estudios de intervención en pacientes con hipocalcemia durante la fase aguda del infarto cerebral; así como durante la prevención primaria y secundaria del mismo.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013;44(7):2064-2089.
2. Málaga G, De la Cruz-Saldaña T, Busta-Flores P, Carbajal A, Santiago-Mariaca K. La enfermedad cerebrovascular en el Perú: estado actual y perspectivas de investigación clínica. *Acta Med Peru* 2018;35(1):51-54.
3. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon D, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial (TOAST). *Stroke* 1993;24:35-41.
4. Adams HP Jr, Davis PH, Leira EC, Chang KC, Bendixen BH, Clarke WR, et al. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: a report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke treatment (TOAST). *Neurology* 1999;53:123-131.
5. Webster D, Celik O. Systematic review of Kinect applications in elderly care and stroke rehabilitation. *J Neuroeng Rehabil* 2014;11:108.
6. Wang Y, Rudd AG, Wolfe CD. Age and Ethnic Disparities in Incidence of Stroke Over Time. *Stroke* 2013;44:3298-3304.

7. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics 2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2015;131:296-322.
8. Katan M, Luft A. Global burden of Stroke. *Semin Neurol* 2018;38(2):208-211.
9. Johnson W, Onuma O, Owolabi M, Sachdev S. Stroke: a global response is needed. *Bull World Health Organ* 2016;94:634–634A.
10. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380(9859):2095-2128.
11. Feigin VL, Krishnamurthi R. Public health strategies could reduce the global stroke epidemic. *Lancet Neurol* 2010; 9:847-848.
12. Díez-Tejedor E, Fuentes B. Homeostasis as basis of acute stroke treatment: Stroke Units are the key. *Cerebrovasc Dis* 2005;20(2):129-134.
13. Leira R, Blanco M, Rodríguez-Yañez M, Flores J, García-García J. Non-pharmacological neuroprotection: role of emergency stroke management. *Cerebrovasc Dis* 2006;21(2):89-98.
14. Gogu A, Lupu M, Docu A. The Relationship between Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation. *Procedia - Social and Behavioral Sciences* 2015;197:2004-2010.
15. Kristian T, Siesjo B. Calcium in ischemic cell death. *Stroke* 1998;29:705–718.

16. Tymianski M, Tator C. Normal and abnormal calcium homeostasis in neurons: a basis for the pathophysiology of traumatic and ischemic central nervous system injury. *Neurosurgery* 1996;38:1176–1195.
17. MacDonald J, Xiong Z, Jackson M. Paradox of Ca<sup>2+</sup> signaling, cell death and stroke. *Trends Neurosci* 2006;29:75-81.
18. Ovbiagele B, Liebeskind DS, Starkman S, Sanossian D, Kim D, Razinia T, et al. Are elevated admission calcium levels associated with better outcomes after ischemic stroke? *Neurology* 2006; 67:170.
19. Buck BH, Liebeskind DS, Saver JL, Bang OY, Starkman S, Ali LK, et al. Association of Higher Serum Calcium Levels With Smaller Infarct Volumes in Acute Ischemic Stroke. *Arch Neurol* 2007;64:1287-1291.
20. Ovbiagele B, Starkman S, Teal P, Lyden P, Kaste M, Davis SM, et al. Serum Calcium as Prognosticator in Ischemic Stroke. *Stroke* 2008;39:2231-2236.
21. Guven H, Koker C, Sarikaya S, Comoglu S. Association of serum calcium levels with clinical severity of acute ischemic stroke. *Acta Neurol Belg* 2011;111:45-49.
22. Appel SA, Molshatzki N, Schwammenthal Y, Merzeliak O, Toashi M, Sela BA, et al. Serum Calcium Levels and Long-Term Mortality in Patients with Acute Stroke. *Cerebrovasc Dis* 2011;31:93–99.
23. Chung J, Ryu W, Kim B, Yoon B. Elevated Calcium after Acute Ischemic Stroke: Association with a Poor Short-Term Outcome and Long-Term Mortality. *J Stroke* 2015;17:54-59.

24. Montaner J, Álvarez-Sabin J. NIH Stroke Scale and its adaptation to Spanish. *Neurología* 2006;21:192-202.
25. Goldstein L, Bertels C, Davis J. Interreliability of the NIH Stroke Scale. *Arch Neurol* 1989;46:660-662.
26. Heinemman AW, Harvey RL, McGuire JR, Ingberman D, Lovell L, Semik P, et al. Measurement properties of the NIH Stroke Scale during acute rehabilitation. *Stroke* 1997;28:1174-1180.
27. Hulley S, Cummings S, Browner W, Grady D, Newman T. *Diseño de Investigaciones Clínicas 4ta edición*, Ed. Editors, 2014.
28. Malhotra, N. *Investigación de Mercados 5<sup>Ta</sup> Edición*. Ed. Pearson Educación. Mexico 2008. Pag. 341.
29. Xin WK, Zhao XH, Xu J, Lei G, Kwan CL, Zhu KM, et al. The removal of extracellular calcium: a novel mechanism underlying the recruitment of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in neurotoxicity. *Eur J Neurosci* 2005;21:622–636.
30. Aarts MM, Tymianski M. Molecular mechanisms underlying specificity of excitotoxic signaling in neurons. *Curr Mol Med* 2004;4:137–147.
31. Celik G, Dogan A, Dener S, Osturk S, Sevzen K, Ekmekci H. Parathyroid hormone levels in the prediction of Ischemic stroke risk. *Disease Markers* 2017;1-8.
32. Ishfaq M, Ullah F, Akbar S, Rahim F, Afridi AK. Correlation of serum calcium with severity of acute ischemic stroke. *J Pak Med Assoc* 2017;67(2):3-10.

33. Ganti L, Gilmore RM, Weaver AL, Brown RD Jr. Prognostic value of Complete blood count and Electrolyte panel during Emergency Department evaluation for acute ischemic stroke. *Stroke* 2013;1-5.
34. Jannou V, Timsit S, Nowak E, Rouhart F, Goas F, Merrien FM, et al. Stroke with atrial fibrillation or atrial flutter: a descriptive population-based study from the Brest stroke registry. *Geriatrics* 2015;15:1-7.
35. Hayden DT, Hannon N, Callaly E, Horgan G, Kyne L, Duggan J, et al. Rates and Determinants of 5-Year Outcomes After Atrial Fibrillation–Related Stroke: A Population Study. *Stroke* 2015;46:3488-3493.
36. Borah M, Dhar S, Gogoi DM, Ruram AA. Association of serum calcium levels with infarct size in acute ischemic stroke: observations from Northeast India. *Stroke* 2016;7(5):41-45.
37. Gupta A, Dubey U, Kumar A, Singh S. Correlation of serum calcium levels with severity and functional outcome in acute ischemic stroke patients. *Int J Res Med Sci* 2015;3(12):3698-3702.

## VIII. ANEXOS

### FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

#### “Asociación entre Calcemia a la admisión y Severidad clínica del Infarto cerebral agudo”

NOMBRE:

N° HC:

<b>INCLUSION</b>	Neuroimagen	TE < 24h	Calcio sérico	NIHSS
SI				
NO				

<b>EXCLUSION</b>	Hipoalbuminemia al ingreso	Diuréticos o Calcio + Vit D	IRC	Hiper o Hipoparatiroidismo	Neoplasia concurrente	Cirugía (hígado, tiroides, corazón)	Alcoholism o crónico
SI							
NO							

Edad	Sexo	T°c	PAS	HGT	FC	FA (EKG)	SatO <sub>2</sub>	Calcemia	NIHSS

<b>Niveles de calcio sérico</b>	<b>Calcemia</b>	
Hipocalcemia	< 2.2 mmol/l	
Normocalcemia	2.2 – 2.6 mmol/l	
Hipercalcemia	> 2.6 mmol/l	

<b>Severidad clínica del infarto cerebral agudo</b>	<b>NIHSS</b>	
Sin déficit	0	
Déficit mínimo	1	
Déficit leve	2-6	
Déficit moderado	7-15	
Déficit importante	16-20	
Déficit grave	>20	

### Escala NIHSS de severidad del Infarto Cerebral Agudo

Item	Descripción	Respuesta
1A	Nivel de consciencia	0: alerta 1: somnolencia 2: confusión 3: coma
1B	Respuesta a 2 preguntas	0: las 2 correctas 1: una correcta 2: ninguna correcta
1C	Respuesta a 2 órdenes	0: las 2 correctas 1: una correcta 2: ninguna correcta
2	Mirada	0: movimientos horizontales normales 1: parálisis parcial 2: parálisis completa
3	Campo visual	0: sin defectos 1: hemianopsia parcial 2: hemianopsia completa 3: hemianopsia bilateral
4	Movimiento facial	0: normal 1: debilidad facial menor 2: debilidad facial parcial 3: parálisis unilateral completa
5	Movimiento de brazos <ul style="list-style-type: none"> <li>• Derecho</li> <li>• Izquierdo</li> </ul>	0: no caída 1: caída tras 5 seg 2: caída tras 10 seg 3: sin fuerza contra gravedad 4: sin movimiento
6	Movimiento de Piernas <ul style="list-style-type: none"> <li>• Derecha</li> <li>• Izquierda</li> </ul>	0: no caída 1: caída tras 5 seg 2: caída tras 10 seg 3: sin fuerza contra gravedad 4: sin movimiento
7	Ataxia	0: no ataxia 1: ataxia en 1 miembro 2: ataxia en 2 miembros
8	Sensibilidad	0: sin pérdida de sensibilidad 1: pérdida de sensibilidad ligera 2: pérdida de sensibilidad grave
9	Lenguaje	0: normal 1: afasia ligera 2: afasia grave 3: afasia global
10	Expresión oral	0: normal 1: disartria ligera 2: disartria grave
11	Falta de atención	0: ausente 1: ligera 2: grave