

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA DE MEDICINA HUMANA**



**PREDICTORES DE DETERIORO NEUROLOGICO PRECOZ EN
PACIENTES CON ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL
ISQUEMICA**

TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE MEDICO CIRUJANO

AUTORA: KAREN ARACELY TORRES VILELA

ASESOR: DR. MANUEL HIDALGO YEN

**Trujillo –Perú
2016**

DEDICATORIA

Dedico esta tesis a seres que me ayudaron a mi formación profesional, moral y personal; a Dios por haberme dado la vida, y guiarme constantemente hacia un buen camino, además de darme fuerzas cada vez que enfrentaba momentos difíciles, ayudándome a salir de ellos.

Dedico esta tesis también a mi madre, porque ella constituye mi ejemplo como madre, hija y mujer; su carácter, convicción, perseverancia son inigualables, a ella además agradezco sobre todo su gran amor que nunca desfallece. Esta hermosa mujer sabe darme las palabras precisas en el momento preciso, y conoce de mí, más que yo misma.

A mi padre, por su calidad humana, su gran responsabilidad y sentido de honradez, siempre tuvo palabras dulces en momentos difíciles y palabras cariñosas constantemente. Es además mi ejemplo de querer seguir adelante y mejorarme cada día, a nivel profesional y personal.

Ambos seres son mi adoración no solo porque tuve la dicha que me dieron la vida, sino además por su constante cariño, respaldo y motivación incondicional durante todo este tiempo, pese a errores que tuve durante la realización de mi carrera.

Dedico esta tesis a ellos por compartir conmigo este gozo de terminar esta etapa, y pido a Dios que continúen a mi lado para poder seguir dándoles satisfacciones y recompensarlos por todos los sacrificios que han hecho por mí.

A mis hermanos Ángel y Manuel, con quienes he compartido mi infancia, quizás confundiéndome como un niño más por ellos, pero finalmente feliz de tenerlos como hermanos; pese a estar relativamente alejados por estudiar en ciudades distintas, sé que

cuento con su amor y su apoyo constante. Actualmente ambos son hombres ejemplares con un gran corazón, pues brindan ayuda voluntaria a los demás, además de ser buenos profesionales, dedicados a sus trabajos y familias completamente.

A Juan Carlos, por convertirse en mi soporte constante, darme su cariño, guiarme para no cometer errores en esta carrera y sobretodo ser mi compañero en momentos felices y no tan felices durante estos años.

A la familia Bazan Barrera y Sevilla LLorca, porque me dieron su amistad, cariño y apoyo durante todos estos años.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por la dicha de darme motivación y fortaleza en todo momento, escucharme en mis momentos de angustia y darme tranquilidad en ellos.

A mis padres porque supieron inculcarme valores y buen juicio para perseverar en mis metas. Además de ser condescendientes así como estrictos en los momentos indicados.

A mi asesor Dr. Manuel Hidalgo Yen, por su dedicación, apoyo y motivación en la elaboración de esta tesis.

Son muchas las personas que han formado parte de mi vida profesional, a quienes agradezco porque sin ellos no podría haber llegado a esta meta, gracias por ayudarme a convertirme hoy en quien soy.

KAREN ARACELY TORRES VILELA

INDICE GENERAL

	<i>Pág.</i>
RESUMEN.....	3
ABSTRACT.....	4
INTRODUCCIÓN.....	6
MATERIAL Y METODOS.....	12
RESULTADOS.....	19
DISCUSIÓN.....	24
CONCLUSIONES.....	33
RECOMENDACIONES.....	34
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	35
ANEXOS.....	42

cuento con su amor y su apoyo constante. Actualmente ambos son hombres ejemplares con un gran corazón, pues brindan ayuda voluntaria a los demás, además de ser buenos profesionales, dedicados a sus trabajos y familias completamente.

A Juan Carlos, por convertirse en mi soporte constante, darme su cariño, guiarme para no cometer errores en esta carrera y sobretodo ser mi compañero en momentos felices y no tan felices durante estos años.

A la familia Bazan Barrera y Sevilla LLorca, porque me dieron su amistad, cariño y apoyo durante todos estos años.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por la dicha de darme motivación y fortaleza en todo momento, escucharme en mis momentos de angustia y darme tranquilidad en ellos.

A mis padres porque supieron inculcarme valores y buen juicio para perseverar en mis metas. Además de ser condescendientes así como estrictos en los momentos indicados.

A mi asesor Dr. Manuel Hidalgo Yen, por su dedicación, apoyo y motivación en la elaboración de esta tesis.

Son muchas las personas que han formado parte de mi vida profesional, a quienes agradezco porque sin ellos no podría haber llegado a esta meta, gracias por ayudarme a convertirme hoy en quien soy.

KAREN ARACELY TORRES VILELA

RESUMEN

Objetivo: Determinar prevalencia y construir modelo de predicción de deterioro neurológico precoz en pacientes con Enfermedad cerebrovascular (ECV) isquémico.

Material y método: Estudio observacional, analítico, transversal, se evaluó 191 pacientes con ECV isquémico distribuidos en 2 grupos: Grupo I (13 pacientes con deterioro neurológico precoz y Grupo II (178 pacientes sin Deterioro Neurológico precoz). Se investigó la influencia de: edad, sexo, Hipertensión Arterial, diabetes mellitus tipo 2, presión Arterial Sistólica, score de la Escala de Glasgow (ECG), nitrógeno ureico en la sangre (BUN), creatinina sérica, razón BUN /creatinina, hemoglobina, glucosa, lipoproteínas de alta densidad, triglicéridos, sodio, potasio, proteína C reactiva (PCR), en el desarrollo de Deterioro Neurológico Precoz (DNP).

Se aplicó el Test de Chi cuadrado y se calculó el Odds Ratio para asociación significativa entre las variables, y análisis multivariado de regresión logística binaria para evaluar simultáneamente los factores de riesgo ajustado.

Resultados: Las variables clínicas con asociación significativa a DNP tras un ECV isquémico fueron: sexo OR = 0,20 (P=0,041), puntuación ECG al tercer día OR= 0,70 (p=0,002) y nivel de potasio a la admisión OR= 2,53 (P=0,030), controlando el resto de variables. El modelo tuvo un rendimiento diagnóstico de 80,53%.

Conclusiones: Prevalencia de DNP en pacientes con ECV isquémica fue 6.8%. El modelo de predicción para DNP en pacientes con ECV isquémica estuvo integrado por las variables: sexo, score de ECG al tercer día, y niveles de K a la admisión con rendimiento diagnóstico de 80,53%.

Palabras clave: Predictores, enfermedad cerebrovascular isquémica, deterioro neurológico precoz.

ABSTRACT

Purpose: Determine prevalence and make a predictive model of early neurological deterioration in patients with ischemic cerebrovascular disease (CVD).

Method: It was conducted an observational, analytical, cross-sectional study, evaluated 191 patients with ischemic CVD, which were divided into two groups. Group I (13 patients with early neurological deterioration and Group II (178 patients without early neurological deterioration); the influence of :sex, Arterial hypertension, diabetes mellitus type 2, systolic blood pressure, score of the Glasgow Coma Scale (GCS), blood urea nitrogen (BUN) , serum creatinine, BUN / creatinine ratio, hemoglobin, glucose, High density lipoprotein (HDL), triglycerides, sodium, potassium, C-reactive protein were investigated in the development of early Neurological deterioration (END).

Chi square was applied and Odds Ratio's result shows significant association between the variables test, it is also performed the multivariate analysis of logistic binary regression where evaluated simultaneously the risk factors in study.

Results: The clinical variables with significant association to early neurological impairment after ischemic cerebrovascular disease were: sex OR = 0.20 (P = 0.041), ECG score in the third day OR = 0.70 (p = 0.002) and the level of potassium admission OR = 2.53 (P = 0.030), controlling the other variables. The model had a 80.53% diagnostic performance.

Conclusions: The prevalence of DNP in patients with ischemic CVD was 6.8%. The prediction model for DNP for patients with ischemic CVD consisted of variables: sex, ECG score on the third day, and potassium levels to admission diagnostic yield of 80.53%.

Keywords: Predictors, ischemic cerebrovascular disease, early neurological deterioration

I. INTRODUCCION

La enfermedad cerebrovascular (ECV), sigue siendo la principal causa de discapacidad motora en los adultos en el mundo y representa el mayor número de hospitalizaciones por enfermedad neurológica (1) (2), cerca de 800.000 personas sufren ECV cada año en los Estados Unidos; 82 a 92% de estas enfermedades cerebrovasculares son isquémicas (3) (4). La ECV es la cuarta causa principal de muerte y discapacidad en los adultos, lo que resulta en más de \$ 72 mil millones en el costo anual. Entre 2012 y 2030, los costos médicos directos totales relacionados con la ECV se prevé que se triplique, a \$ 184,1 mil millones, con la mayoría de los gastos derivados de la atención a personas de 65 a 79 años de edad (5).

La enfermedad cerebrovascular (ECV), se pueden dividir en 2 tipos: hemorrágica o isquémica. La EVC isquémica aguda es causada por la oclusión embólica de una arteria cerebral (6) (7). La EVC isquémica aguda se caracteriza por la pérdida repentina de la circulación de la sangre a un área del cerebro, típicamente en un territorio vascular, resultando en una pérdida correspondiente de la función neurológica; es un estado no específico de la lesión cerebral con la disfunción neuronal que tiene varias causas fisiopatológicas (8)(9)(42).

La recuperación de un ECV es un proceso multifacético dependiendo de diferentes mecanismos que se convierten en funcionamiento en diferentes fases después de la lesión aguda que van desde horas hasta varios meses (10). Es importante destacar que la trombo lisis intravenosa-arterial han abierto nuevas vías

para revertir sustancialmente la cantidad de daño cerebral y el déficit neurológico después del ECV (11) (12)(13).

En el EVC isquémico agudo se produce hipoxia celular y agotamiento del adenosin trifosfato (ATP) celular (14). Sin ATP, ya no hay energía para mantener los gradientes iónicos a través de la membrana celular, que compromete la capacidad de las neuronas para generar un potencial de acción (despolarización de la célula), adicionalmente el glutamato; un neurotransmisor excitatorio, activa los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) y no NMDA causando influjo de calcio a las neuronas, generando afluencia de estos iones de sodio y calcio, con entrada pasiva de agua en el espacio celular que conlleva a edema cito tóxico (15) (16) (17)(18).

En 20 a 40% de los pacientes con EVC isquémico agudo, los síntomas neurológicos progresan durante las horas iniciales, resultando en un incremento en la mortalidad (19) (20)(21). Como complicación frecuente (tasa de incidencia 13-37%) el accidente cerebrovascular isquémico puede presentar Deterioro neurológico precoz (DNP) definido como el empeoramiento clínico o recurrencia durante las primeras 72 horas después del evento, dicho empeoramiento o deterioro determinado como disminución de uno o más puntos en la Escala Neurológica Canadiense en infartos totales(23)(24).

Se han realizado estudios que han identificado predictores de deterioro neurológico precoz (DNP), estos incluyen parámetros clínicos tales como la severidad a la admisión como el score NIHSS, el score Escala Neurológica Canadiense, el antecedente de diabetes mellitus, la presión arterial tanto elevada o disminuida (25)(26). Además de la temperatura corporal y test de laboratorio como

marcadores de coagulación, marcadores de inflamación, glucosa sérica (27) (28) (29) (30), BUN/creatinina (34) También, los hallazgos tomográficos precoces de severidad del EVC y cambios en el flujo sanguíneo que afectan la penumbra isquémica (36) (32) (33).

Bhatia et al, identificaron factores útiles para predecir deterioro neurológico precoz en EVC isquémico, para lo cual estudiaron a 114 pacientes, encontrando que de los 114 pacientes incluidos en el estudio, el deterioro neurológico precoz se observó en 25 (21,9%) pacientes. El score NIHSS ≥ 12 a la admisión fue encontrado como factor de riesgo independiente para deterioro neurológico precoz. Entre los marcadores de deshidratación relativa, BUN / creatinina > 15 al ingreso fue considerado como factor de riesgo independiente para DNP, como también VSG $> 1,010$. Además, se observaron edema y tamaño de hipo densidad $> 1/3$ del territorio de la arteria cerebral media en la TAC cerebral como factores de riesgo independientes para DNP (34).

Lin et al, determinaron si la gravedad específica urinaria, es un predictor independiente de deterioro precoz o EVC en evolución, para lo cual compararon los pacientes con y sin EVC en evolución (basado en un aumento de 3 puntos o más puntos en el score NIHSS dentro de los 3 días). Se realizó un análisis univariado y multivariado en un total de 317 pacientes (43 con EVC en evolución y 274 sin esta condición). Los dos únicos predictores independientes de deterioro precoz o EVC en evolución fueron BUN / Cr > 15 y la gravedad urinaria específica $> 1,010$. Después de ajustar la edad y sexo, los pacientes con una gravedad específica de la orina $> 1,010$ fue 2,78 veces más propensos a desarrollar EVC en evolución (IC 95% = 1,11 - 6,96; $p = 0,030$). La gravedad específica de la orina puede ser útil como un predictor precoz del deterioro precoz en pacientes con EVC isquémico agudo (35).

Schrock et al, evaluaron si la elevación de la razón de nitrógeno ureico / creatinina sanguíneo (BUN/Cr) es un marcador de pobres resultados clínicos en pacientes con EVC isquémico, para lo cual realizaron un estudio de cohortes con 324 pacientes, encontrando que 50% de ellos fueron mujeres, 6% fallecieron, 14% recibió t-PA y 27% tuvo un resultado clínicamente desfavorable. La mediana del score NIHSS, BUN y de la creatinina fueron 4 (RIC = 1 – 9), 14 mg/dl (RIC = 11 – 21) y 1,02 mg/dl (RIC = 0,87 – 1,27) respectivamente. La mediana de la razón BUN/Cr fue 13,9 (RIC = 10,6 – 18,5). Las variables asociadas con resultados clínicos desfavorables fueron: score NIHSS elevado (OR = 6,5), edad > 64 años (OR = 2,7) y la razón BUN/Cr \geq 15 (OR = 2,2) (36).

Liu et al, investigaron la influencia de la deshidratación a la admisión sobre los resultados al alta en pacientes con EVC hemorrágico e isquémico, para lo cual estudiaron a 2570 pacientes con EVC isquémico y 573 con EVC hemorrágico, encontrando que los pacientes con EVC isquémico con deshidratación a la admisión tuvieron altas tasas de infección, índice de Barthel al alta desfavorable (62.8 ± 37.4 vs. 73.4 ± 32.4 , $p < 0.001$, p ajustado $p < 0.001$), peor escala de Rankin modificado (2.7 ± 1.6 vs. 2.3 ± 1.5 , $p < 0.001$, p ajustado $p = 0.009$) y altos costos a la admisión (2470.8 ± 3160.8 vs. 1901.2 ± 2046.8 dólares USA, $p < 0.001$, p ajustado = 0.013 que aquellos sin deshidratación. Sin embargo, en el EVC hemorrágico con y sin deshidratación a la admisión no mostró diferencias en los costos a la admisión y en los resultados al alta (IB, escala de Rankin modificada) (37).

JUSTIFICACION

La prevalencia de ECV isquémica es alta en los servicios de emergencia; los pacientes que presentan esta condición en su evolución inicial pueden progresar a resultados desfavorables e incluso muerte, ambos resultados definidos como deterioro neurológico precoz, constituyen un tema que en los servicios de emergencia se observan cada día; en este sentido poder identificar a aquellos que tienen alto riesgo de este progreso, permitirá dimensionar dicha realidad e implementar medidas que permitan adelantarnos a un abordaje precoz y evitar estos resultados adversos, por tal motivo nos proponemos investigar las variables predictoras de deterioro neurológico precoz en pacientes que son admitidos por emergencia con EVC isquémico.

ENUNCIADO DEL PROBLEMA:

¿Son la edad, el sexo, la HTA, la DM tipo 2, la PAS, el score de la ECG, el BUN, la creatinina sérica, la razón BUN/creatinina, la hemoglobina, la glucosa, el HDL colesterol, los triglicéridos, el sodio, potasio, el PCR, factores predictores de deterioro neurológico precoz en pacientes con EVC isquémico agudo atendidos en el Hospital Belén de Trujillo durante el periodo de estudio comprendido entre enero del 2013 a diciembre del 2015?

HIPÓTESIS

Ho: La edad, el sexo, la HTA, la DM tipo 2, la PAS, el score de la ECG, el BUN, la creatinina sérica, la razón BUN/creatinina, la hemoglobina, la glucosa, el HDL colesterol, los triglicéridos, el sodio, potasio, el PCR, no son factores predictores de deterioro neurológico precoz en pacientes con EVC isquémico

agudo atendidos en el Hospital Belén de Trujillo durante el periodo de estudio comprendido entre enero del 2013 a diciembre del 2015.

Ha: La edad, el sexo, la HTA, la DM tipo 2, la PAS, el score de la ECG, el BUN, la creatinina sérica, la razón BUN/creatinina, la hemoglobina, la glucosa, el HDL colesterol, los triglicéridos, el sodio, potasio, el PCR, si son factores predictores de deterioro neurológico precoz en pacientes con EVC isquémico agudo atendidos en el Hospital Belén de Trujillo durante el periodo de estudio comprendido entre enero del 2013 a diciembre del 2015.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Determinar si la edad, el sexo, la HTA, la DM tipo 2, la PAS, el score de la ECG, el BUN, la creatinina sérica, la razón BUN/creatinina, la hemoglobina, la glucosa, el HDL colesterol, los triglicéridos, el sodio, potasio, el PCR, son factores predictores de deterioro neurológico precoz en pacientes con EVC isquémico agudo atendidos en el Hospital Belén de Trujillo durante el periodo de estudio comprendido entre enero del 2013 a diciembre del 2015.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Determinar la prevalencia de deterioro neurológico precoz en pacientes con EVC isquémico.
- Construir un modelo de predicción para deterioro neurológico precoz en pacientes con EVC isquémico.

II. MATERIAL Y METODOS

II.1 MATERIAL

POBLACIONES

POBLACION DIANA:

La población en estudio estuvo constituida por todos los pacientes que ingresaron al Hospital Belén de Trujillo por el Servicio de Emergencia con el diagnóstico de EVC isquémico y que posteriormente fueron hospitalizados en el Servicio de Neurología.

POBLACION DE ESTUDIO:

Estuvo constituida por la población diana más los que cumplieron con los criterios de selección.

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

Criterios de Inclusión

1. Pacientes > 17 años de edad
2. Admisión dentro de las 24 horas después del inicio de los síntomas
3. Pacientes que debutan con su primer episodio
4. Historias clínicas completas.

Criterios de Exclusión

1. Pacientes con episodios previos de EVC isquémicos, con EVC hemorrágico, ataque isquémico transitorio, con comorbilidades asociadas como ICC, IRA, cirrosis descompensada.

DETERMINACION DEL TAMAÑO DE MUESTRA Y DISEÑO ESTADÍSTICO DEL MUESTREO:

Unidad de Análisis

La unidad de análisis estuvo constituida por todos los pacientes que ingresaron al Hospital Belén de Trujillo por el Servicio de Emergencia con el diagnóstico de EVC isquémico y que posteriormente fueron hospitalizados en el Servicio de Neurología durante el periodo de estudio comprendido entre enero del 2013 a diciembre del 2015.

Unidad de Muestreo

La de muestreo fue equivalente a la unidad de análisis.

Tamaño de la muestra:

Para la determinación del tamaño de muestra se utilizó la fórmula estadística para la determinación de la proporción poblacional (40):

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2})^2 P (1 - P)}{d^2}$$

$$Z = 1,96$$

$$P = 22\%$$

$$D = 5\%$$

Reemplazando en la fórmula se obtuvo: 264 pacientes con EVC isquémico.

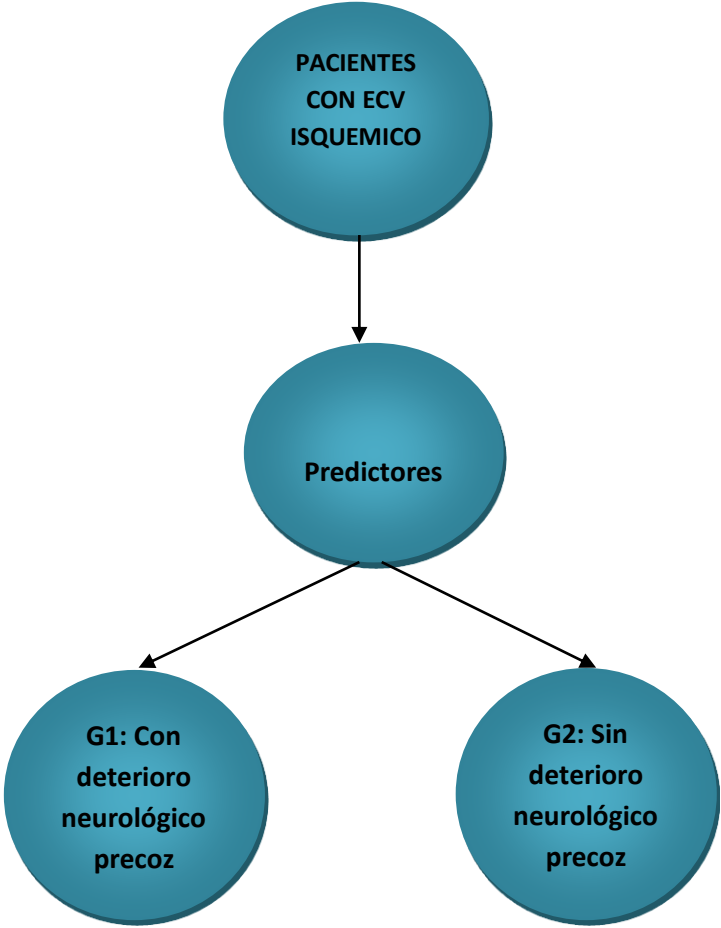
Datos obtenidos del trabajo realizado por *Bhatia et al*, que refiere 22% de prevalencia de deterioro neurológico precoz en pacientes con EVC isquémico (33).

DISEÑO DEL ESTUDIO:

Este estudio correspondió a un diseño observacional, analítico, de corte transversal.

G1	Con deterioro neurológico precoz
G2	Sin deterioro neurológico precoz

G1: Con deterioro neurológico precoz
G2: Sin deterioro neurológico precoz
DPP: Predictores.



6.1. Variables de estudio:

VARIABLE	TIPO	ESCALA DE MEDICION	INDICADOR
RESPUESTA			
DNP	Categórica	Nominal	si/no
PREDICTORES			
Edad	Numérica – Discontinua	De razón	años
Sexo	Categórica	Nominal	M/F
HTA	Categórica	Nominal	si / no
DM tipo 2	Categórica	Nominal	si / no
PAS	Numérica – Discontinua	De razón	mmHg
ECG	Numérica – Discontinua	De razón	u
BUN	Numérica – Discontinua	De razón	mg/dl
Creatinina sérica	Numérica – Discontinua	De razón	mg/dl
Razón BUN / creatinina	Numérica – Discontinua	De razón	mg/dl
Hb	Numérica – Discontinua	De razón	g/dl
Glucosa	Numérica – Discontinua	De razón	mg/dl
HDL colesterol	Numérica – Discontinua	De razón	mg/dl
Triglicéridos	Numérica – Discontinua	De razón	mg/dl
Sodio	Numérica – Discontinua	De razón	mmol/l
Potasio	Numérica – Discontinua	De razón	mmol/l
PCR	Numérica – Discontinua	De razón	mg/dL

DEFINICIONES OPERACIONALES:

DETERIORO NEUROLOGICO PRECOZ:

Deterioro neurológico precoz se define como el empeoramiento de la condición neurológica, según lo indicado por un aumento de 3 o más puntos en el score NIHSS o muerte que no se atribuye a otra causa, dentro de los tres primeros días (38).

II.2 METODOS

PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE DATOS

Ingresaron al estudio los pacientes que fueron admitidos al Hospital Belén de Trujillo por el Servicio de Emergencia con el diagnóstico de EVC isquémico y que posteriormente fueron hospitalizados en el Servicio de Neurología durante el periodo de tiempo comprendido entre enero del 2013 a diciembre del 2015.

1. Se procedió a solicitar la autorización del Director y del Comité de Investigación y Ética del Hospital; luego del permiso respectivo, se procedió a revisar los libros de egreso del Servicio de Neurología para identificar a todos los pacientes con EVC isquémico hospitalizados en el periodo de estudio establecido.
 - a. Con la lista de los respectivos números de las historias clínicas se acudió al servicio de Archivo para solicitar la Historia Clínica documentada; de ella se obtuvieron los datos relevantes para el estudio y se colocaron en una hoja de recolección de datos previamente diseñada para tal fin (ANEXO 1).
2. Se recogió la información de todas las hojas de recolección de datos con la finalidad de elaborar la base de datos respectiva para proceder a realizar el análisis respectivo.

PROCESAMIENTO Y ANALISIS DE DATOS

El registro de datos que estuvieron consignados en las correspondientes hojas de recolección de datos fueron procesados utilizando el software estadístico SPSS V 23.

Estadística Descriptiva:

En cuanto a las medidas de tendencia central se calculó la media y en las medidas de dispersión la desviación estándar, el rango. También se obtuvieron datos de distribución de frecuencias.

Estadística Analítica

En el análisis estadístico se hizo uso de la prueba Chi Cuadrado (X^2), Test exacto de Fisher para variables categóricas y la prueba t- Student para variables cuantitativas; las asociaciones fueron consideradas significativas si la posibilidad de equivocarse fue menor al 5% ($p < 0.05$). También se hizo uso de la regresión logística para el análisis univariado y multivariado, obteniéndose los respectivos OR con sus intervalos de confianza al 95%.

ASPECTOS ÉTICOS:

El estudio fue realizado tomando en cuenta los principios de investigación con seres humanos de la Declaración de Helsinki II, donde se hace énfasis al principio de confidencialidad; dado que corresponde a un estudio observacional, no requirió consentimiento informado; el presente estudio contó con el permiso del Comité de Investigación y Ética del Hospital Belén de Trujillo. (39)

III. RESULTADOS

Durante el período comprendido entre el 01 de enero al 14 de febrero del 2016 se evaluaron 264 historias clínicas, de los cuales se estudiaron a 191 pacientes con ECV isquémico (73 historias clínicas incompletas), estos fueron distribuidos en dos grupos: Grupo I (13 pacientes con deterioro neurológico precoz y Grupo II (178 pacientes sin Deterioro Neurológico precoz), todos ellos fueron atendidos en el Hospital Belén de Trujillo durante el periodo de estudio comprendido entre enero del 2013 a diciembre del 2015.

La prevalencia de deterioro neurológico precoz en la muestra estudiada de pacientes con EVC isquémico fue 6,81%.

CUADRO 1

ANALISIS UNIVARIADO DE FACTORES CLINICOS ASOCIADOS A DETERIORO
NEUROLOGICO PRECOZ LUEGO DE ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL

ISQUEMICA

HOSPITAL BELEN DE TRUJILLO

ENE 2013 – DIC 2015

Variables	DETERIORO NEUROLOGICO PRECOZ		Valor p
	SI (13)	NO (178)	
Edad	76,46 ± 13,30	70,65 ± 14,10	> 0,05
Sexo (M)	3 (23,08%)	113 (63,48%)	< 0,01
HTA (Si)	9 (69,23%)	109 (61,24%)	> 0,05
DM2 (Si)	3 (23,08%)	40 (22,47%)	> 0,05
PAS	138,46 ± 12,81	140,59 ± 27,21	> 0,05
NIHSS1	10,23 ± 7,68	9,08 ± 6,40	> 0,05
NIHSS3	14,15 ± 8,18	8,46 ± 6,26	< 0,01
ECG1	12,92 ± 1,38	13,47 ± 2,14	> 0,05
ECG3	11,77 ± 3,47	13,84 ± 1,88	< 0,001

En este cuadro se realizó un análisis univariado de las variables clínicas asociadas a deterioro neurológico precoz luego de enfermedad vascular cerebral isquémico, de ellas las que resultaron estar **asociadas significativamente** fueron el sexo, el **NIHSS al tercer día (p < 0,01)** y el **score de la ECG al tercer día (< 0,001)**

CUADRO 2

ANALISIS UNIVARIADO DE FACTORES BIOQUIMICOS ASOCIADOS A DETERIORO
NEUROLOGICO PRECOZ LUEGO DE ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL

ISQUEMICA

HOSPITAL BELEN DE TRUJILLO

ENE 2013 – DIC 2015

Variables	DETERIORO NEUROLOGICO PRECOZ		Valor p
	SI (13)	NO (178)	
BUN	15,53 ± 12,14	18,31 ± 9,98	> 0,05
Creatinina	0,92 ± 0,26	1,03 ± 0,63	> 0,05
BUN/Creatinina	16,49 ± 7,74	18,76 ± 8,95	> 0,05
HB	12,37 ± 1,87	12,64 ± 2,30	> 0,05
Glucosa	142,31 ± 79,60	136,30 ± 66,34	> 0,05
Triglicéridos	110,08 ± 48,19	107,69 ± 53,09	> 0,05
Sodio	136,16 ± 12,07	138,63 ± 6,44	> 0,05
Potasio	4,01 ± 0,51	3,74 ± 0,65	> 0,05
PCR	54,51 ± 35,25	31,50 ± 43,59	> 0,05

En este cuadro se realizó un análisis univariado de las variables bioquímicas asociadas a deterioro neurológico precoz luego de enfermedad vascular cerebral isquémico, de ellas ninguna presento diferencias estadísticamente significativas.

CUADRO 3

ANALISIS MULTIVARIADO DE FACTORES PREDICTORES PARA DETERIORO NEUROLOGICO PRECOZ LUEGO DE ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL ISQUEMICA

HOSPITAL BELEN DE TRUJILLO

ENE 2013 – DIC 2015

	B	ORa	IC 95%	Valor p
Sexo	-1,61	0,20	0,04 – 0,93	0,041
Score ECG al día 3	-0,36	0,70	0,56 – 0,88	0,002
Potasio	0,92	2,53	1,10 – 5,82	0,030

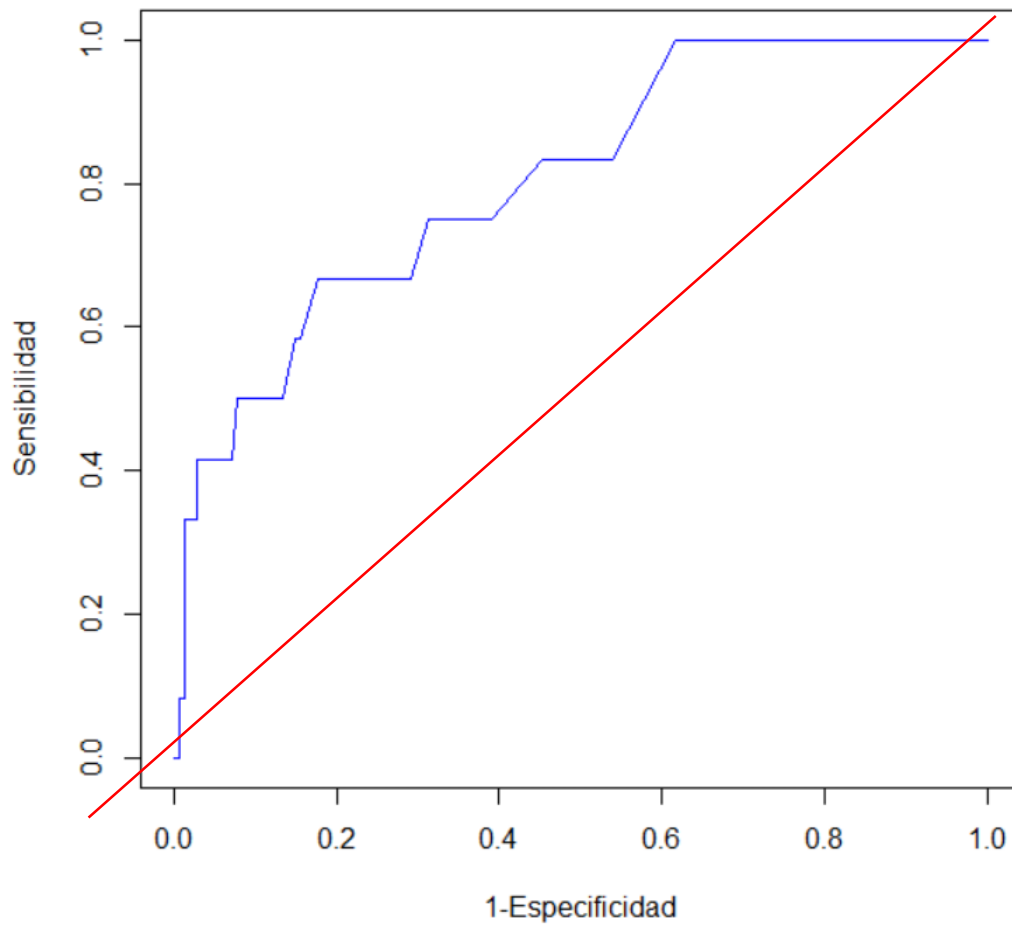
Este cuadro muestra el análisis multivariado de los factores asociados a deterioro neurológico precoz luego de enfermedad vascular cerebral isquémico, los factores que resultaron ser significativos fueron el sexo, el score de la ECG al tercer día y el nivel de potasio a la admisión, controlando el resto de variables.

GRAFICO 1

RENDIMIENTO DIAGNOSTICO DEL MODELO PREDICTOR DE DETERIORO
NEUROLOGICO PRECOZ LUEGO ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL
ISQUEMICA

HOSPITAL BELEN DE TRUJILLO

ENE 2013 – DIC 2015



Área bajo la curva: 0,8053

El modelo de predicción que incluye al sexo, score de la ECG al tercer día y los niveles de potasio a la admisión, tuvieron un rendimiento diagnóstico de 80,53%.

IV. DISCUSION

El objetivo principal de este estudio fue determinar los factores predictivos de deterioro neurológico precoz en pacientes con enfermedad cerebrovascular (ECV) isquémica, debido a su alta prevalencia, morbimortalidad y costos hospitalarios. La determinación de predictores que puedan ser evaluados en un departamento de emergencia ayudaría a identificar pacientes con alto riesgo, y beneficiarse de un abordaje precoz e intensivo, que mejoren los resultados y reduzcan la discapacidad que el deterioro neurológico produce. (32)(23)

En informes anteriores, muchos predictores de deterioro precoz se han propuesto y estudiado, sin embargo, los resultados siguen siendo controversiales, motivo adicional para ejecutar este trabajo de investigación. (27)

Los mecanismos fisiopatológicos que pueden producir DNP pueden variar entre los pacientes y en algunos casos no es posible establecer una causa específica. Mecanismos descritos de DNP son la insuficiencia de la circulación colateral en pacientes con estenosis crítica u oclusión de un vaso grande, ya sea intra o extra-craneal; progresión de la trombosis con el consecuente aumento en el área isquémica; recurrencia temprana especialmente en ataques aterotrombóticos; el desarrollo de edema cerebral en pacientes con grandes ataques y la transformación hemorrágica, finalmente, en los pacientes tratados con fármacos fibrinolíticos. (14)

La prevalencia encontrada de DNP en nuestro estudio fue de 6,8%, este resultado fue similar a los datos obtenidos en el estudio de Leng Chiegh et al que obtuvo Doscientos tres (8,5%) con DNP de 2.389 pacientes estudiados; pero contrasta con otros, en los cuales el porcentaje se aproxima a ser el doble del resultado de este estudio, Bhatia et al, de un estudio de 114 pacientes, observaron

21,9% (n=25) con DNP; y Lin et al, hallaron 13,56% (n=43) con DNP de un total de 317 pacientes estudiados.(30)

Es una complicación frecuente, aunque la prevalencia es variable entre los estudios debido a las diferencias en la población estudiada y en la definición de DNP. (41)

La edad promedio de pacientes con DNP fue de $76,46 \pm 13,30$ años (rango: 63-79 años) y sin DNP fue de $70,65 \pm 14,10$ años (rango: 56-84 años); con $p > 0,05$, se determina que no existe relación entre la edad y el desarrollo del DNP. Resultados semejantes al estudio de Lind et al, en que la edad media (DE) de los 196 participantes (70 mujeres y 126 hombres) estudiados fue de $70,6 \pm 10,4$ años, con un rango de 44 a 99 años; y Leng et al, en el que no hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en cuanto a edad (con DNP $71,29 \pm 12,32$ vs sin DNP $67,07 \pm 13,04$; $P: < 0,001$). (27)

Los resultados corroborados con estudios epidemiológicos que indican que los ictus se duplican en cada década a partir de los 55 años, además de mayor incidencia de factores de riesgo asociados como la hipertensión arterial y diabetes mellitus.

En la población de edad avanzada, la disminución de la sensibilidad de la sed y la deshidratación (factor contribuyente tratado posteriormente), podría predisponer a DNP, enunciado avalado por Rodríguez et al que hallaron que pacientes ≥ 65 años que presentan enfermedad cerebrovascular isquémico agudo tienen niveles de osmolalidad plasmáticos elevados, sugestivos de depleción de volumen ($P = 0.006$). Esto parece ser un fenómeno precoz y posiblemente un factor que contribuye a la isquemia cerebral. (20)

Sobre el género de los pacientes que presentaron ECV isquémica: 60,73% son hombres(n=116) y 39,27% son mujeres (n=75). De los varones 23,08%

(n=3) presentaron DNP, frente a 76,92%(n=10) de mujeres que también presentaron dicha complicación; por ende se determina que el sexo femenino guarda relación directa con el desarrollo de DNP. Por análisis multivariado se determinó que el sexo masculino es un factor protector para el desarrollo de DNP (IC 95% 0,04-0,93%; p=0,041; OR=0,20). Resultados similares de Bhatia et al, en el que la edad media de los pacientes con DNP fue $56,7 \pm 10,6$ años, en comparación con $57,6 \pm 9,9$ años en pacientes sin DNP; 64 % de los pacientes con DNP eran varones. No se encontró asociación significativa entre la edad, el sexo y DNP.

Por lo tanto; en este no se encontró asociación significativa entre la edad, el sexo y DNP. Estos hallazgos son similares a los estudios publicados previamente.

En este estudio se determinó que los pacientes con DNP tienen tendencia a incrementar su escala de NIHSS al tercer día (score NIHSS 1: $10,23 \pm 7,68$; NIHSS 3: $14,15 \pm 8,18$). Similar a estudios de Bathia et al presentó un aumento persistente de los valores de la mediana en la puntuaciones NIHSS de pacientes con DNP. (19)

En este estudio tras el análisis multivariado se determinó que el score de NIHSS a la admisión (NIHSS1) no fue encontrado como factor de riesgo ni de protección en la evolución de DNP, a diferencia del estudio de Bhatia et al, que hallaron que score ≥ 12 al ingreso representa un factor de riesgo independiente para DNP, y donde esta puntuación fue mayor en el grupo DNP (n = 19, 76%) en comparación con los pacientes sin esta condición (n = 22, 22,4%) (p <0,001), similares resultados en estudios de Lin et al en el que pacientes con una puntuación de admisión NIHSS de 12 o superior fueron 2,44 veces más propensos a desarrollar la SIE (IC 95%, 1,07-5,57; p = 0,034). (24)

La puntuación elevada de NIHSS al tercer día ($14,15 \pm 8,18$) tiene asociación significativa a DNP en pacientes con ECV isquémica frente a pacientes sin DNP

(8,46± 6,26), además de presentar asociación significativa $p < 0,01$. Pero en el estudio multivariado no se considera como factor predictor para DNP.

Sobre la escala de Glasgow en este estudio, los pacientes con DNP tienen tendencia a disminuir su Escala de Glasgow al tercer día (ECG1:12,92± 1,38 vs ECG3:11,77± 3,77) ; pero sin DNP no guardan variación significativa en el transcurso de los tres días(ECG1:13,47±2,14 vs ECG3:13,84±1,88). Tras el análisis multivariado se determinó que mantener un puntaje en la Escala de Glasgow al tercer día similar al primer día es un factor protector para desarrollar DNP (OR: 0,70; IC95% 1,10-5,82; p : 0,030).

En este estudio el nivel de glucosa alterado, es mayor en pacientes con DNP (142,31 ± 79,60 mg/dl vs 136,30 ± 66,34 mg/dl) pero no guarda asociación significativa ($> 0,05$), contrasta con resultados de Roquer et al, en el que los niveles elevados de glucosa (OR: 1,003; 95% CI: 1,001-1,006) es considerado como predictor independiente de DNP, al igual que Bathia et al. (19)(34).

La explicación fisiológica de esta relación es que tras accidente cerebrovascular, varias anormalidades hemostáticas (e.g., formación excesiva de trombina, hiperglucemia); en el caso de la hiperglucemia los efectos perjudiciales se pueden atribuir a la acidosis tisular secundaria a la glucólisis anaeróbica, acidosis láctica, producción de radicales libres, la alteración de la barrera sangre-cerebro y el desarrollo de edema cerebral. (30)

En este estudio el nivel de triglicéridos alterados, es mayor en pacientes con DNP (110,08 ± 48,19 mg/dl vs 107,69 ± 53,09 mg/dl) pero no guarda asociación significativa ($> 0,05$), resultado guarda asociación con el estudio de Leng et al, en el que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los triglicéridos ($p < 0,05$).(30); falta de asociación corroborada a través de una revisión sistemática de

todos los ensayos de agentes que reducen las concentraciones de triglicéridos, que no mostraron una reducción general en el riesgo de accidente cerebrovascular.(16)

El estudio que se contrapone a lo enunciado anteriormente es el de Hyung-Min et al que tras un análisis univariado reveló que diabetes, PAS, triglicéridos (TG), colesterol total y homocisteína estaban asociadas con DNP; y luego de análisis de regresión logística múltiple, considera como factor independiente (odds ratio (OR) = 11,46%; intervalo de confianza del 95% (IC) = 1,07-122,87, p = 0,044)); considerando que la trombogenicidad y la disturbios en la microcirculación podrían sugerirse como posibles mecanismos. (38)

En este estudio la relación de BUN/creatinina alterado, es mayor en pacientes sin DNP ($16,49 \pm 7,74$ mg/dl vs $18,76 \pm 8,95$ mg/dl) y no guarda asociación significativa ($> 0,05$), resultados muy distantes a múltiples estudios, que indican una alta relación BUN / Cr para ser predictivo de deterioro neurológico precoz.

Entre estos estudios tenemos: Lin et al, tras el análisis multivariado, estableció que sólo BUN / Cr > 15 mg/dl es predictor independiente de DNP; además que estos pacientes son 3,41 veces más propensos a desarrollar DNP (IC 95%, 1,38-8,46; p = 0,008). Schrock et al, tras un estudio de cohorte prospectivo determinó que una elevada razón BUN/creatinina ≥ 15 mg/dl en pacientes con EVC está asociada a pobres resultados a los 30 días (OR 2,2 (1,2-4,0). Yang et al hallaron una relación BUN / Cr mayor que 15 eran 3,22 veces más propensos a desarrollar la DNP (IC del 95%, 1,36 a 7,62; P = .008). (27) (28) (36)

Bhatia et al se centraron en la determinación de la función de deshidratación relativa, medida por dos simples parámetros: el nitrógeno de urea en sangre (BUN) / creatinina y la gravedad específica de la orina (USG) en el desarrollo de DNP. Hubo una diferencia significativa (p $< 0,001$) en pacientes con y sin DNP.

Se encontró una correlación positiva débil entre BUN / creatinina y la puntuación NIHSS al ingreso ($r = 0,305$, $p = 0,001$) Además, los pacientes con BUN / creatinina > 15 eran 5,91 veces más propensos a desarrollar DNP ($p < 0,001$) (34)

Kelly et al informaron de que la deshidratación en los días inmediatamente después del accidente cerebrovascular isquémico agudo se asoció con un aumento de la relación BUN / Cr y una predisposición a la tromboembolia venosa. Esto indica que los pacientes con accidente cerebrovascular con una mayor proporción de BUN / Cr pueden estar en riesgo de deterioro precoz específicamente debido a un aumento del riesgo de trombo embolismo venoso. Por lo tanto, una intervención inmediata para estos pacientes debe ser el mantenimiento de una hidratación adecuada. (24)

Para la asociación de deshidratación con deterioro neurológico, primero debemos tener en cuenta que los pacientes con accidente cerebrovascular agudo están en mayor riesgo de deshidratación debido a múltiples factores, tales como el bajo nivel de conciencia, la existencia de problemas iniciales disfagia y motoras. Estudios previos en pacientes con accidente cerebrovascular han suscitado que la deshidratación después del accidente cerebrovascular se asocia con un aumento de BUN / creatinina en orina, disminución de la presión arterial con un mayor riesgo de fallo de la circulación colateral, aumento de la viscosidad de la sangre, mayor probabilidad de expansión de la trombosis inicial, y la predisposición para tromboembolia venosa; lo que empeora el proceso isquémico y aumenta el riesgo de DNP. (34)

Por ende la deshidratación detectada por un biomarcador como elevación de relación BUN / creatinina, permitiría no solo determinar deshidratación, sino además insuficiencia renal que conduce a empeoramiento neurológico (DNP) en pacientes con accidente cerebrovascular. Además debemos considerar que la deshidratación ha sido vinculada a alto riesgo de recurrencia de

embolización en pacientes con fibrilación auricular, además de más altos niveles de infección ($p=0,006$), y costos en pacientes con ECV isquémico. ($p=0,001$) (37)(20) (24).

En este estudio el nivel de PCR alterado, es mayor en pacientes con DNP ($54,51 \pm 35,25$ mg/dl VS $31,50 \pm 43,59$ mg/dl) pero no guarda asociación significativa ($> 0,05$). Contrasta con los resultados de Bathia et al; que además de hallar una proporción significativamente mayor de pacientes con DNP 21(84%) en comparación con 56 (62,9%) pacientes sin DNP, determinaron una asociación significativa entre DNP y PCR con $P < 0,05$.

Las variables independiente estudiada como Hipertensión Arterial no resulta estar asociada a DNP en pacientes con ECV isquémico (pacientes con DNP: 9 (69,23%), sin DNP 109 (61,24%); similar a resultados de Bathia et al, que si bien revelaron la presencia de hipertensión ($n = 58, 51\%$), en la población de estudio, sin embargo, ninguna asociación significativa entre esta DNP. La media de las presiones arteriales sistólica ($p=0,21$) y diastólica ($p=0,28$) no fueron diferentes entre las dos categorías. Lin et al, no encontró que la presión arterial en admisión sea predictor de deterioro neurológico después del accidente cerebrovascular isquémico agudo (30) (34).

Estos resultados contrastan con el de Roquer et al, encontraron que niveles elevados de PAS (OR: 1,01; 95% CI: 1,002-1,017) es predictor independiente de DNP.

Existe elevación transitoria de la presión sistólica / diastólica hasta en el 75% de los pacientes después del accidente cerebrovascular isquémico agudo, incluso en pacientes anteriormente normo tensos. Esta elevación de la presión arterial se resuelve espontáneamente después de un número de días después del accidente cerebrovascular o la recanalización con trombo lisis, aunque 40% de los

pacientes permanecen hipertensos. Varios estudios han encontrado una relación en forma de U o de J entre la presión arterial y la admisión muerte o dependencia en pacientes con ictus isquémico o hemorrágico agudo, posiblemente porque contribuye a complicaciones cardiorrespiratorias, promueve edema cito tóxico y transformación hemorrágica dentro del tejido infartado (15)

La hipertensión arterial es un factor de riesgo para recurrencia de accidente cerebrovascular, se correlaciona de forma independiente con resultados adversos, dependencia a largo plazo, la muerte y el deterioro neurológico según un reciente de meta análisis. Pero directrices de tratamiento actual no recomiendan el tratamiento de la hipertensión arterial en el accidente cerebrovascular agudo, excepto en la presencia de hipertensión grave o cuando la trombo lisis es necesario. (30)

En este estudio la presencia de diabetes, es mayor en pacientes sin DNP (3 (23,08%) VS 40 (22,47%) y no guarda asociación significativa ($> 0,05$), análogo a estudio de Bathia et al, que revelaron la presencia de varios factores de riesgo como la diabetes ($n = 33, 29$) en la población de estudio, sin embargo, ninguna asociación significativa entre esta y DNP. Las medias de las presiones arteriales sistólica y diastólica (PAS y PAD) no fueron diferentes entre las dos categorías END. (34)

Este factor podría estar aumentado en estados de deshidratación (diabetes mellitus aumentan la diuresis) o en poblaciones en las que exista aumento de la obesidad, y con este incremento de factores asociados como hipertensión y diabetes.

En este estudio la elevación de Potasio, es mayor en pacientes con DNP ($4,01 \pm 0,51$ mmol/l vs sin DNP ($3,74 \pm 0,65$ mmol/l)), sin asociación significativa ($p > 0,05$), Tras el análisis multivariado se determinó: La presencia de Niveles

elevados de Potasio determina 2,53 veces más la probabilidad de desarrollar DNP (IC95% =1,10-5,82; p=0,030).

Resultados semejantes a Bathia et al, hallaron niveles de Potasio sérico de $(3.93 \pm 0.47 \text{ mmol/l})$ y $p=0.802$. (34)

Debemos tener en cuenta que las directrices internacionales tienen como objetivo evitar hiper potasemia por tener efectos perjudiciales tales como el aumento de edema cerebral y el infarto de estrés.(23)

Por conclusión La diferencia en los resultados debe tomar en cuenta las variaciones en los diseños de los estudios, las poblaciones, criterios de selección y exclusión, así como los criterios utilizados para definir el deterioro neurológico precoz.

Se debe tener en cuenta que se desconoce si los parámetros de laboratorio que hemos examinado anteriormente como posibles factores de riesgo tendrían los mismos efectos con periodos de observación más largos, ya que los pacientes son propensos a deteriorarse y / o mejorar con el tiempo después del accidente cerebrovascular isquémico agudo.

En el gráfico de rendimiento diagnóstico del modelo predictor de DNP, se determina que este modelo tiene 80,53% de exactitud diagnóstica, es decir capacidad de predecir DNP. Por ende se considera que el test es bueno bajo el intervalo de valores en los que se encuentra.

V. CONCLUSIONES

- La prevalencia de DNP en pacientes con ECV isquémica fue de 6.8%.
- Los factores con asociación significativa a DNP para pacientes con ECV isquémico fueron el sexo, score de ECG al tercer día, y niveles de K a la admisión, controlando el resto de variables.
- El modelo de predicción para DNP para pacientes con ECV tuvo como rendimiento diagnóstico de 80,53%.

VI. RECOMENDACIONES

- Nuestro trabajo, tuvo varias limitaciones, en primer lugar, se encontró deficiencias en la calidad de Historias clínicas, algunos valores incoherentes en los resultados de laboratorio., limitaciones en la fecha de realizar exámenes bioquímicos.

-El presente trabajo encontró un modelo de predicción, sin embargo por la calidad de las historias clínicas podrían tener un sesgo, por lo que recomendamos estudios prospectivos que puedan evaluar la información directa y continua.

-Realizar estudios con mayor tamaño de muestra y bajo reevaluación de factores como relación BUN/creatinina que por antecedentes ha demostrado ser un posible predictor, pese a resultados de este estudio.

VII. REFERENCAS BIBLIOGRAFICAS

1. Pin-Barre C, Laurin J. Physical Exercise as a Diagnostic, Rehabilitation, and Preventive Tool: Influence on Neuroplasticity and Motor Recovery after Stroke. *Neural Plast.* 2015; 2015: 608581.
2. Bejot Y, Benatru I, Rouaud O, Fromont A, Besancenot JP, Moreau T, et al. Epidemiology of stroke in Europe: geographic and environmental differences. *J Neurol Sci.* 15 de noviembre de 2012; 262 (1-2):85-8.
3. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 27 de enero de 2015; 131 (4):e29-322.
4. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 21 de enero de 2014; 129 (3):399-410.
5. Ovbiagele B, Goldstein LB, Higashida RT, Howard VJ, Johnston SC, Khavjou OA, et al. Forecasting the future of stroke in the United States: a policy statement from the American Heart Association and American Stroke Association. *Stroke J Cereb Circ.* Agosto de 2013; 44 (8):2361-75.
6. Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM. Stroke. *Lancet Lond Engl.* 10 de mayo de 2012; 371(9624):1612-23.

7. Kosior DA. Risk stratification schemes for stroke in atrial fibrillation: the predictive factors still undefined. *Pol Arch Med Wewnętrznej*. 22 de Diciembre de 2015; 125 (12):889-90.
8. Guettier S, Cogež J, Bonnet A-L, Dean P, Apoil M, Tchoumi T, et al. Factors associated with timing of early neurological improvement after thrombolysis for ischaemic stroke. *Eur J Neurol*. 20 de enero de 2016.
9. Martinez E, Murie MF, Pagola I, Enfermedades Cerebrovasculares. Universidad de Navarra-España. *Medicine*. 2013; 10 (72):4871-81
10. Carey LM, Seitz RJ. Functional neuroimaging in stroke recovery and neurorehabilitation: conceptual issues and perspectives. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc*. Noviembre de 2012; 2 (4):245-64.
11. Cheng NT, Kim AS. Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke Within 3 Hours Versus Between 3 and 4.5 Hours of Symptom Onset. *The Neurohospitalist*. Julio de 2015; 5 (3):101-9.
12. Turc G, Isabel C, Calvet D. Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke. *Diagn Interv Imaging*. Diciembre de 2014; 95 (12):1129-33.
13. Jauch EC, Chair F, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Qureshi et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013; 44: 870–947.
14. Testai FD, Gorelick PB. Inherited metabolic disorders and stroke part 2: homocystinuria, organic acidurias, and urea cycle disorders. *Arch Neurol*. febrero de 2010; 67(2):148-53.

15. Kirkman MA, Citerio G, Smith M. The intensive care management of acute ischemic stroke: an overview. *Intensive Care Med.* mayo de 2014;40 (5):640-53.
16. Rothwell PM, Algra A, Amarenco P. Medical treatment in acute and long-term secondary prevention after transient ischaemic attack and ischaemic stroke. *Lancet Lond Engl.* 14 de mayo de 2012;377 (9778):1681-92.
17. Chang Y-J, Ryu S-J, Chen J-R, Hu H-H, Yip P-K, Chiu T-F, et al. [Guidelines for the general management of patients with acute ischemic stroke]. *Acta Neurol Taiwanica.* Diciembre de 2013;17(4):275-94.
18. Varela Gloria. *Guia Neurologica 8 Enfermedad Cerebrovascular. Tratamiento del ataque cerebro vascular (ACV) isquémico agudo.* página 157.
19. Roquer J, Rodríguez-Campello A, Gomis M, Jiménez-Conde J, Cuadrado-Godia E, Vivanco R, et al. Acute stroke unit care and early neurological deterioration in ischemic stroke. *J Neurol.* julio de 2014;255(7):1012-7.
20. Rodriguez GJ, Cordina SM, Vazquez G, Suri MFK, Kirmani JF, Ezzeddine MA, et al. The hydration influence on the risk of stroke (THIRST) study. *Neurocrit Care.* 2012;10(2):187-94.
21. Siegler JE, Schild MAS. Early Neurological Deterioration (END) after stroke: the END depends on the definition. *Int J Stroke* 2011 Jun; 6(3): 211-2.

22. Thanvi B, Treadwell S, Robinson T. Early neurological deterioration in acute ischaemic stroke: predictors, mechanisms and management. *Postgrad Med J* 2010; 84:412–417.
23. Cuadrado G E. Early Neurological Deterioration, easy methods to detect it. *Indian J Med Res.* 2015 Mar; 141(3): 266–268.
24. Tsivgoulis G, Apostolidou N, Giannopoulos S, Sharma V. Hemodynamic causes of deterioration in acute ischemic stroke. *Perspectives in Medicine* (2012) 1, 177—184.
25. Harald BH, Ellekjaer H, Rohweder G, Indredavik B. Mechanisms, predictors and clinical impact of early neurological deterioration: the protocol of the trondheim early neurological deterioration study. *BMC Neurology* 2014, 14:201.
26. Sverre E. Kjeldsen, MD, PhD. Blood pressure and early neurological deterioration in acute ischemic stroke. *Journal of Hypertension.* October 2015; 33(10) : 2020–2021
27. Lin LC, Yang JT, Weng HH, Hsiao CT, Lai SL, Fann WC. Predictors of early clinical deterioration after acute ischemic stroke. *Am J Emerg Med.* Julio de 2011; 29 (6):577-81.
28. Lin L-C, Lee J-D, Hung Y-C, Chang C-H, Yang J-T. Bun/creatinine ratio-based hydration for preventing stroke-in-evolution after acute ischemic stroke. *Am J Emerg Med.* Julio de 2014; 32(7):709-12.
29. Ois A, Martinez-Rodriguez JE, Munteis E, Gomis M, Rodríguez-Campello A, Jimenez-Conde J, et al. Steno-occlusive arterial disease and

- early neurological deterioration in acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis Basel Switz.* 2011; 25 (1-2):151-6.
30. Lin L-C, Lee T-H, Chang C-H, Chang Y-J, Liou C-W, Chang K-C, et al. Predictors of clinical deterioration during hospitalization following acute ischemic stroke. *Eur Neurol.* 2012; 67 (3):186-92.
 31. Miyamoto N, Tanaka Y, Ueno Y, Kawamura M, Shimada Y, Tanaka R, et al. Demographic, clinical, and radiologic predictors of neurologic deterioration in patients with acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc.* Abril de 2013; 22 (3):205-10.
 32. Siegler JE, Boehme AK, Kumar AD, Gillette MA, Albright KC, Martin-Schild S. What change in the National Institutes of Health Stroke Scale should define neurologic deterioration in acute ischemic stroke? *J Stroke Cerebrovasc Dis off J Natl Stroke Assoc.* Julio de 2013; 22 (5):675-82.
 33. Nardi K, Milia P, Eusebi P, Paciaroni M, Caso V, Agnelli G. Admission leukocytosis in acute cerebral ischemia: influence on early outcome. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc.* Noviembre de 2012; 21(8):819-24.
 34. Bhatia K, Mohanty S, Tripathi BK, Gupta B, Mittal MK. Predictors of early neurological deterioration in patients with acute ischaemic stroke with special reference to blood urea nitrogen (BUN)/creatinine ratio & urine specific gravity. *Indian J Med Res.* Marzo de 2015; 141 (3):299-307.

35. Lin LC, Fann WC, Chou MH, Chen HW, Su YC, Chen JC. Urine specific gravity as a predictor of early neurological deterioration in acute ischemic stroke. *Med Hypotheses*. Julio de 2011;77(1):11-4.
36. Schrock JW, Glasenapp M, Drogell K. Elevated blood urea nitrogen/creatinine ratio is associated with poor outcome in patients with ischemic stroke. *Clin Neurol Neurosurg*. Septiembre de 2012; 114 (7):881-4.
37. Liu C-H, Lin S-C, Lin J-R, Yang J-T, Chang Y-J, Chang C-H, et al. Dehydration is an independent predictor of discharge outcome and admission cost in acute ischaemic stroke. *Eur J Neurol*. Septiembre de 2014; 21 (9):1184-91.
38. Kwon H-M, Lim J-S, Park H-K, Lee Y-S. Hypertriglyceridemia as a possible predictor of early neurological deterioration in acute lacunar stroke. *J Neurol Sci*. 15 de octubre de 2011; 309(1-2):128-30.
39. Colegio Médico del Perú. Código de ética y Deontología. Lima: Octubre; 2007.
40. Sampieri HR. Fernandez FC. Baptista LP. Metodología de la Investigación. 5ª edición. México: Mc Graw –Hill; 2010. México.
41. Helleberg BH, Ellekjaer H, Rohweder G, Indredavik B. Mechanisms, predictors and clinical impact of early neurological deterioration: the protocol of the Trondheim early neurological deterioration study. Helleberg et al. *BMC Neurology* 2014, 14:201.

42. Testai FD, Gorelick PB, et al. Inherited Metabolic Disorders and Stroke
Part 1. ARCH NEUROL/VOL 67 (NO. 1), JAN 2010.

VIII. ANEXOS

ANEXO N° 1

PREDICTORES DE DETERIORO NEUROLOGICO PRECOZ EN PACIENTES CON ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL ISQUEMICA

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

N° de Registro:

1. Edad: (años)
2. Sexo: (M) (F)
3. HTA: (SI) (NO)
4. DM tipo 2: (SI) (NO)
5. PAS:
6. NIHSS: Al ingreso:; A los tres días:
7. ECG: Al ingreso:; A los tres días:
8. BUN (mg/dl) = Urea (mg/dl) / 2.1428
-
9. Creatinina sérica (mg/dl):
10. Razón BUN / creatinina (mg/dl):
11. Hb (g/dl):
12. Glucosa(mg/dl) :
13. HDL colesterol (mg/dl):
14. Triglicéridos (mg/dl):
15. Sodio (mmol/l):
16. Potasio (mmol/l):
17. PCR (mg/dl):

ANEXO N° 2

AUTORIZACIÓN DADA POR EL HOSPITAL PARA LA REALIZACIÓN DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

 DIRECCION REGIONAL DE SALUD Hospital Helen de Trujillo	MEMORANDO N° 167 -2016-GRLL/GGR/IGS- HBT-OADI-UJ
	A : Jefe del Departamento de Medicina.
	DE : Jefe de la Oficina de Apoyo a la Docencia e Investigación
	ASUNTO : Facilidades para la realización de Proyecto de Investigación
	FECHA : Trujillo, 16 de febrero del 2016

Me dirijo a Ud. para solicitar Facilidades a la Srta. **TORRES VILELA KAREN ARACELY**, alumna de la Escuela de Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego, para la ejecución del Proyecto de Tesis titulado: **"PREDICTORES DE DETERIORO NEUROLOGICO PRECOZ EN PACIENTES CON ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL ISQUEMICA"**, aprobado con Resolución N° 0172-2016-FMEHU-UPAO, y la aprobación del Sub Comité de Investigación del Departamento de Medicina.

Se solicita brindarle las facilidades correspondientes para la ejecución de su proyecto.

REGION LA LIBERTAD
GERENCIA REGIONAL DE SALUD
HOSPITAL HELEN DE TRUJILLO
Dra. MARA VÉRTIZ CENDÓN
DIRECTORA GENERAL DE INVESTIGACIÓN

MVC/gjs
C.C. INFORMES
ARCHIVO

 DIRECCION REGIONAL DE SALUD Hospital Helen de Trujillo	MEMORANDO N° 162 -2016-GRLL/GGR/IGS- HBT-OADI-UJ
	A : Jefe de la Unidad de Estadística.
	DE : Jefe de la Oficina de Apoyo a la Docencia e Investigación
	ASUNTO : Facilidades para la realización de Proyecto de Investigación
	FECHA : Trujillo, 16 de febrero del 2016

Me dirijo a Ud. para solicitar Facilidades a la Srta. **TORRES VILELA KAREN ARACELY**, alumna de la Escuela de Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego, para la ejecución del Proyecto de Tesis titulado: **"PREDICTORES DE DETERIORO NEUROLOGICO PRECOZ EN PACIENTES CON ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL ISQUEMICA"**, aprobado con Resolución N° 0172-2016-FMEHU-UPAO, y la aprobación del Sub Comité de Investigación del Departamento de Medicina.

Se adjunta recibo de pago N° 04-757970 por el importe de 25.00 soles por concepto de revisión de historias clínicas.

Se solicita brindarle las facilidades correspondientes para la ejecución de su proyecto.

REGION LA LIBERTAD
GERENCIA REGIONAL DE SALUD
HOSPITAL HELEN DE TRUJILLO
Dra. MARA VÉRTIZ CENDÓN
DIRECTORA GENERAL DE INVESTIGACIÓN

MVC/gjs
C.C. INFORMES
ARCHIVO

"AÑO DE LA CONSOLIDACION DEL MAR DE GRAU"

LA JEFE DE LA OFICINA DE APOYO A LA DOCENCIA E INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL BELÉN DE TRUJILLO DEJA:

CONSTANCIA

Que, la Sra. **TORRES VILELA KAREN ARACELY**, alumna de la Escuela Profesional de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego, ha presentado el Proyecto de Tesis titulado: **"PREDICTORES DE DETERIORO NEUROLÓGICO PRECOZ EN PACIENTES CON ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL ISQUÉMICA"**, aprobado con Resolución N° 0172-2016-FMEHU-UPAO, y la aprobación del Sub Comité de Investigación del Departamento de Medicina.

Se otorga la presente constancia a solicitud del interesado para los fines que estime conveniente.

Trujillo, 16 de febrero del 2016

REGION LA LIBERTAD
GERENCIA REGIONAL DE SALUD
HOSPITAL BELÉN DE TRUJILLO

DRA. MARÍA VERÓNICA CONDOR
JEFE OFICINA DE APOYO A LA DOCENCIA E INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA