



UNIVERSIDAD VERACRUZANA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Delegación Veracruz Sur

HOSPITAL GENERAL REGIONAL # 1

“Lic. Ignacio García Tellez”

Orizaba Veracruz

**“USO DE FIBRINÓGENO COMO FACTOR PRONÓSTICO DE EVENTO
VASCULAR CEREBRAL ISQUÉMICO EN UN HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL”**

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

PARA

EVALUACIÓN PRIMER AÑO ESPECIALIDAD MEDICINA INTERNA

PRESENTA

DR. NÉSTOR ALBERTO ESTRADA VENEGAS

RESIDENTE DE PRIMER AÑO DE ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

ASESOR METODOLÓGICO

DRA. SOCORRO ÁVILA VAZQUEZ

MEDICO NO FAMILIAR ESPECIALISTA EN NEUMOLOGÍA

MAESTRA EN CIENCIAS

ORIZABA VERACRUZ AÑO 2014

CONTENIDO

JUSTIFICACIÓN.....	4
MARCO TEORICO	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	14
HIPOTESIS.....	15
OBJETIVOS	15
Objetivos generales	15
Objetivos específicos	15
VARIABLES.....	15
MATERIAL Y MÉTODOS	17
Tipo de estudio	17
Población y muestra	17
Lugar donde se tomo	17
Tipo de muestreo.....	17
Tiempo y lugar	17
Criterios de selección.....	18
Criterios de inclusión	18
Criterios de no inclusión	18
Criterios de eliminación	18
Procedimiento	18
Análisis Estadístico.....	18
RECURSOS	19
Humanos	19
Materiales.....	19
Financieros	19
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	19
ANEXOS.....	21
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	22
BIBLIOGRAFÍA	23

**USO DE FIBRINÓGENO COMO FACTOR PRONÓSTICO DE EVENTO VASCULAR
CEREBRAL ISQUÉMICO EN UN HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL**

JUSTIFICACIÓN

El evento vascular cerebral es una entidad clínica cuya magnitud no puede ser medida de forma cuantitativa, únicamente se valora con escalas clínicas y radiológicas, el poder tener un marcador biológico accesible sobre la cantidad de tejido isquémico permitirá el dar una medida objetiva, sencilla y específica del cuadro clínico, su aparición, desarrollo, resolución y reincidencia.

Actualmente el diagnóstico inicial de un evento cerebro vascular actualmente se basa en la presencia de algún déficit neurológico agudo en el contexto de factores de riesgo. Se realiza un diagnóstico topográfico con fundamentos en la neuroanatomía. No obstante no existe una sustancia medible en sangre que nos pueda proporcionar una magnitud sobre la cantidad de tejido cerebral sometido a isquemia cerebral. Los estudios de neuro imagen se utilizan mas como una forma de descartar un evento de índole hemorrágica que como herramienta confirmatoria esto debido a la diferencia en la terapéutica empleada en uno u otro rubro. La evolución del evento vascular cerebral isquémico es identificada a través de cambios clínicos en el estado de conciencia, progresión o regresión del déficit neurológicos, aparición de nuevas alteraciones, presencia de crisis convulsivas entre otros. No obstante es bien sabido que los fenómenos de plasticidad cerebral, así como la presencia de condiciones propias del tejido como el estado de isquemia crónica por aterosclerosis generalizada que generan el lecho para la angiogénesis pueden condicionar que el cuadro clínico no tenga una correlación directa con el evento fisiopatológico desarrollándose.

La presencia de un marcador en sangre que permita establecer cuantitativamente la cantidad de tejido cerebral siendo lesionado por la isquemia proporcionaría una medida objetiva sobre la presencia del evento, su evolución, sus complicaciones agudas y la presencia de un nuevo evento, conociendo la cinética de dicho marcador daría una idea más precisa sobre la historia natural de la enfermedad, se suma utilidad en la toma de decisiones para el manejo, así como la efectividad del tratamiento trombolítico en aquellos pacientes candidatos a este.

MARCO TEORICO

El evento vascular cerebral es una causa importante de morbi mortalidad a nivel mundial representa la tercera causa de muerte así como una importante condición de discapacidad. El riesgo de enfermedad vascular cerebral se incrementa proporcionalmente con la edad. Las mujeres debido a su mayor expectativa de vida tienen mas riesgo de presentar un evento vascular cerebral, con un mayor grado de discapacidad posterior al evento.¹

Anualmente se presentan cerca de 15 millones de casos de evento vascular cerebral a nivel mundial, estimaciones de la organización mundial de la salud estiman que cada 5 segundos ocurre un evento.²

Es bien sabido que ciertos factores presentes en la población denotan un mayor riesgo de presentar evento vascular cerebral, tales factores bien se pueden clasificar entre aquellos modificables y no modificables. Más aún los factores de riesgo convencionales ya conocidos únicamente explican una proporción pequeña de casos de evento vascular cerebral. Lo que indica que existe un número no despreciable de elementos que se encuentran implicados en la patogénesis de la enfermedad vascular cerebral. Se han identificado ciertos loci tales como los genes PITX y ZFH3 cuya presencia se asocia con la aparición de fibrilación auricular. Asimismo un locus en el cromosoma 9p21 se encuentra asociada a evento vascular cerebral isquémico de grandes arterias. El gen HDAC9 en el locus 7p21 denota una importante asociación con enfermedad vascular cerebral de grandes vasos. Dichas asociaciones genéticas tienen la peculiaridad que se encuentran implicadas en subtipos particulares de enfermedad vascular cerebral, lo que

devela que existen etiopatogenias diferentes implicadas en las diferentes formas de presentación.³

Es bien sabido que la alimentación juega un papel determinante en la susceptibilidad o la aparición de ciertas enfermedades, la enfermedad vascular cerebral no es la excepción. Con los cambios en el estilo de vida y el acercamiento hacia regímenes dietéticos mas saludables en países desarrollados, la incidencia de enfermedad vascular cerebral ha mostrado un decremento en la segunda mitad de siglo. La desnutrición es un factor de riesgo para presentar la enfermedad vascular cerebral y esto se confirma en estudios en donde se ha determinado que por cada unidad de desviación estándar por debajo de la normal aumenta el riesgo de enfermedad vascular cerebral hasta en un 40% en la edad adulta. El mecanismo de esta asociación no se encuentra claro del todo. Por otro lado la obesidad y el sobrepeso son factores para presentar aterosclerosis por lo que en presencia de estos el riesgo de enfermedad vascular cerebral se incrementa. El consumo de antioxidantes, vitaminas y calcio no impone un beneficio pero sí una dieta baja en sodio como la propuesta dieta mediterránea.⁴

Uno de los factores de riesgo mas importantes para la enfermedad vascular cerebral es la hipertensión por lo que se han realizado ensayos clínicos para determinar el riesgo relativo y la reducción de enfermedad vascular cerebral en donde se mesuró una reducción del riesgo relativo en hasta un 28%. El estudio SPARCL demostró una reducción del riesgo relativo de presentación de un primer evento de evento vascular cerebral con hasta un 16% con el uso de estatinas. Dichos hallazgos hacen constancia de los factores relaciones con la patogénesis de la aterosclerosis como partícipes en ello.^{5,6}

La Diabetes Mellitus es un factor de riesgo mas para la presentación de evento vascular cerebral, dichos pacientes tienen alrededor de 20% más riesgo que la población no diabética para presentar evento vascular cerebral.⁷

Por los factores de riesgo “clásicos” se puede deducir que el evento vascular cerebral se asocia principalmente con eventos de daño endotelial, siendo esta la etiología en el evento vascular cerebral isquémico típico. La enfermedad vascular cerebral tiene una gama de etiologías: alrededor del 87% de los casos se deben a isquemia, 13 % son de origen hemorrágico, asimismo se estima que alrededor del 30% del total de los eventos tiene un origen cardioembólico.⁸

Las definiciones actuales dividen de acuerdo al tiempo de evolución en un ataque isquémico transitorio aquel déficit neurológico que se presenta y establece por hasta 24 horas pasado este lapso de tiempo se considera como un evento vascular cerebral. Esto ha suscitado controversia ya que el lapso de tiempo en el cual el tratamiento trombolítico es útil no va más allá de 3 horas, dicho período de tiempo entra dentro del concepto de ataque isquémico transitorio, no obstante se han desarrollado definiciones operacionales con la finalidad de determinar dentro de estas 3 horas cuales pacientes son aquellos que van a progresar a evento vascular cerebral y por ende se beneficiarán de un tratamiento trombolítico. Recientemente un grupo de expertos (TIA Working Group) ha propuesto una nueva definición. Fundamentándose en datos clínicos recientes y en un mejor conocimiento fisiopatológico de la isquemia cerebral, consideran el AIT como un episodio breve de disfunción focal originado por isquemia cerebral o retiniana, cuyos síntomas suelen durar menos de una hora y sin evidencia de infarto cerebral.⁹

No obstante las nuevas definiciones y acercamientos en el diagnóstico menos del 10% del total de pacientes se presenta dentro del lapso de 3 horas de haber iniciado el evento. Existen múltiples etiologías que pueden mimetizar un evento vascular cerebral tales como tumores cerebrales, meningitis, trastornos desmielinizantes, migraña, crisis convulsivas, encefalopatías tóxicas metabólicas, síncope, disfunción vestibular y amnesia global transitoria.^{10,11}

La enfermedad vascular cerebral se puede presentar en múltiples formas, esto debido a la inmensa cantidad de funciones que se pueden ver comprometidas. Para su estudio se definen 4 zonas que se pueden comprometer tales como: cerebro, diencefalo, cerebelum y tallo encefálico. El cerebro para su localización se divide en corteza la cual contiene 4 lóbulos. Los ganglios basales coordinan el movimiento. EL diencefalo es la porción del sistema nervioso central entre el cerebro y el tallo encefálico esta zona se encuentra asociado con el hambre y la sed. El cerebelo es responsable de la función motora. La afección de esta zona se presenta con, temblor, nistagmo, disartria, dismetrías.^{12,13}

EL territorio vascular comprometido va a dar la sintomatología propia de cada zona afectada. De todos los lechos vasculares, aquellos irrigados por la arteria cerebral media son los más afectados durante la enfermedad vascular cerebral. Ocasionando sintomatología motora con o sin un componente sensitivo. Cuando la arteria cerebral anterior se encuentra afectada las manifestaciones clínicas van a ser aquellas relacionadas con funciones ejecutivas y a menudo cursan con paresia de un miembro pélvico, esto debido a la distribución del homúnculo. La enfermedad vascular cerebral de predominio en territorio occipital se puede presentar con episodios de

amaurosis o síndrome de desconexión esto debido a la afección de una importante zona heteromodal como es la corteza parietal posterior. Cuando la enfermedad vascular cerebral se presenta con afección del tallo encefálico se presenta de forma característica con síndrome cruzados, es decir alteraciones motoras o sensitivas con compromiso de pares craneales contralaterales.^{14,15}

Por todo esto, se entiende que el diagnóstico de la enfermedad vascular cerebral es clínico netamente para ello se han desarrollado escalas que pueden graduar en cierta forma las alteraciones que presenta el paciente, tales como la escala de los institutos nacionales NIHSS por sus siglas en inglés. A través de la cual se puede determinar la magnitud del compromiso la cual va presentando un aumento en el riesgo relativo conforme mayor afección se va dando. No obstante dicha escala tiene ciertos inconvenientes, muchas veces el paciente no puede cooperar adecuadamente con el explorador o bien el tiempo para realizar la exploración del paciente no permiten la realización completa de la escala por esta razón se han creado una serie de abordajes para esto, tal es el caso de la escala de Cincinnati la cual con únicamente 3 características clínicas tales como la parálisis facial, la disartria y la paresia de un miembro van a tener hasta un 100 % de sensibilidad para la enfermedad vascular cerebral. Esta escala se ha desarrollado con la finalidad de simplificar al diagnóstico e iniciar un tratamiento oportuno no obstante no permite establecer con precisión una magnitud del tejido cerebral afectado, asimismo tampoco brinda una herramienta pronóstica precisa.^{16,17}

Mucho hincapié se ha hecho en los países desarrollados para la implementación de sistemas de detección y canalización hacia los servicios de urgencias. Para el inicio de la terapia trombolítica la cual ha demostrado

ser la única que promueve un impacto en la mortalidad de la misma. no obstante el beneficio de esta no se puede extender más allá de las 3 horas, donde los riesgos sobrepasan los beneficios. Fuera de este período de tiempo el tratamiento a establecer únicamente es de soporte y en función del control de las comorbilidades, en estos pacientes el tratamiento se encuentra encaminado hacia la inhibición del sistema de agregación plaquetaria.^{18,19,20}

El tratamiento anticoagulante no ha demostrado la capacidad para tener un impacto en la mortalidad en estos pacientes. Únicamente se encuentra indicado el tratamiento anticoagulante en aquellos pacientes con fibrilación auricular, esto se ha establecido ya que en esta población el riesgo de recurrencia de enfermedad vascular cerebral es muy alto. En este rubro se han realizado múltiples ensayos clínicos para determinar cual es la estrategia adecuada como tratamiento sobre todo en pacientes que se presentan con enfermedad vascular cerebral en el contexto de la fibrilación auricular o en alguna otra cardiopatía susceptible de manejo anticoagulante.²¹

La enfermedad vascular cerebral independientemente de la etiología puede tener una serie de complicaciones tanto en la fase aguda como en la etapa crónica de la enfermedad. La presencia de condiciones médicas subyacentes, la edad avanzada entre otros pueden afectar el desenlace que va teniendo la enfermedad vascular cerebral. Asimismo mucho depende de la topografía de las lesiones. Así mismo existen diversas circunstancias que se pueden presentar junto con la enfermedad vascular cerebral que pueden tener repercusión en el manejo, el desarrollo y el pronóstico de la misma; tales como la fiebre, la hiperglucemia, la respuesta inflamatoria sistémica, la hipoxia, ciertos medicamentos^{22,23}

Existen complicaciones a múltiples niveles. Cardiovascular esto se demuestra en un revisión donde se ha demostrado un riesgo del 2% de haber presentado infarto agudo al miocardio en pacientes con ataques isquémicos transitorios o evento vasculares cerebrales. A nivel pulmonar la neumonía es una de las complicaciones médicas mas frecuentes en la enfermedad vascular cerebral y la causa más común de fiebre en las 48 horas siguientes al evento vascular. La mayoría de las neumonías en los pacientes con enfermedad vascular cerebral se deben a bronco aspiración

Como complicaciones gastrointestinales se encuentra la disfagia como complicación principal, presentándose entre 37% y 78%. Dicha complicación conlleva una pobre ingesta de alimento, alto riesgo de deshidratación e desnutrición. Así mismo se ha reportado el sangrado de tubo digestivo se ha presentando en hasta 3% del total de los pacientes. En cuanto a las complicaciones genitourinarias la infección del tracto urinario es algo común aumentando su incidencia en los pacientes con enfermedad vascular cerebral. La trombosis venosa profunda es una implicación mayor en el período posterior al evento, particularmente en aquellos con parálisis de miembros pélvicos, se han reportado hasta 50% de incremento en el riesgo de trombosis venosa profunda dentro de las primeras 2 semanas posteriores al evento, en ausencia de tromboprofilaxis.^{24 25,26,27}

Por otro lado existen complicaciones neurológicas en un evento vascular cerebral que pueden ensombrecer el pronóstico tal como el edema cerebral, siendo esta la principal causa de mortalidad. La transformación hemorrágica con una incidencia de entre 30 a 40% del total de los eventos vasculares. Las crisis convulsivas pueden ocurrir inmediatamente posteriores al evento isquémico o bien pueden tener un retraso, aquellas tempranas se definen como episodios de crisis convulsivas que se presentan dentro de las

primeras 1 a 2 semanas posteriores al evento vascular cerebral, se ha reportado una incidencia de entre 2 al 23% de todos los eventos vasculares cerebrales, mucho depende sobre todo del sitio de lesión.^{28,29,30}

El fibrinógeno es una proteína de la última fase de la coagulación la cual sirve de sustrato a la plasmina para su conversión a fibrina. Tiene una implicación específica en la medida de la coagulación, si tomamos en cuenta el hecho que en la enfermedad vascular cerebral se genera una activación del endotelio en el proceso de aterotrombosis es factible que la medida de esto proporcione una magnitud sobre la activación endotelial y por ende la actividad de la enfermedad vascular cerebral. Los pacientes con enfermedad vascular cerebral presentan un alto índice de recurrencia con un riesgo de 10% en la primera semana, entre 2 y 4% al primer mes y posterior a esto un 5% anual. La enfermedad vascular cerebral es un proceso dinámico en el que la afección sistémica puede conllevar un deterioro de su homeostasis y tener un desenlace fatal. Se han hechos esfuerzos para identificar factores predictores de deterioro posterior al evento. Uno de estos esfuerzos denoto que una relación BUN/Cr mayor de 15 demostró ser un predictor independiente de deterioro en la enfermedad vascular cerebral.^{31,32}

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El evento vascular cerebral es la cuarta causa de mortalidad a nivel mundial. Representa actualmente una causa importante de discapacidad. Representa un impacto mayor en la salud pública no solo por la mortalidad sino por la gran cantidad de recursos sanitarios que son utilizados por esta población sino también por el impacto que tiene la pérdida de funcionalidad de una persona económicamente activa.

El diagnóstico, evolución y pronóstico es netamente clínico y tiene un común denominador esto es; el tiempo. La búsqueda de un biomarcador que proporcione medidas cuantitativas y fehacientes sobre el estado de la enfermedad dará la capacidad de establecer medidas terapéuticas de forma oportuna.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe alguna relación entre los niveles de fibrinógeno y la aparición y evolución de la enfermedad vascular cerebral en un hospital general regional?

HIPOTESIS

Ho: No existe correlación entre los niveles de fibrinógeno en sangre con la aparición y evolución de la enfermedad vascular cerebral.

Hi.- Existe una correlación entre los niveles de fibrinógeno en sangre con la aparición y evolución de la enfermedad vascular cerebral.

OBJETIVOS

Objetivos generales

Identificar la correlación entre niveles séricos de fibrinógeno con la historia natural del evento vascular cerebral en su fase aguda

Objetivos específicos

Determinar la correlación entre fibrinógeno y evolución clínica del evento vascular cerebral.

Establecer niveles séricos que determinen cambios en la dinámica de la enfermedad

Identificar los niveles de fibrinógeno como marcador de enfermedad vascular cerebral.

VARIABLES

Variable dependiente: evento vascular cerebral

Variable independiente: niveles de fibrinógeno

Definición	Definición operacional	Naturaleza	Escala de medición	Indicador
EVC: déficit neurológico secundario disminución del aporte sanguíneo.	Será el déficit Neurológico secundario a isquemia mesurable con escala NIH	Cualitativa	Ordinal	Leve, moderado, moderado-severo, severo
Fibrinógeno: sustrato final de la cascada de la coagulación cuya conversión en fibrina representa el último paso de la cascada.	Serán las concentraciones en sangre del fibrinógeno.	Cuantitativa	Continua	0-200 pg/ml 201-400 pg/ml 401-600 pg/ml 601-800 pg/ml 801-1000 pg/ml
Edad: tiempo que se mide desde el inicio de la existencia del ser humano	Será el momento en la edad del sujeto en la cual se realiza el diagnóstico	Cuantitativa	Discreta	50-60 60-70 70-80 80-90 90 o más.
Género: características que determinan la pertenencia a	Serán aquellos definidos como femenino y masculino	Cualitativa	Nominal	Masculino Femenino
BUN/Creatinina: Es la relación existente entre el nitrógeno medido en sangre y la creatinina sérica.	Será la cifra que expresa dicha relación	Cuantitativa	Discreta	1-20 21-40 41-50 51-70 71-90

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Observacional analítico

Población y muestra

Población derechohabiente con diagnóstico de Evento Vascular Cerebral Isquémico en el Servicio de Neurología en el Hospital General Regional de Orizaba número 1

Lugar donde se tomo

La muestra se tomo de población con evento vascular cerebral en Hospital General Regional Orizaba

Tipo de muestreo

Muestreo no probabilístico consecutivo

Nivel de confianza al 95%

Considerando la prevalencia que es del 6%

$$n = Z^2 pq / d^2$$

$$Z = 1.96$$

$$p = 0.06$$

$$q = 1 - p$$

$$d = 0.05$$

$$n = (1.96^2)(0.06)(1 - 0.06) / 0.05^2$$

$$n = 0.21666624 / 0.0025 = 86.6 \sim 87$$

$$n = 87$$

Tiempo y lugar

Servicio de Neurología del Hospital General Regional de Orizaba en el período de Diciembre de 2013 a febrero 2014

Criterios de selección

Criterios de inclusión

Expedientes de pacientes con diagnóstico de evento vascular cerebral isquémico de enero de 2013 a enero de 2014 y con alguna escala de graduación clínica

Expedientes de pacientes con diagnóstico de evento vascular cerebral isquémico de enero de 2013 a enero de 2014 con medidas de fibrinógeno sérico seriado por lo menos en 3 ocasiones durante su evolución

Criterios de no inclusión

Expedientes de pacientes sin graduación clínica de la enfermedad ni medidas seriadas de fibrinógeno

Expedientes perdidos

Criterios de eliminación

Expedientes incompletos

Escalas incompletas

Procedimiento

Se va a recabar expedientes de pacientes con diagnóstico de enfermedad vascular cerebral isquémica en el período de enero 2013 a enero de 2014 en el servicio de Neurología del Hospital General Regional haciendo hincapié en la identificación de diagnóstico de evento vascular cerebral establecido, escala de graduación y medidas de fibrinógeno en por lo menos 2 ocasiones durante la evolución de la enfermedad

Análisis Estadístico

El análisis estadístico que se realizó fue en el programa SPSS versión 20,

Tipo de análisis: correlación lineal.

Para comparación de gráfica de variables se usara gráficas de pastel, barras e histograma

Se consideró valor significativo de $P < 0.05$

RECURSOS

Humanos

Néstor Alberto Estrada Venegas Médico residente R1 Medicina Interna

Materiales

Instrumento de recolección de datos

2 lapiceros

1 marca textos

1 computadora

1 Impresora

Financieros

Todo será financiado por el investigador

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Esta investigación toma en cuenta los principios Bioéticos fundamentales respeto, beneficencia y justicia apegándose a los lineamientos de la Ley general de salud, en materia de investigación en sus artículos 13 y 16, así como a la declaración de Helsinki y modificación en Tokio en 1975, que se

establecen que en toda investigación donde el ser humano sea sujeto de estudio, deberá prevalecer los criterios del respeto a su dignidad, la protección de sus derechos, intimidad, confidencialidad, bienestar y a las normas y procedimientos en materia de investigación que rigen las instituciones de salud.

Este estudio se considera como investigación sin riesgo. De acuerdo al Artículo 39, Capítulo 3 del Reglamento de la ley general de Salud en materia de investigación para la salud.; ya que se trabajará con expedientes.

ANEXOS



Instrumento de Recolección

Servicio de Neurología

Hospital General Regional
Oriente 6 Sur 41
Colonia Centro
Orizaba, Veracruz.

Recolección de datos

ESPECIALIDAD:
EDAD:
GÉNERO:
DIAGNÓSTICO:

Conceptos:

Fecha de diagnóstico	Concepto	Medida 1	Medida 2	Medida 3	Medida 4	Medida 5	Medida 6
	Escala NIHSS						
	Fibrinógeno sérico						
	BUN/creatinina						

Escala NIHSS:
1-4=Íctus menor
5-15=Íctus moderado
16-20=Íctus moderado a severo
21-42=Íctus severo.

Fibrinógeno sérico: pg/ml.

Firma de investigador: _____

Fecha: _____

Aprobado por: _____

Fecha: _____

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Años

2013 ----- 2013 ----- 2014

E N E	F E B	F E B	F E B	M A R	A B R	M A Y	ACTIVIDADES
							Elección del Tema
							Delimitación del tema
							Búsqueda y/o Revisión Bibliográfica
							Elaboración del Protocolo
							Redacción del Consentimiento Informado y Aspectos Éticos Fundamentales
							Revisión del Protocolo
							Registro del Protocolo
							Selección de la Muestra
							Recolección de datos
							Análisis Estadístico
							Redacción del Trabajo Final
							Impresión de Tesis

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Roger V, Lloyd-Jones D Heart Disease and Stroke Statistics 2011 Update: A report from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 123: 18–209.
- ² Donnan GA, Fisher M, Macleod M. Stroke. *Lancet* 2008; 371(9624):1612–23.
- ³ Matthew T, Martin F, Elizabeth G H, Cathie S, Jemma CH, Yu-CC et al. Genetic risk factors for Ischaemic stroke and its subtypes: a meta-analysis of genome-wide association studies. *Lancet Neurology* 2012; 11: 951–62
- ⁴ Graeme J H. Nutrition and the risk of stroke. *Lancet Neurology* 2011; 11: 66–81.
- ⁵ PROGRESS Collaborative Group. Randomized trial of a perindopril-based blood pressure- lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358: 1033-41.
- ⁶ Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A III. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *New England Journal of Medicine* 2006;355:549-59.
- ⁷Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults, executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486–97.
- ⁸ Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics–2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012; 125(1):e2–220.
- ⁹ Albers GW, Caplan LR, Easton JD, et al. Transient ischemic attack Proposal for a new definition. *New England Journal of Medicine* 2002; 347: 1713-6
- ¹⁰ American Heart Association. Part 9: adult stroke. *Circulation*. 2005; 112:111-120.

- ¹¹ Brown M. Identification and management of difficult stroke and TIA syndromes. *Journal of Neurology Neurosurgery Psychiatry*. 2001;70:17-22.
- ¹² Silverthorn D. *Human physiology: an integrated approach*. 4th edition. San Francisco (CA): Pearson/Benjamin Cummings; 2007.
- ¹³ Gilman S. *Manter and Gatz's essentials of clinical neuroanatomy and neurophysiology*. 9th edition. Philadelphia: F.A. Davis; 1996
- ¹⁴ Bogousslavsky J, Caplan LR. *Stroke syndromes*. Cambridge (United Kingdom); New York: Cambridge University Press; 2001.
- ¹⁵ Khedr EM, Abo-Elfetoh N. Therapeutic role of rTMS on recovery of dysphagia in patients with lateral medullary syndrome and brainstem infarction. *Journal Neurology Neurosurgery Psychiatry* 2010;81(5):495–9.
- ¹⁶ Hand PJ, Kwan J, Lindley RI, Dennis MS, Wardlaw JM. Distinguishing between stroke and mimic at the bedside: the Brain Attack Study. *Stroke*. 2006;37:769-775.
- ¹⁷ Kothari R, Hall K, Brott T, et al. Early stroke recognition: developing an out-of-hospital NIH stroke scale. *Academy Emergency Medicine* 1997;4:986–90.
- ¹⁸ Patel M, Rose K, O'Brien E, et al. Prehospital notification by emergency medical services reduces delays in stroke evaluation: findings from the North Carolina stroke care collaborative. *Stroke* 2011;42:2263–8.
- ¹⁹ The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rtPA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *New England Journal Medicine* 1995; 333: 1581-1587.
- ²⁰ Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *New England Journal Medicine* 2006;354:1706-17.
- ²¹ Stroke in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 2007; 69: 546–54.
- ²² Hong KS, Kang DW, Koo JS, et al. Impact of neurological and medical complications on 3-month outcomes in acute ischaemic stroke. *Europe Journal Neurology* 2008; 15: 1324–31.

- ²³ Roth EJ, Lovell L, Harvey RL, Heinemann AW, Semik P, Diaz S. Incidence of and risk factors for medical complications during stroke rehabilitation. *Stroke* 2001; 32: 523–29
- ²⁴ Touzé E, Varenne O, Chatellier G, Peyrard S, Rothwell PM, Mas JL. Risk of myocardial infarction and vascular death after transient ischemic attack and ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2005; 36: 2748–55.
- ²⁵ Martino R, Foley N, Bhogal S, Diamant N, Speechley M, Teasel R. Dysphagia after stroke. Incidence, diagnosis, and pulmonary complications. *Stroke* 2005; 36: 2756–63.
- ²⁶ Stott DJ, Falconer A, Miller H, Tilston JC, Langhorne P. Urinary tract infection after stroke. *Q JM* 2009; 102: 243–49.
- ²⁷ Brandstater ME, Roth EJ, Siebens HC. Venous thromboembolism in stroke: literature review and implications for clinical practice. *Archives Physical Medicine Rehabilitation* 1992; 73: S379–91.
- ²⁸ Hacke W, Schwab S, Horn M, Spranger M, De Georgia M, von Kummer R. ‘Malignant’ middle cerebral artery territory infarction: clinical course and prognostic signs. *Archives Neurology* 1996;53: 309–15.
- ²⁹ Lyden PD, Zivin JA. Hemorrhagic transformation after cerebral ischemia: mechanisms and incidence. *Cerebrovascular Brain Metabolism Rev* 1993; 5: 1–16.
- ³⁰ Szafarski JP, Rackley AY, Kleindorfer DO, et al. Incidence of seizures in the acute phase of stroke: a population-based study. *Epilepsia* 2008; 49: 974–81.
- ³¹ Pendlebury ST, Rothwell PM. Risk of recurrent stroke, other vascular events and dementia after transient ischaemic attack and stroke. *Cerebrovascular Disease* 2009; 27 (suppl 3): 1–11.
- ³² Leng C L, Yang JT H.H. Weng , C.T. Hsiao , Shiao L. Lai, et al Predictors of early clinical deterioration after acute ischemic stroke. *American Journal of Emergency Medicine* (2011) 29; 577–581