

UNIVERSIDAD NACIONAL DE ROSARIO
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE POSGRADO EN NEUROLOGÍA
TRABAJO FINAL

“VITAMINA D EN LA ETIOLOGÍA Y
SEVERIDAD DEL ACCIDENTE
CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO”

AUTOR: Acosta Pedemonte Noelia Belén

DIRECTOR: Jairala, Juan Ignacio

AÑO 2023

2. Índice

	Página
Resumen.....	3
Palabras clave.....	3
Introducción.....	4
Objetivos.....	6
Material y Métodos.....	7
Resultados.....	12
Discusión.....	17
Conclusiones.....	23
Referencias bibliográficas.....	24

2. Resumen

VITAMINA D EN LA ETIOLOGÍA Y SEVERIDAD DEL ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO

Introducción: La Vitamina D (VD) podría tener efectos neuroprotectores y de regulación en la función endotelial. Por ello, tendría un potencial impacto en la fisiopatología, el pronóstico y mortalidad del accidente cerebrovascular isquémico (ACVI).

Objetivos: Evaluar si el déficit de VD se relaciona con algún mecanismo etiológico de ACVI. Describir las características de la población. Estudiar si existe correlación entre el déficit de VD y la severidad del ACVI o la presencia de enfermedad carotídea.

Material y Métodos: Estudio transversal, retrospectivo, observacional y analítico que incluyó pacientes con ACVI ingresados durante el periodo comprendido entre los meses enero de 2022 y octubre 2023.

Resultados: 69 pacientes incluidos. Edad media 57,71 años (DE 9.72), 45 fueron hombres. El 52% de los pacientes presentó valores de vitamina D en rango de déficit. Se observó diferencia significativa entre los pacientes con y sin déficit en las complicaciones infecciosas (25% vs. 6.06% $p=0.04$) y en los resultados de hemoglobina glicosilada (2.57% vs. 3.07% $p=0.006$) Los valores VD no se correlacionaron con el mecanismo etiológico al comparar los grupos de deficiencia y no deficiencia (Aterotrombótico 33.33% vs. 18.18% $p=0.24$; Cardioembólico 9.44% vs. 21.21% $p=0.9$; Lacunar 27.78% vs. 27.27% $P=1$; Inhabitual 2.78% vs 9.09% $p=0.34$; Indeterminado 16.6% vs. 24.24% $p=0.55$)

Conclusiones: Los valores de VD no se correlacionaron con el subtipo de ACVI, la severidad o la mortalidad durante la internación. Se encontraron diferencias en los valores de hemoglobina glicosilada, complicaciones infecciosas y en la presencia enfermedad carotídea entre los grupos.

Palabras clave: Accidente cerebrovascular – Vitamina D – Mecanismo etiológico – Enfermedad carotídea

3. Introducción

El accidente cerebrovascular isquémico (ACVI) es una de las principales causas de morbimortalidad a nivel global en la actualidad. Se estima que, en Argentina, la incidencia de primer evento cerebrovascular es de 109.7 cada 100000 habitantes (1). Esto genera un gran costo sanitario y por ello, la identificación de factores de riesgo cardiovascular tratables es esencial en la prevención primaria y secundaria. En los últimos años, se sugirió que la vitamina D (VD) podría ser de importancia en este tópico, al estar involucrada en mecanismos que potencialmente brindarían protección contra algunos de estos factores de riesgo, aunque también presentaría efectos en la neuroprotección (2, 3).

La VD es una hormona lipídica cuyo efecto clásico es la regulación del metabolismo mineral-óseo, pero se ha demostrado también la existencia de receptores de esta molécula en otros tejidos, incluido el sistema nervioso. En el sistema nervioso se han mencionado acciones genómicas y no genómicas que en conjunto se vinculan con la neuroprotección, como mecanismos dependientes del influjo de calcio, efectos supresores del estrés oxidativo y mecanismos vinculados con la síntesis de factores neurotróficos. Están descriptos, además, efectos vasoprotectores de esta vitamina, que incluyen la promoción de la función endotelial, disminución del riesgo de arterioesclerosis y la supresión del sistema renina angiotensina aldosterona. Teniendo en cuenta estas funciones a nivel vascular, resultaría plausible considerar que el déficit de esta vitamina tuviera un papel en la génesis del ACVI por su relación con los procesos facilitadores de disfunción endotelial, mientras que los mecanismos neuroprotectores podrían relacionarse con menor severidad y mejor pronóstico (3, 4).

Consecuentemente, en los últimos años se llevaron a cabo varios estudios clínicos en animales y humanos, intentando caracterizar la relación entre el déficit de la VD y el aumento del riesgo cardiovascular (5). Algunos grupos de investigación se centraron en la asociación entre la concentración de esta hormona y el riesgo de ACVI, así como su relación con el pronóstico,

obteniendo resultados dispares (6-8). Sin embargo, estos trabajos no se detuvieron en la evaluación del riesgo de acuerdo con la clasificación etiológica. Podría teorizarse que el riesgo se vería aumentado sobre todo en los pacientes con ACVI de causa ateroembólica (3, 5). Esta hipótesis surge de estudios existentes que mencionan que la VD tendría influencia en varios de los mecanismos involucrados en la aterosclerosis. En investigación básica con animales, aquellos con *knock down* en los receptores de VD en células endoteliales mostraron aumento de marcadores de su activación como VCAM-1, ICAM-1 y IL-6, lo que según los autores aumentaría las interacciones leucocito-células endoteliales y constituiría el primer paso hacia la aterosclerosis (9, 10). Otros estudios demostraron que la deficiencia de la vitamina disminuye la producción de óxido nítrico, incrementando de esta forma el estrés oxidativo, que favorece el desarrollo del proceso de aterosclerosis en la íntima (10, 11). Sumado a lo anterior, varios grupos de investigación y revisiones recientes relacionan valores suficientes de VD con un adecuado perfil lipídico y su deficiencia con mayor riesgo de aterosclerosis (12-14). El trabajo presentado por Kosse y col. aportó la arista clínica al demostrar que la deficiencia de VD puede causar daño endotelial en etapas tempranas de aterosclerosis sin mostrar síntomas clínicos de enfermedad cardiovascular (15).

En América Latina se ha verificado que la prevalencia del déficit es amplia (16), pero existe poca información en relación a su asociación con la aterosclerosis y el ACVI.

Por ello este estudio se propone analizar la posible asociación de los niveles de VD con el mecanismo etiológico del ACVI (con especial interés en el aterotrombótico) y su severidad.

4.Objetivos

Objetivo Primario:

- Evaluar si el déficit de VD se relaciona con algún mecanismo etiológico de ACVI en particular.

Objetivos secundarios:

- Describir las características de la población internada por ACVI en nuestro medio.
- Estudiar si existe correlación entre el déficit de VD y la severidad del ACVI en nuestra población.
- Evaluar la relación entre la enfermedad carotídea y la hipovitaminosis D en pacientes internados por ACVI.

5. Material y métodos

5.1 Diseño y población

Estudio transversal, retrospectivo, observacional y analítico que se realizó en el Hospital Provincial del Centenario, dependiente del Ministerio de Salud de la Provincia de Santa Fe y ubicado en la ciudad de Rosario. Es un hospital general polivalente de tercer nivel, consta de 183 camas y es referencia de 9 centros de salud provinciales. Es centro de derivación de las zonas norte y noroeste de Rosario, así como también de localidades vecinas pertenecientes al oeste del gran Rosario. En cuanto a la atención de los ACVIs, cuenta con la posibilidad de realizar tratamiento trombolítico con ventana de hasta 4,5 horas, a lo que recientemente se ha agregado la probabilidad de realizar trombectomía con stent retriever de ser necesario, además presenta un servicio de neurología con guardias pasivas las 24 horas que se encarga de la atención, internación y manejo de estos pacientes.

Se evaluaron pacientes admitidos por el servicio de neurología con diagnóstico de evento cerebrovascular isquémico ingresados entre los meses enero de 2022 y octubre 2023 que se encontraran dentro de los siete días desde el inicio de los síntomas. Esta ventana amplia fue aceptada, ya que la concentración sérica de la vitamina no presentaría fluctuaciones rápidas.

Se incluyeron pacientes:

- Mayores de 18 años
- Ingreso e internación por ACV isquémico dentro de los 7 días de inicio de síntomas

En tanto, se tomaron como criterios de exclusión:

- Antecedentes de Insuficiencia renal crónica
- Antecedentes de enfermedades reumatológicas
- Suplementación con vitamina D en los 6 meses previos
- Neoplasia activa o reciente (dentro de los 6 meses de la remisión)
- Hepatopatía aguda o crónica
- Infección concomitante
- Uso de fenitoína o fenobarbital
- Derivación a otra institución que impida continuar el seguimiento

- Embarazo
- ACVI posterior a procedimiento hemodinámico
- Internación en los 30 días previos

5.2 Variables

Se recolectaron los siguientes datos: sexo, edad, antecedentes cardiovasculares, NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) al ingreso, días de internación, territorio del infarto, presencia o no de transformación hemorrágica, etiología del ACVI, requerimiento de UTI y mortalidad.

5.3 Definiciones

Diagnóstico de accidente cerebrovascular isquémico: Se toma la definición de la OMS en 2013 en la que se entiende ACVI como sintomatología focal neurológica de más de 24 horas de duración sin otra causa aparente más que la vascular.

Severidad: evaluada mediante el score de NIHSS el cual fue desarrollado para evaluar las funciones neurológicas básicas en la fase aguda y evolución del ACVI. Se encuentra constituida por 11 ítems que permiten explorar las funciones neurológicas, con una puntuación en un rango de 0 a 42 puntos y califica al déficit neurológico. Durante la realización del estudio, fue calculado por un neurólogo o residente de neurología y se registraron el valor numérico obtenido al ingreso y al alta. Posteriormente se lo consideró una variable categórica al momento de relacionarlo con la severidad, de acuerdo con:

- ACVI leve: NIHSS menor o igual a 4 puntos
- ACVI moderado/severo: NIHSS mayor a 5 puntos

Etiología: Subtipo de ACVI

La clasificación etiológica se realizó de acuerdo con la clasificación de TOAST (Trial of ORG10172 in Acute Stroke Treatment) (17) tras completar los estudios complementarios disponibles, de la siguiente forma:

- *Ateroesclerosis de gran vaso:* Hallazgos compatibles con estenosis u oclusión de una arteria cerebral mayor o arteria cortical. También se consideró a favor de este mecanismo, la evidencia de estenosis mayor al 50% obtenida por cualquier método en una arteria extracraneal apropiada. Requiere además la exclusión de potenciales fuentes de cardioembolia.
- *Cardioembólico:* Se incluyó en este grupo aquellos pacientes donde se identificó una fuente embolígena cardíaca en ausencia de estenosis vascular significativa.
- *Oclusión de pequeño vaso:* El paciente debe presentar uno de los síndromes clínicos lacunares tradicionales sin evidencia de lesión cortical. Las lesiones en neuroimágenes deben presentar un diámetro menor a 1,5 cm. Antecedentes de diabetes o hipertensión apoyan este diagnóstico clínico. No deben existir fuentes de cardioembolismo o estenosis de carótida ipsilateral mayor al 50%.
- *Otra etiología determinada:* Incluye causas raras de ACV, como estados de hipercoagulabilidad, disección, enfermedades hematológicas, vasculitis.
- *Etiología no determinada:* Incluye los pacientes en quienes no puede probarse ninguna causa con adecuada certeza por estudios incompletos, etiología desconocida o aquellos con 2 o más causas potenciales.

Hipertensión arterial: Antecedentes o tratamiento con drogas antihipertensivas al momento de la internación

Hipercolesterolemia: Colesterol total mayor 220 mg% o bajo tratamiento con estatinas

Diabetes: Glucemia en ayunas mayor a 140 mg/dl durante la internación. O historia de tratamiento con insulina o hipoglucemiantes orales.

Territorio del infarto: Se lo clasificó en anterior (derecho e izquierdo), posterior y múltiples territorios de acuerdo a la clínica y los hallazgos imagenológicos.

Transformación hemorrágica: Presencia de material hemático dentro del territorio de isquemia durante los primeros 7 días desde el evento

5.4 Análisis bioquímicos

El dosaje de Vitamina D se realizó mediante la prueba de fijación electroquimioluminiscente (ECLIA o EQML) in vitro para la determinación cuantitativa de la 25-hidroxivitamina D en suero y plasma humanos (suero recogido en tubos estándar de muestra o en tubos que contienen gel de separación. Plasma tratado con heparina de litio y EDTA bi y tripotásico). La muestra fue recolectada durante la internación del paciente por el evento agudo, siempre y cuando se encuentre dentro de los primeros 7 días desde el inicio de los síntomas.

Se utilizaron como valores de referencia:

- Concentración deseable: mayor a 30 ng/mL
- Insuficiencia: de 20 a 30 ng/mL
- Deficiencia: menor a 20 ng/mL

5.5 Procesamiento de imágenes

Se utilizó el Software Visor DICOM PACS para la visualización de imágenes de tomografía computada y resonancia magnética. En esta última se utilizó la secuencia de difusión, para diferenciar lesiones agudas de crónicas. Las imágenes fueron evaluadas por especialistas en neuro-radiología.

5.6 Análisis estadístico

Las variables continuas fueron resumidas como media (\pm desvío estándar) y las cualitativas, como número de casos y porcentajes. Para evaluar las hipótesis comparativas sobre variables continuas, se utilizó test t pareada. Para la comparación de variables no paramétricas se utilizó el test de Chi cuadrado. Para aquellas variables que mostraron una distribución no homogénea, se utilizó la prueba exacta de Fisher. El nivel de significación empleado fue $\alpha = 0,05$.

Para evaluar la capacidad predictiva del biomarcador se utilizaron curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) y las AUC (*Area Under Curve*), con sus IC al 95%.

Los análisis se realizaron utilizando el software EPINFO 7.2[®]. El análisis del área bajo la curva fue realizado mediante SPSS

5.7 Conflictos de interés

No existen conflictos de intereses ni financiamiento parcial o total para este trabajo.

Para proteger la confidencialidad de los pacientes se reemplazó el nombre y apellido por un código alfanumérico. Esta información sólo fue manejada por la autora y no se encontró en conocimiento de personas ajenas al estudio.

Cuando los valores de Vitamina D fueron menores a 20 ug/ml, se realizó suplementación vitamínica.

6. Resultados

Durante el periodo de enero del 2022 a octubre del 2023 ingresaron 99 pacientes con diagnóstico de ACVI. De ellos, 5 no contaban con muestras de laboratorio y 25 cumplieron criterios de exclusión por lo cual la población de estudio final consistió en 69 pacientes. Se detalla dicha información en el flujograma de la figura 1.

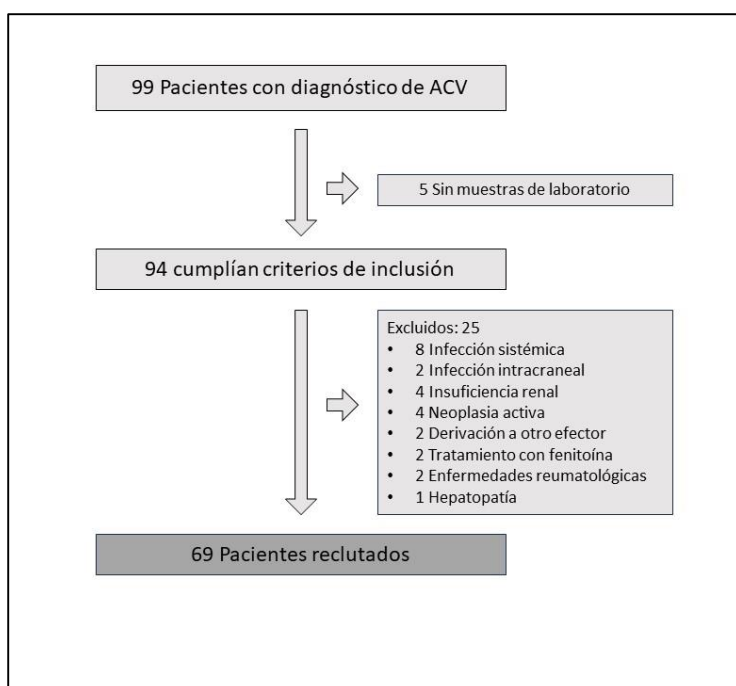


Figura 1. Flujograma de pacientes

En la tabla 1 se presenta el resumen de los datos demográficos, antecedentes, variables clínicas, valores de scores, parámetros de laboratorio e imagenológicos, mecanismo del ACVI identificado, complicaciones y evolución de la muestra. El grupo de pacientes con mecanismo inhabitual estuvo conformado por 4 pacientes que presentaron disección de arteria carótida o vertebral. Se realizó ecodoppler de vasos de cuello en todos los pacientes incluidos. 52 de los 69 pacientes contaron con estudios por RMI.

<i>Variable</i>	<i>N = 69</i>
Edad (años), media (\pm DE)	57,71 (9,72)
Sexo, M n° (%)	45 (65,22)
HTA, n° (%)	50 (72,46)
DBT, n° (%)	39 (56,52)
Dislipemia, n° (%)	30 (43,47)
IAM n° (%)	15 (21,73)
Tabaquismo, n° (%)	24 (34,78)
Fibrilación auricular, n° (%)	10 (14,49)
Complicaciones infecciosas, n° (%)	11 (15,9)
Transformación hemorrágica, n° (%)	14 (20,28)
UTI, n° (%)	20 (28,98)
Mortalidad, n° (%)	4 (5,79)
Glicemia mg/dl, media (\pm DE)	174,94 (92,35)
Hb Glicosilada % media (\pm DE)	8,6 (3,16)
Vitamina D ng/ml, media (\pm DE)	19,67 (10,73)
Vitamina D normal, n° (%)	11 (15,94)
Vitamina D insuficiencia, n° (%)	22 (31,88)
Vitamina D deficiencia, n° (%)	36 (52,17)
NIHSS leve al ingreso n° (%)	40 (27,6)
Días de internación, media (\pm DE)	13,57 (20,72)
TOAST:	
Aterotrombótico, n° (%)	18 (26,08)
Cardioembólico, n° (%)	14 (20,28)
Lacunar, n° (%)	19 (27,53)
Inhabitual, n° (%)	4 (5,79)
Indeterminado, n° (%)	14 (20,28)
TERRITORIO:	
Anterior derecho, n° (%)	17 (24,63)
Anterior izquierdo, n° (%)	18 (26,08)
Posterior, n° (%)	29 (42,02)
Múltiples territorios, n° (%)	5 (7,24)
DOPPLER VASOS DE CUELLO:	
Sin placas, n° (%)	17 (24,63)
1 vaso afectado, n° (%)	10 (14,49)
2 vasos afectados, n° (%)	24 (34,78)
3 o más vasos afectados, n° (%)	18 (26,08)
Oclusión < 50%, n° (%)	42 (60,86)
Oclusión entre 50 -70 %, n° (%)	5 (7,24)
Oclusión > 70%, n° (%)	5 (7,24)

Tabla 1. Características generales de la población.

HTA: Hipertensión arterial; DE: Desvío estándar; DBT: Diabetes; NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale; TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment; UTI: Unidad de terapia intensiva.

En la tabla 2 se describen las diferencias entre las variables, luego de dividir a la población en 2 grupos según si el dosaje de vitamina D fuera normal o no.

<i>Variable</i>	<i>VD Normal (n=11)</i>	<i>VD Anormal (n=58)</i>	<i>P value</i>
Edad, años media (\pm DE)	58,09 (14,15)	57,63 (8,80)	0,6
Sexo, M n° (%)	6 (55,45)	39 (67,24)	0,49
Obesidad, n° (%)	3 (27,27)	12 (20,69)	0,69
HTA, n° (%)	7 (63,64)	43(74,14)	0,47
DBT, n° (%)	6(54,55)	33(56,9)	1
Dislipemia, n° (%)	4 (36,36)	26 (44,83)	0,74
Tabaquismo, n° (%)	5(45,45)	19(32,76)	0,42
Fibrilación auricular, n° (%)	1 (9,09)	5 (8,62)	1
Complicaciones infecciosas, n° (%)	1 (9,09)	10 (17,24)	0,67
Transformación hemorrágica, n° (%)	1 (9,09)	13 (22,41)	0,43
UTI, n° (%)	3 (27,27)	17 (29,31)	1
Mortalidad, n° (%)	0 (0)	4 (6,9)	1
Glicemia mg/dl, media (\pm DE)	166 (122)	176 (86)	0,73
Hb Glicosilada % media (\pm DE)	7,9 (4,58)	8,76 (3,36)	0,56
NIHSS leve, N (%)	6 (54,55)	34 (58,62)	0,8
Días de internación, media (\pm DE)	14,45(25,19)	13,41 (20,02)	0,88
TOAST:			
Aterotrombótico, n° (%)	1 (5,56)	17 (29,31)	0,26
Cardioembólico, n° (%)	4 (28,57)	10 (17,24)	0,42
Lacunar, n° (%)	7 (63,64)	15 (25,86)	0,47
Inhabitual, n° (%)	2 (18,18)	2 (3,45)	0,11
Indeterminado, n° (%)	0 (0)	14 (24,14)	0,1
DOPPLER VASOS DE CUELLO			
Sin placas, n° (%)	4 (36,36)	13 (22,41)	0,44
1 vaso afectado, n° (%)	2 (18,18)	8 (13,79)	0,65
2 vasos afectados, n° (%)	3 (27,27)	21 (36,21)	0,73
3 o más vasos afectados, n° (%)	2 (18,18)	16 (27,59)	0,6
Oclusión < 50%, n° (%)	4 (36,36)	38(65,52)	0,09
Oclusión entre 50 -70 %, n° (%)	2(18,18)	3 (5,17)	0,19
Oclusión > 70%, n° (%)	1 (9,09)	4 (6,9)	1

Tabla 2. Características de la población luego de ser dividida de acuerdo con si presentaban o no valores normales de Vitamina D (> 30 ng/mL)

HTA: Hipertensión arterial; DE: Desvío estándar; DBT: Diabetes; NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale; TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment; UTI: Unidad de Terapia Intensiva.

En la tabla 3 se describen las diferencias entre las variables, luego de dividir a la población en 2 grupos según si existiera deficiencia de vitamina o no.

<i>Variable</i>	<i>VD déficit (n= 36)</i>	<i>VD sin déficit (n=33)</i>	<i>P value</i>
Edad, media (\pm DE)	58,30 (8,85)	57,06 (10,69)	0,59
Sexo, M n° (%)	25 (55,56)	20 (60,61)	0,9
Obesidad, n° (%)	9 (25)	6 (18,18)	0,56
HTA, n° (%)	29 (80,56)	7(19,44)	0,177
DBT, n° (%)	23(63,89)	16(48,48)	0,23
Dislipemia, n° (%)	18(50)	12(36,36)	0,33
Tabaquismo, n° (%)	13 (36,11)	11 (33,33)	1
Fibrilación auricular, n° (%)	5 (13,89)	1 (3,03)	0,2
Complicaciones infecciosas, n° (%)	9 (25)	2 (6,06)	0,04
Transformación hemorrágica, n° (%)	9 (25)	5 (15,15)	0,37
UTI, n° (%)	12 (33,33)	8(24,24)	0,43
Mortalidad, n° (%)	2 (5,56)	2 (6,06)	1
Glicemia mg/dl, media (\pm DE)	184 (92,7)	164 (92)	0,35
Hb Glicosilada % media (\pm DE)	10,06 (2,57)	7,14 (3,07)	0,006
NIHSS leve al ingreso, N (%)	18 (50)	22 (55)	0,24
Días de internación, media (\pm DE)	16,72 (23,03)	10,15 (17,59)	0,19
TOAST:			
Aterotrombótico, n° (%)	12 (33,33)	6 (18,18)	0,24
Cardioembólico, n° (%)	7 (19,44)	7 (21,21)	0,9
Lacunar, n° (%)	10 (27,78)	9 (27,27)	1
Inhabitual, n° (%)	1 (2,78)	3 (9,09)	0,34
Indeterminado, n° (%)	6 (16,67)	8 (24,24)	0,55
DOPPLER VASOS DE CUELLO			
Sin placas, n° (%)	4 (11,11)	13(39,39)	0,01
1 vaso afectado, n° (%)	6 (16,67)	4 (12,12)	0,73
2 vasos afectados, n° (%)	12 (33,33)	12 (36,36)	0,99
3 o más vasos afectados, n° (%)	14 (38,39)	4 (12,12)	0,01
Oclusión < 50%, n° (%)	25 (69,44)	17 (51,52)	0,14
Oclusión entre 50 -70 %, n° (%)	3 (8,33)	2 (6,06)	1
Oclusión > 70%, n° (%)	4 (11,11)	1 (3,03)	0,35

Tabla 3 Características de la población luego de ser dividida de acuerdo con si presentaban o no deficiencia de vitamina D (< 20ng/mL).

HTA: Hipertensión arterial; DE: Desvío estándar; DBT: Diabetes; NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale; TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment; UTI: Unidad de terapia intensiva.

En la Figura 2 se observa la curva ROC (receiver operating characteristic) para predecir enfermedad carotídea.

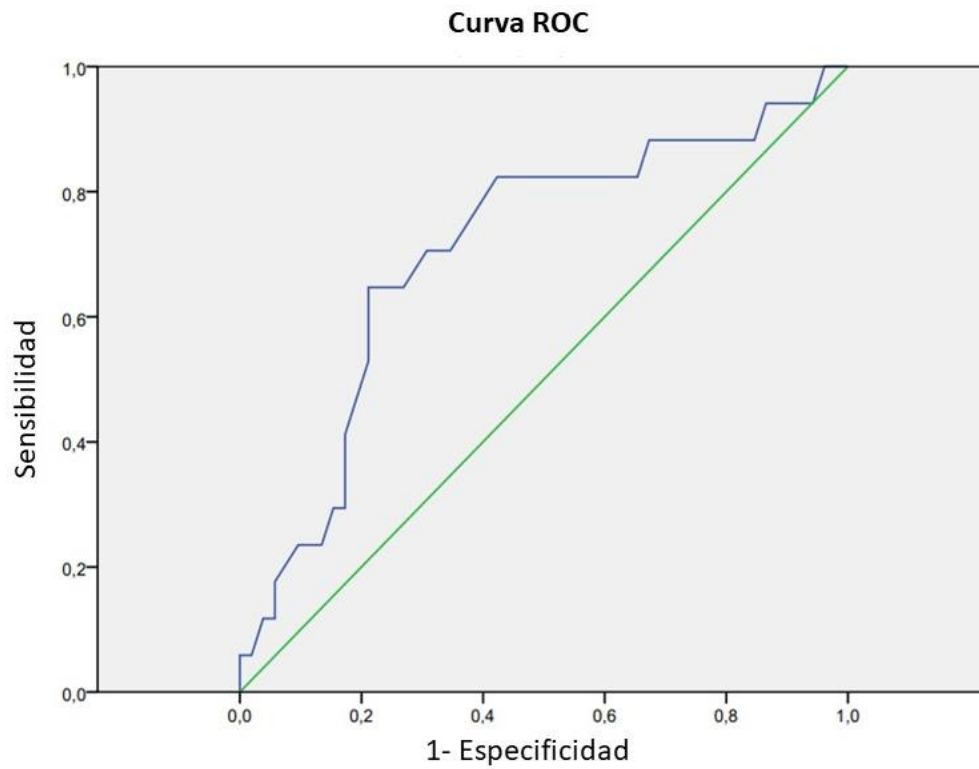


Figura 2. Áreas bajo la curva con intervalo de confianza del 95% para valores de de VD (Vitamina D), para predecir presencia de enfermedad carotídea

7. Discusión

El presente trabajo tuvo como objetivo investigar si el déficit de vitamina D se relaciona con alguna etiología en particular del ACVI. Para ello se evaluó la población atendida en un centro de tercer nivel de la ciudad de Rosario. Para contextualizar los resultados obtenidos y permitir el contraste con la bibliografía, se analizan los datos demográficos y antecedentes cardiovasculares de la muestra estudiada. La edad media fue de 57,71 años (± 9.72), siendo este valor inferior a los reportados por estudios locales (1, 18) que mencionan un rango entre los 60 y 80 años (19, 20). Con respecto a la distribución según sexo encontramos que la incidencia fue superior en varones (65.21%), de acuerdo con lo descrito en la bibliografía (18-20). En cuanto a los factores de riesgo cardiovasculares, el 72,4% presentaba hipertensión como antecedente, siendo esta el factor de riesgo más prevalente y coincidiendo con lo reportado en los últimos 10 años en estudios epidemiológicos de nuestro país (1, 18, 20). El porcentaje de pacientes con diabetes y dislipemia fue notoriamente superior a lo reportado en análisis similares, encontrándose respectivamente en el 56.52% y 39% comparados con el 32 y 22% encontrados en la bibliografía más reciente (1, 19, 20). Esta discrepancia podría explicarse por el nivel adquisitivo de la población, el cual no siempre es suficiente para garantizar el acceso a una dieta saludable. El porcentaje de tabaquismo en nuestra población (34.7%) es similar al encontrado en la bibliografía (19). En cuanto a la presencia de fibrilación auricular, se ha reportado una incidencia entre el 18% y 25% de acuerdo con la serie que se tome como referencia, mientras que se encontró una de 14% en este trabajo (1, 18, 19). Por último, la mortalidad global en nuestros pacientes fue del 6% y se acopla a resultados descriptos en destacados centros del país (19, 20).

Los subtipos de ACVI que componen nuestra muestra en orden de frecuencia fueron: 27% lacunares, 26% aterotrombótico, 20% cardioembólicos, 6% inhabitual y 20 % indeterminado. El patrón de distribución de estos subtipos según la bibliografía, está influido por la edad de la población, la raza, los factores de riesgo asociados y la metodología de estudio, por lo que el análisis

de una población relativamente más joven que la habitualmente descrita en estudios epidemiológicos, puede haber influido las frecuencias obtenidas (20-22).

Notablemente, solo 11 pacientes (16%) presentaron valores normales de vitamina D, mientras que el 52% de los pacientes (36 individuos) presentaron un déficit dentro de la categoría de insuficiencia. Este porcentaje de pacientes con valores normales fue remarcablemente bajo, pero es compatible con algunos estudios locales y de países vecinos (26).

Existen diferentes puntos de corte para definir las categorías de déficit (26), debido a los variados métodos para realizar su medición (ELISA, cromatografía, espectrometría de masa, etc.) y las diferencias entre técnicas de laboratorio, por lo que ha sido difícil llegar a un consenso sobre cuál debería ser el valor de corte (27, 28). Aún más complejidad podría inscribirse si se considera que el nivel “deseable” de 25-Hidroxi-Vitamina D se ha establecido según los efectos biológicos sobre el metabolismo mineral-óseo (valor por debajo del cual la PTH se eleva) y mientras que los efectos “no clásicos” (prevención de enfermedad cardiovascular, hipertensión, cáncer, enfermedades autoinmunes, esclerosis múltiple, complicaciones del embarazo, infecciones, cáncer, entre otros), podrían requerir concentraciones mínimas diferentes. Este trabajo utilizó el límite establecido por el laboratorio responsable de las muestras, el cual coincide con el utilizado con más frecuencia en los últimos trabajos publicados (28).

Continuando el análisis de los factores de riesgo cardiovascular, existe bibliografía que encuentra una relación inversa entre los niveles de vitamina D y el índice de masa corporal (29) con hipótesis variadas en cuanto a su fisiopatología y roles de causalidad (30). Otras publicaciones infieren que, mediante su efecto en el metabolismo del adipocito, la VD podría aumentar el riesgo de padecer obesidad en adultos y adultos mayores, pero no se relaciona de forma lineal con ella (30, 31). Sin embargo, existen aún controversias, debido a que la reposición no modifica el estatus antropométrico (30). En el presente estudio, no se han encontrado diferencias significativas en el porcentaje de obesidad entre los grupos de valores normales y deficiencia, por lo cual no puede aportarse a la discusión. Esto quizá pueda explicarse desde el tamaño pequeño de la muestra, en el

cual el subgrupo de pacientes con índice de masa corporal (IMC) normal solo queda constituido por 22 individuos. Por otra parte, muchos de los estudios que encontraron asociación entre estas dos variables utilizaron como subrogante de obesidad el perímetro abdominal, en lugar del IMC, lo que podría ser otra explicación plausible (31).

Mucho se ha dicho acerca de que los pacientes diabéticos con hipovitaminosis D, podrían tener más dificultades en el control glicémico, y con ello mayor riesgo cardiovascular (32, 33). Esto ha sido recientemente descrito en el ámbito local por Ramírez Stieben et al. quienes hallaron que los valores de glicemia y HB1Ag, correlacionaban de forma inversa con los valores de vitamina D (34). En el presente trabajo, también se encontró una diferencia estadísticamente significativa en los valores de hemoglobina glicosilada entre los pacientes con y sin deficiencia de vitamina.

En cuanto a la severidad del ACVI de acuerdo con el NIHSS, no se encontraron diferencias significativas entre grupos de acuerdo con los valores de VD. Existe bibliografía que pone de relieve la asociación entre hipovitaminosis y severidad, aunque es dificultoso realizar comparaciones porque los puntos de corte para la normalidad son variados (35, 36). En algunos trabajos se incluye a los ACV hemorrágicos (36) y finalmente algunos equipos de investigación utilizaron otros indicadores de severidad como el volumen del infarto en neuroimágenes (37). Dentro de los estudios publicados en los últimos 5 años que utilizan el NIHSS como indicador de severidad, también se describe una asociación con el déficit de VD (36-39).

En el presente análisis solo 4 pacientes de 69 fallecieron durante el periodo de internación, y tuvieron una distribución equitativa entre el grupo de insuficiencia y déficit, por lo que no puede decirse que los valores de VD predigan mortalidad. Esto es un dato llamativo, ya que la mortalidad no fue mayor, incluso cuando el grupo de hipovitaminosis presentó más complicaciones infecciosas de forma estadísticamente significativa. Con respecto a la bibliografía, el trabajo de Wajda y col. indagó acerca de la relación entre ACVI y mortalidad encontrando una asociación positiva en pacientes con déficit de VD. Sin embargo, a diferencia del presente estudio, el seguimiento de los pacientes fue durante 45 meses y esto es de importancia ya que las etiologías reflejadas en la

mortalidad precoz y tardía son diferentes (38). La mortalidad que ocurre durante los períodos habituales de la internación se relaciona con la severidad del evento, la transformación hemorrágica y las complicaciones infecciosas ocurridas por inmovilidad. La mortalidad luego de los 30 días desde el ACVI suele estar relacionada con comorbilidades, la edad del paciente y la recurrencia (40), por lo que es posible que esto explique la diferencia mencionada con resultados de estudios previos.

En cuanto a la relación del déficit con las infecciones, este ha sido reportado en reiteradas ocasiones en la bibliografía en la población general (41-44). Estos efectos se deberían a la activación de células T y B, macrófagos y células dendríticas, sumado al aumento de la producción de péptidos antimicrobianos y anticuerpos neutralizantes (41). Dentro de la patología vascular, el síndrome de inmunosupresión inducida por ACV, es un fenómeno multifactorial estudiado en los últimos 20 años, que implica una mayor susceptibilidad para las infecciones bacterianas posterior al evento, incluso en pacientes que acceden a trombólisis (45). Se presenta en aproximadamente el 30% de los pacientes con ACV y estaría dado por la pérdida de linfocitos por apoptosis, el cambio de producción de citoquinas desde un perfil de T helper 1 a un T helper 2, y deficiencia de interferón gamma. Este efecto puede prolongarse por semanas, por lo que se han investigado sin éxito, múltiples biomarcadores que puedan ser de ayuda en predecirlo. El equipo liderado por Huang, halló que la incidencia de neumonía asociada al ACVI era significativamente mayor en aquellos pacientes con deficiencia de VD y de forma independiente tras el ajuste de confundidores (46). Los resultados obtenidos en el presente estudio se muestran en consonancia con lo anterior, a pesar de que no se utilizaron los mismos puntos de corte para definir normalidad, insuficiencia y deficiencia. Estos hallazgos podrían entonces dar una explicación al mecanismo subyacente del síndrome de inmunosupresión post ACV.

El objetivo principal de este trabajo fue evaluar si la deficiencia se relacionaba con alguno de los mecanismos etiológicos del ACVI. Tras el análisis, no se observaron diferencias significativas para la frecuencia de ninguno de los subgrupos con respecto a los valores de vitamina D. A pesar de esto, se puede notar que el porcentaje de ACVIs aterotrombóticos es menor en el grupo de pacientes con

VD en rango normal. Sin embargo, en tanto no se amplíe el tamaño de la muestra, o se realicen otros estudios similares, esta diferencia es meramente especulativa.

Finalmente, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la correlación entre en la presencia o ausencia de enfermedad carotídea y su severidad entre pacientes con y sin deficiencia de VD. Por una parte, se observó un mayor porcentaje de pacientes sin enfermedad carotídea en el grupo sin deficiencia, mientras que el grupo que se presentaba valores de VD por debajo de 20 ng/ml, mostró más frecuentemente compromiso de tres o más vasos en el estudio doppler. Es interesante que esta diferencia no se presentó en pacientes en rango de insuficiencia, por lo que se realizó una Curva ROC, buscando cual sería el valor de vitamina que presenta mayor sensibilidad en la predicción de aparición de enfermedad carotídea. Dicho análisis muestra que valores cercanos a 18,5 U μ g/mL podrían tener una sensibilidad del 82%. La baja especificidad podría explicarse por el hecho de que el fenómeno de la aterosclerosis es complejo, por lo que no puede esperarse que un único factor sea determinista, pero si quizás un factor de riesgo adicional que no se encuentra contemplado en ninguna escala de riesgo cardiovascular.

El posible papel de la VD en el metabolismo de los lípidos y el desarrollo de la aterosclerosis ha sido mencionado en múltiples revisiones (10, 13). En estudios previos ya se ha verificado una relación inversa entre los niveles de VD y el grosor de la íntima de las arterias carótidas (47). Los grupos de Ding y Tharger verificaron que esta relación se mantiene de forma independiente incluso en los pacientes diabéticos (47-49). Lamentablemente, el tamaño muestral reducido nos impide realizar algo similar y esto es un eventual confundidor ya que gran parte de la población estudiada es diabética.

A pesar de que hay bibliografía extensa en la temática de la relación de la VD con el ACVI, en ninguno de los estudios consultados se ha detallado un punto de corte que pueda considerarse factor de riesgo para la enfermedad y eventualmente guiar la terapéutica en este sentido. Si de acuerdo con los resultados obtenidos en este análisis, pudiera demostrarse en estudios futuros que el déficit de vitamina causa daño endotelial determinante en las etapas precoces y subclínicas de la

ateroesclerosis, le daría un rol protagónico en la prevención de la mortalidad y morbilidad cardiovascular. Sin embargo, dicha conjetura excede los límites del diseño de este estudio.

Son limitaciones de este trabajo el tamaño acotado de la muestra, el carácter unicéntrico y retrospectivo del estudio y la ausencia de grupo control. También se suman las limitaciones propias de la clasificación de TOAST, la cual debido a sus criterios estrictos, suele subestimar el número de ACV de pequeño vaso y aterotrombóticos. Adicionalmente, podría considerarse una limitación que los dosajes de VD fueron obtenidos posterior al evento vascular. Si bien, de acuerdo con la bibliografía, deberían presentar similitud con las concentraciones previas al inicio del ACVI, no existen pruebas fehacientes de que los valores no se modifiquen con el evento isquémico.

8. Conclusión

En la población estudiada, los valores insuficientes o deficitarios de vitamina D no se correlacionaron con el subtipo de ACVI, la severidad o la mortalidad del mismo durante la internación.

Las complicaciones infecciosas fueron más frecuentes en pacientes con deficiencia, lo que podría dar sustento al peor pronóstico funcional y a la mayor mortalidad hallada en otros estudios.

Finalmente, las diferencias significativas halladas en los valores de hemoglobina glicosilada y enfermedad carotídea, abren el interrogante de si debería incluirse el valor de VD como otro factor a tener en cuenta en la estratificación de riesgo para aterosclerosis y determinar así aquellos pacientes que se beneficien de medidas preventivas o terapéuticas extra para reducir la enfermedad cardiovascular a largo plazo. Sería interesante ampliar este estudio a otros centros de investigación, a fin de validar nuestros resultados y obtener una perspectiva más amplia.

9. Bibliografía

1. Ameriso SF, Alet MJ, Rosales J, Rodríguez-Pérez MS, Povedano GP, Pujol-Lereis VA, et al. Incidence and case-fatality rate of stroke in General Villegas, Buenos Aires, Argentina. The EstEPA population study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2023;32(5):107058.
2. Berghout BP, Fani L, Heshmatollah A, Koudstaal PJ, Ikram MA, Zillikens MC, et al. Vitamin D Status and Risk of Stroke: The Rotterdam Study. *Stroke.* 2019;50(9):2293-8.
3. Majumdar V, Prabhakar P, Kulkarni GB, Christopher R. Vitamin D status, hypertension and ischemic stroke: a clinical perspective. *J Hum Hypertens.* 2015;29(11):669-74.
4. Cui X, Eyles DW. Vitamin D and the Central Nervous System: Causative and Preventative Mechanisms in Brain Disorders. *Nutrients.* 2022;14(20).
5. de la Guía-Galipienso F, Martínez-Ferran M, Vallecillo N, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F, Pareja-Galeano H. Vitamin D and cardiovascular health. *Clin Nutr.* 2021;40(5):2946-57.
6. Shi H, Chen H, Zhang Y, Li J, Fu K, Xue W, et al. 25-Hydroxyvitamin D level, vitamin D intake, and risk of stroke: A dose-response meta-analysis. *Clin Nutr.* 2020;39(7):2025-34.
7. Su C, Jin B, Xia H, Zhao K. Association between Vitamin D and Risk of Stroke: A PRISMA-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Neurol.* 2021;84(6):399-408.
8. Leung RY, Han Y, Sing CW, Cheung BM, Wong IC, Tan KC, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and the risk of stroke in Hong Kong Chinese. *Thromb Haemost.* 2017;117(1):158-63.
9. Bozic M, Álvarez Á, de Pablo C, Sanchez-Niño MD, Ortiz A, Dolcet X, et al. Impaired Vitamin D Signaling in Endothelial Cell Leads to an Enhanced Leukocyte-Endothelium Interplay: Implications for Atherosclerosis Development. *PLoS One.* 2015;10(8):e0136863.
10. Kassi E, Adamopoulos C, Basdra EK, Papavassiliou AG. Role of vitamin D in atherosclerosis. *Circulation.* 2013;128(23):2517-31.
11. Kim DH, Meza CA, Clarke H, Kim JS, Hickner RC. Vitamin D and Endothelial Function. *Nutrients.* 2020;12(2).
12. Lupton JR, Faridi KF, Martin SS, Sharma S, Kulkarni K, Jones SR, et al. Deficient serum 25-hydroxyvitamin D is associated with an atherogenic lipid profile: The Very Large Database of Lipids (VLDL-3) study. *J Clin Lipidol.* 2016;10(1):72-81.e1.
13. Surdu AM, Pînzariu O, Ciobanu DM, Negru AG, Căinap SS, Lazea C, et al. Vitamin D and Its Role in the Lipid Metabolism and the Development of Atherosclerosis. *Biomedicines.* 2021;9(2).
14. Wang Y, Si S, Liu J, Wang Z, Jia H, Feng K, et al. The Associations of Serum Lipids with Vitamin D Status. *PLoS One.* 2016;11(10):e0165157.
15. Kose M, Senkal N, Tukek T, Cebeci T, Atalar SC, Altinkaynak M, et al. Severe vitamin D deficiency is associated with endothelial inflammation in healthy individuals even in the absence of subclinical atherosclerosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022;26(19):7046-52.
16. Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;144 Pt A:138-45.
17. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke.* 1993;24(1):35-41.
18. Melcon CM, Melcon MO. Prevalence of stroke in an Argentine community. *Neuroepidemiology.* 2006;27(2):81-8.
19. Sposato LA, Esnaola MM, Zamora R, Zurrú MC, Fustinoni O, Saposnik G, et al. Quality of ischemic stroke care in emerging countries: the Argentinian National Stroke Registry (ReNACer). *Stroke.* 2008;39(11):3036-41.

20. Rodríguez Lucci F, Pujol Lereis V, Ameriso S, Povedano G, Díaz MF, Hlavnicka A, et al. [In-hospital mortality due to stroke]. *Medicina (B Aires)*. 2013;73(4):331-4.
21. Rojas JI, Zurru MC, Patrucco L, Romano M, Riccio PM, Cristiano E. [Ischemic stroke registry]. *Medicina (B Aires)*. 2006;66(6):547-51.
22. Di Carlo A, Lamassa M, Baldereschi M, Pracucci G, Consoli D, Wolfe CD, et al. Risk factors and outcome of subtypes of ischemic stroke. Data from a multicenter multinational hospital-based registry. The European Community Stroke Project. *J Neurol Sci*. 2006;244(1-2):143-50.
23. Palacio S, McClure LA, Benavente OR, Bazan C, Pergola P, Hart RG. Lacunar strokes in patients with diabetes mellitus: risk factors, infarct location, and prognosis: the secondary prevention of small subcortical strokes study. *Stroke*. 2014;45(9):2689-94.
24. You R, McNeil JJ, O'Malley HM, Davis SM, Donnan GA. Risk factors for lacunar infarction syndromes. *Neurology*. 1995;45(8):1483-7.
25. Tuttolomondo A, Pinto A, Salemi G, Di Raimondo D, Di Sciacca R, Fernandez P, et al. Diabetic and non-diabetic subjects with ischemic stroke: differences, subtype distribution and outcome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2008;18(2):152-7.
26. Puche RC. [On the prevalence of hypovitaminosis D in Argentina]. *Medicina (B Aires)*. 2015;75(3):183-6.
27. Roth DE, Abrams SA, Aloia J, Bergeron G, Bourassa MW, Brown KH, et al. Global prevalence and disease burden of vitamin D deficiency: a roadmap for action in low- and middle-income countries. *Ann N Y Acad Sci*. 2018;1430(1):44-79.
28. Cui A, Zhang T, Xiao P, Fan Z, Wang H, Zhuang Y. Global and regional prevalence of vitamin D deficiency in population-based studies from 2000 to 2022: A pooled analysis of 7.9 million participants. *Front Nutr*. 2023;10:1070808.
29. Pereira-Santos M, Costa PR, Assis AM, Santos CA, Santos DB. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2015;16(4):341-9.
30. Bennour I, Haroun N, Sicard F, Mounien L, Landrier JF. Recent insights into vitamin D, adipocyte, and adipose tissue biology. *Obes Rev*. 2022;23(8):e13453.
31. Hajhashemy Z, Foshati S, Saneei P. Relationship between abdominal obesity (based on waist circumference) and serum vitamin D levels: a systematic review and meta-analysis of epidemiologic studies. *Nutr Rev*. 2022;80(5):1105-17.
32. Melguizo-Rodríguez L, Costela-Ruiz VJ, García-Recio E, De Luna-Bertos E, Ruiz C, Illescas-Montes R. Role of Vitamin D in the Metabolic Syndrome. *Nutrients*. 2021;13(3).
33. Ahmadi H, Azar ST, Lakkis N, Arabi A. Hypovitaminosis d in patients with type 2 diabetes mellitus: a relation to disease control and complications. *ISRN Endocrinol*. 2013;2013:641098.
34. Ramírez Stieben LA, Dobry R, Anca L, González A, López MI, Bayo S, et al. Hypovitaminosis D in patients with type 2 diabetes: risk factors and association with glycemic control and established microvascular complications. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*. 2022;79(3):235-40.
35. Alharbi AR, Alali AS, Samman Y, Alghamdi NA, Albaradie O, Almaghrabi M, et al. Vitamin D serum level predicts stroke clinical severity, functional independence, and disability-A retrospective cohort study. *Front Neurosci*. 2022;16:951283.
36. Rad RE, Zarbakhsh M, Sarabi S. The relationship of vitamin D deficiency with severity and outcome of acute stroke. *Rom J Intern Med*. 2021;59(4):351-8.
37. Safari A, Fadakari N, Borhani-Haghighi A. The Association Between Inflammatory Biomarkers and Vitamin D Level With the Evolution and Severity of Stroke. *Basic Clin Neurosci*. 2022;13(6):807-14.
38. Wajda J, Świat M, Owczarek AJ, Brzozowska A, Olszanecka-Glinianowicz M, Chudek J. Severity of Vitamin D Deficiency Predicts Mortality in Ischemic Stroke Patients. *Dis Markers*. 2019;2019:3652894.
39. Li YY, Wang YS, Chen Y, Hu YH, Cui W, Shi XY, et al. Association of Serum 25(OH) D Levels with Infarct Volumes and Stroke Severity in Acute Ischemic Stroke. *J Nutr Health Aging*. 2018;22(1):97-102.

40. Cruz-Cruz C, Moreno-Macías H, Parra-Cabrera MDS, Hernández-Girón C, Calleja-Castillo JM. Survival After Ischemic and Hemorrhagic Stroke: A 4-Year Follow-Up at a Mexican Hospital. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28(8):2109-14.
41. Wimalawansa SJ. Infections and Autoimmunity-The Immune System and Vitamin D: A Systematic Review. *Nutrients.* 2023;15(17).
42. Kafle S, Basnet AK, Karki K, Thapa Magar M, Shrestha S, Yadav RS. Association of Vitamin D Deficiency With Pulmonary Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus.* 2021;13(9):e17883.
43. Delrue C, Speeckaert R, Delanghe JR, Speeckaert MM. Vitamin D Deficiency: An Underestimated Factor in Sepsis? *Int J Mol Sci.* 2023;24(3).
44. Bergman P, Lindh AU, Björkhem-Bergman L, Lindh JD. Vitamin D and Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One.* 2013;8(6):e65835.
45. Wartenberg KE, Stoll A, Funk A, Meyer A, Schmidt JM, Berrouscho J. Infection after acute ischemic stroke: risk factors, biomarkers, and outcome. *Stroke Res Treat.* 2011;2011:830614.
46. Huang GQ, Cheng HR, Wu YM, Cheng QQ, Wang YM, Fu JL, et al. Reduced Vitamin D Levels are Associated with Stroke-Associated Pneumonia in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Clin Interv Aging.* 2019;14:2305-14
47. Chen FH, Liu T, Xu L, Zhang L, Zhou XB. Association of Serum Vitamin D Level and Carotid Atherosclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Ultrasound Med.* 2018;37(6):1293-303.
48. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Zenari L, Scala L, Cigolini M, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and carotid artery intima-media thickness among type 2 diabetic patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;65(5):593-7.
49. Ding YH, Wei TM, Qian LY, Ma Y, Lao DB, Yao B, et al. Association between serum 25-hydroxyvitamin D and carotid atherosclerotic plaque in Chinese type 2 diabetic patients. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(13):e6445.

