



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MÉXICO.**

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO.

**THE AMERICAN BRITISH COWDRAY  
MEDICAL CENTER, I.A.P.**

**“DÍMERO d COMO BIOMARCADOR DIAGNÓSTICO EN  
ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR ISQUÉMICA”**

TESIS DE POSGRADO  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A:

**DR. GILBERTO ANGEL MALDONADO TORRES**

ASESORES DE TESIS:  
**DR. PAUL DAVID URIBE JAIMES**

PROFESOR TITULAR:  
**DR. FRANCISCO MORENO SANCHEZ**



AGOSTO 2009



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.

## AGRADECIMIENTOS

Primero que nada a mis papas, porque gracias a ustedes soy quien soy, porque me han ayudado a crecer, porque sin ustedes nada es posible, por todas las enseñanzas, por todos los regaños, porque gracias a ustedes aprendí el valor de la honestidad y el esfuerzo, por todo... esto es de ustedes.

A mi hermano, que es mi amigo, por tantas risas, por el apoyo, porque de haberme dado la posibilidad de escoger hubiera escogido nuevamente nacer a tu lado, no puedo decir nada menos que te quiero.

A mi esposa, mi inspiración y fiel compañera, por todos los momentos buenos y malos, porque cuando caminamos tu y yo es andar entre nubes, por nosotros, que somos uno mismo y por lo que vendrá, por siempre.

A la familia de mi esposa, porque son mi segunda familia.

A mis compañeros de residencia a unos mas que otros, de todos he aprendido, de manera especial a los de mi generación: Javier Garcia, Javier Macias, Adriana Ron, sobre todo a Pamela Mérito que es mi confidente, mi amiga, mi aliada. A Teresa Villanueva, porque tu inocencia y honestidad me hace pensar diariamente que no todo está perdido, a Jonathan Aguirre que me ha enseñado que se puede transitar cualquier vía con la única arma de la voluntad.

A mi asesor de tesis Paul Uribe, gran neurólogo y ser humano, gracias por la paciencia, la ayuda, la enseñanza y la comprensión.

A todos mis maestros, porque mi formación hubiera sido imposible sin ustedes, sobre todo al Dr. Francisco Moreno Sánchez, Dr. Jacobo Kelber Berger.

## INDICE

MARCO TEORICO.....	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	20
JUSTIFICACION.....	20
OBJETIVO PRIMARIO.....	21
OBJETIVO SECUNDARIO.....	21
MATERIAL Y MÉTODOS.....	21
CRITERIOS.....	21
Criterios de inclusión.....	21
Criterios de exclusión.....	21
VARIABLES.....	22
LABORATORIO.....	22
GABINETE.....	22
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	23
RESULTADOS.....	23
ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	25
DISCUSIÓN.....	25
IMPLICACIONES ÉTICAS.....	25
BIBLIOGRAFÍA.....	27

## MARCO TEORICO

La enfermedad cerebrovascular (EVC) incluye algunos de los padecimientos mas devastadores y comunes dentro de la medicina interna, ya que por lo menos el 50% de los pacientes hospitalizados por síntomas neurológicos se deben a alguno de estos problemas.<sup>1</sup>

El EVC engloba a la enfermedad cerebrovascular isquémica y la hemorrágica. En Estados Unidos hay anualmente alrededor de 750,000 casos de EVC; de éstos 600,000 son isquémicos, y causan aproximadamente 150,000 muertes al año, lo que constituye la tercera causa de muerte y la causa número uno de discapacidad a largo plazo. La incidencia se incrementa según la edad y los factores de riesgo cardiovascular que presente el paciente, por lo que el número total de eventos en el futuro está proyectado a aumentar en los siguientes años.

El EVC es cualquier enfermedad cerebral secundaria a alguna anormalidad en los vasos sanguíneos. La enfermedad cerebrovascular isquémica ocurre comúnmente secundaria a la oclusión de un vaso sanguíneo que irriga alguna porción del encéfalo, por lo que causa un déficit neurológico de acuerdo a la región afectada. La enfermedad cerebrovascular hemorrágica es causada por la salida de sangre fuera de las vasos intracraneales, ya sea hacia una región cerebral (hemorragia intraparenquimatosas) o al espacio subaracnoideo (hemorragia subaracnoidea).

El encéfalo es sumamente sensible a la falta de riego sanguíneo. Un ejemplo ilustrativo es el de las crisis de Stokes Adams, que son crisis convulsivas que pueden presentarse 10 segundos después de la asistolia cardíaca. El modo común de expresión del EVC isquémico es el de un déficit neurológico focal súbito, que puede variar en la gravedad de los síntomas desde un déficit neurológico permanente, hasta un déficit que remite en algunos minutos/horas; sin embargo, en todos los casos es la rapidez (minutos o segundos) en la instalación de los síntomas lo que define al EVC isquémico. Característicamente, los síntomas del EVC isquémico de origen embólico alcanzan su pico máximo en segundos, mientras que el déficit del EVC isquémico de origen trombotico tiene

un inicio más gradual en minutos, horas o incluso en días. Otro aspecto importante en la evolución clínica del EVC isquémico es que después de alcanzar el pico máximo se observa una regresión parcial o total de los síntomas. Si esta regresión es completa y sucede en menos de 24 horas se llama ataque isquémico transitorio (AIT).<sup>4</sup>

El EVC isquémico, fisiopatológicamente, tiene dos mecanismos bien definidos: el primero es aquél en el que hay una disminución del riego sanguíneo a una zona del encéfalo y con éste una disminución tanto del oxígeno como de la glucosa necesaria para el funcionamiento adecuado del mismo, y el segundo es aquél en donde se inicia un proceso de cambio en el metabolismo celular secundario a la falta de riego sanguíneo que lleva finalmente a la desintegración de las membranas celulares. Si se actúa en el momento adecuado los dos procesos de daño mencionados son reversibles, al restablecer en el tiempo adecuado el flujo sanguíneo cerebral y evitando la muerte neuronal. Cuando se presenta una oclusión arterial cerebral que reduce el flujo sanguíneo cerebral a menos de 23 ml/100 g/min por algunas horas ó a menos de 12 mL/100 g/min sin importar el tiempo ocurrido, sucede una disminución del ATP celular, un aumento del potasio extracelular, un aumento en el calcio intracelular y una disminución en el pH que llevan a la necrosis celular. Los ácidos grasos libres que se producen en consecuencia son activados y destruyen las membranas celulares. Posteriormente las enzimas y proteínas intracelulares se desnaturalizan y las células se edematizan. Fuera de la zona central de isquemia en donde ocurren todos estos cambios, existe una zona en la periferia en donde existen neuronas viables y potencialmente salvables que se denomina área de penumbra isquémica. En algunos estudios se ha observado mejoría en el flujo sanguíneo cerebral en la zona de penumbra al aumentar la presión sanguínea.<sup>2,3,5</sup>

Otro mecanismo fisiopatológico ampliamente estudiado últimamente es el de excitotoxicidad. Se ha observado que en las regiones isquémicas las neuronas secretan neurotransmisores excitadores como el glutamato y el aspartato que abren canales neuronales y permiten la entrada de calcio intracelular, lo que finalmente lleva a la muerte neuronal. Se ha postulado que el bloqueo de esta vía podría constituir una forma de

neuroprotección, sin embargo, la intervención farmacológica experimental sobre estos receptores no ha demostrado aún ser de beneficio clínico.<sup>5</sup>

La correcta identificación de la etiología del EVC isquémico es importante tanto para la clínica como para fines de investigación. El EVC isquémico se puede clasificar según su origen en trombótico y embólico. Dentro de las causas más frecuentes se encuentran la vasculopatía aterosclerótica, la vasculopatía no aterosclerótica, el embolismo cardíaco, la trombosis de causa hematológica, y el infarto relacionado a fármacos.<sup>8</sup>

El EVC isquémico secundario a vasculopatía aterosclerótica es similar a la aterosclerosis en otras partes del cuerpo y de hecho ocurre de forma paralela a la encontrada en la aorta, arterias coronarias y otras arterias grandes; pero al parecer es más leve que en estos sitios. Esta aterosclerosis está íntimamente asociada a factores de riesgo cardiovascular como hipertensión, hiperlipidemia (HDL bajo, LDL alto) y tabaquismo, además de algunos otros que han emergido en la investigación pero que se desconoce todavía el rol específico que juegan como la infección por Chlamydia e hiperhomocisteinemia. Las lesiones ateromatosas se desarrollan silenciosamente durante varios años desde la infancia; sin embargo, no presentan manifestaciones hasta que desarrollan trombosis. La aterosclerosis sucede más comúnmente en acodamientos o divisiones de los vasos; de ésta manera, los lugares más frecuentes para desarrollar aterosclerosis son el sitio de origen de la carótida interna, la parte cervical de las arterias vertebrales, la unión de las arterias vertebrales para formar la arteria basilar, en el tronco o en las principales bifurcaciones de la arteria cerebral media, la arteria cerebral posterior alrededor del mesencéfalo y las arterias cerebrales anteriores alrededor del cuerpo calloso. El EVC por vasculopatía aterosclerótica se diagnostica al encontrar enfermedad ipsilateral intracraneal o extracraneal por estudios invasivos o no invasivos que demuestran obstrucción hemodinámicamente significativa, oclusión de más del 70% de la luz del vaso, o placa con coágulo intraluminal.<sup>1</sup>

El EVC isquémico secundario a vasculopatía no aterosclerótica es aquella que se desarrolla secundaria a displasia fibromuscular, vasculitis, disección arterial o cambios post-radiación. La displasia fibromuscular es una causa rara y afecta con mayor frecuencia

a mujeres, en donde las arterias, generalmente cervicales, muestran múltiples anillos de estrechez segmentaria alternando con dilatación. Habitualmente se involucran también las arterias renales por lo que los pacientes suelen tener hipertensión. Las vasculitis que pueden llegar a causar un EVC isquémico son la arteritis de la temporal, la arteritis de Takayasu, la arteritis necrotizante, la enfermedad de Moyamoya y la vasculitis primaria del sistema nervioso central. Estos raros trastornos son diagnosticados por angiografía además del cuadro clínico sugestivo.

El EVC isquémico lacunar sucede cuando pequeñas ramas penetrantes de las arterias cerebrales se ocluyen. Descrito por primera vez por Durant-Fardel en 1843, se le llama lacunar debido a que el espacio que dejan es pequeño y asemeja una laguna de necrosis rodeada por tejido sano. Esta patología se encuentra estrechamente relacionada con la hipertensión. Se encuentran más comúnmente en el putamen, caudado, tálamo, base del puente, cápsula interna y sustancia blanca profunda. Este tipo de EVC puede no causar síntomas, pero según la localización en la que ocurran pueden distinguirse algunos síndromes lacunares: puramente sensitivo, puramente motor, disartria-mano torpe y ataxia con hemiparesia ipsilateral.<sup>8</sup>

El EVC isquémico secundario a embolismo cardíaco es responsable del 20% de los casos y es aquél que sucede secundariamente a enfermedades cardíacas en donde el material embólico se forma en la pared atrial, ventricular o en las valvas cardíacas; aunque también puede ser dado por trombos que se forman en la circulación periférica en el contexto de una comunicación interauricular y que cuando embolizan pasan a través de ésta llegando al sistema nervioso central. Las causas más frecuentes de esta etiología de EVC isquémico son fibrilación auricular, infarto agudo al miocardio, válvulas protésicas, enfermedad cardíaca reumática, endocarditis y foramen oval permeable con aneurisma septal. Se ha sugerido que el diagnóstico puede realizarse encontrando alguna de las siguientes características: fibrilación o flutter auricular, síndrome del seno enfermo, infarto al miocardio reciente (< 6 semanas antes del EVC isquémico), segmento acinético, trombo cardíaco, vegetación valvular o endocarditis documentada, válvula cardíaca protésica, cardiomiopatía dilatada o émbolos paradójicos.<sup>8</sup>



El EVC isquémico de etiología hematológica es aquél secundario a estados de hipercoagulabilidad, siendo el más representativo de éstos el síndrome antifosfolípidos. Existen otros tales como: deficiencia de proteína S, homocisteinemia, o anemia de células falciformes.<sup>8</sup>

El EVC isquémico secundario a drogas es más comúnmente asociado a anticonceptivos orales. Otros fármacos que pueden condicionar isquemia neuronal son aquéllos con efecto adrenérgico o vasoconstrictor como la pseudoefedrina, la cocaína o la heroína.<sup>8</sup>

Generalmente el EVC isquémico se presenta como un cuadro neurológico focal a excepción de los infartos hemisféricos, basilares o cerebelares con compresión de tallo cerebral. Hay varias condiciones que pueden parecerse clínicamente al EVC isquémico, tales como crisis epilépticas, estados confusionales, síncope, desórdenes tóxicos o metabólicos incluyendo la hipoglucemia, tumores cerebrales y eventos hemorrágicos

El diagnóstico diferencial más importante lo constituye el EVC hemorrágico, ya que ambos se presentan con un déficit focal de inicio súbito. Algunas características clínicas que favorecen el diagnóstico de EVC hemorrágico sobre el isquémico son: estado de coma, vómito, cefalea de intensidad severa, terapia previa con anticoagulantes, presión sistólica >220 y glucosa >170 en un paciente no diabético a su llegada al servicio de Urgencias. La ausencia de éstas disminuye en un tercio la probabilidad de que el tipo de EVC sea hemorrágico, pero aún así éstas características son insuficientes para guiar el tratamiento y es necesario siempre utilizar algún estudio de imagen cerebral para el diagnóstico. De los estudios de imagen cerebral el más utilizado debido a su disponibilidad y rapidez de realización es la tomografía computada (TC) simple de cráneo que, a pesar de no identificar la zona de infarto en las primeras horas de ocurrido y de ser un estudio inadecuado para mostrar lesiones en la fosa posterior, puede mostrar confiablemente la ausencia de EVC hemorrágico, además de que puede ayudar a discriminar causas no vasculares del déficit neurológico como tumores intracerebrales. La TC de cráneo puede identificar signos

tempranos de infarto cerebral tales como el signo de la arteria cerebral media hiperdensa, que es indicativo de un trombo o émbolo en la primera porción de dicha arteria, la pérdida de la diferenciación de sustancia gris y blanca en los márgenes de la ínsula o el núcleo lentiforme y la desaparición de los surcos. Éstos síntomas se pueden identificar en el 82% de los pacientes que sufren de isquemia en el territorio de la arteria cerebral media en las primeras 6 horas, y son además signos asociados con pobre pronóstico, ya que indican un riesgo mayor de transformación hemorrágica del infarto tras la administración de agentes trombolíticos.<sup>1</sup>

La resonancia magnética (RM) de cráneo en su secuencia de difusión, a diferencia de la TC, puede identificar las regiones de isquemia en cuestión de minutos después de haber iniciado los síntomas. Otra ventaja de la RM es la de poder visualizar lesiones en la fosa posterior que son difícilmente identificables por TC. Los volúmenes de la lesión cerebral observadas por difusión correlacionan adecuadamente con el tamaño final del EVC isquémico encontrado en el seguimiento imagenológico a largo plazo. Existen otras secuencias de la RM que pueden ayudar en el manejo del EVC isquémico, tales como la secuencia de perfusión en la cual al compararla con la secuencia de difusión bajo algunas circunstancias se pueden identificar zonas de penumbra isquémica que pueden ser recuperables con el tratamiento trombolítico. Otra secuencia de la RM que pudiera ser útil en un futuro es la espectroscopia que podría identificar el tejido muerto del tejido que pudiera ser recuperable. De esta forma, la RM podría ser útil en pacientes que estén fuera de la ventana terapéutica y que podrían aún así beneficiarse de trombolisis.<sup>1</sup>

Una limitación muy importante de la RM es la dificultad para identificar sitios de hemorragia intracraneal. Algunos reportes recientes han sugerido que la sangre puede ser identificada tempranamente por medio de la secuencia llamada eco-gradiente o eco-planar; pero aún se necesita de estudios comparativos entre éstas y la TC de cráneo. Otras limitaciones importantes de la RM de cráneo incluyen el costo, la disponibilidad limitada y las contraindicaciones como los marcapasos e implantes metálicos.<sup>1</sup>

Además de los estudios de imagen cerebral se deben realizar estudios sanguíneos que tienen como finalidad tanto ayudar a establecer un diagnóstico diferencial como descartar condiciones en las cuales pueda estar contraindicado el tratamiento. Los estudios que se deben indicar en este tipo de pacientes son la biometría hemática, pruebas de coagulación, glucosa sérica (la glucosa alta se asocia a un pronóstico neurológico poco favorable y la glucosa baja se encuentra dentro de los diagnósticos diferenciales del EVC isquémico), electrolitos séricos, y creatinina sérica.

El tratamiento trombolítico se encuentra aprobado por la FDA en pacientes que tienen menos de tres horas de duración de los síntomas tomando en cuenta como inicio el momento en que se observó al paciente por última vez con una función neurológica basal. El estudio NINDS rt-PA se realizó en 624 pacientes administrando el medicamento trombolítico antes de las tres horas de haber iniciado los síntomas de EVC isquémico. Se obtuvieron resultados favorables en el déficit neurológico, medido en mejoría de 4 o más puntos en la escala del National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), en 31% al 50% en los pacientes tratados con rt-PA comparados con 20% al 38% en el grupo al que se le dio placebo. En éste estudio, el subgrupo que mayor beneficio alcanzó a los tres meses fueron los tratados dentro de los primeros 90 minutos con un riesgo relativo de 2.11. También se detectó un aumento significativo en el número de pacientes que presentaron hemorragia cerebral sintomática de un 6.4% en los pacientes que recibieron rtPA a un 0.6% de los que recibieron placebo. A pesar de éstos resultados la mortalidad en los dos grupos fue similar a los 3 meses (17% vs 20%) y al año (24% vs 28%) con una tendencia a mejoría en los pacientes que recibieron rtPA. Se encontró mejoría en la recuperación neurológica posterior al evento, sobre todo en aquéllos que tenían un NIHSS menor a 20. La dosis del rtPA utilizada en éste tipo de pacientes es de 0.9 mg/kg con un máximo de dosis de 90 mg. El pronóstico en pacientes con EVC grande, definido como aquél que tenga una escala NIHSS mayor a 22, es malo incluso si se les administra rtPA a tiempo, por lo que muchos expertos no recomiendan el uso de trombolíticos en el tratamiento de éste tipo de pacientes.<sup>1</sup>

Se han realizado otros tres estudios grandes sobre el efecto del rt-PA en el EVC isquémico: ECASS I, ECASS II y el Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional

Therapy in Ischemic Stroke (ATLANTIS). En el primero se usaron dosis más altas que en el estudio NINDS de rt-PA y se encontró que éste medicamento no era mas efectivo que el placebo para el tratamiento del EVC isquémico, además de obtener una tasa significativamente más alta de hemorragias intracranealas. A pesar de no encontrar una diferencia significativa por el bajo número de pacientes, se encontró una tendencia hacia un peor pronóstico en los pacientes con EVC isquémico trombolizados a quienes se les encontró en la tomografía de cráneo una hipodensidad de más de un tercio del territorio de la arteria cerebral media comparado con el placebo. En el estudio ECASS II se encontró en un análisis posterior una mortalidad menor y tasas de dependencia menor en los pacientes tratados con rt-PA comparado con placebo.<sup>9</sup>

Se han hecho algunos estudios para observar el efecto de estreptoquinasa en pacientes con EVC isquémico y todos ellos han sido detenidos antes del fin del estudio debido a una mortalidad más alta o resultados pobres en los grupos tratados con estreptoquinasa. Hasta el momento no se ha aprobado ningún otro fibrinolítico para el tratamiento del EVC isquémico.<sup>1</sup>

Antes de iniciar el tratamiento trombolítico se deben cuidar otras variables como la presión arterial.

Tabla 1. Manejo de la presión arterial en pacientes con EVC isquémico no candidatos a terapia trombolítica

<b>Presión arterial en mmHg</b>	<b>Tratamiento</b>
Sistólica <220 ó Diastólica <120	Observar a menos que haya involucro de órganos blanco como infarto al miocardio, etc.
Sistólica >220 ó Diastólica 121-140	Labetalol 10-20 mg IV en 1 a 2 min Se puede repetir o doblar la dosis cada 10 min hasta un máximo de 300 mg de dosis o Nicardipina 5 mg/hr en infusión IV como dosis inicial titulando cada 5 min incrementando 2.5 mg/hr para un máximo de 15 mg/hr Tratar de llevar a una reducción del 10% al 15% de la

	presión arterial
Diastólica >140	Nitroprusiato 0.5 µg/kg/min IV como dosis inicial con monitoreo continuo de la presión arterial, llevando a una reducción del 10% al 15% de la presión arterial.

Tabla 2. Manejo de la presión arterial en pacientes elegibles para tratamiento trombolítico.

<b>Presión arterial en mmHg</b>	<b>Tratamiento</b>
<u>A. Pretrombolíticos</u>	
Sistólica >185 ó Diastólica >110	Labetalol 10-20 mg IB en uno a dos minutos y se puede repetir en una ocasión o dar nitropasta 1 a 2 pulgadas.  Si la presión no es reducida y mantenida debajo de 185 para la presión sistólica o 110 para la presión diastólica no se debe administrar rtPA
<u>B. Durante y después de la terapia trombolítica</u>	
Monitorizar TA	Checar presión arterial cada 15 min por 2 horas, después cada 30 min por 6 horas y posteriormente cda hora por 16 horas
Diastólica >140	Nitroprusiato 0.5 µg/kg/min IV como dosis inicial con monitoreo continuo de la presión arterial, llevando a la presión arterial deseada
Sistólica >230 ó Diastólica 121-140	Labetalol 10 mg IV en 1 a 2 min repitiendo o doblando la dosis cada 10 min hasta un máximo de dosis de 300 mg o dar el bolo inicial de labetalol y posteriormente iniciar infusión de 2 a 8 mg/min  Nicardipina 5 mg/hr IV como dosis inicial y titular hasta el efecto deseado aumentando la dosis 2.5 mg/hr cada 5 min hasta una dosis máxima de 15 mg/hr.  Si la presión arterial no es controlada considerar inicio de nitroprusiato
Sistólica 180-230 ó	Labetalol 10 mg IV en 1 a 2 min, repetir o doblar la dosis

Diastólica 105-120	cada 10 a 20 min hasta llevar a una dosis máxima de 300 mg o dar el bolo inicial de labetalol y posteriormente iniciar una infusión de labetalol de 2 a 8 mg/min.
--------------------	---

Existen contraindicaciones específicas para el tratamiento trombolítico que en su mayoría intentan prevenir el sangrado intracraneal que es la complicación mas frecuente y es potencialmente mortal.

Tabla 3. Contraindicaciones para el tratamiento trombolítico

Traumatismo cráneo encefálico o EVC isquémico previo en los últimos 3 meses
Infarto al miocardio en los 3 meses previos
Hemorragia gastrointestinal o de vía urinaria en los 21 días previos
Cirugía mayor en los últimos 14 días
Punción arterial en un sitio no comprimible en los últimos 7 días
Historia de hemorragia intracraneana previa
Presión arterial sistólica >185mmHg y diastólica >110mmHg.
Evidencia de sangrado activo o trauma agudo al examen físico (fractura)
Consumo de anticoagulantes orales con INR>1.5
Uso de heparina en las últimas 48 horas.
Conteo plaquetario <100,000
Tomografía de cráneo que muestre infarto multilobar (hipodensidad en >1/3 del hemisferio cerebral)

Debido al tiempo de ventana corto y las múltiples contraindicaciones que se tiene para el tratamiento trombolítico se han investigado otras modalidades de trombolisis que hasta el momento permanecen como experimentales, tales como la trombolisis intraarterial, que a pesar de parecer tener una mejor tasa de recanalización en el EVC de arteria cerebral media, no se han realizado estudios en los que se compare directamente trombolisis intraarterial contra trombolisis intravenosa para EVC isquémico.<sup>1</sup>

Además del tratamiento trombolítico existen otras terapias que ayudan en el tratamiento. Tal es el caso del oxígeno suplementario que está recomendado para pacientes que tienen EVC isquémico y evidencia de hipoxia por desaturación en la gasometría arterial u oximetría de pulso. La fiebre debe de ser tratada e investigada ya que se asocia a un pobre pronóstico neurológico debido a un incremento en las demandas metabólicas, aumento en la liberación de neurotransmisores y producción de radicales libres. La hipotensión a pesar de ser rara en pacientes con EVC isquémico puede deberse tanto a depleción de volumen como a disminución del gasto cardíaco, y debe ser combatida agresivamente; incluso se han investigado los efectos de la hipertensión arterial inducida por drogas y la expansión de volumen en el tratamiento del EVC isquémico. Existe consenso en mantener la glucosa por debajo de 300mg/dl, además de evitar las soluciones intravenosas que contienen glucosa.<sup>1</sup>

El papel que juegan los anticoagulantes es incierto en el manejo agudo del EVC isquémico, si bien es cierto que basados en los estudios del NINDS los anticoagulantes y antiplaquetarios están contraindicados en las primeras 24 horas posterior a la administración de agentes fibrinolíticos, algunos estudios pequeños han mostrado que la heparina inmediatamente después al tratamiento con rtPA obtiene mejores tasas de resultados favorables sin aumento significativo en la tasa de sangrado. En el paciente en quien no se utilizaron fibrinolíticos, la utilidad de la anticoagulación es aún mas controvertida ya que los estudios han utilizado diferentes agentes, dosis, niveles de anticoagulación, rutas de administración, duración del tratamiento y el uso de bolo al inicio del tratamiento.

La utilización de heparina tiene frecuentemente como objetivo el prevenir el EVC isquémico recurrente que se ha estimado desde un 12% hasta 0.3% al 0.5% por día. La gran mayoría de los estudios que han estudiado el uso de la heparina de bajo peso molecular así como la heparina no fraccionada, no solamente han fallado en mejorar el pronóstico de los pacientes a corto, mediano y largo plazo, sino que suelen tener tasas más altas de hemorragia intracerebral.

El ácido acetilsalicílico tiene un papel más definido en el tratamiento del EVC isquémico. En el estudio International Stroke Trial se probó aspirina sola (300 mg/d) o en combinación con dos dosis distintas de heparina subcutánea así como con heparina sola y grupo control, observándose una reducción significativa en eventos recurrentes de EVC isquémico en el grupo asignado a aspirina durante las primeras dos semanas, aunque la tasa de mortalidad aguda no se modificó. A los 6 meses los pacientes asignados al grupo tratado con aspirina tuvieron una incidencia significativamente menor de muerte y dependencia, aunque también hubo un incremento en las tasas de hemorragia intracraneal. Otro estudio que ha demostrado el beneficio de la aspirina en este tipo de pacientes es el Chinese Acute Stroke Trial en el que se utilizó aspirina a una dosis de 160 mg/día y en el cual hubo una reducción significativa en la mortalidad y la recurrencia de EVC isquémico durante los 28 días de tratamiento. Nuevamente hubo también un incremento significativo en la tasa de hemorragia sistémica. En este estudio también se encontró disminución en la tasa de mortalidad al alta hospitalaria, sin embargo, no hubo reducción en la muerte, discapacidad o recuperación a largo plazo. De ésta manera, actualmente se recomienda el uso de aspirina en las primeras 24 o 48 horas en los pacientes con EVC isquémico que no recibieron agentes trombolíticos.

Se han estudiado también agentes neuroprotectores que generalmente tienen no solo resultados decepcionantes sino contraproducentes. Debido al buen resultado que se ha obtenido con el nimodipino en pacientes con hemorragia subaracnoidea se han realizado varios estudios acerca de la utilidad de dicho fármaco en el EVC isquémico y los resultados no solamente han sido no favorables sino que en varios de estos estudios el resultado ha sido adverso para los pacientes tratados con nimodipino. También han sido utilizados los siguientes fármacos con resultados negativos: flunarizina, aptiganel, YM-90K, lubeluzol, selfotel, clometiazol, y gvestinel. La citicolina mostró en un estudio un probable beneficio, sin embargo en un estudio subsecuente se obtuvieron resultados negativos. Se han realizado también estudios en donde el magnesio además de ser aparentemente seguro para su administración puede llegar a mejorar marginalmente el pronóstico de los pacientes con EVC isquémico. La hipotermia es otro método de neuroprotección que se encuentra bajo investigación actualmente.



El paciente debe ser admitido a hospitalización debido a que una cuarta parte de los pacientes puede empeorar en las primeras 24 a 72 horas posteriores al EVC isquémico. Además del tratamiento farmacológico se debe dar tratamiento médico de soporte como el inicio en la movilización del paciente cuanto antes posible, nutrición adecuada, tratamiento y prevención de infecciones y prevención del tromboembolismo pulmonar con movilización temprana y medidas físicas.

Las complicaciones neurológicas que se pueden suscitar más comúnmente en estos pacientes son tres principalmente: edema cerebral y elevación de la presión intracraneana, crisis epilépticas y transformación hemorrágica del infarto.

El edema cerebral y elevación de la presión intracraneana ocurre generalmente con oclusiones de arterias grandes que llevan a infartos multilobares. El edema cerebral tiene su pico entre los 3 y los 5 días después del EVC isquémico y en menos del 10 al 20% de los pacientes genera problemas que obligan a tratamiento médico agresivo. El tratamiento inicial del edema cerebral debe realizarse con fluidos intravenosos que no sean hipoosmolares ya que pueden empeorar el edema cerebral. También se debe de tratar la hipoxia, hipercarbia e hipertermia, ya que pueden aumentar la presión intracraneana. La elevación de la cabecera de la cama a 20 ó 30 grados puede ayudar ya que aumenta el drenaje venoso. El aumento de la presión arterial es compensatoria en este tipo de pacientes para mantener la presión de perfusión cerebral por lo que no es recomendado su tratamiento con antihipertensivos hasta cierto límite. En pacientes cuya condición neurológica se esté deteriorando se puede realizar un manejo más agresivo del aumento de la presión intracraneana con hiperventilación, diuréticos osmóticos, drenaje del líquido cefalorraquídeo o cirugía.

La hiperventilación disminuye la presión intracraneana causando vasoconstricción, lo que también puede llegar a empeorar la isquemia, por lo que solo se recomienda como una medida temporal mientras se inician otras maniobras para el control del edema cerebral. Con la hiperventilación se debe de intentar disminuir la presión parcial de CO<sub>2</sub> de

5 a 10 mmHg por debajo del nivel normal, lo que logra una disminución de aproximadamente 25 al 30% de la presión intracraneana.

Los esteroides no han mostrado eficacia en estudios clínicos, además de predisponer al paciente en cuestión a hiperglucemia e infecciones que son importante causa de mortalidad en pacientes con EVC isquémico, por lo que su uso no está recomendado actualmente. También se han utilizado diuréticos osmóticos como el manitol que disminuye la presión intracraneana a una dosis de 0.5 mg/kg cada 6 horas. El glicerol ha mostrado beneficio como diurético osmótico, e incluso puede llegar a disminuir la mortalidad en pacientes con EVC de gran tamaño; sin embargo, su administración intravenosa puede desencadenar hemólisis. Otros agentes que pueden ayudar a disminuir la presión intracraneana son los barbitúricos, sin embargo, el beneficio en términos de morbi-mortalidad no ha sido demostrado hasta el momento.

Las crisis convulsivas se pueden presentar en un 4% de los pacientes que tienen EVC isquémico y aparecen generalmente en las primeras horas posteriores al evento. El tipo de crisis que comúnmente se presentan son las parciales con o sin generalización secundaria. La aparición de convulsiones no altera el pronóstico, a menos que se trate de estado epiléptico. El tratamiento de las crisis convulsivas en pacientes con EVC isquémico debe de seguir los principios de pacientes con epilepsia. No está recomendado el uso de anticomiciales profilácticos en pacientes que han tenido EVC isquémico pero no han tenido crisis convulsivas.

De los pacientes que sobreviven a un EVC isquémico, del 50% al 66% recuperan la independencia y hasta un 80% recuperan la capacidad para caminar. Se ha revisado y encontrado en varios estudios que la rehabilitación mejora ostensiblemente el pronóstico neurológico y que mientras antes se inicie la rehabilitación neurológica el pronóstico es aún mejor.

## Dímero D

El dímero D es un antígeno que sirve como marcador de la degradación de la fibrina cuya formación consta de tres pasos. En el primero de éstos el rompimiento de la trombina rompe el fibrinógeno en fibrina promoviendo la unión de otro fibrinógeno o una molécula monomérica de fibrina haciendo que los monómeros de fibrina se unan hasta formar protofibrillas. Mientras que la fibrina se continúa polimerizando, se activa el factor XIII y es el complejo entre fibrina, trombina y factor XIII el que promueve la formación de factor XIII activado (XIIIa). En el segundo paso, el factor XIIIa se entrecruza con los monómeros de fibrina mediante uniones que se forman entre la lisina y la glutamina. El dímero D se vuelve detectable en suero cuando se libera de la fibrina entrecruzada por la acción de la plasmina. Los productos de degradación de la fibrina son producidos en varios pesos moleculares, incluyendo los productos de la degradación terminal del entrecruzamiento de fibrina que contiene Dímero D y complejo del fragmento E que tienen un bajo peso molecular. Es poco común detectar en plasma humano los productos terminales de la degradación de la fibrina (Dímero D-complejo E), sin embargo, los fragmentos de alto peso molecular que contienen el antígeno dímero D están presentes en pacientes con coagulación intravascular diseminada y desórdenes trombóticos. De ésta manera existen tres enzimas críticas en la formación del dímero D: trombina, factor XIIIa y plasmina.<sup>16,17</sup>

Existen varios métodos de medición del dímero D que difieren tanto en su sensibilidad como en su especificidad y se deben a que el antígeno dímero D está presente en diferentes tamaños. Es por esto que se debe de usar un tipo de estudio de dímero D que sea previamente validado. Los ensayos para la detección de antígeno dímero D de primera generación usaron látex recubiertos con el anticuerpo DD-3B6. Estos ensayos confían en la presencia de suficiente dímero D bivalente para iniciar la aglutinación, además de requerir personal de laboratorio para leer visualmente y reportar la magnitud de la respuesta de aglutinación. Después se realizaron estudios de aglutinación en látex automatizados, sin embargo, diferían mucho en las sensibilidades ya que reaccionaban diferente con productos de degradación de la fibrina de alto y bajo peso molecular. Los estudios de ELISA se utilizaron inicialmente sólo como métodos de investigación y confían en la captura del

antígeno dímero D en el anticuerpo. Son extremadamente sensibles, sin embargo necesitan mucho tiempo para realizarse y no son fácilmente automatizables. Los ensayos que utilizan fluorescencia (ELFA) y métodos de detección puntual tienen sensibilidades y especificidades equivalentes al ELISA con la ventaja ser más rápidos. Otros estudios con buena sensibilidad y especificidad son los estudios de inmunofiltración y los turbidimétricos con látex.<sup>16</sup>

Tabla 4. Comparación entre los ensayos de dímero D comercialmente disponibles

<b>Técnica</b>	<b>Tipo de muestra</b>	<b>Sensibilidad</b>	<b>Especificidad</b>	<b>Automatización</b>
ELISA de microplato	Plasma	Alta	Baja	Manual
ELISA y ELFA	Plasma	Alta	Baja	Automatizada
ELISA y quimioluminiscencia	Plasma	Alta	Baja	Automatizada
Inmunofiltración y tipo sándwich	Plasma	Alta	Intermedia-baja	Automatizada
Aglutinación por látex semicuantitativo	Plasma	Intermedia	Intermedia	Manual
Aglutinación manual en sangre total	Sangre total	Intermedia-alta	Intermedia	Manual
Aglutinación por látex de segunda generación (inmunoturbidimétrico)	Plasma	Alta	Intermedia	Automatizada

El estudio del dímero D se utiliza para determinar la extensión de formación de fibrina o para observar si hay algún cambio en el proceso durante el curso del tratamiento. Por esta razón el dímero D se ha utilizado en el algoritmo diagnóstico de la trombosis venosa profunda/tromboembolia pulmonar (TVP/TEP) y también para el diagnóstico y monitoreo de la coagulación intravascular diseminada, debido a que es un marcador de fibrinólisis endógena. Por ésta razón teóricamente en los pacientes que tienen enfermedad cerebrovascular isquémica que comúnmente es secundaria a trombosis o embolia la detección de éste biomarcador podría ayudar a realizar el diagnóstico de ésta entidad.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El algoritmo actual de diagnóstico y tratamiento actual de la enfermedad cerebrovascular isquémica involucra la realización de una tomografía craneal computada para descartar hemorragia cerebral y en caso de que el paciente se encuentre en un periodo menor a tres horas del inicio de los síntomas la realización de trombólisis como se ha descrito previamente. Desgraciadamente la disponibilidad en el México actual de la tomografía es baja e incluso en hospitales de segundo nivel no se dispone de éste medio, por si fuera poco, en los centros en los que si se cuenta con tomografía computada, éste medio se encuentra saturado y algunas veces los tiempos de espera para la realización de éste tipo de estudio superan la ventana terapéutica. Es por esto que se ha buscado desde hace ya varios años biomarcadores séricos que ayuden con el diagnóstico temprano de la enfermedad cerebrovascular isquémica, dentro de ellos se encuentra la proteína S100, el factor de von Willebrand, las metaloproteinasas por mencionar algunos. Éstos biomarcadores otorgarían varias ventajas, como una mayor disponibilidad al ser un estudio sérico de fácil interpretación, también ofrece la ventaja de ser de rápida obtención, ya que con los nuevos equipos el resultado se puede obtener hasta en minutos. <sup>11,12,13,14,15.</sup>

## JUSTIFICACION

Dentro de los biomarcadores que se han estudiado para el diagnóstico sérico de EVC isquémico se encuentra el dímero D, si bien no ha sido ampliamente estudiado en un estudio realizado en 1991 en la revista Stroke se encontró una elevación significativa del dímero D en pacientes con EVC isquémico del tipo cardioembólico. En este estudio se buscará la efectividad del dímero D como biomarcador diagnóstico de EVC isquémico.<sup>11</sup>

## OBJETIVO PRIMARIO

Conocer si el dímero D puede servir como un biomarcador serico para el diagnóstico del EVC isquémico agudo

## OBJETIVO SECUNDARIO

Observar si la determinación sérica de dímero D le permitiría al clinico en urgencias tomar diferentes decisiones en cuanto al manejo temprano del paciente con EVC isquémico agudo

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo a realizarse en el centro médico ABC, mediante la revisión de expedientes de pacientes con el diagnóstico de EVC isquémico agudo de cualquier etiología con diagnóstico confirmado por estudio de imagen desde el primero de enero del 2005 hasta el 31 de diciembre del 2008.

## CRITERIOS

### **Criterios de inclusión**

Edad mayor a 18 años

Genero indistinto

Con diagnóstico confirmado de EVC isquémico agudo

Que hayan tenido determinación sérica de DD durante su estancia hospitalaria dentro de los primeros 8 días después de la sintomatología de EVC isquémica

Cuyo expediente clínico se encuentre completo

Cuyo expediente de imágenes se encuentre disponible en el sistema de imagenología

Que los comités de ética e investigación institucionales hayan autorizado la revisión de expedientes

### **Criterios de exclusión**

Pacientes con insuficiencia renal DOQI mayor o igual a 3.

Pacientes con traumatismo en las últimas tres semanas.

Pacientes con enfermedad sistémica grave, tales como cáncer de cualquier tipo, infección que condicione reacciones sistémicas (fiebre, hipotensión).

Pacientes que hayan sido sometidos a intervención quirúrgica en las últimas dos semanas previas al ingreso.

Pacientes que hayan sufrido EVC isquémico con transformación hemorrágica antes de la toma del Dímero D

Pacientes que hayan tenido sangrado de tubo digestivo en las últimas dos semanas.

## VARIABLES

Edad.- en años

Genero.- masculino o femenino

Cuadro clinico

- Hora de inicio de síntomas (tomada como la última hora a la que el paciente fue visto con un estado neurológico basal)
- Hora de toma de dímero D sérico
- Territorio vascular afectado (frontal, temporal, parietal, occipital, núcleos de la base y tallo cerebral)

## LABORATORIO

Se analizará el dímero D utilizando como valor de corte 500 y se analizará el tiempo después de inicio de los síntomas que se tomó el dímero D.

En el Centro Médico ABC la metodología utilizada para la toma del dímero D es el VIDAS ELFA con estándares internacionales que tiene una buena sensibilidad y especificidad par eventos trombóticos como reportado en la literatura internacional y mencionado en el marco teórico.

## GABINETE

Tomografía computada de cráneo en los cuáles se observará tamaño de la lesión, lugar de la lesión y correspondencia con el territorio vascular afectado. Los tomógrafos del Centro Médico ABC Observatorio son 2 tomógrafos HiSpeed marca General Electric de uno y 16 cortes respectivamente. El tomógrafo del Centro Médico ABC Santa Fe es un tomógrafo de 16 cortes marca Phillips

IRM en los cuáles se observará tamaño de la lesión, lugar de la lesión y correspondencia con el territorio vascular afectado. El resonador que se encuentra en el centro Médico ABC Observatorio es de 1.5 Tesla marca Philips, en el centro médico ABC de Santa Fé se cuenta con un resonador de 3 Tesla marca General Electric.

En el caso de estos estudios, se realizara una nueva revision por el investigador y un medico experto para poder caracterizar las características de la lesión antes descritas.



## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La captura de datos sera realizada por el propio investigador y concentrada en una hoja de excel (versión) para PC

Se realizara un analisis descriptivo reportando medias, proporciones y porcentajes

Para el DD se realizara un análisis con P de Pearson para variables cuantitativas considerando una  $p < 0.05$  como significativo

## RESULTADOS

La base de datos original solicitada se obtuvieron 639 pacientes que ingresaron al Centro Médico ABC en cualquiera de los dos campi desde enero del 2005 hasta diciembre del 2008 con diagnóstico de EVC, de éstos se eliminaron 205 pacientes porque el tipo de EVC era hemorrágico, de los 434 pacientes con EVC isquémico se eliminaron 386 por no tener dímero D dentro de los primeros 8 días de estancia hospitalaria, De los 253 pacientes restantes se eliminaron 134 pacientes porque no tenían método de imagen que comprobara EVC isquémico o el diagnóstico estaba en duda. En éste momento permanecieron 119 pacientes en el estudio pero se eliminaron 23 de éstos por tener enfermedad sistémica grave (infección grave o cáncer) con lo que restaron 96 pacientes, de éstos se sacaron 12 pacientes por tener cirugía recientes, con lo cual quedaron 84 pacientes, se eliminaron 16 pacientes debido a que elr EVC tuvo transformación hemorrágica previa a toma de dímero D, por lo que quedaron 68 pacientes, se eliminaron 5 por tener datos compatible con trombosis venosa profunda, restaron 63 pacientes, finalmente se eliminaron 34 pacientes por estar usando anticoagulantes orales por, quedaron 29 pacientes que fueron los incluidos en el estudio.

De éstos 11 eran mujeres correspondiendo al 38% y 18 eran hombres correspondiendo al 62%. La edad mínima de un paciente fue de 28 y la máxima de 87 con un promedio de 60.2 años.

Con respecto a la etiología de la enfermedad cerebrovascular isquémica, se encontró que en 7 pacientes era debido a vasculopatía aterosclerótica correspondiendo al 24.1%, hubieron 11 casos debidos a vasculopatía no aterosclerótica correspondiendo al 37.9%, por embolismo cardíaco se tuvieron 8 pacientes correspondiendo a un 27.5%, de etiología hematológica fueron 3 pacientes que corresponde a un 10.3%, de etiología idiopática hubieron 9 pacientes con un porcentaje de 31% y relacionado a fármacos fue 1 paciente correspondiendo a un 3.4%.

En cuanto al territorio del EVC isquémico se encontró que el más común fue el parietal en 9 pacientes (31%), en segundo lugar se encontró que el territorio de tallo cerebral sucedió en 8 pacientes (28%), posteriormente el frontal se presentó en 7 pacientes (24.1%), a éstos los siguieron el territorio temporal con 6 pacientes (20.6%), los núcleos de la base con 4 pacientes (13.7%) y el occipital con 2 pacientes (6.8%). , ,

Se encontró en 13 pacientes (44.8%) el Dímero D menor a 500. En 10 pacientes (34.4%) se encontró el Dímero D de 500 a 1000 y en solo 6 pacientes (20.6%) se encontró el dímero D mayor a 1000

Dentro de la población que se encontró el Dímero D menor a 500 el tiempo mínimo de toma fue de 3 horas, el máximo de 8 días y el promedio: 2 días 10 horas 50.7 minutos. Para los que tuvieron el Dímero D entre 500 y 1000 el mínimo tiempo de toma de muestra fue de 1 hora con 15 minutos, el máximo tiempo de 6 días y el promedio de 1 día 13 horas 18 minutos. Para los pacientes que tuvieron el Dímero D mayor a 1000 se encontró un mínimo tiempo de toma de muestra de 2 horas, el máximo fue de 8 días y el promedio de 1 día 16 horas 10 minutos.

Dentro del subgrupo de pacientes que obtuvieron valores de dímero D menor a 500 la localización mas frecuente del EVC isquémico fue en tallo cerebral con 5 pacientes (38.4%), seguida de la localización frontal y parietal con 3 pacientes (23.1%), también se encontraron localizaciones temporales en 1 paciente (7.6%) y de núcleos de la base en 2 pacientes (15.3%), mientras que no se encontró ningún EVC de localización occipital.

Dentro del subgrupo de pacientes con valores de Dímero D entre 500 y 1000 la localización mas frecuente fue la parietal con 5 pacientes (50%), seguido de la localización temporal con 4 pacientes (40%), otras localizaciones fueron la frontal con 2 pacientes (20%), la occipital con 1 paciente (10%), tallo cerebral con 1 paciente (10%), núcleos de la base con 1 paciente (10%).

De los pacientes que tuvieron valores de Dímero D mayor a 1000 la localización mas común fue la de tallo cerebral y frontal con 2 pacientes (33.3%), seguida de las localizaciones parietal, temporal, núcleos de la base y occipital con 1 paciente (16.6%).

Se subdividió el grupo de estudio según el tiempo de toma de dímero D después del inicio de síntomas encontrándose en el de menos de 3 horas un valor mínimo de dímero D de 230, un máximo de 1258 con un promedio de 753.5. Para el subgrupo de pacientes con tiempo de toma de muestra entre 3 y 24 horas el valor mínimo de dímero D se encontró en 252, el máximo en 2308 y el promedio en 1100.66. En el subgrupo de pacientes en los cuales la toma de muestra fue mayor a 24 horas el valor mínimo de dímero D fue de 105, el máximo de 2314 y el promedio de 544.375

Se realizó un análisis de Pearson para variables cuantitativas encontrándose una correlación de -0.03 con un valor de p de 0.42 para el tiempo de inicio de síntomas de EVC isquémico correlacionado con el valor de dímero D (tabla 1)

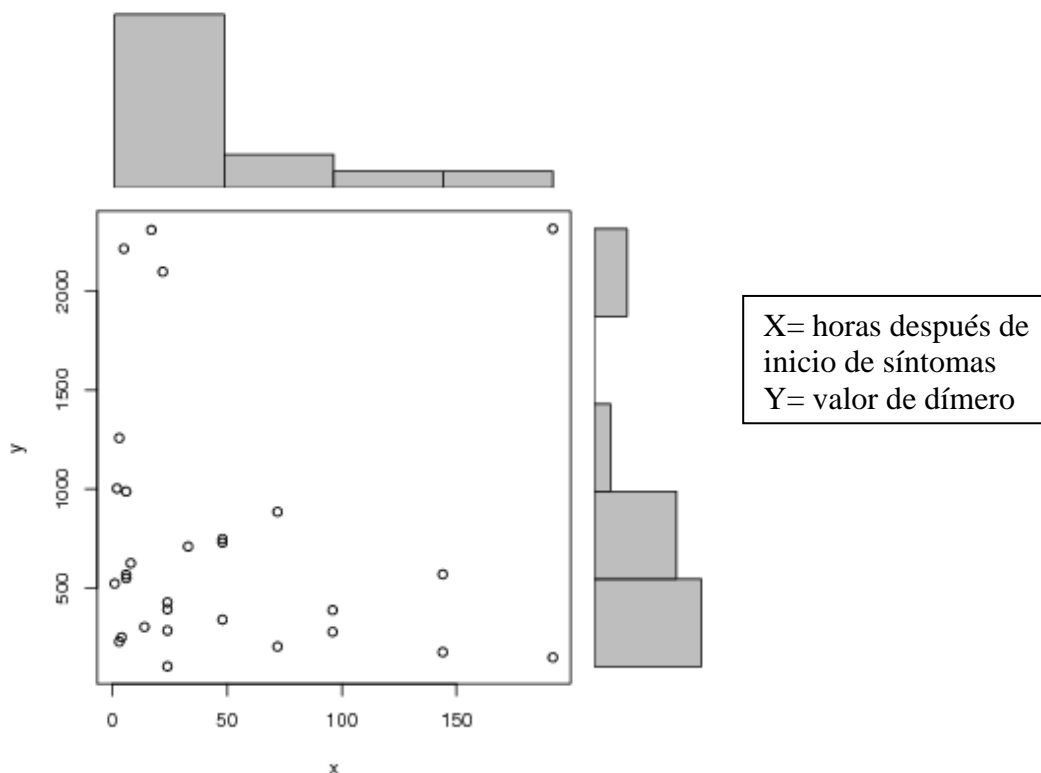


Tabla 1. Análisis de Pearson encontrando correlación de -0.03

## ANÁLISIS DE RESULTADOS

Se encontró en el análisis de Pearson que existe una elevación del dímero D en las primeras 48 horas post-infarto que posteriormente comienza a descender, desgraciadamente debido a la escasa cantidad de pacientes no se pudo realizar un análisis más extenso en donde se pudiera observar el momento en el cual pudiéramos definir de una manera mas precisa el momento de elevación del dímero D ya que el número de pacientes en los que se tomó dímero D dentro de las primeras 3 horas de iniciado la sintomatología neurológica fue de 4. No se pudo realizar correlación para valor de dímero D y tamaño del infarto, ya que en los estudios de imagen tomados no se midió el volumen del infarto. En el análisis de Pearson para territorio afectado por el EVC isquémico no se encontró correlación alguna.

## DISCUSIÓN

Según el análisis estadístico realizado y a pesar del bajo número de pacientes que se pudieron reclutar en el presente estudio se encontró que en las primeras 48 horas de presentación del EVC isquémico existe una elevación del dímero D, esto debiera impulsar la realización de estudios prospectivos con un mayor número de pacientes que definan adecuadamente tanto la cantidad de elevación, así como el momento preciso de la elevación, ya que, si éste llegara a elevarse dentro de las primeras 3 horas de inicio de los síntomas, sería un arma que, con una mayor disponibilidad a los estudios de imagen actualmente utilizados para el diagnóstico del EVC isquémico, podría ayudar a la toma de decisiones en los pacientes con EVC isquémico agudo.

## IMPLICACIONES ÉTICAS

El presente estudio cumple los lineamientos mencionados en :

- La Declaración de Helsinki
- La Ley General de Salud
- El Reglamento de la ley general en materia de investigación en salud donde considera este tipo de estudios como:
  - Investigación sin riesgo.
  - No requiere de consentimiento informado por parte del paciente
  - Requiere de consentimiento por parte del Comité de Investigación y el Comité de Etica Institucionales para la revision de expedientes

## CONCLUSIONES

Según el análisis estadístico realizado y a pesar del bajo número de pacientes que se pudieron reclutar en el presente estudio se encontró que en las primeras 48 horas de presentación del EVC isquémico existe una elevación del dímero D, esto debiera impulsar la realización de estudios prospectivos con un mayor número de pacientes que definan adecuadamente tanto la cantidad de elevación, así como el momento preciso de la elevación, ya que, si éste llegara a elevarse dentro de las primeras 3 horas de inicio de los síntomas, sería un arma que, con una mayor disponibilidad a los estudios de imagen actualmente utilizados para el diagnóstico del EVC isquémico, podría ayudar a la toma de decisiones en los pacientes con EVC isquémico agudo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Adams HP, Adams RJ, Brott T, et al: Guidelines for the Early Management of Patients with Ischemic Stroke: A Scientific Statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke* 34:1056-1083, 2003.
2. Lo EH, Dalkara T, Moskowitz MA: Mechanisms, challenges, and opportunities in stroke. *Nat Rev Neurosci* 4:399, 2003.
3. Olsen TS, Larsen B, Herning M, et al: Blood flow and vascular reactivity in collaterally perfused brain tissue. *Stroke* 14:332, 1983.
4. Heiss WD: Flow thresholds of functional and morphological damage of brain tissue. *Stroke* 14:329, 1983.
5. Siesjo BK: Historical overview: Calcium, ischemia, and death of brain cells. *Ann NY Acad Sci* 522:638, 1988.
7. Brott T, Bogousslavsky J. Treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 343:710-722, 2000.
8. Johnson CJ, Kitner SJ, McCarter RJ, et al. Interrater Reliability of an Etiologic Classification of Ischemic Stroke. *Clinical Chemistry* 49:1733-1739, 2003
9. Adams HP, Jr, Brott TG, Furlan AJ, et al. Guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke: a supplement to guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 27:1711-1718, 1996.
10. Feinberg WM, Bruck DC, Ring ME: Hemostatic markers in acute stroke. *Stroke* 20:592-597, 1989
11. Takano K, Yamaguchi T, Uchida K. Markers of a hypercoagulable state following acute ischemic stroke. *Stroke* 23: 194-198, 1992
12. Lynch JR, Blessing R, White W. Novel Diagnostic Test for Acute Stroke. *Stroke* 35:57-63, 2004.
13. Whiteley W, Tseng M-C, Sandercock PS. Blood Biomarkers in the Diagnosis of Ischemic Stroke: A systematic review. *Stroke* 39:2902-2909, 2008.
14. Dambinova SA, Khounteev GA, Skoromets AA. Multiple Panel of Biomarkers for TIA/Stroke Evaluation. *Stroke* 39:1181-1182, 2008.
15. Castellanos M, Serena J. Applicability of Biomarkers in Ischemic Stroke: *Cerebrovasc Dis* 24(suppl 1):7-15, 2007
16. Blomback B, Hessel B, Hogg D, et al: A two-step fibrinogen-fibrin transition in blood coagulation. *Nature* 275:501-505, 1978
17. Adam SS, Key NS, Greenberg CS: D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood* 113:2878-2887, 2009