



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE TROMBÓLISIS
GUIADA POR IMÁGENES DIFUSIÓN-FLAIR EN
ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR ISQUÉMICA
INSTITUTO DE CIENCIAS NEUROLÓGICAS 2020**

PRESENTADO POR

SHARON MASHIEL VERA CHAUIPJULCA

ASESOR

GUIDO BENDEZÚ QUISPE

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN NEUROLOGÍA

LIMA – PERÚ

2019



**Reconocimiento - No comercial - Compartir igual
CC BY-NC-SA**

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE TROMBÓLISIS GUIADA POR
IMÁGENES DIFUSIÓN-FLAIR EN ENFERMEDAD
CEREBROVASCULAR ISQUÉMICA
INSTITUTO DE CIENCIAS NEUROLÓGICAS 2020**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

**PARA OPTAR
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN NEUROLOGÍA**

**PRESENTADO POR
SHARON MASHIEL VERA CHAUIJULCA**

**ASESOR
MTRO. GUIDO BENDEZÚ QUISPE**

**LIMA, PERÚ
2019**

ÍNDICE

	Págs.
Portada	i
Índice	ii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.1 Descripción del problema	3
1.2 Formulación del problema	5
1.3 Objetivos	5
1.4 Justificación	6
1.5 Viabilidad y factibilidad	7
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	
2.1 Antecedentes	8
2.2 Bases teóricas	13
2.3 Definiciones de términos básicos	21
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	
3.1 Formulación de la hipótesis	22
3.2 Variables y su operacionalización	23
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	
4.1 Tipos y diseño	24
4.2 Diseño muestral	24
4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos	26
4.4 Procesamiento y análisis de datos	26
4.5 Aspectos éticos	26
CRONOGRAMA	27
PRESUPUESTO	28
FUENTES DE INFORMACIÓN	29
ANEXOS	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumento de recolección de datos	
4.63. Consentimiento informado	

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción del problema

El accidente cerebrovascular (ACV) o enfermedad cerebrovascular (ECV) es la segunda causa de muerte más común y la más frecuente de discapacidad permanente en los países industrializados. La Organización Mundial de la Salud estima que millones de personas sufren infartos cerebrales cada año, y 5 millones quedan permanentemente discapacitados (1, 2).

Los factores de riesgo en estudios previos incluyeron la edad, antecedentes de fibrilación auricular, ictus, infarto de miocardio; también se describen a la estenosis carotídea, diabetes *mellitus*, enfermedad vascular periférica, hipertensión, dislipidemia y tabaquismo (3).

En Japón, en el 2010, un estudio sobre la estimación del tiempo de inicio a través de FLAIR (recuperación de inversión atenuada por líquido) en ACV isquémico agudo, con una población de 333 *pacientes*, concluyeron que FLAIR puede estimar el tiempo de inicio del ictus en el servicio de urgencias dentro de las 24 h de inicio, siendo la sensibilidad de 83%, una especificidad de 71% (4).

La trombólisis con activador de plasminógeno tisular recombinante (rtPA, alteplase); el único tratamiento específico efectivo y aprobado para el accidente cerebrovascular isquémico agudo y está recomendado por las guías internacionales, europeas y nacionales (2).

Anteriormente los pacientes en los que se desconocía el tiempo de inicio de los síntomas no eran candidatos de trombólisis, ya que no se contaba con estudios que demuestren el tiempo establecido para el tratamiento en mención.

Actualmente la resonancia magnética (RM) en ictus con un tiempo conocido de aparición de síntomas ha identificado la presencia de una lesión isquémica visible en la imagen ponderada por difusión, combinada con la ausencia de una señal hiperintensa claramente visible en la misma región en FLAIR, como factor predictivo del inicio de los síntomas dentro de las 4.5 horas previas a la obtención de imágenes (1).

En un estudio multicéntrico publicado en el 2018 que incluyó a 503 participantes entre 18 y 80 años, se encontró que aquellos que presentaron ACV agudo y un momento desconocido del inicio de los síntomas tuvieron hallazgos en la RM de una lesión isquémica en imágenes ponderadas por difusión, pero sin hiperintensidad parenquimatosa en FLAIR, el resultado funcional a los 90 días fue eficaz (53.3%) entre los que recibieron la trombólisis intravenosa con Alteplase (2).

Un estudio previo multicéntrico, multinacional publicado en el 2017, con una población de 1005 integrantes, informaron que casi la mitad (48%) de ellos con un momento desconocido del síntoma de inicio del ictus, tuvieron resultados de RM cerebral que los hacen más propensos a tener una trombólisis segura y efectiva (3).

En Latinoamérica, un estudio observacional, realizado en Chile, publicado en el año 2013, que incluyó a 161 pacientes con ECV isquémica, encontraron que la RM parece ser más sensible (99%) que la TC (32%) para la detección precoz de ictus (5).

Este método diagnóstico oportuno permite determinar el tiempo de ventana terapéutica para el inicio de trombólisis intravenosa (i.v.) en aquellos que se desconoce el tiempo de inicio del ictus, con la finalidad de proveer un tratamiento efectivo que permita disminuir la morbimortalidad, así como también, el grado de discapacidad asociado a esta enfermedad (2).

En el Perú no se tiene referencias al respecto, no obstante, la mortalidad por infarto cerebral en un centro de referencia del Perú es del 5,2%; Deza reportó una mortalidad del 5,36% en pacientes con ECV, en un hospital peruano de EsSalud. Otro estudio peruano, realizado en el Hospital Nacional Cayetano Heredia, reporta una mortalidad por Infarto cerebral de 13,6%, de pacientes recolectado durante 10 años (6).

De persistir este vacío en la información, no se podrá tomar medidas de diagnóstico temprano y tratamiento oportuno del ECV isquémico. Tampoco podrá planificarse un mejor pronóstico para los pacientes que padecen esta enfermedad en gran medida discapacitante y de alta mortalidad.

1.2 Formulación del problema

¿Cuál es la eficacia y seguridad de trombólisis guiada por imágenes difusión-FLAIR en pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica del Instituto de Ciencias Neurológicas 2020?

1.3 Objetivos

a) Objetivo general

Evaluar la eficacia y seguridad de trombólisis guiada por imágenes Difusión-FLAIR en pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica del Instituto de Ciencias Neurológicas 2020.

b) Objetivos específicos

Determinar el "resultado favorable" definido por un puntaje de 0-1 en la escala de Rankin modificada a los 90 días después de la enfermedad cerebrovascular.

Determinar la mortalidad 90 días después de la enfermedad cerebrovascular.

Determinar la dependencia 90 días después de la enfermedad cerebrovascular definido por un puntaje en la escala de Rankin modificada de 4-6.

1. 4 Justificación

La presente investigación es un estudio de gran importancia, pues muchos de los pacientes en los cuales se desconoce el tiempo de inicio de los síntomas no son candidatos para el tratamiento con trombólisis (2). Por lo tanto, este estudio permitirá a través de la resonancia magnética en ECV con tiempo de inicio desconocido predecir la aparición de síntomas dentro de 4.5 horas, tiempo estándar para el inicio de trombólisis con Alteplase.

El Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas no ha presentado ningún estudio del tratamiento con trombólisis guiada por RM. El gran número de pacientes que acuden diariamente con esta enfermedad y siendo ésta institución un centro de referencia a nivel nacional, necesita optimizar sus recursos para el diagnóstico temprano y tratamiento oportuno, disminuyendo así el porcentaje de discapacidad y mortalidad ocasionado por el ACV.

Los resultados de eficacia y seguridad del presente estudio, permitirá una mejora en los servicios de salud, debido a la disminución de los costos que genera la discapacidad y mortalidad asociada a esta enfermedad.

Además, servirá para otras investigaciones futuras de mayor extensión, al tener una base de datos de un centro referencial en nuestro medio, que permitirá a otras realidades, la oportunidad de beneficiarse con el presente estudio.

1.5 Viabilidad y factibilidad

El presente estudio es viable, porque la institución donde se recolectará la muestra ha autorizado la ejecución del proyecto y además cuenta con una amplia población para la realización del mismo. El instrumento para obtener la información, se podrá difundir a los médicos, ya que se cuenta con el permiso de cada jefe de servicio.

Así mismo, esta investigación es factible, ya que cuenta con los recursos económicos y humanos que garanticen el desarrollo de la investigación sin dificultades.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

En 2018, Tomala G et al. publicaron un estudio, siendo el objetivo determinar la eficacia y seguridad de la trombólisis guiada con RM en ECV isquémica de inicio desconocido. El tipo es un ensayo clínico multicéntrico, que incluyó como población a 503 participantes, quienes fueron sometidos a RM, donde se evidenció el desajuste entre difusión y FLAIR, determinando que la ausencia de hallazgos en FLAIR es altamente indicativo del tiempo menor a 4.5h de inicio de los síntomas. La investigación determinó que la eficacia y seguridad fueron de 53.3 y 13.5% respectivamente, para lo cual usaron escalas como la de Rankin, NIHSS, Barthel y Beck, que permitieron cuantificar los riesgos asociados al uso de alteplase. Concluyeron que la trombólisis intravenosa con alteplase tuvo un mejor resultado funcional, valorada con la escala de Rankin a los 90 días (2).

En 2018, Tomala G et al. estudiaron las características clínicas asociadas con el desajuste Difusión-FLAIR en ACV de inicio dudoso. El tipo es un ensayo aleatorizado, controlado por placebo, siendo la población 699 pacientes. Se encontró que el 59.8% presentaron desajuste difusión-FLAIR. Un retraso más corto entre el haber sido visto por última vez y el reconocimiento de síntomas, un retraso más corto entre el reconocimiento de síntomas y la llegada al hospital y un historial de fibrilación auricular fueron predictores de desajuste difusión-FLAIR en análisis multivariable. La conclusión fue que hay diferencias menores en las características clínicas medidas entre un ictus de inicio de síntomas desconocidos en pacientes con y sin desajuste de difusión-FLAIR (7).

En 2017, Tomala G et al. describieron las características clínicas e imágenes de RM en ECV de tiempo impreciso. El tipo es un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo, que incluyó una población de 1005 pacientes. Entre sus hallazgos encontraron que la disociación entre difusión y FLAIR fue 48%, los infartos

cerebrales presenciados durante el día tuvieron un retraso más corto entre el reconocimiento de síntomas y la llegada al hospital y una puntuación más alta en el NIHSS al ingreso en comparación con aquellos que se despiertan del sueño nocturno. En conclusión, esto confirma la idea de que una proporción relevante de pacientes con tiempo desconocido de inicio de los síntomas tienen una resonancia magnética indicativa de lesiones por ictus en las primeras 4.5 horas (3).

En 2016, Aoki J et al. evaluaron la seguridad y la viabilidad de la trombólisis intravenosa utilizando el activador de plasminógeno de tejido recombinante entre ictus con tiempo de inicio incierto y sin isquemia en FLAIR y quienes reciben terapia estándar. El tipo es un estudio prospectivo, donde incluyeron 52 pacientes. El resultado fue la tasa de recuperación alarmante en el séptimo día, basado en la reducción mayor a 10 puntos en la puntuación total de la Escala de NIHSS, siendo para alteplase el 46% y 18% para el grupo control. El análisis de regresión multivariante reveló que la trombólisis fue un predictor independiente de recuperación después del infarto cerebral, concluyendo que la trombólisis puede aumentar de manera segura la tasa de recuperación en quienes tuvieron ictus con tiempo de inicio desconocido y FLAIR negativa (8).

En 2014, Koga M et al. ejecutaron un estudio para determinar la eficacia y seguridad de la trombólisis intravenosa con alteplasa a 0,66 mg / kg, para lo cual tuvieron como base imágenes de resonancia magnética en pacientes con ECV isquémico con tiempo de inicio indeterminado, y compararon los hallazgos con el tratamiento estándar. El tipo es un ensayo clínico multicéntrico, prospectivo, aleatorizado. Se encontró que la eficacia es el resultado favorable definido por la puntuación de la escala de Rankin de 0–1 a los 90 días después del inicio del ECV. Los puntos finales de seguridad son hemorragia intracraneal sintomática a las 22–36 h, hemorragia mayor, y muerte por cualquier causa a los 90 días. Concluyeron que este ensayo puede ayudar a determinar si se debe recomendar una dosis baja de alteplasa de 0.6 mg / kg como una estrategia clínica de rutina para pacientes con ACV isquémico con un tiempo de inicio incierto. La importancia radica en disminuir considerablemente el riesgo de sangrado con la dosis descrita (9).

En 2014, Emberson J et al. evaluaron el papel del retraso en el tratamiento, la edad y la gravedad del ECV y cómo afecta el buen resultado en quienes recibieron alteplasa. El tipo es un metanálisis en nueve ensayos aleatorios que compararon alteplasa con placebo, con una población de 6756 pacientes. Se encontró que el tratamiento con alteplase dentro de 3 a 4.5 horas fue beneficioso en un 35.3%. Así mismo. Independientemente de la edad o la severidad del accidente cerebrovascular, y a pesar de un mayor riesgo de hemorragia intracraneal durante los primeros días después del tratamiento, concluyeron que alteplase mejora significativamente las probabilidades generales cuando se administra dentro de 4.5 horas desde el inicio del ictus (10).

En 2014, Chung J et al. diseñaron un estudio acerca de la clasificación del tratamiento del ECV agudo y el territorio vascular de las lesiones diagnosticadas por imágenes en difusión. El tipo de estudio fue retrospectivo, siendo la población 2702 participantes. Dentro de los resultados encontrados, la oclusión de vasos pequeños fue el subtipo principal en los territorios de la arteria basilar y cerebral posterior. El cardioembolismo fue la causa principal en el territorio de la arteria cerebelosa superior. Comparado con el ictus del territorio carotídeo, el ictus del territorio vertebrobasilar fue más probable que se debiera a oclusión de pequeños vasos y menos probable que fuera causada por cardioembolismo. Este estudio ha demostrado una dependencia significativa del subtipo de ictus isquémico en el territorio vascular de las lesiones con imagen aguda. La localización del territorio vascular de las lesiones isquémicas que parece predecir el subtipo de ECV puede ayudar al desarrollo de estrategias efectivas para el diagnóstico de subtipos de ictus en entornos agudos (11).

En 2013, Brazzelli M et al. elaboraron una investigación sobre la precisión diagnóstica de la RM de difusión (RMD) y la Tomografía para el infarto cerebral agudo. El tipo es observacional. Se encontró que la RM tuvo una sensibilidad del 99% y especificidad del 92%, mayor a la encontrada por tomografía. Se concluyó que la RM parece ser más sensible que la Tomografía para la detección precoz del accidente cerebrovascular isquémico (5).

En 2013, Roveri L et al. ejecutaron un estudio para cuantificar los cambios isquémicos tempranos con síntomas de ACV al despertar y los que recibieron plasminógeno. El tipo de estudio es prospectivo tomado de la base de datos wake up. El resultado fue funcionalmente más favorable en los pacientes tratados con plasminógeno activador (61,6%). Concluyeron que, dentro de las 3 horas posteriores al reconocimiento de los síntomas, los pacientes con síntomas al despertar tienen cambios isquémicos similares a los pacientes tratados con plasminógeno activador (12).

En 2013, Huiza B et al. desarrollaron un estudio donde comparan el desajuste difusión-FLAIR para estimar el tiempo de inicio en un grupo de pacientes con accidentes cerebrovasculares nocturnos y tiempo de inicio incierto. El tipo es un estudio prospectivo, recolectado de una base de datos wake up. Se encontró que más del 40% de los pacientes en los que el momento del inicio del ictus era indeterminado tenía una falta de coincidencia con difusión-FLAIR y casi la mitad tenía una imagen FLAIR negativa para el ECV isquémico agudo. Esta investigación concluye que una gran proporción de pacientes con un tiempo desconocido de inicio de los síntomas tienen un desajuste difusión-FLAIR que sugiere un inicio reciente de la enfermedad cerebrovascular (13).

En 2009, Barreto A et al. desarrollaron una investigación para determinar la eficacia de terapia trombolítica en pacientes que despiertan con un infarto cerebral. El tipo de investigación fue retrospectivo, con una población de 1253 pacientes. Los hallazgos que encontraron fueron que el 61% quienes presentaron síntomas al despertar y que recibieron alteplase tuvieron tasas más altas de resultados excelentes (14%) y favorables (28%). Aunque la trombólisis puede ser segura en la enfermedad vascular al despertar, la conclusión de este estudio considera que se necesitan futuros estudios prospectivos bien diseñados con criterios de inclusión y exclusión preespecificados y una estrategia de tratamiento para evaluar más a fondo la seguridad del procedimiento en ictus al despertar (14).

2.2 Bases teóricas

Enfermedad cerebrovascular isquémica diagnosticada con imágenes en RM y tratado con trombólisis.

Trombólisis intravenosa con activador de plasminógeno tisular recombinante está aprobado para el tratamiento de ECV isquémica dentro de las 4.5 h del inicio de los síntomas (3).

En el 14-27% se desconoce el momento del inicio de los síntomas del ictus. Así mismo, en aproximadamente el 20% de los mismos ocurre durante el sueño, lo cual suma un estimado de 3 millones de ACV por año en todo el mundo. (2,11).

Estos pacientes generalmente están excluidos del tratamiento con trombólisis, sin embargo, una proporción sustancial de estudios describen que probablemente los síntomas ocurren en las últimas horas antes de despertar, lo cual estaría dentro de la ventana terapéutica aprobada para el uso de la intervención (2).

Se describe también las diferencias entre la comparación de los pacientes que se despiertan del sueño nocturno con aquellos con un ACV no presenciado durante el día, los pacientes con un momento desconocido de aparición de síntomas durante el día tuvieron síntomas neurológicos más graves reflejados por una puntuación de NIHSS más alta, una tasa más alta de afasia y de nivel de conciencia alterado. No se encontraron diferencias en la presencia de desajuste difusión-FLAIR entre pacientes con infarto cerebral del despertar y aquellos en quienes no fue presenciado durante el día. Por lo tanto, cuando se considera el tratamiento de reperfusión con inicio de síntomas desconocido, estas consideraciones no deben limitarse a los ictus de despertar, sino que también incluyen accidentes cerebrovasculares no presenciados de inicio diurno (3, 16).

La Imagen de RM en pacientes con ECV: imagen ponderada por difusión y FLAIR se ha propuesto como biomarcador de la edad de la lesión isquémica. El desajuste difusión-FLAIR, es decir, una lesión isquémica aguda visible en la primera sin hiperintensidad parenquimatosa correspondiente en la segunda, se demostró que tiene un alto valor predictivo positivo en la identificación de pacientes dentro de las 4.5 h del inicio de los síntomas (3, 16).

El uso de la falta de coincidencia difusión-FLAIR como marcador sustituto de la edad de la lesión se basa en el supuesto de que el tiempo del inicio de los síntomas es el único factor clínico relevante que influye en la hiperintensidad parenquimatosa en FLAIR y por lo tanto la presencia o ausencia de la discordancia (3).

Existe evidencia del beneficio de reperfusión con alteplasa en pacientes con accidente cerebrovascular menor o moderado, siendo considerado eficaz al tener una escala de Ranking modificado a los 90 días de 0-1, lo que se relaciona con menor tasa de discapacidad. Así mismo se evaluó la seguridad con la presencia de hemorragia intraparenquimal concluyendo que las tasas relacionadas a esta complicación son altas, siendo necesario realizar estudios que incluyan un mayor tamaño de muestra para valorar la interpretación de seguridad (1).

Así mismo, es necesario describir los factores epidemiológicos, clínicos, métodos diagnósticos y tratamiento del ACV isquémico, de tal forma que nos ayuden a valorar el impacto socio económico en nuestro medio.

Enfermedad cerebrovascular isquémica

La Enfermedad cerebrovascular isquémica es una alteración cerebral que resulta de un proceso patológico de los vasos sanguíneos. Este involucra la oclusión de la luz por un émbolo o trombo, modificación de la permeabilidad de la pared vascular o aumento de la viscosidad u otra alteración de la calidad de la sangre que fluye a

través de los vasos cerebrales. Así mismo, este mecanismo lleva de forma súbita a un déficit neurológico focal (15).

Isquemia focal

En la isquemia focal frecuentemente se observa algún grado de circulación (vasos colaterales) que permite descargar una cantidad variable de sangre oxigenada y glucosa. Los efectos que causa la oclusión arterial sobre el tejido encefálico varían según la localización de la oclusión en relación con los conductos colaterales y anastomóticos disponibles (17).

Si la obstrucción es proximal al polígono de Willis, las arterias comunicantes anterior y posterior de dicho polígono son suficientes para prevenir el infarto. En la oclusión de la arteria carótida interna en el cuello puede haber flujo anastomótico retrógrado desde la arteria carótida externa a través de la arteria oftálmica o por otras conexiones más pequeñas entre las carótidas externa e interna. Con el bloqueo de la arteria vertebral, el flujo anastomótico puede producirse por vía de las arterias cervical profunda, tirocervical u occipital, o de manera retrógrada desde la otra arteria vertebral. Si la oclusión se produce en la porción de nacimiento de una de las arterias cerebelosas o una de las arterias cerebrales, es decir, distal al polígono de Willis, una serie de anastomosis interarteriales meníngeas pueden llevar sangre suficiente hacia el territorio en peligro. Por tanto, las anastomosis existentes pueden disminuir la lesión isquémica en el vaso afectado (17).

Isquemia global

En este tipo no hay flujo cerebral y la destrucción irreversible de las neuronas sobreviene en cuatro a ocho minutos a la temperatura corporal normal. Por lo tanto, en el caso de oclusión de un tronco arterial mayor la extensión del infarto varía desde su inexistencia hasta la afección de todo el territorio vascular de ese vaso (17).

Mecanismo fisiopatológico

El infarto cerebral comprende dos procesos fisiopatológicos: uno, pérdida de la provisión de oxígeno y glucosa secundaria a oclusión vascular y, dos, una distribución de cambios en el metabolismo celular consecuentes al colapso de los procesos productores de energía, con desintegración de las membranas celulares (17).

Factores vasculares

Para profundizar las bases fisiopatológicas de origen vascular, es necesario conocer que en el centro de un accidente cerebrovascular isquémico se encuentra una zona de infarto, cuyo tejido necrótico se edematiza rápidamente, sobre todo por el contenido excesivo de agua intracelular y entre las células. Debido a que la anoxia también causa necrosis y tumefacción del tejido cerebral (aunque en una distribución diferente), la falta de oxígeno debe ser un factor común para el infarto y la encefalopatía anóxica (17).

Los efectos que genera la isquemia, sean funcionales y reversibles o estructurales e irreversibles, dependen de su grado y duración. Así mismo, los bordes del infarto son hiperémicos, se nutren por colaterales meníngeas y en este sitio no hay daño del parénquima o sólo es mínimo, lo que se conoce como el área de penumbra (17).

Se realizó un estudio para cuantificar el umbral crítico del flujo sanguíneo cerebral (FSC), el cual fue medido por depuración de xenón, llegando a la conclusión que por debajo de 23 ml/100 g/min (normal, 55 ml) ocurre el trastorno. Así mismo, la reducción del FSC por debajo de 10 a 12 ml/100 g/min produjo infarto. En consecuencia, el nivel crítico de hipoperfusión que suprime la función y produce lesión tisular es un FSC de 12 a 23 ml/100 g/min (17,18).

Continuando con la fisiopatología, en la región de penumbra, la concentración de K se incrementó (salida desde las células despolarizadas lesionadas), el ATP y el fosfato de creatinina se agotaron. El trastorno de la homeostasia del ion de calcio y la acumulación de ácidos grasos libres interfirieron con la recuperación total. Además, los ácidos grasos libres (que aparecen como fosfolipasas) se activan y destruyen los fosfolípidos de las membranas neuronales. Se acumulan también prostaglandinas, leucotrienos, radicales libres y las proteínas y enzimas intracelulares se desnaturalizan. Seguidamente se edematizan las células (edema citotóxico), afectándose de esa manera las mitocondrias por anomalías similares (17,18).

Factores metabólicos

Tienen importancia también, los neurotransmisores; glutamato y aspartato, que se forman a partir de intermediarios glucolíticos del ciclo de Krebs, son liberados por las células isquémicas, excitan las neuronas y producen entrada de Na y Ca en la célula. Se dice que estos cambios son la causa de la lesión celular irreversible (17, 18).

Accidente cerebrovascular y factores de riesgo

Los factores de riesgo asociados al ACV isquémico son hipertensión, cardiopatía, fibrilación auricular, diabetes *mellitus*, consumo de cigarrillos e hiperlipidemia. También se describen otros, como las enfermedades sistémicas que se acompañan de un estado hipercoagulable y el uso de píldoras para el control de la natalidad (19).

Edad y sexo

Entre los 45 y los 64 años, las mujeres están en menor riesgo de accidente cerebrovascular que los hombres, y no hay diferencia sexual a los 75 años o más;

sin embargo, el patrón de diferencia de sexo puede diferir según la raza desde los 65 hasta los 74 años (20).

Hipertensión

La hipertensión es el factor de riesgo más reconocido. Diversos estudios demostraron que el control de la hipertensión a largo plazo disminuye la incidencia de infarto aterotrombótico y de hemorragia intracerebral, y que el tratamiento para controlar la presión arterial puede ser el más eficaz (15).

Insuficiencia cardiaca y enfermedad coronaria

La presencia de insuficiencia cardiaca congestiva y aterosclerosis coronaria también aumenta el riesgo de desarrollar esta enfermedad. Similar que en las anomalías embólicas, los factores de riesgo más importantes son la cardiopatía estructural y las arritmias, principalmente fibrilación auricular, que aumenta alrededor de seis veces la incidencia del padecimiento (10, 16).

Endocarditis y cardiopatías

Las endocarditis bacteriana y no bacteriana y los cortocircuitos de derecha a izquierda entre las cámaras del corazón o en los pulmones también predisponen al infarto cerebral embólico (17).

Diabetes

La diabetes es la enfermedad del milenio, que ha ido incrementando su incidencia con el transcurso de los años, acelerando consecuentemente el proceso aterosclerótico en arterias grandes y pequeñas; siendo dos veces más propensos a un ictus que los grupos no diabéticos de edad similar (17).

Accidente cerebrovascular y Clasificación

El infarto cerebral se clasifica en tres categorías: cardioembólica, aterotrombótica de vasos grandes y lacunar. La causa más común mencionada anteriormente, atribuida al trombo cardíaco que luego puede embolizar el cerebro es la fibrilación auricular. Un infarto rara vez se atribuye a aterosclerosis de grandes vasos a menos que sea lo suficientemente pronunciado como para causar al menos un 50% de reducción luminal en una arteria que suministra la zona del infarto (11).

El accidente cerebrovascular lacunar es un pequeño infarto en la distribución de un vaso penetrante (por ejemplo, arterias lenticuloestriadas) atribuido a la lipohialinosis. Quizás hasta un tercio de los pacientes tengan un ictus de etiología indeterminada debido a la evidencia de múltiples causas potenciales o la falta de pruebas sólidas de una causa en particular (11).

Clínica

Es muy importante tener conciencia de que el ictus constituye una emergencia médica desde el inicio de los síntomas para un rápido manejo. Para ello disponemos de distintas escalas que nos permitirán una identificación y diagnóstico rápido, así como el conocimiento de las posibles secuelas (14).

Escalas neurológicas: NIHSS. Resultados: 0: sin déficit; 1: déficit mínimo; 2-5: déficit leve; 6-15: déficit moderado; 16-20: déficit importante; >20: déficit grave. Cincinnati: debilidad facial/caída de un brazo/alteración del habla. Rankin (estado funcional) (14,19).

Los síntomas que presentará el paciente serán distintos dependiendo del área cerebral afectada, así como de la etiología del ictus. Los síntomas principales pueden ser: Carotídeos: Afectación motora: monoparesias o hemiparesias. Sensitivas: hipoestésias o parestesias de una extremidad, hemicuerpo, hemicara).

Alteraciones visuales: pérdida súbita de visión monocular con y sin hemianopsia homónima o hemiparesia contralateral. Alteraciones del lenguaje: disartria o afasia (17, 19).

Accidente cerebrovascular y diagnóstico

Los avances en el tratamiento del accidente cerebrovascular agudo, incluido el uso de la trombectomía endovascular en pacientes con oclusión de grandes vasos y, más recientemente, la trombólisis intravenosa en una ventana de tiempo prolongada, han dado lugar a un cambio de paradigma en la forma en que se utilizan las imágenes en pacientes con ictus agudo. Este cambio, combinado con el entendimiento de que “el tiempo es cerebro”, significa que las imágenes deben ser rápidas, confiables y estar disponibles las 24 horas del día para que se puedan tomar decisiones clínicas apropiadas (21).

Tomografía

Todos los pacientes con sospecha de un ictus agudo deben tener una Tomografía Cerebral (TC) sin contraste, la cual brindará la información necesaria para tomar decisiones sobre el manejo agudo, siendo considerado como nivel de evidencia B y grado de recomendación I. Además, el reconocimiento de la oclusión de un vaso grande mediante angiografía por TC se ha vuelto esencial para identificar a los pacientes para la trombectomía endovascular. y técnicas tales como la obtención de imágenes colaterales en la angiografía por TC o la medición del flujo sanguíneo para predecir el destino de los tejidos mediante la perfusión por TC se han convertido en herramientas útiles para seleccionar pacientes para la terapia de ictus agudo (21).

En la TC sin contraste, las regiones cerebrales que son más oscuras que la sustancia blanca contralateral de apariencia normal son un marcador de mayor riesgo de hemorragia con trombólisis. La presencia de estas regiones no significa que la trombólisis esté absolutamente contraindicada, pero sí significa que se debe proceder con precaución después de sopesar los riesgos y beneficios de la trombólisis.

La modalidad principal utilizada para obtener imágenes de los vasos sanguíneos que irrigan el cerebro es la angiografía por TC (ATC). Es mejor adquirir una CTA (arco aórtico a vértice) de cabeza y cuello para visualizar todas las arterias extracraneales e intracraneales que irrigan el cerebro (22).

Resonancia magnética cerebral

Los hallazgos de las imágenes de resonancia magnética cambian durante el curso de la isquemia cerebral aguda, lo que refleja el curso típico de los cambios en el agua del tejido en la isquemia aguda. La caída del flujo sanguíneo cerebral por debajo de un umbral crítico conduce a una interrupción del metabolismo energético, lo que resulta en un edema citotóxico, que puede representarse mediante un coeficiente de difusión aparente reducido en Difusión a los pocos minutos de un ataque cerebral (23).

Durante las siguientes 1 a 4 h, aumenta la osmolalidad del tejido, acompañada de un aumento neto de agua, y este aumento absoluto del contenido de agua puede detectarse mediante RM ponderada en T2. La imagen en FLAIR se caracteriza por una fuerte ponderación de T2 junto con la supresión de la señal del líquido cefalorraquídeo (2).

En contraste con el concepto sugerido anteriormente, la falta de coincidencia en FLAIR y difusión, indica la presencia de isquemia aguda, lo que sugiere que la lesión isquémica probablemente tenga menos de 4.5 horas, considerándose de alta especificidad (81%) y valor predictivo positivo (87%) (1, 2).

Accidente cerebrovascular y tratamiento

Agentes trombolíticos

Los activadores tisulares del plasminógeno (t-PA recombinante y estreptocinasa), cuando se administran por vía intravenosa, convierten el plasminógeno en plasmina, una enzima proteolítica capaz de hidrolizar la fibrina, el fibrinógeno y otras

proteínas de la coagulación. Estos fármacos son eficaces en el tratamiento del infarto cerebral (14, 22).

La dosis recomendada de alteplase intravenosa es 0,9 mg/kg, siendo la dosis máxima de 90 mg, que debe ser administrada en 60 minutos con un 10% de la dosis inicial administrada en bolo durante 1 minuto, en pacientes seleccionados que pueden recibir tratamiento dentro de las 3 horas posteriores a la aparición de un síntoma de infarto cerebral o bien conocido por última vez (14).

Medicamentos antiplaquetarios

El ácido acetilsalicílico (160-300 mg/d) es tal vez el medicamento comprobado más útil de forma consistente para prevenir accidentes vasculares cerebrales trombóticos y embólicos. La molécula acetil del ácido acetilsalicílico se combina con la membrana de las plaquetas, inhibe la ciclooxigenasa plaquetaria e impide así la producción de tromboxano A₂, una prostaglandina vasoconstrictora, y asimismo de prostaciclina, una prostaglandina vasodilatadora (24).

Diversos estudios señalan que la terapia con doble antiagregación: aspirina y clopidogrel dentro de las 24-48 horas durante 21 días, obtienen mejores resultados al disminuir la recidiva de la enfermedad cerebrovascular a los 90 días, basados con un nivel de evidencia b y grado de recomendación II a (25).

2.3 Definición de términos básicos

Enfermedad cerebrovascular isquémica: Alteración neurológica focal debida al compromiso por cualquier causa de los vasos que irrigan el cerebro, de comienzo brusco (14).

Trombólisis endovenosa con alteplase: Tratamiento trombolítico aprobado para el ictus de menos de 4,5h de evolución (2).

Resonancia magnética por Difusión: Proporciona una señal cuya intensidad es proporcional a la difusión de las moléculas de agua en el tejido. La señal depende de la capacidad de difusión de las moléculas y de la interacción entre ellas y los obstáculos que se oponen a su movimiento (2).

Resonancia magnética por FLAIR: Es una secuencia potenciada en T2 con supresión de fluido cerebroespinal, permitiendo la detección de lesiones cerebrales superficiales (2).

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de hipótesis

Hipótesis general

La trombólisis guiada por imágenes difusión-FLAIR es eficaz y segura en pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica del Instituto de Ciencias Neurológicas.

Hipótesis específicas

El resultado es favorable en los pacientes pos trombólisis, con puntaje de 0-1 en la escala de Rankin modificada a los 90 días después de la enfermedad cerebrovascular.

El porcentaje de Mortalidad es menor a los 90 días después de la enfermedad cerebrovascular.

La dependencia a los 90 días después de la enfermedad cerebrovascular en el puntaje de la escala de Rankin modificada es 4-6.

3.2 Variables y su operacionalización

Variable	Definición	Tipo por su	Indicador	Escala de m	Categorías y sus va	Medio de verif

Eficacia	Mejor resultado asociado a trombólisis	Cuantitativa	Escala de Rankin modificado con valor de 0-1 a los 90 días	Ordinal	0: Asintomático 1: Sin discapacidad significativa 2: Discapacidad leve 3: Discapacidad moderada 4: Discapacidad moderadamente grave 5: Discapacidad grave 6: muerte	Observación
Seguridad	Menor riesgo asociado a trombólisis	Cuantitativa	Escala de Rankin modificada con valor de 4 a 6 a los 90 días.	Ordinal	0: Asintomático 1: Sin discapacidad significativa 2: Discapacidad leve 3: Discapacidad moderada 4: Discapacidad moderadamente grave 5: Discapacidad grave 6: muerte	Observación
Resonancia magnética: Disociación difusión-FLAIR)	Lesión isquémica aguda visible en Difusión pero no en FLAIR	Cualitativa	Hiperintensidad en difusión Ausencia de hiperintensidad en FLAIR	Nominal	Coefficiente de difusión: 20 y 100seg/mm ²	Observación
Trombólisis	Tratamiento trombolítico para el ictus.	Cuantitativa		Razón	Menor de 4.5h de evolución	Observación
Enfermedad cerebrovascular isquémica	Alteración neurológica focal por compromiso de vasos cerebrales.	Cualitativa y cuantitativa	NIHSS	Ordinal	0: Sin déficit 1: Déficit mínimo 2-5: Déficit leve 6-15: Déficit moderado 16-20: déficit importante >20: déficit grave	Observación

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Tipos y diseño

Experimental; ensayo clínico controlado aleatorizado; explicativo; longitudinal; prospectivo.

4.2 Diseño muestral

Población universo

La población consiste en todos los pacientes que ingresarán al Instituto de Ciencias Neurológicas en el año 2020.

Población de estudio

Pacientes que ingresarán con Enfermedad cerebro vascular isquémica confirmada por imagen de resonancia magnética con tiempo de inicio desconocido entre 18 y 80 años en el año 2020.

Tamaño de la muestra

Todos los pacientes que ingresarán con Enfermedad cerebrovascular isquémica en el año 2020.

Muestreo o selección de la muestra

Se estudiará a todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión, por lo cual se realizará un muestreo no probabilístico, siempre que la resonancia magnética mostrase una lesión isquémica aguda en imágenes ponderadas por difusión, pero no hiperintensidad del parénquima en FLAIR.

Criterios de selección

Inclusión

- Signos clínicos de ECV al despertar o no pudo informar el momento de inicio de los síntomas (por ejemplo, como resultado de una afasia o confusión).

- Edad: entre 18 y 80 años de edad.
- Disociación entre la presencia de una señal anormal en la imagen ponderada por difusión de resonancia magnética y ningún cambio de señal visible en FLAIR en la región del infarto cerebral agudo.

Exclusión

- Pacientes con ECV isquémica grave (>25 en la escala de NIHSS).
- Incapacidad para realizar las actividades habituales en su vida diaria antes del ACV (escala de Rankin modificada >1).
- ECV hemorrágica significativa en la actualidad o en los últimos seis meses.
- Uso actual de anticoagulantes.
- Antecedentes de daño en el sistema nervioso central (por ejemplo, neoplasia, aneurisma, cirugía intracraneal o espinal).
- Hemorragia intracraneal o lesiones mayores de un tercio del territorio de la arteria cerebral media (ACM).
- Hipodensidad obvia o cambios tempranos de infarto cerebral.
- Oclusión de grandes vasos.
- Hipertensión grave no controlada, es decir, presión arterial sistólica > 185 mmHg o presión arterial diastólica > 110 mmHg o que requiera tratamiento agresivo para mantener la presión arterial dentro de estos límites.
- Enfermedad hepática grave manifiesta que incluye insuficiencia hepática, cirrosis, hipertensión portal y hepatitis activa.
- Cirugía mayor o traumatismo significativo en los últimos tres meses.
- Pancreatitis aguda manifiesta o reciente.
- Endocarditis bacteriana manifiesta o reciente, pericarditis.
- Recuperación de inversión atenuada por líquido que muestra una marcada hiperintensidad parenquimatosa correspondiente a la imagen aguda ponderada por difusión (DWI) lesión indicativa de una lesión isquémica aguda con una alta probabilidad de tener > 4 · 5 h.

- Hemorragia intracraneal o Cualquier hallazgo de resonancia magnética que indique un alto riesgo de hemorragia intracraneal sintomática relacionada con un posible tratamiento con alteplasa a juicio del investigador.
- Gran volumen de la lesión de DWI > 1/3 de la arteria cerebral media o > 50% de la arteria cerebral anterior o territorio de la arteria cerebral posterior (visual inspección) o > 100 ml.

4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos

El estudio clínico consistirá en previamente evaluar que los pacientes cumplan con los criterios de selección, se le asignarán aleatoriamente a uno de los grupos de estudio control-experimental. Previamente se le aplicara en formato de consentimiento informado.

A los pacientes se les realizará inicialmente la RM cerebral con el protocolo difusión-FLAIR para encontrar el mismatch o desajuste.

A partir de ello, se evaluará clínica y radiológicamente en su estancia hospitalaria al inicio del estudio, a las 24 horas, a los 7 días o al alta hospitalaria y a los 3 meses.

El déficit neurológico se evaluará utilizando la escala de accidentes cerebrovasculares de los Institutos Nacionales de Salud (NIHSS).

Instrumentos de recolección y medición de variables

Para evaluar la eficacia primaria del resultado, se utilizará la escala de Rankin modificada (varía de 0 [sin síntomas] a 6 [muerte]) a los 90 días después de la enfermedad cerebrovascular, teniendo una puntuación de 0 o 1. Los puntos finales de eficacia secundarios incluirá la puntuación ordinal en la escala de Rankin modificada a los 90 días; la proporción de pacientes con una respuesta al tratamiento a los 90 días (definida como una puntuación en la escala de Rankin modificada de 0 para pacientes con un puntaje de NIHSS de ≤ 7 , un puntaje de 0 o 1 para pacientes con un puntaje de NIHSS de 8 a 14, y un

promedio de 0 a 2 para pacientes con un puntaje de NIHSS de > 14) ; un puntaje de resultado global a los 90 días, que se definirá como un buen resultado en cuatro escalas (un puntaje de 0 o 1 en la escala modificada de Rankin y el NIHSS, un puntaje de 95 a 100 en el Índice de Barthel (evalúa 10 categorías de función diaria y rangos de 0 a 100, con valores más altos que indican una mejor función independiente) y el volumen del infarto en la RM 22 a 36 horas después del ACV isquémico.

Los puntos finales primarios de seguridad serán la muerte y un resultado compuesto de muerte o dependencia, que se definirá como una puntuación de 4 a 6 en la escala de Rankin modificada a los 90 días. Los puntos finales de seguridad secundarios incluirán hemorragia intracraneal sintomática que causa deterioro de los síntomas neurológicos y la incidencia de hematoma parenquimatoso tipo 2 (coágulos que superan el 30% del área del infarto) en RM de 22 a 36 horas después del infarto cerebral.

Los pacientes aleatorizados al fármaco activo del estudio recibirán alteplasa iv 0,9 mg/kg de peso corporal hasta un máximo de 90 mg, 10% en forma de bolo y 90% en una hora como infusión. En consecuencia, los pacientes aleatorizados al grupo de placebo recibirán placebo por vía intravenosa de acuerdo con el peso corporal, el 10% como bolo y el 90% durante una hora como infusión. El tratamiento debe iniciarse lo antes posible dentro de los 60 minutos posteriores al final del examen de resonancia magnética.

4.4 Procesamiento y análisis de datos

Se empleará Stata 16.1. La ficha se evaluará mediante el uso del programa red Cap.

El análisis univariado consistirá en obtener promedios, mediana, desviación estándar, varianza de las variables cuantitativas. Se obtendrán frecuencias

absolutas y relativas para las variables cualitativas. Los resultados se presentarán en tablas y o gráficos.

Para el análisis bivariado se hará comparación en ambos grupos haciendo uso de pruebas de comparación de puntajes, las cuales dependerán de la distribución normal que presenten los datos con un nivel de significancia del 95%.

Así mismo, se hará uso del Ods Ratio para estimar probabilidad de ocurrencia.

Para el análisis multivariado se harán ajustes al tiempo, edad y sexo.

4.5 Aspectos éticos

El estudio respetará los principios bioéticos establecidos en la declaración de Helzinski y Zions. Se obtendrá la aprobación ética de la universidad y del INCN. Se respetará la confidencialidad y anonimato de los pacientes.

CRONOGRAMA

Pasos	2019										
	Feb	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre
Redacción final del plan de tesis	X										
Aprobación del plan de tesis		X									
Recolección de datos			X	X							
Procesamiento y análisis de datos					X						
Elaboración del informe						X	X				
Revisión y aprobación de la tesis								X	X		
Sustentación										X	
Publicación del artículo científico											X

PRESUPUESTO

Para la realización del presente trabajo de investigación, será necesaria la implementación de los siguientes recursos:

Concepto	Monto estimado (soles)
Material de escritorio	600.00
Adquisición de software	1000.00
Empastado de tesis	400.00
Impresiones	600.00
Logística	500.00
Traslados	3000.00
TOTAL	6100.00

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Thomalla G, Fiebach J, Ostergaard L, Pedraza S, Thijs V, Nighoghossian N, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to test efficacy and safety of magnetic resonance imaging-based thrombolysis in wake-up stroke (WAKE-UP). *Inter Journal of Stroke*. 2014; 9: 829–836.
2. Thomalla G, Simonsen C, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, Cheng B, et al. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *N Engl J Med*. 2018; 379 (7): 611-22.
3. Thomalla G, Boutitie F, Fiebach J, Simonsen C, Nighoghossian N, Pedraza S, et al. Stroke with unknown time of symptom onset baseline clinical and magnetic resonance imaging data of the first thousand patients in WAKE-UP. *American Heart Association*. 2017; 48: 1-4.
4. Aoki J, Kimura K, Iguchi Y, Shibazaki K, Sakai K, Iwanaga T. FLAIR can estimate the onset time in acute ischemic stroke patients. *J Neurol Sci*. 2010; 293 (2010): 39–44.
5. Brazzelli M, Sandercock P, Chappell F, Celani M, Righetti E, Nichola A, et al. Resonancia magnética versus tomografía computada para la detección de lesiones vasculares agudas en pacientes que consultan por síntomas de accidente cerebrovascular. *Rev. Med. Clin. Condes*. 2013; 24(1): 174-75.
6. Alvarado C, Lazo M, Loza J, Málaga G. Pronóstico al año tras sufrir el debut de enfermedad cerebrovascular en pacientes de un hospital nacional de lima, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2015; 32(1):98-103.
7. Thomalla G, Boutitie F, Fiebach J, Simonsen C, Pedraza S, Lemmens R. Clinical characteristics of unknown symptom onset stroke patients with and without diffusion-weighted imaging and fluid-attenuated inversion recovery mismatch. *Int J Stroke*. 2018;13(1):66-73. doi: 10.1177/1747493017706245.
8. Aoki J, Sakamoto Y, Kimura K. Intravenous Thrombolysis Increases the rate of dramatic recovery in patients with acute stroke with an unknown onset time and negative FLAIR MRI. *J Neuroimaging*. 2016;26(4):414-9. doi: 10.1111/jon.12323.

9. Koga M, Toyoda K, Kimura K, Yamamoto H, Sasaki M, Hamasaki T. Thrombolysis for acute wake-up and unclear-onset strokes with alteplase at 0.6 mg/kg (THAWS) Trial. *Int J Stroke*. 2014; 9(8): 1117–24. doi: 10.1111/ij.s.12360
10. Emberson J, Less K, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmk E, et al. Effect of treatment delay, age, stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a metaanalysis of individual patient data from randomized trials. *The Lancet*. 2014; 384 (9958):1929-35. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(14\)60584-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(14)60584-5/fulltext)
11. Chung J, Park S, Kim N, Kim W, Park J, Ko Y. Trial of ORG 10172 in acute stroke treatment (TOAST) lassification and vascular territory of ischemic stroke lesions diagnosed by diffusion-weighted imaging. *J Am Heart Assoc*. 2014; 3(4): 1-9. doi: 10.1161/JAHA.114.001119.
12. Roveri L, La Gioia S, Ghidinelli C, Anzalone N, De Filippis C, Comi G. Wake-up stroke within 3 hours of symptom awareness: imaging and clinical features compared to standard recombinant tissue plasminogen activator treated stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013;22(6):703-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22133742>
13. Huisa B, Liebeskind D , Raman R , Hao Q ,Meyer B, Meyer D, et al. DWI – FLAIR Mismatch in nocturnal strokes patients with unknown time of onset. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013; 22(7): 972–7. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.01.004
14. Barreto A ,Martin S , Halleivi H , Morales M , Abraham A, Gonzales N. Thrombolytic therapy for patients who wake-up with stroke. *Stroke*. 2009; 40(3): 827–32. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2676861/>
15. Meschia J, Brott T. Ischemic stroke. *Eur J Neurol*. 2018 Jan;25(1): 35-40. doi: 10.1111/ene.13409.
16. Powers W, Rabinstein A, Ackerson T, Adeoye O, Bambakidis N, Becker K. et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic

- stroke: 2019. Stroke. 2019; 50 (12): 344-e418. doi.org/10.1161/STR.0000000000000211
17. Ropper A, Brown R. Principios de Neurología. 8a ed. México: McGRAW-HILL; 2007.
 18. Majid A, Kassab M, Pathophysiology of ischemic stroke. Uptodated. 2020.
 19. Caplan Louis, Clinical diagnosis of stroke subtypes. Uptodated. 2021.
 20. Howard V, Madsen T, Kleindorfer D, Judd S, Rhodes D, Soliman E. Sex and race differences in the association of incident ischemic stroke with risk factors. JAMA Neurol. 2019;76(2):179-86. doi:10.1001/jamaneurol.2018.3862
 21. Rabinstein A. Update on treatment of acute ischemic stroke. Int J Cerebrovas Dis Stroke. 2020; 26 (2): 268-86. Doi: 10.1212/CON.0000000000000840
 22. Powers W, Acute Ischemic Stroke. N Engl J Med 2020; 383:252-60. doi: 10.1056/NEJMcp1917030
 23. Powers W, Rabinstein A, Ackerson T, Adeoye O, Bambakidis N, Becker K. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke. AHA. 2018; 49: 1-345. doi: 10.1161/STR.0000000000000158.
 24. Herpich F, Rincon F, Management of acute ischemic stroke. Crit Care Med. 2020; 48(11): 1654–63. doi: 10.1097/CCM.0000000000004597
 25. Oliveira J, Mullen M. Initial assessment and management of acute stroke. Uptodated. 2021.

ANEXOS

Título	Pregunta de Investigación	Objetivos	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
Eficacia y seguridad de trombólisis guiada por imágenes difusión-FLAIR en enfermedad cerebrovascular isquémica instituto de ciencias neurológicas 2020	¿Cuál es la eficacia y seguridad de trombólisis guiada por imágenes difusión-FLAIR en pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica del Instituto de Ciencias Neurológicas 2020?	<p>Objetivo general</p> <p>Evaluar la eficacia y seguridad de trombólisis guiada por imágenes Difusión-FLAIR en pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica del Instituto de Ciencias Neurológicas 2020.</p>	<p>Hipótesis general</p> <p>La trombólisis guiada por imágenes difusión-FLAIR es eficaz y segura en pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica del Instituto de Ciencias Neurológicas.</p>	Experimental; analítico, longitudinal; prospectivo.	<p>Todos los pacientes que ingresarán con Enfermedad cerebro vascular en el año 2020.</p> <p>Se empleará stata 16.1. La ficha se evaluará mediante el uso del programa Red Cap.</p> <p>El análisis univariado consistirá en obtener promedios, mediana, desviación estándar, varianza de las variables cuantitativas. Se obtendrán frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas. Los resultados se</p>	Ficha de recolección de datos, escala NIHHS, Rankin, Barthel

		<p>Objetivos específicos</p> <p>Determinar el "resultado favorable" definido por un puntaje de 0-1 en la escala de Rankin modificada a los 90 días después de la enfermedad cerebrovascular.</p> <p>Determinar la mortalidad 90 días después de la enfermedad cerebrovascular.</p> <p>Determinar la dependencia 90 días después de la enfermedad cerebrovascular definido por un puntaje en la escala de Rankin modificada de 4-6.</p>	<p>Hipótesis específicas</p> <p>El resultado es favorable en los pacientes pos trombólisis, con puntaje de 0-1 en la escala de Rankin modificada a los 90 días después de la enfermedad cerebrovascular.</p> <p>El porcentaje de Mortalidad es menor a los 90 días después de la enfermedad cerebrovascular.</p> <p>La dependencia a los 90 días después de la enfermedad cerebrovascular en el puntaje de la escala de Rankin modificada es 4-6</p>	<p>presentarán en tablas y o gráficos.</p> <p>Para el análisis bivariado se hará comparación en ambos grupos haciendo uso de pruebas de comparación de puntajes, las cuales dependerán de la distribución normal que presenten los datos con un nivel de significancia del 95%.</p> <p>Así mismo, se hará uso del Ods Ratio para estimar probabilidad de ocurrencia.</p> <p>Para el análisis multivariado se harán ajustes al tiempo, edad y sexo.</p>	
--	--	---	---	--	--

1. Matriz de consistencia

2. Instrumento de recolección de datos

EFICACIA Y SEGURIDAD DE TROMBÓLISIS GUIADA POR IMÁGENES DIFUSIÓN-FLAIR EN PACIENTES CON ECV ISQUÉMICA

El presente instrumento es una ficha de recolección de datos, en las cuales se incluirán sus datos personales con fines investigativos, los cuales no serán revelados al momento de los resultados.

El mismo consta de 5 preguntas para responder. Marque con una X en los casos de pregunta de selección.

DATOS PERSONALES	Tipo de Campo
Nombre	TEXTO
Edad	NUMERICA
Sexo	VARÓN (1) MUJER (2)
Procedencia	TEXTO
ANTECEDENTES	
HTA	SÍ – NO
DM2	SÍ – NO
Fibrilación auricular	SÍ – NO
Dislipidemia	SÍ – NO
Historia de ictus isquémico	SÍ – NO
Obesidad	SÍ - NO
RAZÓN DE TIEMPO DESCONOCIDO DE INICIO DE SÍNTOMAS	
Sueño nocturno	SÍ - NO
Sueño diurno	SÍ - NO
INTERVALO MEDIO ENTRE LA ÚLTIMA VEZ QUE FUE VISTO BIEN Y EL RECONOCIMIENTO DE LOS SÍNTOMAS	NUMÉRICA
TRATAMIENTO	SÍ - NO
SCORE NIHSS AL INGRESO	NUMÉRICA
VOLUMEN DEL INFARTO HASTA 22 Y 36HS	NUMÉRICA
SCORE RANKIN MODIFICADO	NUMÉRICA
DISOCIACIÓN DIFUSIÓN-FLAIR	SÍ -NO
VOLUMEN DE LA LESIÓN VISTO EN RM	NUMÉRICA

TIEMPO MEDIO DE RECONOCIMIENTO DE SÍNTOMAS HASTA LA RM	NUMÉRICA
TIEMPO MEDIO ENTRE RECONOCIMIENTO DE SÍNTOMAS Y TRATAMIENTO	NUMÉRICA
TIEMPO MEDIO ENTRE EL FINAL DE RM Y EL INICIO DEL TRATAMIENTO	NUMÉRICA
HEMORRAGIA INTRACRANEAL	SÍ -NO
HIC SINTOMÁTICA	SÍ -NO
HIC TIPO 2	SÍ -NO
MUERTE O DEPENDENCIA A LOS 90 DÍAS	SÍ -NO
ICTUS ISQUÉMICO RECURRENTE	SÍ -NO