

11262
6

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ"
CMN SIGLO XXI

"INDICADORES DE MORTALIDAD TEMPRANA EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL DE TIPO ISQUÉMICO"

TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER
EL TÍTULO DE MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA
EDUARDO BREA ANDRÉS
TUTOR
JUAN O. TALAVERA PIÑA

MÉXICO, D.F.

Alunzo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.
NOMBRE: Eduardo Brea Andrés

2002

FECHA: 25/10/02

FIRMA: [Signature]

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

"DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ"

CMN SIGLO XXI

**"INDICADORES DE MORTALIDAD TEMPRANA EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL DE TIPO ISQUÉMICO"**

**Alumno: Dr. Eduardo Brea Andrés.¹
Tutor: Dr. Juan Osvaldo Talavera Piña.²**

Colaboradores:

Dr. Gabriel González

Dr. Jorge Salmerón

Dra. Susana Castañón

Dr. Halko Nellen

Dr. Niels H. Wachter

Medicina Interna ¹

Maestro en Medicina, Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, HECMN SXXI.²



**COORDINACIÓN DEL PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO
EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

ING. LEOPOLDO SILVA GUTIÉRREZ
DIRECTOR GENERAL DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
Presente

Me permito informar a usted, que el Subcomité Académico de las Ciencias Médicas, del Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud, según acuerdo AA12(CM/SCA/SO/31/02) acordó designar y se formaliza por el Comité Académico del Programa, el jurado para el examen de grado de Maestro en Ciencias, (Plan 4006) del C. **Eduardo Brea Andrés**, quien defenderá la tesis denominada "**Indicadores de mortalidad temprana en pacientes con enfermedad vascular cerebral de tipo isquémico**".

PRESIDENTE	DR. ALBERTO LIFSHITZ GUINZBERG
SECRETARIO	DR. NIELS AGUSTÍN HANSEN WACHER RODARTE
VOCAL	DR. JUAN OSVALDO TALAVERA PIÑA
SUPLENTE	DRA. TERESITA CORONA VÁZQUEZ
SUPLENTE	DR. ROBERTO ALFONSO SUÁSTEGUI ROMÁN

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

Atentamente
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Ciudad Universitaria D. F., a 2 de octubre de 2002.

DR. LUIS FELIPE ABREU H.
El Coordinador

NOTA: Por acuerdo del Subcomité Académico, la formalización de este Jurado de Examen de Grado, tiene una vigencia de 6 (seis) meses a partir de la fecha de aprobación del mismo. Excedido el tiempo, el alumno deberá someter a consideración del Subcomité Académico una nueva propuesta de jurado.

AGRADECIMIENTOS:

El logro de este proyecto es sin duda un trabajo de muchas personas que no presentan sus créditos en otra parte del documento. A esta gente que me apoyó y colaboro mi gratitud y correspondencia a lo que recibí de ellos. Cronológicamente, entre ellos he contado con el amor y educación de un hogar con ejemplos a cargo de mi madre y padre gente con ímpetu. En el mismo seno familiar, a mi hermano Daniel, hombre con corazón y coraje para sus metas.

El objetivo cumplido con este trabajo se encuentra sumergido en el sentimiento que tengo hacia dos mujeres que son la razón, el motor y la existencia de mi vivir, mi esposa Norma y mi hija María Fernanda; gracias Norma por apoyarme en este objetivo.

Continúo agradeciendo a mis maestros y a mi Tutor el Dr. Juan O. Talavera Piña; con él reconocí y aprendí las limitaciones y alcances de mi trabajo, además que no ha desistido de recordarme que ante las dificultades, todavía hay manera de continuar para terminar con el objetivo.

Finalmente mi agradecimiento a las instituciones que me apoyaron económicamente para continuar con mis estudios: Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) y Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT).

EDUARDO BREA ANDRÉS

INDICADORES DE MORTALIDAD TEMPRANA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL DE TIPO ISQUÉMICO

ANTECEDENTES: La mayoría de los estudios internacionales se preocupan en evaluar el papel de los agentes trombolíticos y neuroprotectores en el tratamiento del EVC isquémico. Los cuales han demostrado que reducen el número de secuelas a largo plazo. Pero incrementan la mortalidad temprana (7 al 17%).

El uso de terapias efectivas, pero potencialmente peligrosas requieren la evaluación de los pacientes en estratos de severidad de la afección y de acuerdo al riesgo de mortalidad temprana. Existen escalas para evaluar la severidad de la enfermedad. Sin embargo, no se ha estratificado el riesgo de mortalidad temprana.

OBJETIVO: El objetivo del presente trabajo fue crear un índice pronóstico de mortalidad temprana en EVC isquémico, de tal forma que se puedan evaluar los riesgos y beneficios del tratamiento agudo, en cada estrato de probabilidad preterapéutica de muerte.

DISEÑO: Es una cohorte prospectiva.

SUJETOS: Se incluyeron pacientes con EVC isquémico, que ingresaron al hospital con menos de 24 horas de haber iniciado el evento, de ambos sexos, con edad mayor a 45 años.

MEDICIONES PRINCIPALES: Al ingreso se practico TAC ó RMN y se midió a cada uno de los pacientes las variables agrupadas por estratos pronósticos que son: (demográfico, cronológico, clínico, paraclínico, co-morbilidad y morfológico) y se siguieron por 7 días determinando su desenlace al séptimo día considerándose vivo o muerto.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO: Se utilizó un análisis bivariado para estimar el RR y el IC al 95%. Estas variables con significación clínica se sometieron a un análisis de regresión logística múltiple y las variables seleccionada en la regresión se incluyeron en un análisis de consolidación conjunción, para crear el índice.

RESULTADOS : Se estudiaron 149 pacientes 86 (57.7%) eran hombres y 63 (42.3%) mujeres con una edad promedio de 64.9±13 años. Los pacientes que fallecieron durante los primeros 7 días son 22 (14.8%). Las variables más significativas son: Antecedente de; HAS RR 2.87(1-8), DM RR 2.85 (1.1-6.8); Escala de Glasgow en el estrato respuesta motora ausente RR 45.5(6.4-324), apertura ocular ausente RR 20.3 (6.5-62) y ausencia de respuesta verbal p=0.00, Babinski RR 5.8 (1.4-24); Midriasis RR 22.7 (5.4-95); Fibrilación Auricular RR3.5(1.6-7); Hipercolesterolemia RR 2.20(1.0-4.5); Leucocitosis RR 2.8 (1.1-6.8) y Tamaño de la Lesión > 3 cm RR 9.5(3.5-24.2). En la regresión logística se incluyen todas las variables significativas y tres resultaron significativas (apertura ocular OR 3.2 (1.2-8), respuesta motora OR 5.6(2.1-14) y tamaño de la lesión > 3 cm OR 1.8 (1.1-3).

Se agruparon estas 3 variables por consolidación conjunción y se creó un índice con 4 estratos de mortalidad temprana: I.-0/99(0%), II.-2/20(10%), III.-8/16 (50%) y IV.-12/14(85.7%).

CONCLUSIONES: Nuestros resultados ofrecen un índice con tres variables pronóstica que estratifican el riesgo de muerte temprana en el paciente con EVC al ingreso.

PALABRAS CLAVES: EVC (Evento Vascular Cerebral).

TABLA DE CONTENIDO:**Página**

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL TRABAJO	1
ANTECEDENTES Y REVISIÓN DE LA LITERATURA	2
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
HIPÓTESIS	13
OBJETIVO	14
MATERIAL Y MÉTODOS	14
MANEJO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE DATOS	15
RESULTADOS	16
Análisis bivariado	16
Regresión Logística Múltiple	17
Análisis de Consolidación Conjunción	17
DISCUSIÓN	19
CONCLUSIONES	21
TABLAS:	
Antecedentes No1.- Estudios prospectivos en el tratamiento agudo EVC	11
Resultados No1.- Proporción de sujetos que murieron de acuerdo a los factores de riesgo al ingreso	22
No2.- Análisis de Regresión Logística Múltiple por Pasos Ascendentes	25
No3.- Análisis de Consolidación Conjunción	26
No5.- Índice de mortalidad temprano (EMISPI)	27

No6.- Porcentaje de pacientes que fallecieron en los puntos de concurrencia entre el EMISPI y las principales variables, bajo que se limita la entrada a pacientes a protocolos de terapia temprana	28
No7.- Distribución de los pacientes con EVC isquémico basándose en el índice creado con variables y escalas que evalúan secuelas a 2 años (IPS-II y Glasgow)	29
ALGORITMO DIAGNÓSTICO	30
ANEXO No1	31
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36

INDICADORES DE MORTALIDAD TEMPRANA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL DE TIPO ISQUEMICO.

En México, la enfermedad vascular cerebral es la tercera causa de mortalidad en mujeres con una incidencia anual de 13,383, para el año 2000 y una tasa estandarizada por edad 16.1%. Y en hombres ocupa la cuarta causa de mortalidad con una incidencia anual de 11,973, para el año 2000 y una tasa estandarizada por edad 24.3% (1).

La apoplejía isquémica es la pérdida súbita de la función cerebral a causa de una interferencia en el flujo sanguíneo cerebral (2,4-16).

El impacto de dicha enfermedad es relevante puesto que puede llevar a la muerte o dejar discapacitado, lo que ha obligado a explorar distintas terapias durante el evento agudo con el fin de disminuir las secuelas; sin embargo, el uso de trombolíticos y heparina tienen el riesgo de eventos adversos que provocan la muerte en forma temprana (17-34). Y si bien, han estratificado el grado de afectación neurológica para evaluar las distintas terapias, no han estratificado el riesgo de muerte temprana, con lo que se dificulta separar el riesgo de muerte secundario al tratamiento del secundario a la enfermedad misma (35-40).

Hay dos estudios que evalúan muerte temprana: El grupo del servicio de neurología del Massachussets General Hospital (MGH) (35); evalúa mortalidad a 14 días y el grupo de Lille en Francia (39) que evalúa mortalidad a 8 días. Sin embargo, el primero evalúa pacientes que ingresan a UCI con riesgo alto de muerte y el segundo, describe las características de 6 pacientes que murieron durante los primeros 8 días de la evaluación,

Por lo que no fue factible explorar múltiples variables, ni desglosar los distintos componentes del estado de alerta.

La mayoría de los estudios internacionales (17-25), que evalúan el papel de los agentes trombolíticos y neuroprotectores en el tratamiento agudo del EVC isquémico han utilizado como estrategia, limitar el ingreso de aquellos grupos de pacientes que tienen un mayor porcentaje de muerte temprana, como son: un tiempo de evolución > a 3 horas, lesiones grandes y los de localización infratentorial (39). Consecuentemente se han reducido los candidatos a menos del 3%, dejando sin tratamiento al 97% restante, de los cuales sólo el 10 al 20% mueren en forma temprana; es decir; del 77 al 87% de los pacientes sin riesgo de muerte temprana se quedan sin tratamiento.

ANTECEDENTES Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

La enfermedad vascular cerebral (EVC) ocupa la tercera causa de muerte en EUA; con una incidencia anual de 200 000 casos por año (2,3).

La incidencia del EVC se incrementa con la edad y es una de las causas de incapacidad permanente en población económicamente activa lo que representa un gasto anual en EUA de 51 millones de dólares por año (2,3).

En China se reportó una incidencia en 1995 de 15 millones de muertes por EVC isquémico al año (3). Algunos grupos principalmente Australianos e Ingleses sugieren que la gravedad del EVC isquémico tiene variaciones geográficas y étnicas (3).

El cerebro representa el 2% del peso corporal total, no obstante, utiliza el 15% del gasto cardiaco en reposo y el 20% del oxígeno inspirado. Cuando existe una adecuada presión de perfusión sanguínea, el cerebro controla su propio flujo sanguíneo cerebral, fenómeno conocido como autorregulación cerebral (8).

En condiciones normales la glucosa es la fuente de carbono preferida para la síntesis de lípidos y aminoácidos. La glucosa entra al cerebro a través de un sistema de difusión mediada por un transportador (8).

Normalmente el cerebro extrae y metaboliza el 10%(30 $\mu\text{mol}/100 \text{ gm}/\text{min}$) de la glucosa sanguínea que se le aporta y que es de 300 $\mu\text{mol}/100 \text{ gm}/\text{min}$. A pesar de la gran dependencia por la glucosa para el metabolismo energético y la síntesis de moléculas estructurales, las reservas cerebrales de carbohidratos son relativamente pequeñas en comparación con las del hígado y el músculo (8).

El glucógeno, el cual sirve como fuente de glucosa, se encuentra solamente a nivel de la astrogliya y no en las neuronas. En ausencia de flujo sanguíneo, existen reservas de carbohidratos para mantener la producción de energía cerebral por menos de 5 minutos (9).

El requerimiento de energía del cerebro humano se proporciona a través de la conversión de la glucosa en ATP. La membrana de las mitocondrias es donde se efectúa la conversión energética. En su membrana lipídica se encuentran: a) el sistema enzimático para la fosforilación oxidativa (cataliza la síntesis de ATP), b) el gradiente electroquímico de protones y c) el sistema de protones y coenzimas que transmiten electrones del NADH (dinucleótido de adenina y nicotinamida reducido) al oxígeno (8-15).

En el citoplasma, cada molécula de glucosa se rompe en dos moléculas de ácido pirúvico, a esta reacción se le llama Glucólisis, que es ineficiente desde el punto de vista energético, ya

que solamente produce 2 moléculas de ATP y 2 de ácido pirúvico. La mayoría de las 38 moléculas de ATP que se deben de producir por el metabolismo de cada molécula de glucosa, se generan dentro de la mitocondria, mediante el metabolismo del ácido pirúvico a bióxido de carbono y agua en el ciclo del ácido cítrico a través de la fosforilación oxidativa. Por lo anterior, es claro que la eficacia de la glucólisis para la generación de ATP es de 1/19 de la fosforilación oxidativa (2ATP/38ATP). El promedio de glucólisis se incrementa de 6 a 7 veces en áreas de isquemia parcial (8-15).

El consumo metabólico de la glucosa es de aproximadamente 4.5-5.5 mg/100 gm/min o cerca de 80 mg por minuto para todo el cerebro (16).

La función cerebral normal necesita de altas concentraciones de oxígeno para mantener el metabolismo oxidativo de la glucosa. La presión atmosférica normal de oxígeno es de 150 torr, lo que produce una presión alveolar de 100 torr y una presión arterial de oxígeno (PaO₂) similar. La PaO₂ varía entre 80-90 torr (mmHg) dependiendo de la edad del paciente y del estado del sistema pulmonar. El consumo metabólico de oxígeno en un adulto joven y sano es de 156 µmol/100 gm/min, lo cual representa aproximadamente el 50% del oxígeno efectivo liberado al cerebro (330 µmol/100 gm/min), lo cual refleja la incapacidad de la hemoglobina de liberar O₂ hacia los tejidos por debajo del 25% de su saturación (16).

La presión crítica de oxígeno por debajo de la cual se reduce el consumo del mismo, varía de especie a especie. En los humanos, la conciencia se pierde con una PaO₂ de 30 torr (8,16).

La isquemia cerebral puede ser ocasionada por diferentes eventos: 1) Trombosis, que es la formación de un coágulo sanguíneo en las arterias cerebrales o del cuello, 2) Embolismo cerebral, o sea la oclusión de arterias cerebrales por un coágulo proveniente de las arterias

del cuello, del corazón, o de la aorta, 3) Estenosis o disminución de la luz de las arterias que irrigan el cerebro, usualmente debida a arteriosclerosis; 4) Vasoespasmo, el cual se produce como efecto secundario a la presencia de sangre en el espacio subaracnoideo; 5) Vasculitis y 6) Paro cardiorespiratorio, donde se presenta disminución global del flujo sanguíneo cerebral (4). El 60 al 90% de los EVC son de tipo Isquémico, en su mayoría (80%), son producidos por la oclusión o estenosis aguda de las arterias cerebrales (4-7).

La oclusión vascular aguda es el evento central en el EVC isquémico, precipitando el daño primario por la disminución del flujo de oxígeno y glucosa en una región del cerebro que anatómicamente puede corresponder a la arteria carótida común, arteria carótida interna, arterias cerebral anterior, cerebral media, arteria basilar, ramas perforantes de la arteria basilar, arteria cerebelosa antero-inferior, arteria cerebelosa superior y cerebral posterior. La oclusión raramente es completa y el flujo sanguíneo residual depende del grado de obstrucción y de qué tantas colaterales existan al momento del evento (5,8,9).

El flujo sanguíneo cerebral es de 50 a 60 mL/100g de tejido cerebral por minuto y varía en las diferentes regiones del mismo con una fracción de extracción de oxígeno del 50% y una fracción extracción de glucosa del 30% (5,9). Cuando este flujo sanguíneo disminuye, el cerebro en forma compensatoria localmente produce vasodilatación, abre colaterales con lo que se incrementan el flujo y la fracción de extracción de oxígeno y glucosa. Cuando el flujo sanguíneo cerebral disminuye por abajo del 50% de lo normal, los mecanismos compensatorios fallan y no es posible mantener la fracción de extracción de oxígeno y glucosa, por lo que se detiene la transmisión sináptica y se produce silencio eléctrico con falla en los gradientes eléctricos de membrana lo que se traduce en muerte neuronal (5,9,10).

Después del inicio de la isquemia, el cerebro se depleta de los fosfatos de alta energía y agota sus reservas de carbohidratos a través del metabolismo anaerobio. La fosfocreatina (PCr) disminuye a un valor cercano a cero en el primer minuto, el ATP alcanza su valor mínimo a los dos minutos y la reserva total de energía está en sus valores más bajos a los 5 minutos (11-16).

La homeostasis iónica se altera siguiendo dos fases después del inicio de la isquemia:

- 1.- En la primera (duración 1.5-2 min.), el potasio lentamente aumenta en el espacio extracelular disminuyendo la impedancia tisular cerca de un 20% (11).
- 2.- En la segunda fase, ocurre un rápido incremento del potasio extracelular y en el sodio, cloro y calcio intracelular, igualmente aumenta la impedancia tisular en un 50% (11).

El metabolismo de los aminoácidos se altera, existiendo una ligera disminución del glutamato y del aspartato y un aumento del GABA y de la alanina (8). El metabolismo de lípidos es igualmente afectado por el fenómeno isquémico. El ácido graso polinsaturado araquidonato se libera en grandes cantidades a partir del inositol, glicerofosfolípidos y plasmalógenos. Adicionalmente se acumulan diglicéridos que se hidrolizan en ácidos grasos libres y glicerol a través de la fosfolipasa A1 y A2, plasmalogenasa y lipasas de diglicéridos (9). La acumulación de ácidos grasos libres puede producir desacoplamiento de la fosforilación oxidativa e interferir con el sistema de transporte de electrones en las mitocondrias (10).

El concepto de excitotoxicidad se refiere a la vulnerabilidad selectiva de ciertas áreas cerebrales y esto se ha implicado a varios aminoácidos excitotóxicos como el glutamato, aspartato, ácido kiánico y ácido homocisteínico (8-16). En condiciones normales se encuentran retenidos en compartimentos intracelulares y bajo ciertas condiciones como la

Isquemia produce despolarización neuronal y liberación sináptica de glutamato en terminaciones excitatorias (16).

Los mecanismos de la neurotoxicidad del glutamato son por dos componentes: 1) Ocasiona apertura de la conductancia para el sodio en la membrana, lo cual aumenta la entrada de sodio y consecuentemente cloro y agua. 2) produce la entrada de calcio a través de la membrana neuronal con el consecuente incremento del calcio citosólico a niveles tóxicos, lo anterior desencadena la activación intracelular de proteasas, lipasas así como la producción de radicales libres. El calcio entra también en terminaciones presinápticas liberando más glutamato, de tal forma que se produce retroalimentación positiva (16).

El glutamato actúa en receptores N-Metil-D-Aspartato (NMDA) como en No-NMDA. La entrada de calcio es a través de un canal activado por el receptor NMDA.

Por otro lado, existe evidencia actual que la isquemia cerebral induce una variedad de cambios en la expresión de genes. Estos eventos ocurren en las etapas tempranas de la isquemia cerebral, la síntesis de proteínas en el cerebro está suprimida; sin embargo, hay algunos genes que son expresados tempranamente y por tanto, inducen la síntesis: proteínas de choque de calor α HSP70 y la proteína precursora de amiloide en los axones de oligodendrocitos (16).

En el área de isquemia, existe un área central donde se encuentra la zona de mayor reducción del flujo sanguíneo cerebral y a su alrededor una zona de flujo marginal que se denomina "penumbra isquémica" (10-12).

La porción central está caracterizada por pannecrosis y es resultado de la rápida depleción de energía y del metabolismo anaerobio que conduce a la acumulación de ácido láctico, esta respuesta se inicia entre 1 y 12 horas después del evento agudo (5, 12-16). El área de penumbra isquémica, es una zona de moderada isquemia, que mantiene la función celular y de membrana, sin embargo, si persiste el daño, el resultado es el silencio eléctrico, que puede progresar en horas a muerte celular (10-16).

En resumen, en el momento actual podemos mencionar que existen cuatro mecanismos hipotéticos para explicar el daño neuronal isquémico (4-16):

- 1) Calcio. Se ha mencionado repetidamente que la pérdida de la homeostasis en el calcio es el responsable de la muerte neuronal isquémica. La entrada de calcio provoca una liberación de los aminoácidos excitadores glicina y glutamato, los cuales actúan por dos mecanismos: 1) activan a nivel postsináptico los receptores kainato, metabotrópico, alfa-amino-3-hidroxi-5-metilsoxazol-4-propionato y N-metil-D-aspartato, lo que permite la entrada de calcio, y 2) estimulan a la fosfolipasa C aumentando la síntesis de fosfato de inositol y con ello la liberación de calcio del retículo endoplásmico liso. Ambos mecanismos incrementan el calcio intracelular y por lo tanto favorecen la permeabilidad de las membranas, lo cual aumenta el consumo de ATP por la isquemia ocurre despolarización de la membrana (6).

Por otro lado, el incremento de calcio estimula una serie de reacciones enzimáticas nocivas; esto es, proteasas que destruyen las proteínas del citoesqueleto, endonucleasas que atacan a los ácidos nucleicos, cinasas de proteínas que producen la fosforilación de receptores y canales iónicos, y fosfolipasas que alteran la estructura de la membrana y

Actúan sobre fosfolípidos generando prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos, los cuales actúan como radicales libres (6).

- 2) Excitotoxinas. Los aminoácidos glutamato y aspartato producen respuestas excitatorias en los receptores post-sinápticos los cuales son kainatos (K), quisqualate (Q) y NMDA. La activación de los receptores de glutamato aumenta la conductancia a los cationes, tales como el calcio (ésta conductancia es fuertemente inhibida por el magnesio), sodio y como consecuencia el agua. Por lo anterior, se puede concluir que el efecto de los aminoácidos excitatorios es de dos tipos: Osmótico y relacionado al calcio (7).
- 3) Radicales libres. Existe una producción importante de superóxido (O_2) e hidroxilo (OH) por el metabolismo del ácido araquidónico durante la isquemia a través de la ciclo-oxigenasa y lipo-oxigenasa. Sin embargo, también existe producción mediante la autooxidación de catecolaminas y la reacción de la xantina oxidasa. Los radicales libres por sí mismos ocasionan daño neuronal, a la glía y a las células vasculares, pero hasta el momento actual no se ha dilucidado si tal producción es suficientemente importante para vencer los mecanismos antioxidantes normales del cerebro (8).
- 4) Acidosis. Está firmemente establecido que aquellas condiciones que promueven el metabolismo anaeróbico de la glucosa para producir lactato, incrementan el daño neuronal isquémico. La acidosis intensa puede favorecer la lesión por los siguientes mecanismos: 1) aumento del edema intracelular; 2) inhibición de la fosforilación oxidativa; 3) alteración de la microcirculación por daño endotelial y de los mecanismos de regulación, y 4) aumento de la concentración de calcio intracelular (9).

Desde 1950, se han evaluado tratamientos que pretenden modificar la historia natural del EVC isquémico (18-23), en todas ellas se pretende volver viable el tejido dañado con reperfusión de la región central y disminuir la zona de penumbra evitando así el silencio eléctrico (14-16).

La evaluación de estos tratamientos del EVC isquémico ha implicado estudios multicéntricos los cuales se pueden agrupar en tres grupos: 1) Agentes trombolíticos para restaurar la perfusión, 2) Agentes neuroprotectores que limitan el daño a nivel neuronal y 3) anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios para limitar el daño vascular (5,17-34).

Los fármacos más recientemente utilizados para tratamiento agudo son ensayos clínicos controlados pertenecientes a un grupo de trabajo internacional que pueden agruparse de acuerdo con la tabla 1:

Tabla 1. Estudios prospectivos en el tratamiento agudo del EVC isquémico:

ESTUDIOS	Criterios Selección	N=	Mortalidad Fármaco	Temprana % Placebo	RM (IC95%) "p"
MAST-E ¹⁷ (1996) The Multicenter Acute Stroke Trial of Europe	12 horas de inicio del evento	310	Estreptocinasa 34%	18%	*1.81(1.41-2.49) P=0.002
MAST-1 ¹⁸ (1995) The Multicenter Acute Stroke Trial of Italy	24 horas de inicio del evento	622	Estreptocinasa 27%	12%	2.7 (1.7-4.4)
ASK ¹⁹ (1996) Australian Streptokinasa Trial	Se incluyeron y se dividieron 2 grupos: 3-5.9 horas 3-6 horas	340	Estreptocinasa ≤ 3horas: 27.5% > 3horas: 41.6%	26.9% 19.7%	1.02 (0.35-2.97) 2.11 (1.25-3.57)
ECASS ²⁰ (1995) European Cooperative Acute Stroke Study	6 horas de inicio del evento	109	rtPA 19.4%	14.8%	*1.31(0.78-2.48) P=0.17
NINDS ²¹ (1995) The National Institute of Neurological Disorders and Stroke	24 horas de inicio del evento	333	tPA 23%	3%	*7.6(3.33-12.74) P=0.001
ATLANTIS ²² (1999) The Alteplase Thrombolysis for Acute Nonintervensional Therapy in ischemic Stroke	3-5 horas de inicio del evento	613	rtPA 7%	1.1%	*6.36(2.79-13.55) P<0.001
STAT ²³ (2000) The Stroke Treatment with Ancroid Trial	30 minutos a 3 horas de inicio del evento	500	Ancroid 8.9%	9.5%	*0.93(0.11-0.44) P=0.62
IST ²⁴ (1997) The International Stroke Trial	48 horas de inicio del evento	19435	Heparina 28%	15%	*1.86(1.79-1.94) P=0.04
CAST ²⁵ (1997) The Chinese Acute Stroke Trial	48 horas de inicio del evento	21106	Aspirina (48 hrs) 3.3%	3.9%	*0.84(1.07-1.31) P=0.04

* Estimación realizada con los resultados publicados en los estudios.

En el análisis de la tabla con excepción del Ancroid y la aspirina, es evidente que el tratar a los pacientes en forma temprana con las diferentes terapias, se observa un incremento en la mortalidad temprana (7.1 a 17% vs. 1.1 a 5%) (5,17-28), esto ha provocado en la mayoría de los estudios una reducción en el número de pacientes con EVC isquémico considerados como candidatos a tratar, excluyendo principalmente a pacientes con infartos grandes, ingreso tardío e infartos en la base (17-34).

Existe interés en crear escalas que identifiquen factores pronósticos de sobrevida para los pacientes con EVC isquémico (35-40). El grupo del servicio de neurología del Massachussets General Hospital, evalúa mortalidad temprana al ingreso a UCI basándose en el índice APACHE II; Donde se evalúan 63 pacientes, 13 de ellos murieron dentro los primeros 15 días con un puntaje inferior a 17.2; $p < 0.001$ y las variables más significativas son: leucocitosis, hipertermia e incremento de la creatinina, considerando que estos factores pueden contribuir a la mortalidad en pacientes con evento isquémico (35). El grupo de Medicina Interna y Neurología de la Universidad de Atenas, Estudio 555 pacientes con EVC isquémico evaluando mortalidad a un año; de estos 204 pacientes (36%) murieron durante el seguimiento en ellos se evaluó la escala de Rankin y los principales factores pronósticos son edad avanzada, tamaño de lesión y fibrilación auricular ($p < 0.01$) (36). El grupo del Instituto de Salud Pública de Boston creó un instrumento para evaluar el pronóstico en pacientes con EVC isquémico (453 pacientes), que incluye la escala Escandinava del EVC ($p = 0.001$) y variables como son grupo de edad ($p = 0.001$), étnico ($p = 0.200$) y nivel educativo ($p = 0.123$), que agrupadas forman el Ischemic Stroke Survival Score (ISSS), que tiene por objeto estimar la mortalidad a un año después del evento

Isquémico 190 pacientes (24%) (37). El Estudio multicéntrico dirigido por la Universidad de Yale en el cual se crea un instrumento para pronóstico de mortalidad a dos años en EVC isquémico. Stroke Prognosis Instrument (SPI-II), donde las variables más significativas fueron: Insuficiencia cardíaca congestiva (RR=1.8, r=0.57), Hipertensión severa (RR=1.2, r=1.2), Cardiopatía Isquémica (RR=1.2, r=0.19) y Edad mayor de 70 años (RR=1.6, r=0.45) (38). El Estudio del grupo del departamento de Neurología de la Universidad de Lille en Francia en donde estudiaron 156 pacientes con EVC isquémico donde se evalúa mortalidad temprana (8 días) y a largo plazo (6 meses). Donde encuentra que la variable más importante para predecir muerte temprana y tardía es el estado de conciencia ($p=0.001$) (39). Con excepción del estudio de MGH y el grupo de Lille en Francia, que estudian mortalidad temprana, el resto evalúan sobrevida a largo plazo y secuelas. Sin embargo, el primero evalúa pacientes que ingresan a UCI con un riesgo alto de muerte, y el segundo solo contó con 6 paciente con muerte temprana, por lo cual no fue factible explorar múltiples variables ni desglosa los distintos componentes del estado de alerta.

¿ PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA ?

¿ Cuales son las características demográficas, cronológicas, clínicas, morfológicas y de co-morbilidad que predicen mortalidad temprana en pacientes con enfermedad vascular cerebral de tipo isquémico ?.

HIPÓTESIS:

Las características demográficas, cronológicas, clínicas, morfológicas y de co-morbilidad permiten crear un índice de mortalidad temprana en el paciente con EVC isquémico.

OBJETIVO:

El objetivo del presente trabajo fue crear un índice pronóstico de mortalidad temprana en EVC isquémico, de tal forma que se puedan evaluar los riesgos y beneficios del tratamiento agudo, en cada estrato de probabilidad preterapéutica de muerte.

MATERIAL Y METODOS

Se incluyeron todos los pacientes con EVC isquémico atendidos en el Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI del IMSS, entre Junio de 1998 a febrero de 2000, con: 1) < de 24 horas desde el inicio de síntomas, 2) diagnóstico de EVC isquémico corroborado por tomografía computada o resonancia magnética de cráneo; en los casos sin lesión identificable, el estudio se repitió entre 72 y 120 horas, y 3) > 45 años de edad. No se incluyeron pacientes con tumores del sistema nervioso central, ni con VIH-SIDA. Se excluyeron pacientes con resolución del daño neurológico en las primeras 24 horas de evolución.

Variables estudiadas

Se consideró como variable de desenlace la muerte durante los primeros 7 días. Los indicadores pronósticos fueron determinados durante la primera evaluación médica al ingreso al hospital, estos fueron: *Edad*; (2-5); *Género*; (2-5); *Tiempo de evolución del EVC isquémico*; (5,39). Si los familiares lo encontraron ya con el daño y el paciente no pudo describir el momento de inicio, se consideró la hora intermedia entre el último momento identificado sin déficit y el tiempo en que se percataron del mismo (5,7,39); *Cefalea*; Se consideró presente cuando fue referida por el paciente (5,37-39); *Babinski*; presente al

Ingreso (5,39); *Escala de Glasgow*; *Apertura de los ojos*: Espontánea = 4, al sonido =3, al dolor =2, nunca =1; *Respuesta Motora*: Obedece ordenes =6, localiza el dolor =5, flexión normal ante el dolor =4, flexión anormal ante el dolor =3, extensión =2, Ninguna = 1; *Respuesta Verbal*: Orientado =5, conversación confusa =4, palabras inapropiadas =3, sonidos incomprensibles =2, ninguno =1. *Presencia de hemiplejía o hemiparesia*; (1,4,5,39). *Alteraciones en tamaño y reactividad pupilar*; (4,5,6,40). *Hipertensión Arterial Diastólica*; (1,2). *Hipercolesterolemia*: (39,40). *Hiperglucemia*;(39). *Leucocitosis*: (39,40). *Fibrilación Auricular*: En el electrocardiograma en reposo (2,38-40). *Tamaño de la lesión en su diámetro máximo ≥ 3 cm* (1,39,40). *De acuerdo a evidencias epidemiológicas se encuentran como factores de mal pronóstico: los antecedentes de Tabaquismo* (3,39-40); *Consumo de alcohol* (4); *Hipertensión arterial sistémica* (17), *Diabetes Mellitus* (1,2,39). También se evaluó la escala de Siriraj (41). (Ver anexo No1)

MANEJO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE DATOS

Manejo de datos:

Cuando algún dato clínico, no estaba registrado en el expediente, se consideró negativo, estrategia utilizada en estudios previos (7,39,40). En las variables ordinales con datos ausentes se utilizó la mediana (0, 1, 2, etc.).

Análisis Estadístico:

Por medio de un análisis bivariado se estimó la razón de riesgos (RR) para cada una de las variables independientes. Aquellas variables con un RR mayor a 1 y con intervalo de confianza por arriba de la unidad fueron consideradas clínica y estadísticamente

significativas. Posteriormente estas variables se incluyeron en un análisis de regresión logística múltiple en pasos ascendentes considerando un valor de $p \leq 0.05$ para incluir y excluir variables.

Las variables significativas en el análisis multivariado fueron usadas para crear el índice a través de un análisis de consolidación conjunción (7,41).

RESULTADOS

Se estudiaron 149 pacientes con diagnóstico de EVC isquémico corroborado por TAC; 86 hombres (57.7%) y 63 mujeres (42.3%), con edad de 64.95 ± 13.04 años (media \pm desviación estándar); con un total de 22 casos murieron (14.8%) en los primeros 7 días del seguimiento. No se observó diferencia en la edad y sexo con relación a mortalidad ($p = 0.3689$, $p = 0.5427$, respectivamente) (Tabla 1).

Análisis Bivariado:

Los resultados se muestran en la tabla 1 y 2. Las variables se enumeran en orden cronológico y posteriormente por impacto, mostrando los RR del estrato de mayor riesgo:

Factores presentes al momento del ingreso:

Antecedente de Hipertensión arterial, $RR=2.87$ (IC95%=1.02-8.05) $p<0.0306$ e DM2, $RR=2.85$ (IC95%=1.18-6.89) $p<0.0130$; Hallazgos clínicos y paraclínicos, como respuesta motora ausente del Glasgow, $RR=45.57$ (IC95%= 6.41-324.24) $p=0.0000$, apertura ocular ausente $RR=20.31$ (IC95%= 6.58-62.98) $p=0.0000$ y ausencia de respuesta verbal $p=0.0001$. Babinski $RR= 5.85$ (IC95%=1.42-24.09) $p=0.0033$; Alteraciones pupilares componentes midriasis, $RR=22.75$ (IC95%=5,43-95.34) $p=0.0000$ y miosis $RR=15.17$ (IC95%=3.39-67.85) $p=0.0000$; Fibrilación auricular, $RR= 3.52$ (IC95%=1.68-7.37)

$p < 0.0130$; Leucocitosis, $RR = 2.85$ ($IC95\% = 1.18-6.89$) $p < 0.0130$; Hipercolesterolemia $RR = 2.20$ ($IC95\% = 1.03-4.6$) $p = 0.0412$; Tamaño de la lesión ≥ 3 cm, $RR = 9.59$ ($IC3.59-24.25$) $p = 0.0000$; y Calificación de Siriraj basal en el componente coma $RR = 23.75$ ($IC95\% = 3.38-166.69$) $p = 0.0000$. Aún cuando mostraron relevancia clínica, estadísticamente fueron limítrofes: Cefalea $RR = 2.92$ ($IC95\% = 0.87-15.14$) $p < 0.0502$ y anisocoria -alt. pupilares- $RR = 6.07$ ($IC95\% = 0.92-39.85$) $p = 0.1719$.

Regresión Logística Múltiple:

En la regresión logística por pasos ascendentes se incluyen todas las variables significativas en el análisis bivariado y sólo tres variables resultaron significativas: 1) apertura ocular OR, 3.28 (1.21-8.92), $p = 0.0195$. 2) Respuesta Motora OR, 5.63 (2.18-14.55), $p = 0.0004$ y 3) Tamaño de Lesión ≥ 3 cm. OR, 1.88 (1.15-3.06), $p = 0.0114$ (tabla 2).

Análisis de Consolidación Conjunción:

Como se muestra en la tabla no 2, apertura ocular y respuesta motora son las variables con OR mayor. Se consolidaron en 3 zonas denominadas A, B y C -tabla no. 4-. La zona A corresponde a los pacientes con apertura ocular espontánea, al sonido o al dolor -apertura ocular- y tuvieron respuesta motora normal o parcialmente anormal, donde 2/119 (1.7%) murieron durante el seguimiento. La zona B son pacientes con apertura ocular espontánea, al sonido o al dolor y respuesta motora con extensión anormal, 6/12 (50%), y que murieron durante el seguimiento. Y la zona C pacientes sin apertura ocular -nunca- y ausencia de respuesta motora, 14/18 (77.7%), y que murieron durante el seguimiento. Las tres zonas quedan claramente separadas graduando la probabilidad de morir de forma temprana. (Parte inferior Tabla 3).

La segunda parte corresponde a la consolidación de las zonas compuesta (A, B y C), con el tamaño de la lesión ≥ 3 cm - tabla no4 -. Cuatro nuevos grupos fueron formados: El estrato I.- pacientes con apertura ocular, respuesta motora normal o parcialmente anormal y tamaño de la lesión < 3 cm. 0/99 (0%), II.- pacientes con apertura ocular, respuesta motora normal o parcialmente anormal y tamaño de la lesión ≥ 3 cm, 2/20 (10%), III.- pacientes con apertura ocular y respuesta motora con extensión anormal o pacientes con - no apertura ocular - y no respuesta motora y lesión < 3 cm, 8/16 (50%) y IV.- pacientes con - no apertura ocular, no-respuesta motora y lesión ≥ 3 cm, 12/14 (85.7%). En la Figura 1, se muestra un diagrama de flujo que comprende al índice de mortalidad temprana en EVC isquémico - EMISPI en inglés -.

En la tabla 6 se presenta los resultados de la distribución de nuestros pacientes que fallecieron durante el seguimiento basándose en el índice creado y las variables que limitan la entrada a pacientes a protocolos de terapia temprana. Se observa en el estrato I con mortalidad del 0%, el 82.8% de los pacientes se encuentran con ≥ 6 hrs de evolución y lesión < 3 cm; En el estrato II con mortalidad del 10%, el 90% se encuentra con ≥ 6 hrs de evolución y lesión ≥ 3 cm; En el estrato III con mortalidad del 50%, el 31.3% con ≥ 6 horas de evolución y lesión ≥ 3 cm y 68.7% con ≥ 6 hrs de evolución y lesión $< a 3$ cm. En el estrato IV con mortalidad de 85.7%, el 100% de los pacientes se encuentran con ≥ 6 hrs de evolución y lesión ≥ 3 cm.

En la tabla 7 presentamos los resultados de la comparación de los estratos del índice (EMISPI) y la distribución por porcentaje de los pacientes por variables que forman las

Escalas para evaluar secuelas a dos años (IPS-II, Glasgow codificado en 4 grupos ordinales y la Fibrilación auricular), donde se observa que conforme se avance en los estratos de mortalidad temprana se incrementa la probabilidad de quedar con secuelas. Sin embargo, desde los estratos con mínima probabilidad de muerte temprana - I y II - hay 69/119 (58%) de pacientes con probabilidad de secuelas moderadas o severas.

DISCUSIÓN

La importancia de la detección al ingreso de indicadores de mortalidad en pacientes con EVC isquémico, radica en la necesidad de establecer un pronóstico de vida o muerte atribuido al evento y evaluar por estratos las distintas medidas terapéuticas, de tal forma que se puedan separar el impacto de la maniobra y el de la enfermedad sobre la mortalidad temprana.

En nuestro estudio se incluyeron pacientes con diagnóstico EVC isquémico donde, las características de la población no difieren a lo descrito en la literatura, encontramos una proporción mayor de eventos en hombres que en mujeres (57.7% vs 42.3%). Con edad de presentación en promedio de 65 ± 13 años. Con evaluación entre las 6 a 24 horas del inicio del evento isquémico del 84.5%, Estudios previos hombres del 53.8 a 65.2%, con edad de 64.7 a 68.7; y alrededor del 76% con ingreso después de 6 horas (17-23).

Existen muchos estudios que han creado escalas para identificar indicadores pronósticos a largo plazo, donde se evalúa severidad del evento (35-40). Fullerton et-al; Examinó 21 factores que predicen mortalidad a 6 meses en 206 pacientes (43). Williams et-al; Comparó 5 escalas (Índice Barthel, Escala Escandinava, Orgogozo, NINDSS, RDRS), para

Examinar sobrevida a un año después del evento isquémico, encontrando que las variables más significativas son: edad, grado de discapacidad, historia previa de EVC isquémico (37). Sin embargo, solo 2 escalas evaluaron mortalidad temprana; Hénon et-al: Encontrando que la mortalidad temprana a 8 días se relaciona directamente con el estado de conciencia evaluada por la escala de Glasgow (39). Y Pongvarin et-al: utilizan la escala de Siriraj que predice muerte temprana a 8 días, basándose en el estado de alerta (44). Nosotros estudiamos 20 variables independientes de las que resultan significativas en el análisis bivariado: el antecedente de HAS, DM2, Respuesta motora ausente del índice de Glasgow, apertura ocular ausente, ausencia de respuesta verbal, Babinski, Alteraciones pupilares (componentes midriasis y miosis), Fibrilación auricular, Leucocitosis, Hipercolesterolemia, el tamaño de la lesión > 3cm, y la calificación de Siriraj basal (componente coma). La extensión de los signos clínicos es el resultado de una serie de eventos que explican las alteraciones en el flujo cerebral, de una zona específica (45), mientras que los antecedentes - DM2, HAS - son factores que favorecen el riesgo de desarrollar mayor arteriosclerosis y consecuentemente mayor apoplejía isquémica (5,6,8,45). Finalmente, en la Regresión Logística Múltiple solo 3 variables resultaron significativas: respuesta motora y apertura ocular - componentes del Glasgow -, así como el tamaño de la lesión > 3 cm. Hallazgos consistentes en los estudios antes comentados que también evalúan mortalidad temprana (39,44).

En nuestro estudio, pudimos confirmar que es posible realizar una estratificación pronóstica al ingreso, con una probabilidad de morir en los primeros 7 días de: I.- 0%, II.- 10%, III.- 50% y IV.- 85%. En cuanto a los antecedentes actuales que limita la selección de pacientes A tratamiento temprano, en la tabla no 6, se observa, que prácticamente el 100% de los

pacientes que fallecen ingresan después de 6 horas de evolución - periodo en el que están comprendidos el 88.6% de los pacientes -, 91% estrato III y IV del índice de muerte temprana y el 9% estrato II. Existen 82 pacientes del estrato I (82/149, 55% de la población estudiada) que a pesar de tener mínima probabilidad de tener secuelas, 57% de ellos, quedan fuera de tratamiento cuando podrían beneficiarse del mismo -tabla 6 y 7-.

CONCLUSIONES:

El tratamiento agudo del EVC isquémico consiste en lograr la reperusión de la zona afectada con terapia trombolítica y preservar la zona de penumbra el mayor tiempo posible con agentes neuroprotectores (9-16). La ventana terapéutica se ha considerado solo las primeras 6 horas (17-24), por el riesgo posterior de transformación hemorrágica, sin embargo, algunos estudios experimentales sugieren que existe zona de penumbra aún recuperable hasta 24 horas después del evento isquémico (10-12).

Contar con una clasificación pronóstica en los primeros 7 días, permitirá reconsiderar y evaluar nuevamente maniobras terapéuticas en cada estrato, de tal forma que se pueda separar el riesgo del tratamiento temprano, de la probabilidad de muerte por la enfermedad. De igual forma podrá reevaluarse el tiempo de la ventana terapéutica, en los pacientes con mínima probabilidad de muerte temprana.

El estudio tiene limitaciones obvias como el número de pacientes estudiados, en comparación con los grupos multicéntricos (17-35), sin embargo, nuestros resultados ofrecen la exploración de un análisis que en su principal componente permite una guía pronóstica que permite separar el impacto de la enfermedad del tratamiento en la mortalidad temprana y ver la factibilidad de nuestro índice en otras regiones geográficas y étnicas.

Tabla 1. Proporción de sujetos que murieron de acuerdo a los factores presentes en los primeros 7 días.

ESTRATIFICACIÓN DE VARIABLES	PROPORCIÓN DE MUERTES (%)	RR	IC (95%)	Valor "p"
DEMOGRÁFICAS:				
Edad				
< 55 años	2/27 (7.40%)			
≥ 55 años	20/122 (16.39%)	2.21	(0.55-8.91)	0.3689
ANTECEDENTES:				
Antecedente tabaquismo:				
Ausente	13/92 (14.13%)			
Leve	3/24 (12.50%)	0.88	(0.27-2.86)	0.8996
Moderado	2/10 (20%)	1.42	(0.37-5.39)	0.9779
Severo	4/23 (17.39%)	1.23	(0.44-3.42)	0.9476
Antecedente alcoholismo:				
Ausente	13/100 (13%)			
Presente	9/49 (18.36%)	1.41	(0.65-3.08)	0.3855
Antecedente hipertensión arterial:				
Ausente	4/58 (6.89%)			
Presente	18/91 (19.78%)	2.87 **	(1.02-8.05) **	0.0306 **
Antecedente DM tipo 2:				
Ausente	6/77 (7.79%)			
Presente	16/72 (22.22%)	2.85 **	(1.18-6.89) **	0.0130 **

Tabla 1. Manifestaciones clínicas de la enfermedad (cont.)

ESTRATIFICACIÓN DE VARIABLES	PROPORCIÓN DE MUERTES (%)	RR	IC (95%)	Valor "p"
CLÍNICAS:				
Signos y síntomas:				
Cefalea:				
Ausente	3/47 (6.38%)			
Presente	19/102 (18.62%)	2.92 **	(0.91-18.55)	0.0502 **
Babinski:				
Ausente	2/55 (3.63%)			
Presente	20/94 (21.27%)	5.85 **	(1.42-24.09) **	0.0033 **
Hemiplejía y/o hemiparesia				
Ausente	9/25 (4%)			
Presente	13/124 (10.48%)	0.29	(0.14-0.61)	0.0010
Glasgow:				
Apertura Ocular:				
Espontánea	3/73 (4.10%)			
Al sonido	2/31 (6.45%)	1.5	(0.27-8.81)	0.6200
Al dolor	6/32 (18.75%)	4.5 **	(1.20-16.88) **	0.0146 **
Nunca	11/13 (84.61%)	20.31 **	(6.58-62.98) **	0.0000 **
Respuesta Verbal:				
Orientado	0/24 (0)			
Conversación confusa	0/40 (0)			
Palabras inapropiadas	2/17 (11.76%)			0.8449
Sonidos incomprensibles	3/29 (10.34%)			0.1047
Ausente	17/39 (43.58%)			0.0001 **
Respuesta Motora:				
Obedece ordenes	1/58 (1.72%)			
Localiza el dolor	0/33			0.6373
Retira ante dolor	2/22 (9%)	5.27 **	(0.50-55.28)	0.1214
Flexión anormal	1/8 (12.5%)	7.25 **	(0.50-104.34)	0.5789
Extensión anormal	7/14 (50%)	29 **	(3.88-216.96) **	0.0000 **
Nada	11/14 (78.57%)	45.57 **	(6.41-324.24) **	0.0000 **
Alteraciones pupilares:				
Normal	2/91 (2.19%)			
Anisocoria	2/15 (13.33%)	6.07 **	(0.92-39.85)	0.1719
Miosis	7/21 (33.33%)	15.17 **	(3.39-67.85) **	0.0000 **
Midriasis	11/22 (50%)	22.75 **	(5.43-95.34) **	0.0000 **
Hipertensión arterial sistólica:				
< 140	5/59 (8.47%)			
≥ 140	17/90 (18.88%)	2.23	(0.87-5.71)	0.0796
Hipertensión arterial diastólica:				
< 95	5/61 (8.19%)			
≥ 95	17/88 (19.31%)	2.36	(0.92-6.05)	0.0598
Tiempo Evolución (horas):				
< 3 horas	0/2 (0%)			
3-6 horas	1/21 (4.76%)			
6.1-12 horas	5/56 (8.92%)			
12.1-24 horas	14/70 (20%)			0.3248
Calificación Siriraj Basal:				
Alerta	1/35 (2.85%)			
Confuso o estuporoso	2/86 (2.32%)	0.81	(0.08-8.69)	0.8646
Coma	19/28 (67.85%)	23.75 **	(3.38-166.69) **	0.0000 **

-- Variables que se agrupan: Ap. Ocular Espontánea o al sonido - Normal o parcialmente anormal - 5/103 (4.8%), al dolor 6/32 (18.75%), Nunca 11/13 (84.61%). Respuesta Motora Obedece, localiza, Retira y/o Flexiona 5/121 (4.13%), Extensión anormal 7/14 (50%) y Nada 11/14 (78.57%).

Tabla 1: Manifestaciones paraclínicas y morfológicas de la enfermedad (cont.)

<i>ESTRATIFICACIÓN DE VARIABLES</i>	PROPORCIÓN DE MUERTES (%)	<i>RR</i>	IC (95%)	Valor "p"
LABORATORIO:				
Hiperglucemia:				
Ausente	5/58 (8.62%)			
Presente	17/91 (8.77%)	2.17	(0.85-5.58)	0.1467
Hipercolesterolemia:				
Ausente	12/107 (11.21%)			
Presente	10/41 (24.39%)	2.20 **	(1.03-4.6) **	0.0412 **
Leucocitosis:				
Ausente	6/77 (7.79%)			
Presente	16/72 (22.22%)	2.85 **	(1.18-6.89) **	0.0130 **
GABINETE:				
Fibrilación Auricular:				
Ausente	11/116 (9.48%)			
Presente	11/33 (33.33%)	3.52 **	(1.68-7.37) **	0.0006 **
Tamaño de la lesión:				
< 3cm	5/110 (4.54%)			
≥ 3cm	17/39 (43.58%)	9.59 **	(3.59-24.25) **	0.0000 **

Tabla 2: FACTORES DE RIESGO PARA MUERTE TEMPRANA EN EVC.

VARIABLES:	Coficiente Estandarizado (B)	Error Estándar	OR	IC (95%)	p
1) Apertura Ocular	1.1904	0.5095	3.2883	(1.21-8.92)	0.0195
2) Respuesta Motora	1.7294	0.4840	5.6371	(2.18-14.55)	0.0004
3) Tamaño Lesión \geq 3cms.	0.6317	0.2497	1.8808	(1.15-3.06)	0.0114

Análisis de Regresión Logística Múltiple a Pasos Ascendentes.

Todas las variables significativas en el análisis bivariado fueron incluidas. Las variables significativas, se en listan en el orden que el análisis de regresión las incluyo.

TABLA 3. Consolidación conjunta para los factores de riesgo de riesgo de muerte temprana en EVC. Primera parte: Consolidación de los estratos Apertura Ocular y Respuesta motora: Proporción muertes en pacientes con EVC.

RESPUESTA MOTORA:

APERTURA OCULAR:	Respuesta motora normal o parcialmente anormal (%)	Respuesta motora con extensión anormal (%)	Ausencia de respuesta motora (%)	Total (%)
Espontánea y/o Sonido	1: 1/98 (1%)	2: 2/4 (50%)	3: 2/2 (100%)	5/104 (4.80%)
Al dolor	4: 1/21 (4.8%)	5: 4/8 (50%)	6: 1/3 (33.3%)	6/32 (18.75%)
Nunca	7: 2/2 (100%)	8: 1/2 (50%)	9: 8/9 (88.9%)	11/13 (84.61%)
Total	4/121 (3.30%)	7/14 (50%)	11/14 (78.57%)	22/149 (100%)

Numerador: Muertos
Denominador: Total de pacientes con las características clínicas en cada estrato formado (1,2,3,4,etc).

Zonas compuestas entre la variable Apertura Ocular-Respuesta Motora. (C-AORM)

RESPUESTA MOTORA

APERTURA OCULAR	Respuesta motora normal o parcialmente anormal (%)	Respuesta motora anormal (%)	Ausencia de respuesta motora (%)
Espontánea y/o Sonido	A: 2/119 (1.7%)	B: 6/12 (50%)	C: 14/18 (77.7%)
Al dolor			
Nunca			

C-AORM: (variable consolidada Apertura Ocular-Respuesta Motora).

A: Pacientes con Apertura ocular espontánea, al sonido y al dolor. Y además tuvieron respuesta motora normal o parcialmente anormal.

B: Pacientes con -apertura ocular - y tuvieron respuesta motora anormal.

C: Pacientes No-apertura ocular y no-respuesta motora.

Tabla 4: Consolidación de la variable C-AORM y Tamaño de la lesión. Proporción de muertes en EVC.

APERTURA OCULAR- RESPUESTA MOTORA	TAMAÑO DE LA LESIÓN		Total (%)
	< 3cm (%)	≥ 3 cm (%)	
A	1: 0/99 (0%)	2: 2/20 (10%)	2/119 (1.68%)
B	3: 3/7 (42.85%)	4: 3/5 (60%)	6/12 (50%)
C	5: 2/4 (50%)	6: 12/14 (85.7%)	14/18 (77.7%)
Total	5/110 (4.5%)	17/39 (43.58%)	22/149 (14.7%)

Numerador: Muertos

Denominador: Total de pacientes con las características clínicas en cada estrato formado (1,2,3,4,etc).

Consolidación entre las zonas compuestas C-AORM y tamaño de la lesión en pacientes con EVC.

APERTURA OCULAR- RESPUESTA MOTORA	TAMAÑO DE LA LESIÓN	
	< 3cm (%)	≥ 3 cm (%)
A	I.- 0/99 (0%)	II.- 2/20 (10%)
B	III.- 8/16 (50%)	
C		IV.- 12/14 (85.7%)

INDICE DE MORTALIDAD TEMPRANA EN EVC ISQUÉMICO (EMISPI en Inglés):

Estrato	Proporción de pacientes (%)	Descripción clínica del componente
I.-	0/99 (0%)	Apertura ocular y respuesta motora normal o parcialmente anormal. Y tamaño de la lesión < 3 cm.
II.-	2/20 (10%)	Apertura ocular y respuesta motora normal o parcialmente anormal. Y tamaño de la lesión ≥ 3 cm.
III.-	8/16 (50%)	Apertura ocular y respuesta motora con extensión anormal. O no- apertura ocular y/o no-respuesta motora y lesión < 3 cm.
IV.-	12/14 (85.7%)	No-apertura ocular y/o no- respuesta motora y lesión ≥ 3 cm.

Tabla 6. Porcentaje de pacientes que fallecieron en los puntos de concurrencia entre el EMISPI y las principales variables, bajo los que se limita entrada de pacientes a protocolos de terapia temprana.

TIEMPO DE EVOLUCIÓN Y TAMAÑO DE LA LESIÓN:

ESTRATOS:	<3hrs y lesión < 3cm	3-5 hrs. y lesión < 3cm	< 6 hrs y lesión ≥ 3cm	≥ 6 hrs y lesión < 3cm	≥ 6 hrs y lesión ≥ 3cm
I	0/2 (0%)	0/15 (0%)		0/82 (0%)	
II			0/2 (0%)		2/18 (11.1%)
III				5/11 (45.4%)	3/5 (60%)
IV					12/14 (85.7%)

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Tabla 7: Distribución de los pacientes con EVC isquémico basándose en el índice creado con variables y escalas que evalúan secuelas a 2 años (IPS-II y Glasgow).

ESTRATOS	IPS-II						GLASGOW				
	DM2	Hipertensión Severa	≥ 70 años	I 0-1	II 2-4	III 5-6	15	12-14	9-11	3-8	Fibrilación Auricular
I (99)	58 (58.5%)	23 (23.3%)	29 (29.2%)	43 (43%)	41 (41%)	15 (15%)	0/21 (0%)	0/44 (0%)	0/26 (0%)	0/8 (0%)	14/99 (14.1%)
II (20)	11 (55%)	5 (25%)	8 (40%)	7 (35%)	8 (40%)	5 (25%)	0/1 (0%)	1/2 (50%)	0/10 (0%)	1/7 (14.2%)	3/20 (15%)
III (16)	4 (87.5%)	11 (68.7%)	10 (62.5%)	1 (6.2%)	10 (62%)	5 (31%)			0/2 (0%)	8/14 (57.1%)	6/16 (37.5%)
IV (14)	11 (78.5%)	6 (42.8%)	10 (71%)	3 (21%)	2 (14%)	9 (64%)				12/14 (85.7%)	10/14 (71.4%)

- Se modifica el puntaje por no contar con todos los puntos de la escala (faltan por consignar ICC, Enfermedad arterial coronaria) IPS-II:

Secuelas a 2 años evaluado por el índice de Barthel (0-100 puntos):

I.- Puntaje 66-100= Menor número de secuelas. Mínimas o sin alteraciones en su funcionamiento de la vida diaria.

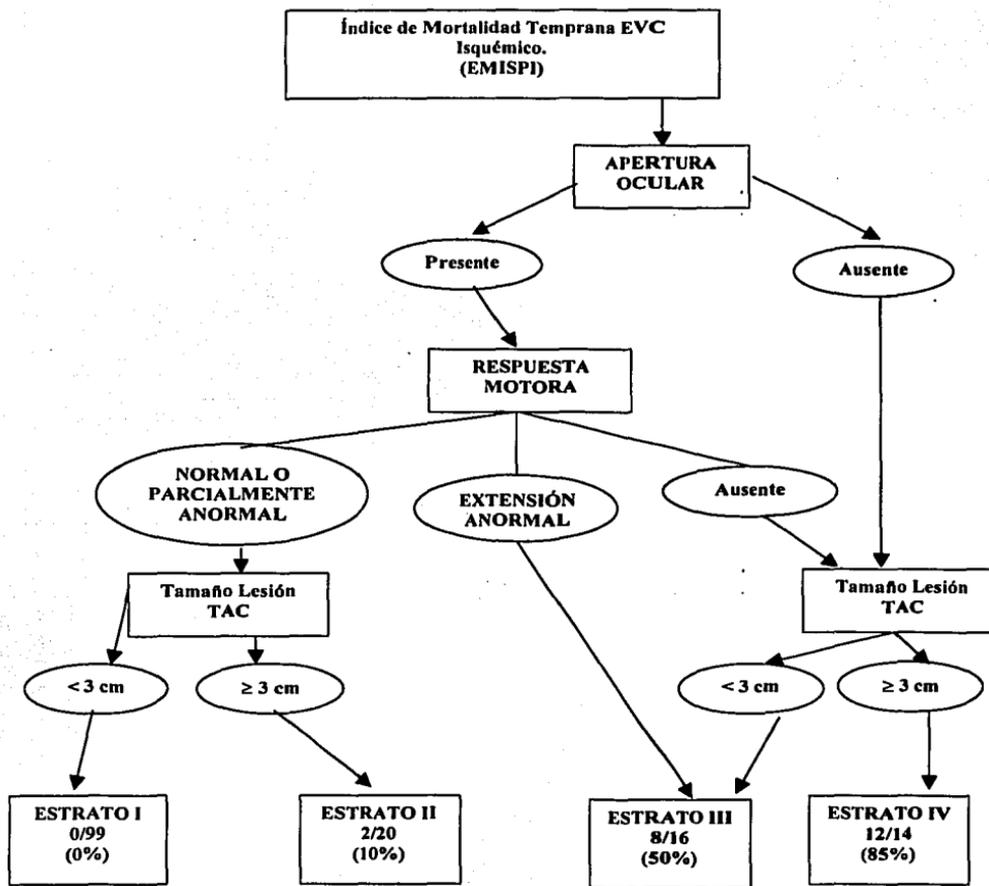
II.- Puntaje 11-65= Moderadas secuelas. Funcionalmente independiente, realiza algunas actividades de su vida diaria.

III.- Puntaje 0-10= Severas secuelas. Funcionalmente dependiente de otras personas, no realiza actividades de la vida diaria.

- El Glasgow se codifica en 4 estratos. 3-8: secuelas neurológicas severas, 9-11: secuelas neurológicas moderadas, 12-14: secuelas neurológicas leves y 15 sin secuelas neurológicas.

- Fibrilación Auricular: Variable pronóstico independiente.

Figura 1.- ALGORITMO DIAGNÓSTICO



ANEXO No1

TÉCNICA DE RECOLECCIÓN DE DATOS: Observación directa y estudio del expediente.

VARIABLES: (DC: definición conceptual y DO: definición operativa)

Dependiente: Muerte en los primeros 7 días de iniciado el EVC isquémico.

DC: Se define como la cesación o término de la vida (33).

DO: Se considera presente cuando el paciente fallezca en los primeros 7 días y ausente cuando el paciente permanezca vivo posterior a los 7 días, o cuando sea egresado por mejoría antes del día séptimo, pero no antes del quinto día.

Los pacientes egresados entre el primer y quinto día se hará su seguimiento a su domicilio.

Tipo de medición: Dicotómica.

Independientes: Características a valorar, de las que se tomará la definición de acuerdo al artículo original, en caso de no estar adecuadamente definidas se apoyará con la revisión de la literatura.

Variables demográficas:

a) **Edad.-** DC: Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento.

DO: Se observa peor pronóstico en pacientes mayores de 55 años. Se considera en años cumplidos al momento del ingreso (2,5).

Tipo de medición: Continua

b) **Género.-** DC: Condición orgánica que distingue a los seres humanos.

DO: Considerando fenotípicamente como hombre o mujeres. Se ha observado mayor incidencia de muerte en hombres (2-5).

Tipo de medición: Nominal

Variables Cronológicas:

a) **Tiempo de evolución del EVC isquémico.-**

DC: Medido en horas, a partir del inicio de la sintomatología. Se ha observado que pacientes con igual daño neurológico a mayor tiempo de evolución que transcurre el infarto mejor es el pronóstico (5.39).

DO: Se evalúa desde el inicio de la sintomatología hasta el momento que ingresa al hospital. Si al levantarse se observa el déficit neurológico, se considera como inicio, la hora intermedia entre el momento en que se durmió y el momento que se percataron los familiares.

Tipo de medición: Discreta

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

VARIABLES CLÍNICAS:

a) Cefalea.-

DC: Se define como una molestia persistente que se trata de un aumento del volumen cerebral y de la presión del líquido cefalorraquídeo en presencia de edema cerebral (5,37-39).

DO: Manifestada dentro de las primeras horas desde el inicio de los síntomas. Se mide al momento de ingresar al hospital, referido por el familiar o el paciente.

Tipo de medición: Nominal.

b) Babinski.-

DC: Representa afectación de vía piramidal, componente de neurona motora superior con afectación de corteza motora y se asocia con mayor incidencia de muerte en el EVC isquémico (5,39).

DO: Se considera presente, cuando el paciente al ingresar, en posición supina y el miembro pélvico extendido, produce hiperextensión de los dedos del pie, al estimular la superficie lateral de la planta del pie y el arco transversal con un solo movimiento.

Tipo de medición: Nominal.

c) Escala de Glasgow.-

DO: Creada en 1974, evalúa el pronóstico en pacientes con coma de origen traumático y no traumático basado en su respuesta motora, verbal y ocular (5,39).

DO: Se aplicará al ingreso. Se agrupa: Ap. Ocular Espontánea o al Sonido-Normal o parcialmente anormal -; Al dolor y Nunca. Respuesta motora Obedece, localiza, Retira y/o Flexiona, Extensión anormal y Nada. Y respuesta verbal de forma original.

Tipo de medición: Discreta.

d) Presencia de hemiplejía o hemiparesia.-

DC: Definida como la presencia de hemiplejía (pérdida de la motilidad voluntaria. Su presencia se relaciona con la localización y tamaño del infarto o de los focos de isquemia con mayor riesgo de herniación transtentorial (1,4,5,39).

DO: Se mide al ingresar y se califica como presente o ausente.

Tipo de medición.- Nominal.

e) Nivel de conciencia.-

DC: Se define como la capacidad de percatarse de si mismo, del medio que lo rodea y su interacción con el mismo (41). Ofrece una idea aproximada de la profundidad del coma. Se asocia con mayor deterioro neurológico, implica afectación del sistema reticular activador ascendente.

DO: Se valora al ingreso con la escala de Siriraj. Clasificado como alerta (0), Confuso ó estuporoso (1) y comatoso (2). Estos valores se multiplican por 2. El valor máximo es 5 e implica muerte celular.

Tipo de medición: Ordinal 3 categorías.

f) Alteraciones en tamaño y reactividad pupilar.-

DC: Se refiere a lesiones masivas del mesencéfalo las pupilas se dilatan 2cms y se tornan arreflécticas a la luz. Las lesiones del tegmento del puente causan miosis. Y esto es característico en los infartos del puente. Una sola pupila dilatada (anisocoria) puede ser causada por lesión mesencéfálica ipsilateral, compresión del mesencéfalo y tercer nervio craneal por hernia del lóbulo temporal (4,5,6,40).

DO: Se exploran al ingreso con la aplicación de luz a la pupila y se valora la respuesta con la presencia de alguna de las respuestas antes mencionada la mortalidad temprana es mayor.

Tipo de medición: Nominal.

g) Fibrilación Auricular.-

DC: Se define como ausencia de ondas "P" en ECG con R-R irregular y presencia de ondas "P" (2,38-40). se asocia con mayor frecuencia de tromboembolismo temprano en pacientes con infarto cerebral.

DO: Se determina al ingreso con la toma de ECG.

Tipo de medición: Nominal.

h) Hipertensión Arterial Diastólica.-

DC: Se define como una cifra de presión arterial diastólica \geq de 95 mm Hg. A partir de esta cifra se relaciona a mayor probabilidad de convertirse en infarto hemorrágico en las primeras 48 horas (1,2).

DO: Presión tomada al ingreso del paciente.

Tipo de medición: Nominal.

i) Hipercolesterolemia.-

DC: Se define cuando el colesterol sérico es superior o igual a 250mg/dl. A partir de esta cifra se activa el plasminógeno favoreciendo los estados de hipercoagulabilidad temprana con riesgo de morir en forma temprana (39,40).

DO: Se obtendrá al ingreso al hospital.

Tipo de medición: Nominal.

j) Hiperglicemia.-

DC: Se define como la presencia de glucosa plasmática por arriba o igual a 126mg/dl.

DO: Se obtendrá al ingresó por métodos autoanalizadores. El punto de cohorte establecido es de 140mg/dl o mayor. A partir de esta cifra la glucosa influye de manera independiente en el flujo cerebral aumentando el área de penumbra (39)

Tipo de medición: Nominal.

k) Leucocitosis.-

DC: Se define como la presencia de un número igual o mayor de 12,000 leucocitos. Se relaciona su incremento con la magnitud del evento (39,40).

DO: Se determina al ingresó.

Tipo de medición: Continua

Variables Morfológicas:

a) Tamaño del EVC isquémico.-

DC: Se define como la presencia de una lesión mayor o igual a 3cm en TC o resonancia magnética. A partir de este tamaño hay mayor incidencia de edema cerebral (1,39,40).

DO: Se evalúa al ingresó por TC o resonancia magnética. Se califica por las áreas afectadas y el tamaño de la lesión.

Tipo de medición: Dicotómica.

Variables de Co-morbilidad:

a) Tabaquismo.-

DC: Se define como el uso continuo de tabaco durante un mes como mínimo, y se clasifica de acuerdo al número de paquetes de cigarro que se consume en un año; ausente (0), leve menos de 40 paquetes al año (1), moderado entre 41-60 paquetes al año (2), e intenso entre 61 o más paquetes en un año (3) (39,40).

DO: Se califica al ingresó se considera como factor de fatalidad temprana cuando está presente por lo menos durante 5 años.

Tipo de medición: Nominal.

b) Consumo de alcohol.-

DC: Se define como un consumo promedio de 60grs de alcohol en forma diaria. Se ha relacionado como factor de fatalidad temprana por evidencia epidemiológica (4).

DO: Se utiliza para su medición la fórmula de Bensuson, la cual se realiza al ingreso y se determina a partir del número de bebidas ingeridas de alcohol (125ml equivale en promedio de a 8 a 10grs de alcohol).

La fórmula del cálculo de gramos de alcohol = Cantidad de mls al día x Factor de conversión de la bebida ingerida / grados de alcohol de la bebida.

Tipo de medición: continua

c) Hipertensión arterial sistémica.-

DC: Se define como la presencia de cifras de tensionales igual o mayor a 130/90, por más de dos ocasiones después de un periodo de reposo mayor a 8 horas (40).

DO: Referida por el familiar o el paciente y registrada en el expediente. Se considera presente cuando tiene tres meses de diagnóstico previo al infarto cerebral.

Tipo de medición: Nominal.

d) Diabetes Mellitus.-

DC: Se define una enfermedad de causas diversas que se caracteriza por hiperglucemia, secundaria a deficiencia de la acción o cantidad de insulina.

DO: Referida por el familiar o el paciente y registrada en el expediente. Se considera presente cuando tiene tres meses de diagnóstico previo al infarto (1,2,39).

Tipo de medición: Nominal.

REFERENCIAS:

1. Estadística de Mortalidad en México: muertes registradas en el año 2000 Fuente: **INEGI**. Salud pública de México; mayo-junio 2002; (44):266-282.
2. Adam HP. *Treating ischemic stroke as an emergency*. Arch Neurol. 1998; 55:457-461.
3. American Heart Association. *2000 Heart and Stroke Statistical Update*. Dallas TX: American Heart Association; 1999:13-14.
4. *Major ongoing stroke trials*. Stroke. 2000; 31:557-562.
5. Lewandowski C, Barsan W. *Treatment of acute ischemic stroke*. Ann Emerg Med 2001;37(2):202-216.
6. Egan RA, Biousse V. *Update on ischemic stroke*. Curr Opin Ophthalmol 2000;11(6):395-402.
7. Talavera PJO, Wachter RN, Laredo F, et-al: *A rating system for prompt clinical diagnosis of ischemic stroke*. Arch of Med Res. 2000; 31:576-584.
8. Rogers SJ, Sherman DG. *Pathophysiology and treatment of acute ischemic stroke*. Clin Pharm. 1993;12(5):359-76.
9. Jones TH, Morawetz RB, Crowell RM, et-al: *Thresholds of focal ischemia in awake monkeys*. J Neurosurg. 1981;54:773-782.
10. Pulsinelli WA. *The ischemic penumbra in stroke*. Sci Med. 1995; 1:16-25.
11. Hakim AM. *Ischemic penumbra, the therapeutic window*. Neurology. 1998; 51 (suppl 3):S44-S46.
12. Astrup J, Seisjo BK, Symon L. *Thersholds in cerebral ischemia-the ischemic penumbra*. Stroke. 1981;12:723-725.
13. DeGraba TJ, *The role of inflammation after acute stroke, utility of pursuing anti-adhesion molecule therapy*. Neurology. 1998. (Suppl 3):S62-S68.
14. Choi DW. *Ischemia-induced neural apoptosis*. Curr Opin Neurobiol. 1996. 6:667-672.
15. Wass CT, Lanier WL. *Glucose modulation of ischemic brain injury: review and clinical recommendations*. Mayo Clin Proc. 1996;71:801-812.

16. Bruno A, Biller J, Adams HP Jr, et-al: *Acute blood glucose level and outcome from ischemic stroke*. Neurology. 1999; 52:280-284.
17. The Multicenter Acute Stroke Trial-Europe Study Group. *Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke*. N Engl J Med. 1996; 335:145-150.
18. Multicenter Acute Stroke Trial-Italy (MAST-I) Group. *Randomize controlled trial of streptokinase aspirin and combination of both in treatment of acute ischemic stroke*. Lancet 1995;346:1509-1514.
19. Donnan GA, Davis SM, Chambers BR, et-al: *For the Australian Streptokinase (ASK) Trial Study Group. Streptokinase for acute ischemic stroke with relationship to time of administration*. JAMA. 1996;276:961-966.
20. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et-al: *Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke*. The European cooperative acute stroke study (ECASS). JAMA. 1995;274:1017-1025.
21. National Institute of Neurologic Disorders in Stroke rt-PA Stroke Study Group. *Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke*. N Engl J Med. 1995;333:1581-1587.
22. Clark WM, Wissman S, Albers GW, et-al: *Recombinant tissue plasminogen activator (alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset*. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. JAMA. 2000;283:2395-2403.
23. International Stroke Trial Collaborative Group. *The international stroke trial (IST): a randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19,435 patients with acute ischemic stroke*. Lancet. 1997;349:1569-1581.
24. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. *CAST: randomized placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischemic stroke*. Lancet. 1997;349:1641-1649.
25. Diener HC, Cortens M, Ford G, Grotta J, Hacke W, Kaste M, et al. *Lubeluzole in acute ischemic stroke treatment: A double-blind study with an 8-hour inclusion window comparing a 10-mg daily dose of lubeluzole with placebo*. Stroke 2000;31(11):2543-51.
26. Feigin VL, Doronin BM, Popova TF, Gribatcheva EV, Tchervov DV. *Vinpocetina treatment in acute ischaemic stroke: a pilot single-blind randomized clinical trial*. Eur J Neurol 2001;8(1):81-5.
27. Counsell C, Sandercock P. *Low-molecular-weight heparins or heparinoids versus standard unfractionated heparin for acute ischaemic stroke*. Cochrane Database Syst Rev 2000;(2):CD00011.

28. Berge E, Abdelnoor M, Nakstad PH, Sanset PM. *Low molecular-weight heparin versus aspirin in patients with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation: a double-blind randomised study*. HAEST Study Group. Heparin in Acute Embolic Stroke Trial. *Lancet* 2000;355(9211):1205-10.
29. Bath PM, Lindenstrom E, Boysen G, de Deyn P, Friis P, Leys D, et al. *Tinzaparin in acute ischaemic stroke (TAIST): a randomised aspirin-controlled trial*. *Lancet* 2001;358(9283):702-10.
30. Kay R, Wong KS, Yu YL, Chan YW, Tsoi TH, Ahuja AT, et al. *Low-molecular-weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke*. *N Engl J Med* 1995;333(24):1588-93.
31. Clark WM, Albers GW, Madden KP, Hamilton S. *The rTPA (alteplase) 0- to 6-hour acute stroke trial, part A (A0276g): results of a double-blind, placebo-controlled, multicenter study*. *Trombolytic therapy in acute ischemic stroke study investigators*. *Stroke* 2000;31(4):811-6.
32. Horn J, de Haan RJ, Vermeulen M, Limburg M. *Very Early Nimodipine Use in Stroke (VENUS): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. *Stroke* 2001;32(2):461-5.
33. Bath PM, Iddenden R, Bath FJ. *Low-molecular-weight heparins and heparinoids in acute ischemic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials*. *Stroke* 2000;31(7):1770-8.
34. Roden-Jullig A, Britton M. *Effectiveness of heparin treatment for progressin stroke: before and after study*. *J Intern Med* 2000;248(4):287-91.
35. Guy R, Walter K, James E, et-al: *Predictors of mortality in stroke patients admitted to an intensive care unit*. *Critical Care Medicine*. 2000;28(5):1301-1305.
36. Allen CMC. *Predicting the outcome of acute stroke: a prognosis score*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1984;15:858-864.
37. Williams G, Jiang JG. *Development of an ischemic stroke survival score*. *Stroke* 2000;31:2414-2420.
38. Kernan WM, Viscoli CM, Brass ML, et-al: *The stroke prognosis instrument II (SPI-II). A clinical Prediction Instrument for patients with transient ischemia and nondisabling ischemic stroke*. *Stroke*. 2000;31:456-462.
39. Hénon H, Godefroy O, Mounier-Vehier F, et-al: *Early predictors of death and disability after acute cerebral ischemic event*. *Stroke*. 1995; 26:392-398.

40. Wang SL, Pan WH, Lee MC, et-al: *Predictors of survival among elders suffering strokes in Taiwan*. Stroke 2000; 31:2354-2360.
41. Feinstein Alvan R., MD. *Clinical Biostatistics*. The C.V. Mosby Company, 1977 Saint Louis: 154-162.
42. Kwiatkowski TG, Libman RB, Frankel M, et-al: *Effects of tissue plasminogen activador for Acute ischemic stroke at One yea*. N Engl J Med 1999;340:1781-7.
43. Fullerton KJ, MacKenzie G, Stout RW, et-al: *Prognostic indices in stroke*. Q J Med. 1988;66:147-62.
44. Pongvarin N, Viriyavejakul A. Komontri C. *Siriraj stroke score and validation study to distinguish supratentorial intracerebral hemorrhage from infarction*. BJM 1991;302:1565.
45. Ediciones del Instituto Syntex SPS-46, *Enfermedad vascular Cerebral. Diagnóstico y Tratamiento*. ISSN 0188-3100, México, D.F. 1995.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA