



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

EVALUACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES SÉRICAS DE PROTEINA C REACTIVA DE ALTA SENSIBILIDAD COMO BIOMARCADOR PRONÓSTICO RESPECTO AL ORIGEN, EXTENSIÓN DE LA LESIÓN, DISCAPACIDAD Y MORTALIDAD EN PACIENTES CON EVENTO VASCULAR CEREBRAL ISQUÉMICO EN FASE AGUDA

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN

NEUROCIRUGÍA

PRESENTA

DR. JORGE YÁÑEZ CASTRO

TUTOR DE TESIS

DR. ULISES GARCÍA GONZÁLEZ

JEFE DE SERVICIO DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA

HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD, PETRÓLEOS MEXICANOS

DRA. JUDITH LÓPEZ ZEPEDA

JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD, PETRÓLEOS MEXICANOS

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX.

NOVIEMBRE 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



ÍNDICE

I.	TÍTULO.....	3
II.	ANTECEDENTES	3
III.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
IV.	JUSTIFICACIÓN	15
V.	HIPÓTESIS.....	15
VI.	OBJETIVO GENERAL.....	15
VII.	DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO.....	16
VIII.	DEFINICIÓN DEL UNIVERSO.....	16
IX.	CRITERIOS DE SELECCIÓN	16
	- INCLUSIÓN	
	- NO INCLUSIÓN	
	- EXCLUSIÓN	
X.	MÉTODOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA	17
XI.	DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES	18
XII.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	19
XIII.	PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN DE LA INFORMACIÓN.....	19
XIV.	CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	19
XV.	RECURSOS Y LOGÍSTICA.....	20
XVI.	CRONOGRAMA.....	21
XVII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	22
XVIII.	REPORTE FINAL	24
XIX.	ANEXOS.....	29



I- EVALUACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES SÉRICAS DE PROTEINA C REACTIVA DE ALTA SENSIBILIDAD, COMO BIOMARCADOR PRONÓSTICO, RESPECTO AL ORIGEN, EXTENSIÓN DE LA LESIÓN, DISCAPACIDAD Y MORTALIDAD EN PACIENTES CON EVENTO VASCULAR CEREBRAL ISQUÉMICO EN FASE AGUDA.

II- ANTECEDENTES:

INTRODUCCIÓN, IMPACTO ECONÓMICO Y SOCIAL: La enfermedad vascular cerebral representa en el mundo la primera causa de discapacidad en países industrializados y en vías de desarrollo, siendo la tercera causa de muerte en el mundo solo por debajo de la isquemia aguda al miocardio. Actualmente, se considera un grave problema de salud pública en nuestro país, ya que el número de casos continúa incrementándose a pasos alarmantes, ello, como consecuencia del aumento contiguo que tienen los factores de riesgo para esta patología, representados en el síndrome metabólico. El evento vascular cerebral es una emergencia neurológica, de ahí la importancia de desarrollar un sistema de diagnóstico y tratamiento oportuno, ya que, una vez ocurrida la lesión, contamos con un breve período de tiempo antes que las consecuencias sean irreversibles. Esto obliga a nuestro sistema de salud a desarrollar capacidades y estrategias que vuelvan eficaz la respuesta ante esta emergencia.

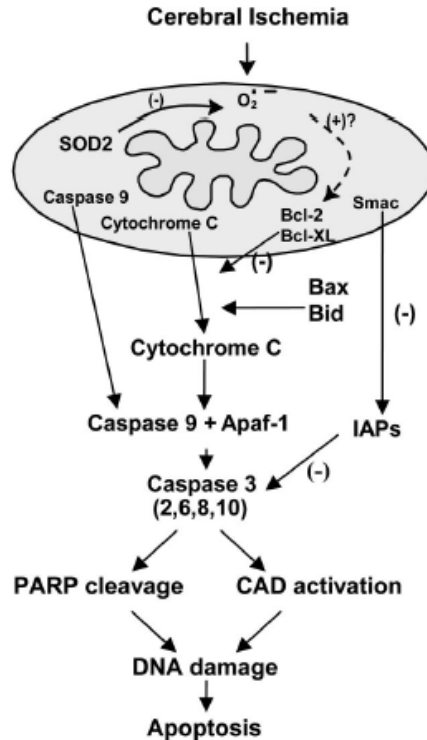
La enfermedad vascular cerebral representará, a nivel mundial, en la próxima década, la primera causa de discapacidad.

CLASIFICACIÓN: el ictus puede estudiarse y clasificarse acorde a la naturaleza de la lesión, alrededor del 85% de los casos se trata de una enfermedad isquémica, mientras que el 15% restante supone el tipo hemorrágico. Respecto al tipo isquémico, las características y consecuencias dependerán entonces del territorio afectado así como del sitio de la obstrucción vascular, y por ende, del origen de ésta. De acuerdo al tiempo de evolución, se divide en aquel que corresponde al inicio de la sintomatología y hasta antes de las primeras 24 horas del cuadro (ataque isquémico transitorio) con reversión total del síndrome, y en aquel escenario en que persiste la sintomatología por más de 24 horas, y por lo tanto, se ha establecido un infarto vascular cerebral¹.

FISIOPATOLOGÍA: La interrupción del flujo sanguíneo cerebral a menos de 50ml/mg de tejido encefálico genera disminución de aporte de oxígeno a la célula que a su vez provoca disminución en la producción de energía en forma de ATP, la isquemia cerebral conlleva a falla de las bombas iónicas debido a daño mitocondrial², activación de leucocitos (liberando sus mediadores de inflamación), generación de radicales de oxígeno, y liberación de excitotoxinas. El aumento intracelular de iones con calcio, sodio y cloruro, resulta en estimulación de fosfolipasas y proteasas, seguida por la generación y liberación de



prostaglandinas y leucotrienos, ruptura del DNA y del citoesqueleto, y finalmente de la membrana celular, generando a través de diversas vías, tanto por necrosis como apoptosis².



FACTORES DE RIESGO: En general, podemos dividir los factores de riesgo en aquellos que nos hacen una población susceptible a la patología, es decir, factores no modificables como género, edad, etnia, entre otros. Existen también factores que podemos modificar y que debido al estilo de vida nos aquejan. Se encuentra en estrecha relación con hipertensión arterial sistémica, Diabetes mellitus tipo 2, tabaquismo, sedentarismo, dislipidemia, obesidad, ello debido a que contribuyen a la perpetuación del síndrome metabólico y a los cambios que generan en los componentes vasculares de la microcirculación y de la propia sangre.

CLASIFICACIÓN: La enfermedad vascular de tipo isquémico debe estudiarse en cuestión de las causas que lo provocan y del sitio donde se origina la lesión. Existen descritos 3 mecanismos: trombótico, embólico (arteria-arteria, cardioembólico, pulmonar, paradójica) y hemodinámico (por bajo gasto); así podemos desprender cuatro grandes espectros de esta patología: el origen aterotrombótico se define por la presencia de aterosclerosis, sea esta acompañada o no de estenosis mayor del 50%, donde una placa inestable genera la oclusión vascular subsecuente, habitualmente de una arteria de mayor calibre, que afectará,



por ende, regiones corticales y subcorticales amplias. La isquemia de origen cardioembólico se caracteriza por una lesión formada en las cavidades cardiacas debido a cambios en el flujo normal sanguíneo dentro de éstas (estenosis mitral, fibrilación auricular, endocarditis, discinesia ventrículo-septal), la cual, migrará a la circulación cerebral hasta alcanzar un vaso de calibre lo suficientemente pequeño para ser ocluido por el émbolo cardiogénico, y es de topografía habitualmente cortical. El infarto de tipo lacunar (diámetro <1.5cm) afecta el territorio de una arteria perforante rama de un vaso mayor. Finalmente existe un grupo de pacientes en los cuales a pesar de haber llevado a cabo un exhaustivo estudio de las probables causas del ictus, ésta no puede ser determinada, hasta en un 30%¹³.

De acuerdo a Bamford, el territorio o topografía afectado puede clasificarse en infartos completos o parciales de la circulación anterior, infartos lacunares, y aquellos de la circulación posterior.

DIAGNÓSTICO: El acercamiento inicial del paciente con evento vascular cerebral tipo isquémico está determinado por el concepto ya conocido de ABC (airway-breath-circulatory), que implican los estudios de atención básica y avanzada vital, seguido de la evaluación neurológica por personal médico, y estudio de imagen para determinar el daño en el paciente y dar pauta al plan terapéutico a seguir.

A la llegada al hospital, el personal médico debe emplear las escalas ya conocidas para el evento vascular cerebral (National Health Institutes Stroke Scale), al igual que estudios de imagen cerebral, de esta manera, podemos establecer la severidad del cuadro, así como identificar a aquellos pacientes que serán candidatos a trombolisis e inclusive a manejo neuroquirúrgico o endovascular. Por lo cual, es indispensable contar de inmediato con un perfil bioquímico a la llegada al hospital, que consiste en: biometría hemática, tiempos de coagulación, química sanguínea, electrolitos séricos, perfil lipídico, electrocardiograma, perfil toxicológico.

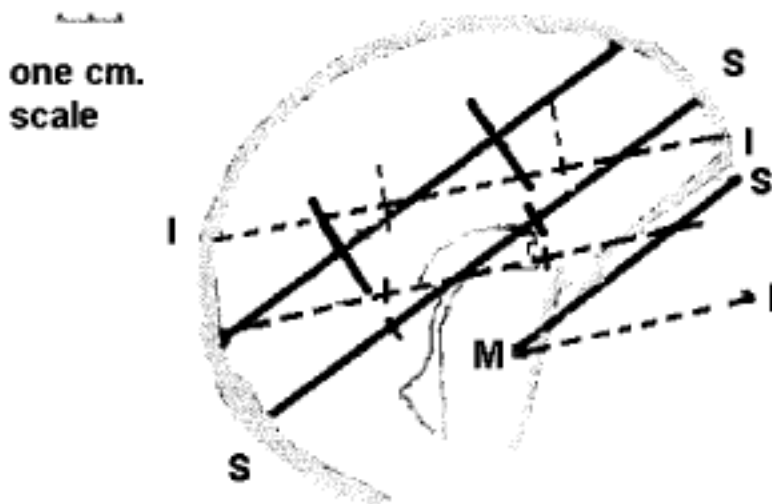
CLÍNICO: Los institutos de salud de Norteamérica han desarrollado una escala que permite determinar clínicamente el grado de afección secundaria a isquemia cerebral, así como el probable territorio cerebral afectado.

Un biomarcador puede ser una molécula medida en sangre, tejido o alguna secreción corporal, también se incluyen estudios de imagen y electrofisiología. Dichos biomarcadores han representado la posibilidad de categorizar diversas patologías y a partir de los cuáles, estandarizar diversas conductas terapéuticas, tales son los casos del infarto agudo al miocardio y la esclerosis múltiple, solo por mencionar un par de ejemplos.

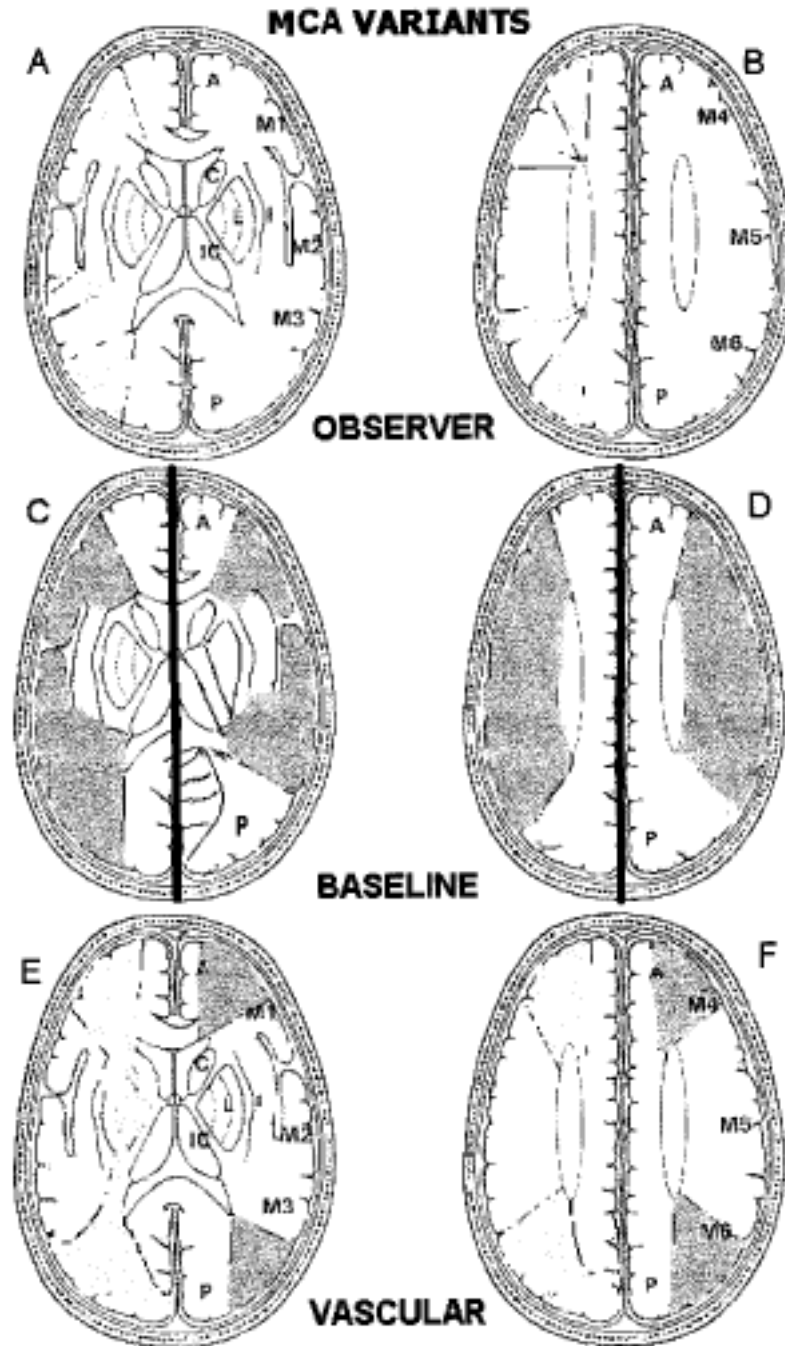
IMAGENOLÓGICO: respecto a los biomarcadores de imagen para el evento vascular cerebral tipo isquémico, contamos con diversas modalidades que ofrecen, cada una, ventajas y desventajas en cuanto a rapidez, sensibilidad y especificidad.



TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTADA SIMPLE: La tomografía simple de cráneo supone una buena opción diagnóstica, ya que permite descartar una patología diferente a un evento isquémico, como una hemorragia intracraneal o una lesión tumoral. Este estudio nos permite identificar la oclusión de una arteria caracterizada por hipodensidad del parénquima correspondiente al territorio arterial afectado, o signos tempranos de isquemia, como hiperdensidad del vaso afectado, pérdida de la relación sustancia gris y blanca, edema del parénquima del territorio afectado, sin embargo, tiene el inconveniente de ser poco sensible en detectar dichos cambios antes de las 3 primeras horas de iniciado el evento, y en caso de presentarlos, significaría un mal pronóstico¹⁴. Debido a la dificultad para reconocer dichos cambios, la Universidad de Alberta en los Estados Unidos de Norteamérica, desarrolló un programa llamado ASPECTS⁹, por sus siglas en inglés, que pudiera ser fácilmente reproducible para detectar los cambios tempranos por isquemia cerebral y que no dependiera de la valoración del clínico que evaluará al paciente, este programa divide el territorio de la arteria cerebral media en diez regiones, vistas en dos cortes axiales en una tomografía simple de cráneo en cortes de tipo órbita-meatales, el primer corte se estudia a nivel de tálamos y ganglios de la base, y el segundo, por arriba de éstos, siguiendo el territorio de la arteria cerebral media hacia la convexidad, de tal forma que los cortes no fueran continuos uno a otros, cada punto era tomado en cuenta por un cambio temprano de isquemia como edema focal o atenuación en la densidad del parénquima cerebral (respecto al mismo sitio o estructura visto en el hemisferio contralateral).



Una tomografía de cráneo sin algún dato de afección era puntuado con un ASPECTS de 10, mientras que un ASPECTS de 0 representaba un daño mayor al territorio de la arteria cerebral media en los dos hemisferios, siendo el resultado, inversamente proporcional a la escala valorada por NIHSS, con una sensibilidad del 71% y especificidad del 89%. El corte pronóstico en la escala ASPECTS fue determinado en 7, el cual, se relacionaba con mal pronóstico para el paciente.



TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTADA CONTRASTADA: La administración del medio de contraste en estudio de tomografía simple permite visualizar la perfusión cerebral y de esa forma, visualizar la disminución en el calibre de los vasos, e inclusive, estenosis de éstos.



Cuenta con el inconveniente de no poder ser empleada en pacientes con disminución de niveles de depuración de creatinina, por el riesgo de falla renal. Además, cuenta con el inconveniente de requerir una vía permeable, así como cumplir con ayuno y la posibilidad de presentar reacción al medio de contraste, siendo especialmente útil en pacientes que estén fuera de la ventana para trombolisis venosa y que puedan ser sometidos a trombolisis arterial, al igual que en pacientes que no se pueda someter a resonancia magnética.

IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA: Es el estudio más fidedigno para diagnosticar un evento vascular cerebral isquémico, permite a través de la secuencia "stroke", identificar zonas de isquemia desde los primeros cinco minutos de ocurrido el evento isquémico. Además, puede, a través de acoplar secuencias de difusión y medio de contraste, adquirir mapas que determinen el grado de perfusión del parénquima cerebral, especialmente útil en pacientes limítrofes para inicio de trombolisis, quienes se pueden ver beneficiados por dicho procedimiento. La resonancia magnética permite valorar adecuadamente lesiones que clínicamente correspondan al tallo cerebral y en general a la fosa posterior. Mediante la secuencia DWI podemos visualizar tempranamente zonas de edema causado por la isquemia del parénquima cerebral que restringen la difusión de partículas de agua por la falla de la bomba transmembranal ATPasa. Cuenta con el inconveniente de no poder ser empleada en pacientes con prótesis metálicas o con agitación, además de ser poco confiable en las secuencias de reconstrucción vascular pues presente errores en la interpretación del calibre de los vasos.

BIOMARCADORES SÉRICOS, ¿QUÉ SE SABE DE ELLOS?

Existen diversos marcadores séricos que han sido estudiados en el laboratorio, algunos de ellos, marcadores de daño tisular encefálico, endotelial, de inflamación, e inclusive de trombosis y coagulación¹³. Ellos se han realizado con estudios de proteómica, pensando en la fisiopatología del evento vascular cerebral isquémico, pudiendo identificar alrededor de 60 proteínas como: Proteína S100, Proteína C Reactiva, Proteína fibrilar ácido glial, interleucina-6, VCAM-I, Metaloproteinasas 2 y 9, fosfolipasa A2, Dímero D. Las técnicas realizadas para evaluar dichas moléculas incluyen: Western blot, Inmunohistoquímica, ELISA, Electroforesis de proteínas, espectrometría de masas. Empero, los marcadores de degeneración encefálica son sumamente variables, ya que cada tipo de infarto (dependiendo la causa y localización) representa un cierto grado de disrupción de la barrera hematoencefálica, lo cual, genera niveles medibles en plasma no siempre concordantes entre sí¹³. Hasta la actualidad no existe un estudio que determine, a partir del análisis de sangre periférica, dichas moléculas. Lo más cercano es el estudio de microdializado de líquido cefalorraquídeo de pacientes con evento vascular cerebral isquémico maligno, donde se midieron de manera cuantitativa y cualitativa más de cien proteínas, sin embargo, el hecho de haber realizado el control contra muestras de tejido cadavérico humano lleva a pensar en la idea del llamado "molecular timing"³, lo que confiere un alto grado potencial error, por lo que aún es de vital importancia esclarecer las variaciones en tiempo y sangre periférica de estas moléculas.



Actualmente no existen estudios que determinen con exactitud la relación de dichos marcadores con el impacto clínico del infarto cerebral, tampoco el grado de discapacidad y de funcionalidad del paciente, la efectividad para correlacionar con el diagnóstico en la fase más aguda de la enfermedad, ni con los hallazgos en la imagen de tomografía, tanto en modalidad simple como contrastada, en la imagen por resonancia magnética, ni con la angiografía cerebral, tampoco con el pronóstico que pueda tener el paciente. Solo la isoenzima de alta sensibilidad de PCR ha logrado ser relacionada con la mortalidad en pacientes sometidos a trombolisis con el activador tisular del plasminógeno recombinante ³.

La importancia de contar con un biomarcador, en este caso, sérico, ha sido documentada para distinguir un evento hemorrágico de uno isquémico, así como de predecir complicaciones luego de realizar trombolisis y una vez que el paciente genere edema cerebral maligno, sin embargo, la capacidad demostrada en dichos estudios ha sido limitada para diferenciar entre un evento vascular cerebral isquémico y otras patologías clínicamente similares ¹⁰.

PROTEÍNA C REACTIVA

La proteína C reactiva es una molécula de 118 kDaltons, conocido por ser una herramienta diagnóstica como reactante de fase aguda en diversas patologías. El valor base en sujetos sanos es de menos de 1mg/L, sin embargo, patologías como diabetes mellitus, aterosclerosis, enfermedades autoinmunes, infecciones, embarazo, trauma, pueden elevar dichos niveles. Esta proteína es sintetizada en el hígado, específicamente en el hepatocito, el cual, es llevado a sintetizarla por señalización de la interleucina 6 ante estímulos agresores. Tiene una vida media de 19 horas y los valores de corte para hablar de inflamación aguda es de 3mg/L, por métodos convencionales, empero, existe una brecha importante en patologías cardiovasculares, en las cuales, no existe una elevación tan importante para ser detectada por métodos convencionales y que, sin embargo, está demostrado que el paciente se enfrenta a uno de estos padecimientos. Por tal motivo, se han desarrollado nuevas técnicas para detectar concentraciones de hasta 0.15mg/L, y al aplicar dichos métodos se le conoce como proteína C reactiva de alta sensibilidad ¹¹. Se ha relacionado el nivel de ésta en pacientes con evento vascular cerebral isquémico, encontrándose elevados hasta un nivel máximo de 7.07mg/L cuando son medidos a las 72 hr de iniciado el infarto cerebral ⁴, sin embargo, no existe un estudio capaz de predecir desde una determinación temprana de ésta molécula (primeras 4.5 horas), el tamaño de isquemia cerebral, ni de la necesidad de unidad de terapia intensiva o de la factibilidad de trombolisis y el pronóstico a corto y mediano plazo, solo habiéndose encontrando resultados luego de mediciones a los tres días de ingreso hospitalario, siendo lo más útil, el haber establecido un corte a las 72 hr de 1.5mg/L como positiva para evento vascular cerebral isquémico, en que se relacionó una estancia hospitalaria más prolongada en los casos en que la cuantificación fuera considerablemente elevada ⁴.

RECOLECCIÓN DE MUESTRA SANGUÍNEA



El tubo que ha de utilizarse para obtener plasma es el de citrato trisódico (0,105 mol/L)(3,2%). Se trata del anticoagulante estándar para la recolección de las muestras destinadas a la realización de exámenes globales de coagulación. Se recomienda el uso de la concentración al 3,2% de 0,105 mol/L. Se prefiere citrato tamponado a pH de 5.5. En caso de no poder ser procesada en ese momento, la muestra podrá ser mantenida en refrigeración a una temperatura de 2 a 10 grados Celsius por 2 meses, y hasta por 3 años siendo congelada a -20 grados Celsius¹².

¿QUÉ TRATAMIENTO ELEGIR ANTE UN EVENTO VASCULAR CEREBRAL ISQUÉMICO?

Cuando un paciente sufre un evento vascular de tipo isquémico, contamos con una limitada ventana de tiempo para poder rescatar la mayor cantidad de tejido encefálico adyacente a la zona del infarto, es decir, la zona de penumbra. De esta manera, se han desarrollado diversas técnicas para determinar que tratamiento es el más adecuado para cierto grupo de pacientes dependiendo de diversos factores como son edad, tiempo de evolución, comorbilidades del paciente, uso de anticoagulantes orales, historia de cirugías recientes, y severidad clínica del cuadro, así como otras limitantes dependientes de la institución en la que se esté atendiendo el paciente, es decir, si cuenta con trombolíticos, suite de hemodinamia, personal calificado disponible entre otras.

Existen por tanto, distintos tipos de manejo:

TROMBOLISIS VENOSA: El Instituto de Desórdenes Neurológicos de Norteamérica (NINDS), demostró que los pacientes que han sufrido un evento vascular cerebral isquémico, cuentan con una corta ventana establecida en 3 horas de iniciado el cuadro, en la cual, se puede llevar a cabo un rescate vascular cerebral administrando por vía endovenosa el activador tisular de plasminógeno recombinante rTPA, esto a partir de la experiencia que se había dado en el campo de la angioplastia cardíaca, los resultados de acuerdo a esta fuente son satisfactorios, mostrando mejoría no solo en la escala de severidad, sino que, a tres meses de ocurrido el evento, mostraban mejoría funcional respecto a los que no recibían el tratamiento. La dosis establecida por la FDA es de 0.9mg/kg, a dosis máxima de 90mg totales¹⁴. Actualmente la tendencia acerca de esta ventana es la de incrementar el tiempo de trombolisis a 4.5 horas, pues se sabe que es el máximo tiempo de beneficio y el que menor porcentaje de complicaciones se presentaban⁵. Sin embargo, no solo el tiempo de evolución es determinante para poder aplicarlo, debemos cumplir con varios criterios con la finalidad de evitar complicaciones derivadas de su uso, como la hemorragia intracraneal, que puede presentarse en un 3.3%¹. Los criterios de exclusión se muestran a continuación¹⁴:

Paciente embarazada

Paciente con disfunción hepática conocida previo al ingreso hospitalario



Pacientes en tratamiento con quimioterapia o radioterapia en el momento de la toma de muestra sanguínea.

Pacientes sometidos a cirugía mayor en los últimos 14 días

Historia de hemorragia intracraneal.

Historia de aneurisma cerebral o malformación vascular cerebral

Uso de heparina y/o heparinoides 24 horas previo a inicio del cuadro

Historia de coagulopatía o evidencia de sangrado activo a cualquier nivel que no sea un sitio compresible

Pacientes sometidos previamente a trombolisis venosa y/ o arterial

Pacientes con infección activa del sistema nervioso central

Pacientes con antecedente de evento vascular cerebral de tipo isquémico en los 3 meses previos a la presentación de este cuadro

Plaquetopenia con cuenta menor a 100,000 plaquetas

INR>1.7

TROMBOLISIS ARTERIAL: La aplicación de un trombolítico in situ, mediante cateterismo arterial y remoción del coágulo, es una técnica que ha demostrado mejoría clínica en los pacientes que han sufrido un evento vascular cerebral isquémico, así como disminución en la mortalidad¹⁴. Un inconveniente de esta terapia es la forzosa necesidad de contar con una suite de hemodinamia, así como de personal capacitado para el uso de la misma y de un médico terapeuta endovascular, al igual que una unidad de terapia intensiva. La ventaja de la trombolisis in situ es que permite remoción del coágulo, además, permite ampliar la ventana terapéutica hasta 6 horas. La tendencia actual de tratamiento tiene dos vertientes, la primera es intentar este medio inclusive en lugar de la trombolisis venosa en pacientes que cumplan con criterios para el uso seguro de rTPA en centros donde se disponga del recurso^{16,17}. La segunda opción es la de una terapia combinada intravenosa e intraarterial, estableciendo que, inicialmente, se empleé rTPA vía endovenosa a dosis de 0.6mg/kg en 30 minutos y en caso de no haber trombolisis evidenciada por angiografía, continuar por vía intraarterial antes de las 6 horas de iniciado el evento¹⁸.

TROMBECTOMÍA: En aquellos pacientes en quienes no ha sido posible realizar trombolisis arterial o bien, en quienes ha fallado, una nueva opción es el uso de retractores mecánicos del coágulo, introducidos por vía endovascular hasta el vaso afectado, en donde se remueve el bloqueo de la circulación cerebral. Sin embargo, existe mayor número de complicaciones asociadas al uso de este dispositivo^{6,16}. Actualmente se corren estudios con una nueva generación de retractores, en espera de mejores resultados.



MANEJO EXPECTANTE: Toda vez que un paciente con enfermedad vascular cerebral isquémico ha sido descartado como candidato a un rescate vascular cerebral por cualquiera de las modalidades antes mencionadas, deberá permanecer en vigilancia hospitalaria estrecha, al menos 72 horas desde iniciado el proceso, pues se ha demostrado que las mayores complicaciones se dan en este período, y debemos por tanto, mantener al paciente con las siguientes medidas:

Normoglicemia.- Se ha documentado que pacientes con glicemias anormalmente elevadas al ingreso hospitalario son más susceptibles a complicaciones asociadas al evento vascular cerebral de tipo isquémico como: mayor edema cerebral, mayor número de casos con transformación hemorrágica. Por lo cual, se sugiere llevar un control estricto de las cifras de glicemia con horario, mediante el uso de insulina de acción rápida.

Normotensión.- En la actualidad, existe aún discernimiento sobre si debe o no tener un control estricto sobre las cifras de tensión arterial, empero, se tiene evidencia que disminuir la presión arterial en más del 30%, respecto a la medición basal al ingreso hospitalario empeora el pronóstico del paciente, ello debido a que se genera mayor hipoperfusión de las zonas encefálicas dañadas por la oclusión arterial.

Antiagregación plaquetaria.- el uso de ácido acetil salicílico hasta por lo menos 2 semanas posteriores al evento vascular cerebral de tipo isquémico, ha demostrado ser la única medida eficaz para evitar nuevos eventos trombóticos encefálicos a corto plazo¹⁵.

Hipotermia.- es una de las medidas que mejor resultado han obtenido para mejorar el pronóstico del paciente, llevando al paciente entre dos a cinco grados por debajo de la media. Preferentemente, debe iniciarse tan pronto se haya establecido el diagnóstico de isquemia cerebral¹⁰. Actualmente, se corren estudios que intentan llevar la hipotermia un paso más allá, mediante el llamado “enfriamiento endovascular”, empleando soluciones frías por vía endovenosa⁷. El mantener disminuida la temperatura corporal disminuye el gasto energético por parte del tejido encefálico, al igual que la producción de radicales libres y otros metabolitos tóxicos.

COMPLICACIONES:

TRANSFORMACIÓN HEMORRÁGICA: Alrededor del 6% de los pacientes con evento vascular cerebral de tipo isquémico tratados sufren, subsecuentemente, una hemorragia intracraneal, ello se debe al uso de rTPA para llevar a cabo trombolisis venosa, asociándose a incremento en la morbilidad y mortalidad⁸, ocurriendo en las primeras 6 horas de administrado el fármaco. Otros factores de riesgo documentados para presentar una transformación hemorrágica son: mayor severidad del cuadro, presencia de signos tempranos de isquemia en la tomografía de cráneo, ser portador de diabetes mellitus o de



falla cardíaca, hipertensión arterial sistémica, plaquetopenia o alteración en los tiempos de coagulación¹⁴.

EDEMA CEREBRAL: Todo paciente que ha tenido un evento vascular cerebral de tipo isquémico sufre, de manera concomitante, edema cerebral. Hasta el momento no se conoce con claridad cual es el factor que determina el grado de edema, se entiende que a mayor grado de isquemia, mayor será el edema, así pues, mientras más proximal sea la oclusión en la circulación arterial cerebral, mayor será el daño. Empero, esto no siempre es así y pacientes cuyo cuadro aparentemente es leve, al paso de las horas, sufren incremento en la severidad, e incluso, presentando deterioro rostro caudal, independientemente de la presión intracraneal medible. Están descritas técnicas que ayudan a disminuir el edema cerebral: elevación de la cabecera a 30°, uso de manitol vía endovenosa a dosis de impregnación 1g/kg en bolo seguido de 2.5 g cada 6 horas. En caso de presentarse edema cerebral maligno, la craniectomía descompresiva está indicada con el objetivo de disminuir la mortalidad del paciente.

PRONÓSTICO: El pronóstico del paciente que ha sufrido una enfermedad vascular cerebral de tipo isquémico difiere acorde al puntaje de la escala NIHSS con la que se identifica en primera instancia, sin embargo, varios factores juegan un papel importante en el pronóstico vital y funcional del paciente, entre ellos: el origen o tipo de mecanismo que lo causa, las comorbilidades asociadas, descontrol metabólico durante la hospitalización, el territorio afectado por la oclusión o mejor dicho el vaso ocluido.

¿CÓMO FUNCIONA UNIDAD DE STROKE?

El manejo del paciente con evento vascular cerebral de tipo isquémico supone un reto para el personal de salud, debido, en parte, a la necesidad de atención en un nivel hospitalario alto y a la falta de sensibilización que existe en nuestro medio para la detección de este trastorno. De ahí, que surja la necesidad de implementar una cadena de respuesta oportuna y eficiente para la atención de pacientes con esta patología.

Identificación del paciente: el primer paso para el desarrollo de la cadena de respuesta ante la enfermedad vascular cerebral de tipo isquémico es la concientización de la población acerca de este padecimiento, saber identificar a un paciente que está sufriendo un infarto cerebral, el tiempo que tardó en desarrollarlo, así como la actividad que realizaba el paciente cuando ocurrió el evento y la caracterización del cuadro, son las herramientas iniciales para activar el código de emergencia.

Código de emergencias: la activación del código de emergencias debe realizarse tan pronto se identifique a una persona que está sufriendo una emergencia neurovascular, a fin de evitar demorar el traslado del paciente a un centro hospitalario capacitado para recibir la llamada de auxilio.

TRASLADO: Preferentemente el traslado de un paciente que está sufriendo un evento cerebral de tipo isquémico debe ser llevado a cabo en un vehículo ambulancia portadora de equipo avanzado de reanimación, así como de personal paramédico calificado,



manteniendo constante comunicación con el (los) centro (s) de referencia más cercanos, aquellos que cuenten con el equipo necesario para intervenir al paciente.

ATENCIÓN PREHOSPITALARIA: Los conceptos básicos de ABC permanecen vigentes en esta patología, es decir, la importancia jerárquica vital de la vía aérea y del sistema circulatorio continúa siendo de mayor relevancia que cualquier aspecto neurológico, por lo que se debe establecer control de éstas por parte de personal técnico de urgencias.

ATENCIÓN EN EL HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD PEMEX

Una vez que el paciente ha sido reportado durante el traslado al hospital, el equipo médico de urgencias en conjunto con el departamento de neurociencias deben estar preparados para evaluar lo más pronto posible al paciente con potencial evento vascular cerebral de tipo isquémico. Se deben tomar signos vitales, realizar toma de electrocardiograma y muestras sanguíneas, a la par, se debe realizar una pronta evaluación sistémica por parte de urgencias, seguido de la valoración por parte de neurología y/o neurocirugía, así como verificar que clínicamente, se trate de un cuadro compatible con un evento vascular cerebral de tipo isquémico, de ser así, se realizará una evaluación con las herramientas específicas desarrolladas (NIHSS, mRS). Estando el paciente en condiciones de estabilidad hemodinámica, se trasladará a la unidad de imagen para que le sea practicada una Tomografía axial computada de cráneo simple y/o contrastada, o bien, un estudio de resonancia magnética simple de encéfalo con secuencia "stroke", y dependiendo los hallazgos del estudio (empleando la escala ASPECTS para tomografía), se dará el manejo médico específico, ya sea manejo médico expectante, trombolisis venosa sistémica o bien, trombolisis arterial cerebral.

III- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

El evento vascular cerebral de tipo isquémico representa una emergencia neurológica, para la cual, no contamos con una prueba basada en una muestra sanguínea de rápido y preciso proceso, que sea capaz de predecir la extensión y gravedad del infarto, así como la discapacidad con la que el paciente resulte. Por lo cual, propongo realizar este protocolo con la finalidad de desarrollar una herramienta que nos permita pronosticar la tendencia de la enfermedad a partir del comportamiento de estas moléculas y ser capaces de intervenir en la historia natural de la enfermedad.

IV- JUSTIFICACIÓN:

Actualmente no contamos con un biomarcador sérico de daño neuronal secundario a infarto cerebral de tipo isquémico capaz de pronosticar la tendencia de la enfermedad en estos pacientes respecto a la severidad, extensión y repercusión clínica en pacientes con dicha patología.



V- HIPÓTESIS:

HIPÓTESIS ALTERNA: Las concentraciones de proteína C Reactiva de Alta Sensibilidad son elevados en pacientes con enfermedad vascular de tipo isquémico en fase aguda y son útiles para predecir la severidad del infarto al ingreso hospitalario, así como funcionalidad del paciente al egreso hospitalario por esta patología.

HIPÓTESIS NULA: Las concentraciones de proteína C Reactiva de Alta Sensibilidad estarán en rango considerado normal en pacientes con enfermedad vascular de tipo isquémico en fase aguda y no tiene utilidad para predecir la severidad del infarto al ingreso hospitalario, así como funcionalidad del paciente al egreso hospitalario por esta patología.

VI- OBJETIVO GENERAL:

Evaluar las concentraciones séricas de Proteína C reactiva de alta sensibilidad de pacientes con enfermedad vascular cerebral de tipo isquémico en fase aguda en el Hospital PEMEX Central Sur de Alta Especialidad durante el período comprendido 6 meses después de aceptado el protocolo.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Determinar la relación de la Proteína C Reactiva de alta sensibilidad con la escala NIHSS en paciente con evento vascular cerebral de tipo isquémico en fase aguda.
- Determinar la relación de Proteína C Reactiva de alta sensibilidad con la funcionalidad del paciente que ha padecido un evento vascular cerebral de tipo isquémico en fase aguda con la escala modificada de Rankin.
- Determinar la relación de la Proteína C Reactiva de alta sensibilidad en paciente con evento vascular cerebral de tipo isquémico en fase aguda con la entidad etiológica (causa).
- Comparar los niveles séricos de Proteína C Reactiva de alta sensibilidad y la extensión de daño en estudio de imagen en pacientes con evento vascular cerebral de tipo isquémico en fase aguda.
- Conocer la relación entre los niveles séricos de Proteína C Reactiva de alta sensibilidad en pacientes con evento vascular cerebral de tipo isquémico en fase aguda con el número de fallecimientos por esta causa.



VII- DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO:

Cohorte incipiente. Es un estudio transversal y prospectivo.

VIII- DEFINICIÓN DEL UNIVERSO:

Pacientes de cualquier género, derechohabientes del sistema de salud de PEMEX, a quienes se les haya diagnosticado un evento vascular cerebral de tipo isquémico en fase aguda en el período comprendido en 6 meses luego de haber sido aceptado el protocolo, que sean atendidos en el Hospital PEMEX Central Sur de Alta especialidad.

IX- CRITERIOS DE SELECCIÓN:

--DE INCLUSIÓN:

Se incluyeron a pacientes de cualquier género entre 18 y 80 años de edad con sospecha de enfermedad vascular cerebral de tipo isquémico en fase aguda, derechohabientes al sistema de salud de PEMEX, que fueron atendidos en el Hospital PEMEX Central Sur de Alta Especialidad en el período comprendido en 6 meses luego de haber sido aceptado el protocolo.

--DE NO INCLUSIÓN:

- Pacientes en quienes la enfermedad vascular cerebral de tipo isquémico haya sido secundario a complicación por angiografía cerebral.
- Paciente embarazada
- Paciente con disfunción hepática conocida previo al ingreso hospitalario.
- Pacientes en tratamiento con quimioterapia o radioterapia en el momento de la toma de muestra sanguínea.
- Pacientes sometidos a cirugía mayor en los últimos 14 días .
- Historia de hemorragia intracraneal.
- Historia de aneurisma cerebral o malformación vascular cerebral.
- Uso de heparina y/o heparinoides 24 horas previo a inicio del cuadro.
- Historia de coagulopatía o evidencia de sangrado activo a cualquier nivel que no sea un sitio compresible.



- Pacientes sometidos previamente a trombolisis venosa y/ o arterial.
- Pacientes con infección activa del sistema nervioso central.
- Pacientes con antecedente de evento vascular cerebral de tipo isquémico en los 3 meses previos a la presentación de este cuadro.
- Plaquetopenia con cuenta menor a 100,000 plaquetas.
- INR>1.7

--DE ELIMINACIÓN:

Se eliminaron a aquellos pacientes sin estudio de imagen hospitalario en sistema, sin procesamiento de muestra sanguínea para análisis de proteína C reactiva de alta sensibilidad, pacientes que no hayan aceptado ser enrolados al protocolo de estudio, pacientes sin expediente clínico completo.

X- MÉTODO DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA:

Para la selección de la muestra se realizó un enrolamiento de pacientes durante el periodo que abarcó desde la aprobación del protocolo y hasta 6 meses después.

A la llegada al hospital, el personal médico realizó, ante la sospecha de un evento vascular cerebral de tipo isquémico,

1) la evaluación de las escalas de National Institutes of Health Stroke Scale y Modified Rankin Scale dentro de las primeras 4 horas de admitido el paciente a urgencias.

2) toma de muestra sanguínea de manera rutinaria, dentro de las primeras 8 horas de ingreso hospitalario, que consiste en biometría hemática, tiempos de coagulación, química sanguínea, electrolitos séricos, perfil lipídico, perfil hepático, perfil toxicológico.

3) realización de tomografía de cráneo simple y/o contrastada o resonancia magnética de encéfalo secuencia "stroke" dentro de las primeras 4 horas de llegada al hospital (dependiendo disponibilidad de equipo y personal), para determinar la extensión y territorio vascular afectados por el mismo.

4) Una vez realizado el diagnóstico de evento vascular cerebral de tipo isquémico, se guardó el suero del paciente y se procedió a refrigerarlo para su ulterior procesamiento, se realizó la extracción de proteínas y electroforesis bidimensional en un período no mayor a 72 horas, de manera concomitante, se le solicitó al paciente pertenecer a este protocolo de investigación, se le explicó de manera amplia e incluso sin términos médicos sobre todos los aspectos relacionados a éste, siguiendo las conceptos bioéticos establecidos para la



realización de pruebas en seres humanos, y de haberlo aceptado, fue ingresado como candidato en el enrolamiento del estudio.

Durante la hospitalización, en un lapso no mayor a 7 días desde el ingreso hospitalario, se determinó la causa del evento vascular cerebral de tipo isquémico y se realizó nuevamente, al egreso hospitalario, las evaluaciones de las escalas de National Institutes of Health Stroke Scale y Modified Rankin Scale

XI- DEFINICIÓN DE VARIABLES:

Variable independiente:

Niveles séricos de Proteína C Reactiva de alta sensibilidad en pacientes con evento vascular cerebral de tipo isquémico en fase aguda.

Variables dependientes:

Factores epidemiológicos de la población (edad, género, antecedentes de importancia)

Magnitud del evento vascular cerebral de tipo isquémico en fase aguda evidenciado por estudio de imagen cerebral.

Territorio del evento vascular cerebral de tipo isquémico en fase aguda evidenciado por estudio de imagen cerebral.

Mecanismo de génesis del evento vascular cerebral de tipo isquémico en fase aguda.

Escalas National Health Institute Stroke Scale y Modified Rankin Scale al ingreso de paciente con evento vascular cerebral de tipo isquémico en fase aguda.

Escalas National Health Institute Stroke Scale y Modified Rankin Scale al egreso de paciente con evento vascular cerebral de tipo isquémico en fase aguda.

Mortalidad hospitalaria del paciente con evento vascular cerebral de tipo isquémico en fase aguda durante el periodo de hospitalización.

XII- MATERIAL Y MÉTODOS:

Se empleó muestra sanguínea de los pacientes con criterios de inclusión, se procesó la muestra a través de equipo para electroforesis bidimensional con reactivo específico de la compañía Boheringer. Se empleó para toma de imagen de cráneo y encéfalo los equipos para resonancia magnética Siemens con software viable para secuencia stroke, difusión y DWI, equipo Toshiba Aquillion 64 cortes viable para secuencia simple y contrastada de cráneo. Para la adquisición de datos se empleó el sistema médico de expediente electrónico



PEMEX. Para el almacenamiento de datos y procesamiento de la información se emplearon una computadora con procesador de textos y hojas de cálculo, así como software SPSS de IBM para llevar a cabo análisis estadístico.

XIII- PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN DE LA INFORMACIÓN:

Los datos de cada paciente fueron almacenados en el sistema de expediente electrónico de PEMEX. El almacenamiento de la información se llevó a cabo en Excel de manera confidencial y bajo resguardo del investigador con la intención de guardar la identidad del paciente. Una vez terminado el ingreso de los pacientes al protocolo se realizó la recolección de datos. Para el análisis de la información se empleó estadística descriptiva reportando en “media”, más-menos desviación estándar, según dependiera el caso. Se realizará estadística inferencial, prueba de Spearman, con los que logró realizar correlación entre la variable dependiente e independientes. Para ello se empleó el programa estadístico SPSS versión 20.0 para mac operative system. Se tomó como estadísticamente significativo un valor de $p = \text{ó} < 0.05$.

XIV- CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO: Se anexan al final del documento.

CONSIDERACIONES ÉTICAS:

La realización de una prueba para medición de Proteína C reactiva de alta sensibilidad en paciente con infarto cerebral de tipo isquémico supone riesgo mínimo para la salud física del paciente, ya que se tomará una muestra de sangre a través de una punción venosa.

Los datos personales que identifican a cada paciente que ingrese al registro del estudio, se mantendrá en forma confidencial; únicamente en caso de que sea requerido ya sea por autoridades de la unidad hospitalaria, o del área de la salud, cada paciente no será identificado por su nombre, número de afiliación social, dirección o cualquier otra fuente directa de información personal que pueda dañar el aspecto económico, social o psicológico del paciente.

Para la base de datos del estudio, a cada paciente se le asignará un código numérico de forma individual. La clave para cada código se encontrara en un archivo, bajo resguardo del investigador y del tutor. El producto de la recolección de información en esta investigación será registrada de la misma manera en un sistema de cómputo.

Durante el transcurso del estudio e investigación se recopilará la información del expediente clínico del servicio de neurocirugía y neurología.

En caso que los resultados del estudio sean publicados, la identidad de los pacientes que participan en el mismo será confidencial.

No existen criterios para el retiro prematuro de los participantes de la investigación por ser un procedimiento seguro y que no pone en riesgo a los participantes, a menos que los



pacientes decidan, en algún momento del periodo hospitalario, ser dados de baja de dicho protocolo.

No existen criterios que pongan el riesgo la salud del paciente para ser consideradas la suspensión o terminación total de la investigación.

El seguimiento médico de los pacientes se realizará desde su ingreso a urgencias de este hospital y hasta el día de egreso hospitalario.

Los participantes del estudio no serán compensados en caso de que se presentara algún daño o invalidez por el procesamiento de muestra sérica, ya que no se considera necesarios acorde a los conceptos de bioética.

XV- RECURSOS Y LOGÍSTICA:

Recursos humanos: médicos residentes y adscritos al servicio de neurología y neurocirugía, personal de enfermería, personal de laboratorio.

Recursos materiales: resonancia magnética 1.5 Tesla Siemens, tomografía computada 64 cortes Aquilion Toshiba, electroforesis bidimensional con reactivo de Boheringer, estuche de diagnóstico neurológico, equipo de cómputo.

Escalas: mRS (Modified Rankin Scale), NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score).



Universidad Nacional Autónoma de México
 Facultad de Medicina
 Hospital Central Sur de Alta Especialidad PEMEX
 XVI- CRONOGRAMA:

	ene-15	feb-15	abr-15	jun-15	ago-15	oct-15	abr-16	may-16	jun-16	jul-16
Planteamiento del problema										
Generación de Hipótesis										
Solicitud de protocolo de estudio										
Revisión protocolo de estudio										
Adecuación protocolo de estudio										
Inicio de enrolamiento										
Fin de enrolamiento										
Obtención de resultados										
Análisis de resultados										
Conclusiones y Discusión										
Entrega de tesis										



XVII- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1.- Albers GW, Bates VE, Clark WM, et al. Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke: the standard treatment with Alteplase to reverse stroke (STARS) study. *JAMA*. 2000;283:1145–50.
- 2.- Sugawara T, Fujimura M, Noshita N, Kim G, Saito A, Hayashi T et al. Neuronal death/survival signaling pathways in cerebral ischemia. *Neurotherapeutics*. 2004;1(1):17-25.
- 3.- García T. en: Trabajo de investigación, programa de doctorado en medicina interna: Identificación y uso de biomarcadores pronósticos en el ictus isquémico. Universitat Autònoma de Barcelona. 2010. Disponible en: http://ddd.uab.cat/pub/trerecpro/2012/hdl_2072_199335/TR-GarciaBerroso.pdf (última visita 20 enero 2016).
- 4.- Catellanos J. en: Proteína C reactiva ultrasensible, valor pronóstico en la fase aguda del infarto cerebral, memoria para optar al grado de doctor. Universidad Complutense de Madrid. 2010. Disponible en: <http://eprints.ucm.es/10623/1/T31612.pdf> (última visita 20 enero 2016).
- 5.- Clark WM, Albers GW, Madden KP, et al. The rtPA (alteplase) 0- to 6-hour acute stroke trial, part A (A0276g): results of a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Thrombolytic therapy in acute ischemic stroke study investigators. *Stroke*. 2000;31:811–6.
- 6.- Smith WS, Sung G, Starkman S, et al. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke*. 2005;36:1432–8.
- 7.- De Georgia MA, Krieger DW, Abou-Chebl A, et al. Cooling for Acute Ischemic brain Damage (COOL AID): a feasibility trial of endovascular cooling. *Neurology*. 2004;63:312–7.
- 8.- Hacke W, Donnan G, Fieschi C, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of the ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. ATLANTIS. Trial Investigators; ECASS Trial Investigators; NINDS rt-PA Study Group Investigators. *The Lancet*. 2004;363(9411):768–74.
- 9.- Warwick P, Barber P, et. al. Use of the Alberta Stroke Early CT Score (ASPECTS) for Assessing CT Scans in patients with acute stroke. *Neuroradiology*. 2001. 22:1534-1542.
- 10.- Foerch C, Montaner J, Furie K, Ning M. and Lo E. Invited Article: Searching for oracles?: Blood biomarkers in acute stroke. *Neurology*. 2009. 73(5): 393-399.
- 11.- Amezcua-Guerra L, Springall R, Bojalil R. Proteína c reactiva: aspectos cardiovasculares de una proteína de fase aguda. *Arch. Cardiol. Méx*. 2007;77(1): 58-66.
- 12.- Cétona V. en Método inmunoturbimétrico con látex para la detección cuantitativa de



Proteína C reactiva. Manual Wiener lab. 2000; 861271000 (3): 1. Disponible en:
http://www.wiener-lab.com.ar/VademecumDocumentos/Vademecum%20espanol/pcr_ultrasensible_turbitest_a_a_sp.pdf (última visita 26 de enero 2016).

13.- Jickling G, Sharp F. Blood Biomarkers of Ischemic Stroke. *Neurotherapeutics*. 2011; 8(3): 349-360.

14.- Finley A, Wijman C. Management of Acute Ischemic Stroke. *Neurologic Clinics*. 2008; 26(2):345-371.

15.- Mahaney, K.B. et al., 2012. Acute postoperative neurological deterioration associated with surgery for ruptured intracranial aneurysm: incidence, predictors, and outcomes. *Journal of Neurosurgery*. 2012; 116(1):164-178.

16.- Gobin YP, Starkman S, Duckwiler GR, Grobelny T, Kidwell CS, Jahan R, Pile-Spellman J, Segal A, Vinuela F, Saver JL. MERCI 1: a phase 1 study of Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia. *Stroke*. 2004; 35(12):2848-54.

17.- Saver J, et. al. Endovascular therapy for ischemic stroke: SWIFT PRIME study. *N Engl J Med* 2015; 372:2285-2295.

18.- Broderick JP, et. al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. . *N Engl J Med*. 2013 Mar 28;368(13):1265.



XVIII- REPORTE FINAL:

RESULTADOS:

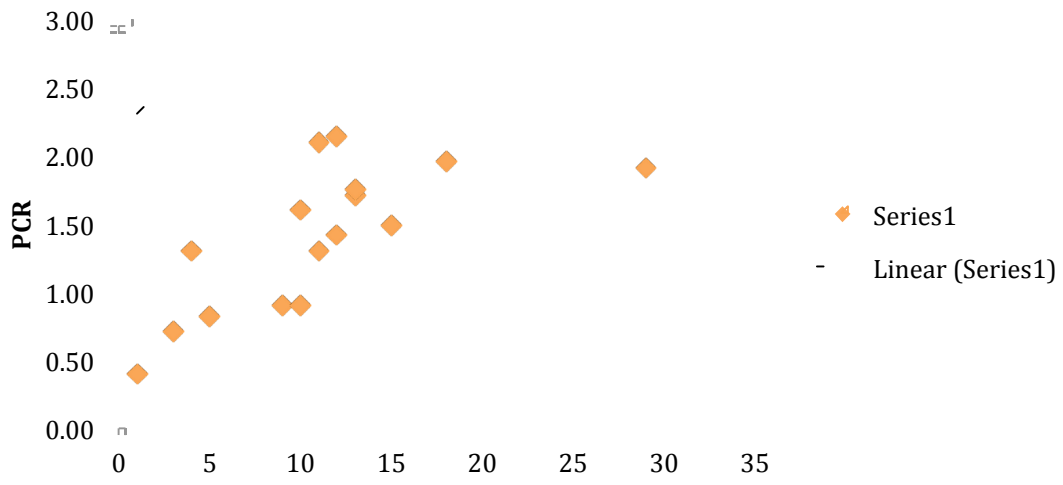
Durante el período comprendido para el desarrollo de este proyecto, se enrolaron a 57 pacientes, de los cuáles, solo 16 se adecuaron a los criterios de inclusión establecidos en el protocolo, siendo 41 pacientes eliminados por diversas causas: 14 pacientes no contaban con expediente clínico completo, 18 pacientes no tuvieron procesamiento de la muestra, 3 pacientes no aceptaron entrar al protocolo, 5 pacientes no tuvieron estudio de imagen disponible. De los pacientes que fueron finalmente aceptados en el protocolo, 16 fueron mujeres y 10 fueron hombres, la edad media de presentación de la patología fue de 68 años de edad. En promedio, la escala de NIHSS al ingreso fue de 11 puntos, al egreso 10.5 puntos, mientras que la escala de Rankin modificada al ingreso y egreso fue de 3 puntos, encontrando en promedio 7 puntos en la escala de ASPECTS. Los pacientes tuvieron una estancia intrahospitalaria promedio de 5 días. La distribución del territorio vascular afectado correspondió a 75% para arteria cerebral media, 12.5% para arterias cerebral anterior y posterior equitativamente, con afección del parénquima hemisférico unilateral mayor al 50% en 37.5%, con afección entre 30 y 50% del parénquima en un 31%, y menor al 30% de parénquima en un 31%. Las causas más frecuentes de isquemia cerebral fueron de origen cardiaco en 62.5%, seguido por origen atero-trombótico en un 37.5%. Se estableció una mortalidad del 6.3%.

ANÁLISIS DE RESULTADOS:

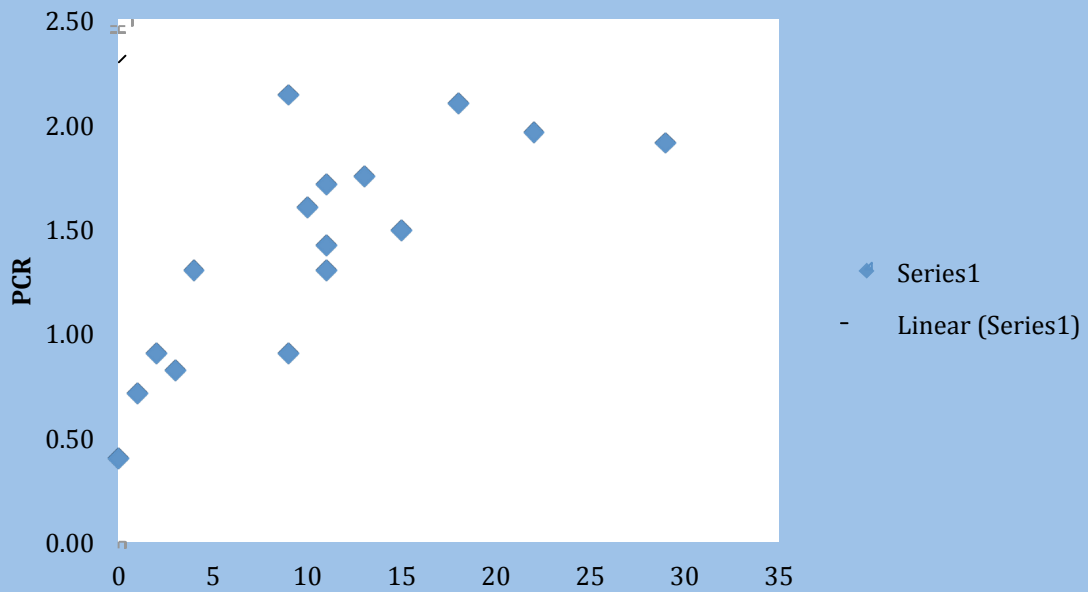
En el análisis estadístico, se encontró una correlación estadísticamente significativa y directamente proporcional entre los niveles séricos de proteína C reactiva de alta sensibilidad y la escala de NIHSS al ingreso de manera fuerte ($\rho=0.778$) con un valor de $p<0.01$, con la escala de NIHSS al egreso de manera fuerte ($\rho=0.781$) con un valor de $p<0.01$, con la escala de Rankin modificada al ingreso moderadamente fuerte ($\rho=0.590$) con un valor de $p<0.05$, con la escala de Rankin modificada al egreso de manera fuerte ($\rho=0.669$) con un valor de $p<0.01$, con la escala de ASPECTS inversamente proporcional de manera fuerte ($\rho=0.792$) con un valor de $p<0.01$, con los días de estancia intrahospitalaria de manera moderada ($\rho=0.516$) con una $p<0.05$.



NIHSS INGRESO

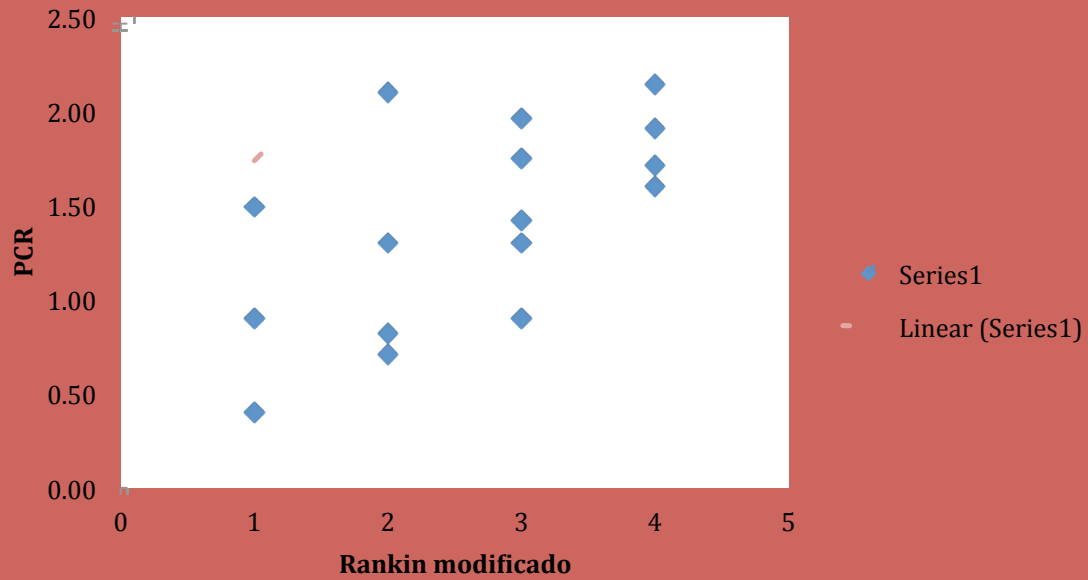


NIHSS EGRESO

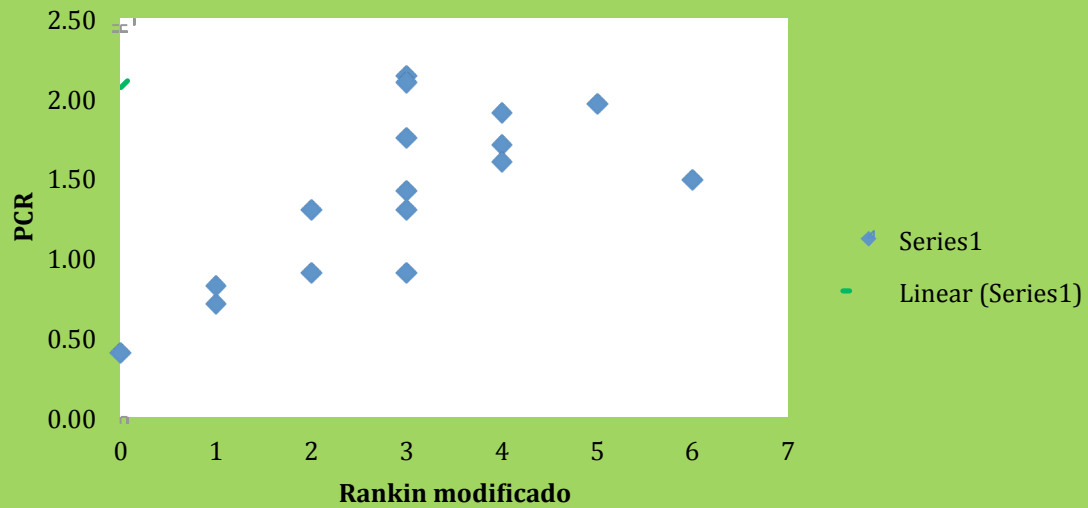


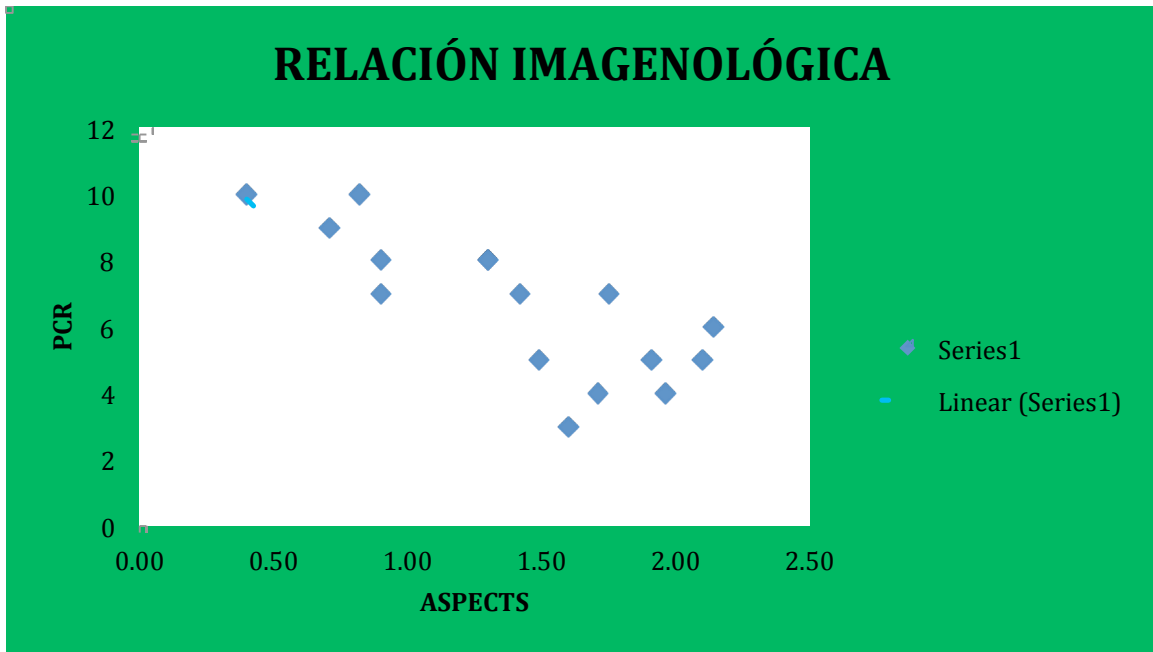
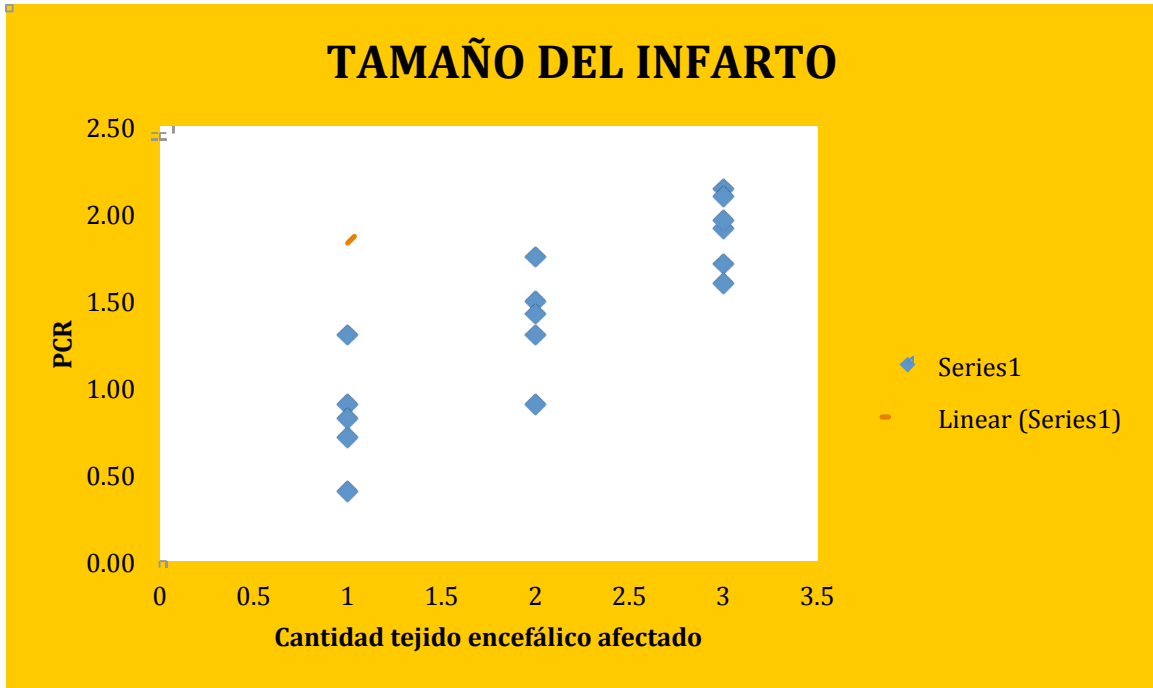


DISCAPACIDAD AL INGRESO HOSPITALARIO



DISCAPACIDAD AL EGRESO HOSPITALARIO





CONCLUSIONES:

Los niveles séricos de proteína C reactiva de alta sensibilidad guardan una correlación estadísticamente significativa con la severidad de un evento vascular cerebral isquémico en fase aguda valorado con la escala de NIHSS, al igual que con la discapacidad generada por esta patología en el paciente valorada en la escala de Rankin modificado, así como con el territorio cerebral afectado medido en la escala de ASPECTS por tomografía axial



computada de cráneo y con el número de días de estancia intrahospitalaria. No se encontró significancia en relación con la mortalidad debido a esta patología.

DISCUSIÓN:

El uso de la proteína C reactiva de alta sensibilidad medida en el escenario de un paciente que ha sufrido una enfermedad vascular cerebral de tipo isquémico en fase aguda sugiere la utilidad como herramienta de valor pronóstico, sin embargo, la falta de una unidad de stroke adecuadamente implantada, así como de personal que lleve a cabo el procesamiento de muestras a cualquier hora generó dificultad para incrementar el número de candidatos a enrolamiento en el estudio. Durante el estudio se registró una muerte no asociada a la enfermedad vascular cerebral, sino a una complicación cardiológica, por lo que no encontramos una correlación entre ésta y los niveles séricos de proteína C reactiva.

Considero que se requieren estudios aleatorizados con grupos control, así como mediciones seriadas de dicha molécula con la finalidad de conocer su verdadera utilidad en la enfermedad vascular cerebral isquémica. Preciso es indispensable que en estos tiempos podamos contar estudios clínicos que combinen el uso de biología molecular que nos permitan diagnosticar y tratar mejor esta patología. Actualmente en México la AMEVASC (asociación mexicana para la enfermedad vascular cerebral) realiza un gran trabajo en el adiestramiento de personal altamente calificado en el diagnóstico y manejo del ictus, además, se encarga de difundir la prevención primaria de la enfermedad, así como implementación de unidades de stroke de gran respuesta similares a aquellas con las que cuentan la mayoría de países europeos. La lucha contra una enfermedad que en la actual década pasará a ser la principal causa de discapacidad en nuestro entorno y a nivel mundial recién inicia, debemos conformar equipos de trabajo multidisciplinario con la finalidad de mejorar la manera en que abordamos el ictus, y es indispensable el desarrollo de políticas enfocadas a combatir los factores de riesgo como parte de la prevención primaria.

Debemos continuar en un esquema de trabajo propositivo respecto a esta enfermedad, unir recursos con la visión de ofrecer calidad en la atención a nuestros pacientes, quienes son el fin último de este proyecto.



PETRÓLEOS MEXICANOS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:

“EVALUACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES SÉRICAS DE PROTEÍNA C REACTIVA DE ALTA SENSIBILIDAD, COMO BIOMARCADOR PRONÓSTICO, RESPECTO AL ORIGEN, EXTENSIÓN DE LA LESIÓN, DISCAPACIDAD Y MORTALIDAD EN PACIENTES CON EVENTO VASCULAR CEREBRAL ISQUÉMICO EN FASE AGUDA”

Índice

Equipo de Investigación:

Autor: Dr. Jorge Yáñez Castro; Medico Residente de Neurocirugía HCSAE Pemex; Tel: 55-37555181

Tutores: Dr. Ulises Garcia Gonzalez; Jefe de Servicio Neurología y Neurocirugía HCSAE Pemex; Tel: 55-18174890
Dra. Marisela Hernandez Hernandez; Medico Adscrito Neurología HCSAE Pemex; Tel: 55-26909142

Este consentimiento informado cumple con los lineamientos establecidos en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud, la Declaración de Helsinki y a las Buenas Prácticas Clínicas emitidas por la Comisión Nacional de Bioética.

Para decidir si participa o no en este estudio, usted debe tener el conocimiento suficiente acerca de los riesgos y beneficios con el fin tomar una decisión informada. Este formato de consentimiento informado le dará información detallada acerca del estudio de investigación que podrá comentar con su médico tratante o con algún miembro del equipo de investigadores.

Procedimiento para dar su consentimiento: Usted tiene el derecho a decidir si quiere participar en esta investigación, y se puede solicitar todo el tiempo que requiera para considerar esta invitación. El investigador le explicará ampliamente los beneficios y riesgos del proyecto sin ningún tipo de presión y tendrá todo el tiempo que requiera para pensar solo o con usted decida consultarlo para decirle al investigador acerca de su decisión. Esta decisión no tendrá efecto alguno sobre su atención médica en el Hospital.

Nombre del paciente: _____ de _____ años de edad.
Con domicilio en: _____

Nombre del representante legal, familiar o allegado: _____ y N° de Ficha: _____ de _____ años de edad. Con domicilio en: _____ y N° de Ficha: _____

En calidad de: _____

El Hospital Central del Sur de Alta Especialidad le invita a participar en este estudio de investigación que tiene como objetivo: **ANÁLIZAR MUESTRA SANGUÍNEA PARA MEDICIÓN DE PROTEÍNA C REACTIVA DE ALTA SENSIBILIDAD PARA PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA.** La duración del estudio será desde su ingreso al hospital y hasta el día en que sea egresado. El número aproximado de participantes será: 40.

INFORMACIÓN GENERAL

La toma de muestra para análisis es una herramienta indispensable para el adecuado diagnóstico de la enfermedad que aqueja al paciente. Dicha muestra se obtiene mediante punción de una vaso de tipo venoso en la periferia, principalmente en las venas de los antebrazos, dorso de la mano o bien del pliegue braquial. La punción se lleva a cabo realizando un protocolo de higiene previo de la región que se trata y con material nuevo, adecuadamente empedado, sellado, y estéril, verificado por el personal de enfermería. Una vez realizada la toma de muestra sanguínea, se colocará en un tubo previamente rotulado con los datos del paciente y trasladado a la unidad de laboratorios para su procesamiento. Es de notar que la muestra sanguínea obtenida será parte de la toma de muestra rutinaria de los pacientes valorados en urgencias y que no es puramente dedicado a la obtención de proteína C reactiva de alta sensibilidad para investigación científica, lo que significa que no se tomará muestra sanguínea extra a la prevista para el estudio de la enfermedad que aqueja al paciente.

PROPOSITOS



La finalidad de la medición de proteína C reactiva de alta sensibilidad es determinar si los niveles de ésta relaciona con los efectos del infarto cerebral en el paciente.

BENEFICIO

Conocer el comportamiento de proteína C reactiva de alta sensibilidad en paciente con evento vascular cerebral isquémico en la fase aguda.

PROCEDIMIENTOS

A usted no se le realizará algún procedimiento agregado a la toma de muestra sanguínea que se realiza por rutina al ingreso a servicio de urgencias, sin embargo, dicha muestra será procesada y parte del procesamiento incluye medición de proteína C reactiva de alta sensibilidad.

TRATAMIENTO ALTERNATIVO

No existe algún tratamiento alternativo al procedimiento que se realizará. Pero durante su estancia hospitalaria se brindará atención hospitalaria de manera estándar para paciente que padece evento vascular cerebral isquémico en fase aguda.

RIESGOS

A pesar de todas las precauciones mencionadas toda toma de muestra sanguínea como cualquier otro procedimiento conlleva un mínimo riesgo de presentar hematoma alrededor del sitio de punción por extravasación sanguínea, alguna reacción al material con que se lleva a cabo la punción venosa periférica, que suelen ser las manifestaciones más frecuentes y fácilmente tratables siendo estas fiebre, rash, escalofríos, etc. En algunos casos mucho menos frecuentes puede llegar a presentarse manifestaciones de reacción alérgica grave ya que recordemos estamos introduciendo material ajeno al cuerpo de una persona, que aunque infrecuentes si pueden llegar a ser graves estas incluyen reacción anafiláctica, hemólisis, edema pulmonar, etc. También aunque infrecuentes la probabilidad de una infección asociada a punción venosa periférica que es sumamente rara siendo de 1 caso por cada millón de pacientes puncionados.

CONSIDERACIONES ECONÓMICAS

No se cobrará ninguna tarifa por participar en el estudio ni se le hará pago alguno.

COMPENSACIONES

No existe alguna compensación monetaria en caso de presentar usted algún tipo de reacción al procedimiento a realizar. No contamos con presupuesto para financiar compensaciones. En caso de que usted desarrolle algún efecto adverso secundario o requiera otro tipo de atención, ésta se le brindará en los términos que siempre se le ha ofrecido en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad. En caso de algún efecto secundario se informará directamente a los responsables del estudio, en un primer llamado al Dr. Jorge Yáñez Castro autor del estudio, y posteriormente a los demás profesores en el equipo de investigación.

PARTICIPACIÓN Y RETIRO DEL ESTUDIO

Su participación es voluntaria. Si usted decide no participar, no se afectará su relación con el Hospital Central del Sur de Alta Especialidad o su derecho para recibir atención médica o cualquier servicio al que tenga derecho. Si decide participar, tiene la libertad para retirar su consentimiento e interrumpir su participación de manera verbal o escrita en cualquier momento sin perjudicar su atención en el HCSAE.

CONFIDENCIALIDAD DE LA INFORMACION

Los datos personales que identifican a cada paciente que ingrese al registro del estudio, se mantendrá en forma confidencial; únicamente en caso de que sea requerido ya sea por autoridades de la unidad hospitalaria, o del área de la salud, cada paciente no será identificado por su nombre, número de afiliación social, dirección o cualquier otra fuente directa de información personal.

Sus datos no podrán ser usados para estudios de investigación que no estén relacionados con condiciones distintas a las estudiadas en este proyecto.

Para la base de datos del estudio a cada paciente se le asignará un código numérico de forma individual. La clave para cada código se encontrará en un archivo, bajo resguardo del investigador y del tutor. El producto de la recolección de información en esta investigación será registrada de la misma manera en un sistema de cómputo.

Durante el transcurso del estudio e investigación se recopilará información del expediente clínico del servicio de neurocirugía del Hospital Central Sur de Alta Especialidad.

En caso de que los resultados del estudio sean publicados, la identidad de los pacientes que participan en el mismo será confidencial.

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES

En caso de que usted sufra una reacción relacionada al estudio, por favor póngase en contacto con el Dr. Jorge Yáñez Castro en el Servicio de Neurología y Neurocirugía del HCSAE (teléfono: 55-37555181 extensión: 51140).

Si usted tiene preguntas sobre el estudio, puede ponerse en contacto con Dr. Ulises García González del Servicio de Neurología y Neurocirugía del HCSAE (teléfono: 55-19442500 extensión: 51140).

Si usted tiene preguntas acerca de sus derechos como participante en el estudio, puede hablar con el Presidente del Comité de Ética en Investigación del HCSAE (Dra. Marisela Hernández Hernández del Servicio de Neurología y Neurocirugía del HCSAE con Teléfono: 55-19442500 extensión: 51198).



ES IMPORTANTE QUE LEA CUIDADOSAMENTE LA INFORMACION ANTERIOR Y HAYAN SIDO RESPONDIDAS TODAS SUS PREGUNTAS ANTES DE QUE FIRME EL CONSENTIMIENTO.

- 1.- Por la presente autorizo al equipo de investigación de este protocolo, para realizar medición de proteína C reactiva de alta sensibilidad de la muestra obtenida a mi ingreso hospitalario en el servicio de urgencias.
- 2.- He leído, comprendido y firmado las páginas de este documento.
- 3.- Doy fe de no haber omitido o alterado datos al exponer mi historial y antecedentes médico quirúrgicos, especialmente los referidos a alergias y enfermedades o riesgos personales.
- 4.- Me ha sido explicado de forma comprensible:

- a) El tratamiento citado anteriormente o procedimiento a realizar.
- b) Los procedimientos alternativos o métodos de tratamiento.
- c) Los riesgos del procedimiento o tratamiento propuesto.

5.-También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto de manera verbal o escrita y sere tratado de la misma forma que un paciente que haya aceptado el procedimiento.

6.- Se me ha informado que el tiempo de participacion en el estudio será durante mi estancia hospitalaria.

7.- Se me ha preguntado si quiero una información más detallada, pero estoy satisfecha/o con la explicación.

8.- Recibi una copia del consentimiento que estoy firmando.

DECLARO

QUE EL DOCTOR: _____

Me ha explicado que el presente estudio se realiza con la finalidad de conocer el comportamiento de proteína C reactiva de alta sensibilidad en el contexto de padecer enfermedad vacular cerebral isquémica.

Con este estudio se conocerá de manera clara el comportamiento de proteína C reactiva de alta sensibilidad en el contexto de padecer enfermedad vacular cerebral isquémica, y permitirá que en un futuro otros pacientes puedan beneficiarse del conocimiento obtenido.

He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo, y el médico que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado.

También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto de manera verbal o escrita y continuare siendo tratado de la misma forma que un paciente que no revoque el consentimiento.

Por ello, manifiesto que estoy satisfecho con la información recibida y que comprendo el alcance y los riesgos del tratamiento.

Del mismo modo designo a _____ para que exclusivamente reciba información sobre mi estado de salud, diagnóstico, tratamiento y/o pronóstico.

Y en tales condiciones:

CONSIENTO

En que se me realice: _____

Me reservo expresamente el derecho a revocar mi consentimiento en cualquier momento antes de que el procedimiento objeto de este documento sea una realidad.

En México, D.F., a los _____ del mes de _____ de 20_____.

NOMBRE Y FIRMA DEL INVESTIGADOR

NOMBRE Y FIRMA (O HUELLA DIGITAL) DEL PARTICIPANTE

NOMBRE Y FIRMA TESTIGO

NOMBRE Y FIRMA TESTIGO



Este apartado deberá llenarse en caso de que el paciente revoque el Consentimiento

Nombre del paciente: _____ de _____ años de edad.

Con domicilio en: _____ y N° de Ficha: _____

Nombre del representante legal, familiar o allegado: _____ de _____

años de edad. Con domicilio en: _____ y N° de Ficha: _____

En calidad de: _____

Revoco el consentimiento prestado en fecha _____ y no deseo proseguir el tratamiento, que doy con esta fecha por finalizado, eximiendo de toda responsabilidad médico-legal al médico tratante y a la Institución.

En México, D.F., a los _____ del mes de _____ de 20 _____.

NOMBRE Y FIRMA DEL INVESTIGADOR

NOMBRE Y FIRMA (O HUELLA DIGITAL DEL PARTICIPANTE)

NOMBRE Y FIRMA TESTIGO

NOMBRE Y FIRMA TESTIGO

(El presente documento es original y consta de 4 páginas)
