

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA  
FACULTAD DE MEDICINA MEXICALI

COORDINACIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN



**Título de la investigación**

**“Agitación psicomotora como factor de recuperación funcional  
adversa en Enfermedad Vascul ar Cerebral Isquémica Aguda.  
Estudio de cohorte”**

Trabajo terminal para obtener el Diploma de Especialidad en

MEDICINA INTERNA

**Alejandro Falomir Alvarado**

Mexicali, B.C. Marzo de 2019



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA  
FACULTAD DE MEDICINA MEXICALI**

**COORDINACIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**



**Título de la investigación**

**“Agitación psicomotora como factor de recuperación funcional  
adversa en Enfermedad Vasculal Cerebral Isquémica Aguda.  
Estudio de cohorte”**

Trabajo terminal para obtener el Diploma de Especialidad en

**MEDICINA INTERNA**

**Alejandro Falomir Alvarado**

**DIRECTOR DE TESIS Y ASESOR**

**Dr. Samuel Navarro Álvarez**

Mexicali, B.C. Marzo de 2019

**Autorización del Trabajo Terminal  
Firma de autoridades y alumno**



DR. FERNANDO MARTÍN PEÑÚÑURI YÉPIZ  
DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL DE TIJUANA



DR. CLEMENTE HUMBERTO ZÚÑIGA GIL  
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION



DR. FRANCISCO ALEJANDRO GUTIÉRREZ MANJARREZ  
JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA



DR. GUILLERMO ESTOLANO HERNÁNDEZ  
PROFESOR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA



DR. SAMUEL NAVARRO ÁLVAREZ  
ASESOR DE LA INVESTIGACION



ALEJANDRO FALOMIR ALVARADO  
SUSTENTANTE DEL EXAMEN PARA OBTENER EL DIPLOMA DE  
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA



**RESUMEN:**

**TÍTULO:** "Agitación psicomotora como factor de recuperación funcional adversa en Enfermedad Vascul ar Cerebral Isquémica Aguda. Estudio de cohorte"

**Introducción**

La agitación es una forma de disfunción cognoscitiva caracterizada por excitación extrema verbal y/o motora. Algún tipo de disfunción cognoscitiva acompaña hasta 30% de las Enfermedades Vasculares Cerebrales (EVC) agudas y se ha asociado a un riesgo mayor de mortalidad, dependencia, demencia y días de estancia hospitalaria. En este estudio analizamos una cohorte retrospectiva de EVC isquémicas agudas y el impacto que tiene la agitación en el desenlace de los pacientes.

**Objetivos**

Primario: describir el desenlace de la EVC isquémica (EVCI) aguda asociado con agitación: 1) Bueno: Escala modificada de Rankin (mRS)  $\leq 2$ ; 2) Adverso: mRS  $\geq 3$ . Secundarios: 1) Describir las características de los pacientes con agitación en comparación con los que no la desarrollaron; 2) Describir la morbimortalidad asociada medida por días de estancia hospitalaria (DEH), infección, National Institutes of health Stroke Scale a los 90 días del inicio de los síntomas (NIHSS 90) y mortalidad a los 90 días al inicio de los síntomas (M90).

**Material y métodos**

Estudio de cohorte retrospectivo analítico. Pacientes que acudieron al Hospital Clínic de Barcelona de julio de 2012 a abril de 2014. Criterios de inclusión: edad  $\geq 18$  años; diagnóstico de EVCI en ventana terapéutica intravenosa (IV) ó intra-arterial (IA). Criterios de exclusión: EVC hemorrágico, Ataque isquémico transitorio (AIT). Herramientas: Expediente clínico.

Se definió agitación como actividad verbal y/o motora continua y extrema con o sin necesidad de sujeción ó tratamiento farmacológico durante su hospitalización. Se describen las características basales comparando medias y proporciones entre los grupos. Utilizamos Chi-2 y T-Student para variables categóricas y continuas, respectivamente, y una "p"  $\leq 0.05$  para significancia estadística.

**Resultados**

282 pacientes (54 con agitación, 282 sin agitación) se analizaron. Hubo 122 desenlaces adversos, 31 (57%) con agitación y 91 (39%) sin agitación ( $p=0.022$ ). La proporción de infección fué mayor en el grupo sin agitación (39 [72%] vs 192 [84%];  $p=0.49$ ). Hubo diferencia significativa en NIHSS 90 (14.7 [SD 18.5] vs 9.2 [SD 15.9];  $p=0.037$ ). No hubo diferencias entre los grupos en cuanto a DEH (7.3 [SD 6] vs 5.5 [SD 4.7];  $p=0.085$ ) y M 90 (12 [22.2%] vs 38 [16%];  $p=0.327$ ).

### Discusión

La agitación durante el EVCI agudo se asocia a desenlace adverso y mayor NIHSS a los 90 días. Como limitaciones tenemos el diseño retrospectivo del estudio y un probable sesgo de selección ya que se trata de una unidad de neurología vascular de tercer nivel, difícil de extrapolar a muchos hospitales de nuestro país.

**ÍNDICE**

	Página
Resumen	VI
Introducción	1
Planteamiento del problema	2
Marco teórico	4
Justificación	21
Hipótesis	22
Objetivos	23
Metodología	24
- Diseño del estudio	24
- Población y muestra	24
- Criterios de inclusión	24
- Criterios de exclusión	24
- Variables	25
- Captación de información	26
- Análisis estadístico	27
Resultados	28
Conclusiones	35
Bibliografía	38
Anexos	42

## INTRODUCCIÓN

La agitación psicomotora (AP) es un tipo de disfunción cognoscitiva caracterizada por excitación verbal y/o motora extrema que se observa en una gran variedad de padecimientos neurológicos, psiquiátricos y sistémicos tanto agudos como crónicos. En la AP existe un comportamiento hiperactivo y el pensamiento y la concentración se encuentran alterados. Clínicamente se puede manifestar con alteraciones en la concentración y el resto de las funciones cognoscitivas, agresividad, alucinaciones, inatención, deterioro del estado de conciencia, entre otras. La AP como manifestación o consecuencia de una Enfermedad Vasculad Cerebral Isquémica aguda no ha sido analizada en estudios previos, ni el impacto que puede tener su presencia en el pronóstico y desenlace de los pacientes que cursan con este frecuente padecimiento<sup>1,2</sup>.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La EVCI aguda es una enfermedad frecuente en el Hospital General Tijuana, acudiendo aproximadamente 1.2 pacientes al día al servicio de urgencias. Para que el manejo de una EVCI aguda sea adecuado y llegue a impactar en el pronóstico del paciente, las estrategias de evaluación inicial, estudios complementarios de laboratorio e imagen y, finalmente, su manejo, deben seguir un protocolo estandarizado que permita una comunicación e interacción adecuada entre los distintos servicios (urgencias, neurología, medicina interna, enfermería, camilleros, técnicos radiólogos, etc.), haciendo que las intervenciones realizadas fluyan a una velocidad que alcance las metas establecidas que han demostrado efectividad, seguridad y pronóstico con desenlace adecuado. El Hospital General Tijuana al momento no cuenta con este tipo de protocolo, por lo que además de las limitaciones con las que ya contamos (personal escaso entrenado para abordar este tipo de situaciones, escasez de técnicos radiólogos disponibles las 24 horas del día los 365 días del año, neurólogo las 24 horas del día, abastecimiento limitado de Alteplasa, entre otros), le agregamos un conflicto clínico propio del paciente como lo es la AP, el abordaje adecuado de de estos pacientes puede llegar a ser imposible de alcanzar.

La gran mayoría de los estudios y revisiones sobre disfunción cognoscitiva y EVC abordan grupos heterogéneos de pacientes donde se incluyen EVC hemorrágica, isquémica, ataque isquémico transitorio, en fases hiperaguda, aguda, subaguda y crónica; con manifestaciones y síndromes clínicos muy variables como Delirium, confusión, agitación, amnesia, etc. En la revisión bibliográfica que realicé en *PubMed* y *Google Académico* no encontré una sola

publicación que analice específicamente AP en pacientes con EVCI, sólo algunos reportes de casos aislados que describen la AP como síntoma inicial de una EVC<sup>37</sup>. En este trabajo describo y analizo la relación y asociación entre el desarrollo de AP en la fase hiperaguda y aguda de la EVCI y su desenlace, sospechando que su presencia tenga un impacto negativo en el pronóstico a corto y largo plazo.

## MARCO TEÓRICO

### **Agitación psicomotora**

La AP es una constelación inespecífica del comportamiento usualmente con una presentación fluctuante. Aunque existe cierta información acerca de los mecanismos fisiopatológicos de la AP como parte de padecimientos psiquiátricos específicos, poco ha sido publicado acerca de su biología subyacente como un síndrome específico separado. La AP ha sido vista como un síndrome transnosológico, significando que uno puede encontrarla en una numerosa lista de síndromes psiquiátricos y no psiquiátricos. Otros síndromes del comportamiento han sido descritos y algunos se traslapan con la AP ó son sinónimos, como acatisia, hiperactividad, inquietud y nerviosismo. Todos estos términos describen un estado de actividad psicomotora desorganizada secundaria a un daño físico ó mental. Inquietud motora y una respuesta a estímulos externos e internos exagerada, así como irritabilidad y actividad verbal ó motora alteradas son la piedra angular de éste síndrome<sup>34</sup>.

La neuroanatomía funcional y las bases neuroquímicas de la AP no se conocen muy bien. Algunas pistas de los mecanismos subyacentes específicos son especulados por nuestro entendimiento de la fisiopatología de algunas enfermedades que se manifiestan con AP, como en la AP inducida por drogas ó fármacos, y por la existencia de hiperactividad en modelos animales. Ha sido postulado que la inquietud como parte de la agitación es el resultado de alteraciones en las vías paralelas segregadas que pasan a través del sistema límbico y las estructuras sensorimotoras del cuerpo estriado. La corteza cerebral se

proyecta a la región dorsal del cuerpo estriado y al sistema límbico. Esto sugiere que el estriado promueve una excitación del circuito estriado-pálido-talámico-corteza, permitiendo movimiento generado en la corteza. El neurotransmisor más importante del cuerpo estriado es el GABA, que coexiste con otros neuropéptidos en múltiples combinaciones. También se cree que la agitación es consecuencia de desbalances en distintos circuitos que finalmente ocasionan una pérdida de la desinhibición de las neuronas talamo-corticales y del tronco cerebral. Ésto tiene como consecuencia la estimulación dopaminérgica, la cual incrementa la estimulación del estriado (ej. anfetaminas ó L-dopa) que lleva a una excitación incrementada e inhibición disminuida teniendo como consecuencia hiperactividad motora<sup>35</sup>.

Hay múltiples escalas utilizadas para evaluar AP en centros hospitalarios y extrahospitalarios que pueden ser evaluadas por médicos, enfermería e incluso personal no sanitario como es el caso de albergues, centros de convalecencia y asilos. La escala *Behavioral Activity Rating Scale* (BARS) fué diseñada para medir el grado de comportamiento agitado y, dada su fácil medición e interpretación puede ser utilizada por personal tanto médico como no médico. La BARS describe 7 grados de comportamiento siendo 1 dificultad para ser estimulado hasta 6 y 7 que son actividad continua extrema sin necesidad de sujeción y con necesidad de sujeción, respectivamente<sup>13</sup>.

La AP puede tener múltiples causas, ser la única manifestación de disfunción cerebral localizada, disfunción sistémica ó, en muchos de los casos, ser un fragmento precoz de un síndrome confusional agudo ó Delirium, sobre todo cuando está asociada a enfermedades sistémicas ó cerebrales agudas<sup>1</sup>.

El Delirium es un síndrome clínico caracterizado por inatención y disfunción cognoscitiva aguda<sup>16</sup>. La palabra "delirium" fué utilizada como término médico desde el siglo I a.C. para describir alteraciones mentales secundarias a trauma craneoencefálico ó fiebre. Desde entonces, un amplio número de términos han surgido para describir el delirium, incluyendo *Estado confusional agudo*, *Síndrome cerebral agudo*, *Insuficiencia cerebral aguda*, *Encefalopatía tóxico-metabólica*, pero actualmente *Delirium* debe ser considerado el término estándar para el síndrome. Éste término ha evolucionado para describir un síndrome reversible y transitorio que es agudo y fluctuante, el cual ocurre en el contexto de un enfermedad médica<sup>25</sup>.

La experiencia clínica y estudios de investigación recientes han demostrado que el Delirium puede convertirse en una secuela crónica y permanente. En pacientes de edad avanzada, el Delirium puede iniciar ó ser el componente clave en una cascada de eventos que llevan a un deterioro funcional, pérdida de la autonomía, hospitalización y muerte. Este síndrome ocurre en alrededor de 10-25% de las hospitalizaciones en pacientes en general y 20-40% en mayores de 65 años<sup>19</sup>. Al menos 20% de los 12.5 millones de pacientes hospitalizados en Estados Unidos mayores de 65 años de edad cada año se complica durante su hospitalización a causa de Delirium<sup>16</sup>. En México el Delirium es un problema de salud pública con una prevalencia de 2% en la población en general pero de 13% en personas mayores de 85 años. El Delirium es más frecuente en el ambiente hospitalario, con prevalencia en pacientes ancianos que va de 6 a 56%, y ésta puede incrementar si se consideran poblaciones más especializadas como posoperados, unidad de cuidados intensivos y unidades de cuidados paliativos; en la unidad de cuidados intensivos puede tener una

incidencia hasta de 70-87%<sup>19</sup>. En México está reportada entre 14-56% de pacientes hospitalizados y eleva los costos de atención por paciente<sup>26</sup>.

Las etiologías del Delirium son diversas y multifactoriales y frecuentemente reflejan las consecuencias fisiopatológicas de una enfermedad médica ó fármacos<sup>20</sup>. El Delirium se desarrolla a través de la interacción compleja entre diferentes factores de riesgo modificables (disfunción sensorial, inmovilidad, fármacos, enfermedades neurológicas agudas, desnutrición, infección, anemia, deshidratación, desnutrición, cirugía, dolor, estrés emocional e insomnio) y no modificables (demencia, edad mayor a 65 años, historia de Delirium, EVC ó caídas, sexo masculino y enfermedades crónicas renal y hepática). La fisiopatología del delirium no está del todo clara, y puede aparecer a través de una variedad de mecanismos patogénicos distintos. La evidencia actual sugiere que la toxicidad de fármacos, inflamación y el estrés agudo pueden contribuir a una alteración de la neurotransmisión y, finalmente, al desarrollo de delirium<sup>26</sup>.

La neurotransmisión del sistema colinérgico juega un papel clave en la conciencia y la atención, y es de esperarse que haya evidencia extensa que respalda el papel de la deficiencia colinérgica en el delirium. Los fármacos anticolinérgicos pueden inducir el Delirium y frecuentemente contribuyen al observado en pacientes hospitalizados. Los niveles incrementados de acetilcolina por el uso de inhibidores de colinesterasa como la fisostigmina han mostrado revertir el delirium asociado con fármacos anticolinérgicos<sup>27</sup>. La actividad anticolinérgica sérica, que refleja las influencias anticolinérgicas de metabolitos tanto endógenos y exógenos, ha demostrado estar incrementada en pacientes con Delirium y descender con la resolución del Delirium. En contraste, otros estudios no han

encontrado una asociación clara entre actividad anticolinérgica sérica y Delirium, pero esto puede ser porque la actividad anticolinérgica sérica no necesariamente refleja la función colinérgica cerebral. Otras anormalidades de la neurotransmisión que están asociadas con Delirium incluyen función dopaminérgica cerebral elevada y un desbalance relativo entre los sistemas dopaminérgicos y colinérgicos. El uso de fármacos antiparkinsonianos puede causar Delirium, y los antagonistas de dopamina como el haloperidol son efectivos para controlar los síntomas del Delirium. Los neurotransmisores glutamato, ácido gamma-aminobutírico, 5-hidroxitriptamina y norepinefrina también se piensa que están relacionados con el Delirium<sup>16</sup>.

La inflamación también se cree que juega un papel importante en el Delirium. Evidencia clínica y experimental sugiere que el trauma, infección y cirugías pueden llevar a un aumento en la producción de citocinas proinflamatorias que en individuos susceptible puede, causar Delirium. Citocinas secretadas periféricamente pueden provocar respuestas exageradas de la microglia y causar inflamación severa del cerebro. Las citocinas proinflamatorias pueden afectar sustancialmente la síntesis y liberación de acetilcolina, dopamina, norepinefrina y 5-hidroxitriptamina y así alterar la comunicación neuronal y también causar un efecto neurotóxico directo. Además, los niveles de citocinas proinflamatorias han demostrado estar elevadas en pacientes con delirium. La presencia de inflamación de bajo grado asociada con cambios neurodegenerativos crónicos pudiera explicar por qué estos pacientes están en un riesgo elevado de Delirium<sup>28</sup>.

La respuesta al estrés agudo es otro factor que se piensa participa en el desarrollo de Delirium. Los niveles altos de cortisol asociados con estrés agudo se cree que precipitan ó

prolongan el Delirium. Los esteroides pueden causar disfunción cognoscitiva (psicosis por esteroides), aunque no todos los pacientes recibiendo altas dosis de esteroides van a desarrollar ésta condición. En pacientes de edad avanzada, la regulación por retroalimentación del cortisol puede estar dañada, lo que ocasiona niveles basales mayores de cortisol predisponiendo a ésta población a desarrollar Delirium. Otros estudios han encontrado una supresión anormal en la prueba de supresión con dexametasona en pacientes con Delirium. El papel del cortisol en el Delirium aún requiere investigación adicional<sup>29</sup>.

El Delirium asociado con lesión neuronal directa puede ser causado por una variedad de insultos metabólicos e isquémicos al cerebro. La hipoxemia, hipoglucemia y otras alteraciones metabólicas pueden causar privación de energía, que puede llevar a una síntesis y liberación disminuidas de neurotransmisores, así como una propagación inadecuada de impulsos nerviosos a través de los sistemas neuronales involucrados en la atención y la cognición<sup>16</sup>.

La neuroimagen ha contribuido a nuestro entendimiento de la fisiopatología del Delirium. En ancianos con Delirium atribuible a varias etiologías, los estudios de imagen han revelado atrofia cortical significativa en la corteza frontal, temporoparietal y las circunvoluciones fusiforme y lingular en el hemisferio no dominante, y atrofia en estructuras profundas, incluyendo el tálamo y los ganglios basales. Otras características que se han observado son dilatación ventricular, cambios en la sustancia blanca y lesiones en ganglios basales. Estos cambios vistos por neuroimagen pueden reflejar un estado de vulnerabilidad incrementada del cerebro a cualquier injuria, con la predisposición elevada a desarrollar Delirium<sup>30</sup>.

La presentación clínica del Delirium es variable pero puede ser clasificada en tres subtipos en base al comportamiento psicomotor: hipoactivo, hiperactivo y mixto. Para los propósitos de este estudio, nos enfocaremos en Delirium hiperactivo, en donde la agitación psicomotora puede predominar como manifestación inicial. Los pacientes con Delirium hiperactivo se presentan con inquietud, agitación psicomotora, hipervigilancia y alucinaciones<sup>16</sup>. El diagnóstico de Delirium se hace en base a la historia clínica, observación del comportamiento y evaluación cognoscitiva. Los criterios diagnósticos estándares de Delirium son los del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5ta edición (DSM-V), que incluye cuatro criterios que deben ser cumplidos: a) Alteración del estado de conciencia; b) Cambio en su estado cognoscitivo basal, c) Tiempo de evolución agudo; d) Evidencia de una enfermedad médica general ó sistémica, intoxicación por sustancias de abuso ó abstinencia a las mismas<sup>31</sup>. El padecimiento actual debe confirmar que un cambio en la función cognoscitiva basal ha ocurrido. Es importante determinar el curso y la evolución a través del tiempo del cambio en el estado mental, así como cualquier historia de enfermedades concomitantes, uso de fármacos, abstinencia a alcohol y otras drogas. Padecimientos que pueden simular Delirium deben ser excluidas. La atención puede ser fácilmente evaluada con una prueba de retención de dígitos ó pidiendo al paciente que haga un cálculo de sustracción numérica. Para pacientes quienes no tienen la capacidad de hablar, como en la unidad de cuidados intensivos ó pacientes con déficits neurológicos focales que repercuten en el lenguaje, existen métodos para evaluarlos como la *Intensive Care Delirium Screening Checklist*. Los pacientes con Delirium pueden también demostrar hallazgos focales no específicos, como asterixis ó temblor y, si estas manifestaciones son

claramente focales, hay que sospechar en una EVC. En muchos pacientes de edad avanzada, el Delirium puede ser la manifestación inicial de un enfermedad nueva<sup>16</sup>.

Una vez que el diagnóstico de Delirium se ha establecido, la causa potencial, en particular causas que pongan en peligro la vida, deben ser estudiadas. El Delirium debe ser abordado como una urgencia médica hasta demostrarse lo contrario. La tasa de mortalidad de pacientes ingresados a un hospital con Delirium es de 10 a 26%<sup>32</sup>. Cuidados médicos básicos, incluyendo protección de vía aérea, signos vitales y análisis generales de laboratorio deben ser realizados de primera instancia.

El manejo se divide en estrategias de prevención y medidas de tratamiento tanto farmacológicas como no farmacológicas. Aproximadamente 30-40% de los casos de Delirium son prevenibles, y la prevención es la estrategia más efectiva para minimizar el desarrollo de Delirium y sus desenlaces adversos asociados. Fármacos como las benzodiazepinas, anticolinérgicos y otros fármacos que se conoce pueden desencadenar Delirium deben ser evitados en la medida en que sea posible. Otras estrategias de prevención son mantenimiento de la orientación del ambiente que rodea al paciente, nutrición adecuada, fluidos y un patrón de sueño fisiológico<sup>16</sup>. Algunos fármacos han sido estudiados como profilaxis para Delirium, como el haloperidol y el donazepil, pero esto sólo ha sido evaluado en el contexto de pacientes muy seleccionados y su evidencia es limitada<sup>33</sup>.

Las estrategias de tratamiento no farmacológico son las de primera línea y deben ser implementadas en todos los pacientes al momento del diagnóstico de Delirium. El hacer contacto verbal y visual frecuente con los pacientes por parte del médico, enfermería ó

cuidadores es importante, así como el uso de dispositivos para corregir deficiencias sensoriales auditivas y visuales. La sujeción debe ser evitada al máximo porque llevan a disminución en la movilidad, agitación incrementada, alto riesgo de lesiones y prolongación del Delirium. Un ambiente con el mínimo de ruido es el ideal, que permita un período de sueño ininterrumpido en la noche. Un protocolo de sueño no farmacológico debe ser implementado, esto incluye un vaso de leche caliente ó té, música relajante y masajes. Este protocolo ha demostrado ser efectivo y seguro y puede reducir el uso de medicamentos para dormir hasta un 54% en un ambiente hospitalario. Las medidas farmacológicas de tratamiento usualmente se reservan a pacientes en quienes sus síntomas pueden comprometer la seguridad ó impedir un manejo médico adecuado, esto es, en el Delirium hiperactivo. Los fármacos de elección son los antipsicóticos, en particular el haloperidol, entre otros como risperidona, olanzapina, quetiapina; benzodiazepinas, en particular lorazepam; e inhibidores de colinesterasa como donazepil.

Existen varias teorías para explicar esta asociación entre disfunción cognoscitiva y mal pronóstico; una de ellas es que una mayor proporción de pacientes que desarrollan agitación, delirium ú otro tipo de DCA tiene más comorbilidades en relación a la que no las desarrolla. Otra explicación lógica es que un episodio de confusión y agitación dificulta el manejo adecuado (administración de medicamentos, intervenciones invasivas, estudios de imagen) de un paciente por falta de cooperación por parte del mismo y en ocasiones puede llegar a poner en riesgo la seguridad del enfermo y del personal sanitario<sup>11</sup>.

## **Enfermedad Vascular Cerebral**

La Enfermedad Vascul ar Cerebral (EVC) se define como cualquier alteración en el flujo de la sangre en el cerebro y existen muchos tipos y etiologías (isquémica, hemorrágica, arterial, venosa, primaria, secundaria, traumática, neoplásica, etc.)<sup>3</sup>. La Enfermedad Vascul ar Cerebral Isquémica (EVCI) es un episodio de disfunción neurológica causada por isquemia cerebral, espinal o retiniana. Es la más frecuente de las EVC representando un 80% de los casos en la literatura mundial, siendo en México de aproximadamente 60%<sup>4,5</sup>. En relación a su mecanismo fisiopatológico se dividen en cinco etiologías: 1) Ateroesclerosis de grandes vasos: una placa aterosclerótica de cualquier arteria desde la aorta hasta las arterias intracraneales se rompe y ocasiona isquemia, ya sea por aterotrombosis local ó por embolismo arterio-arterial. 2) Cardioembolismo: un émbolo es proyectado desde cualquier cavidad ó válvula del corazón hasta alguna arteria intracraneal causando isquemia. 3) Enfermedad de pequeño vaso: las paredes de las arteriolas y capilares de las regiones profundas de la sustancia gris y blanca sufren un proceso de degeneración llamado lipohialinosis culminando en estenosis y oclusión de estos vasos de pequeño calibre. 4) Otros: En este grupo heterogéneo se encuentran distintas enfermedades como las trombofilias, vasculitis inflamatorias, vasculitis infecciosas, vasculitis tóxicas, enzimopatías, malformaciones vasculares, etc. 5) Indeterminado: en este grupo, a pesar de un abordaje y estudio adecuados no se logra definir la etiología. Hasta un 40% de las EVCI son de etiología indeterminada<sup>3</sup>.

La severidad de una EVCI puede ser calculada mediante varias herramientas; la más utilizada a nivel internacional en cuestiones clínicas y de investigación es la *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) que valora un total de 15 "items" enfocados a una

exploración dirigida a signos y síntomas neurológicos focales, pudiendo obtener una puntuación que va desde 0 hasta 42 puntos, siendo 0 sin signos focales y ascendiendo la puntuación en relación al grado de afección neurológica. Esta escala está especialmente útil para decisiones terapéuticas, seguimiento y pronóstico. Las variables descritas como las más importantes para predecir pronóstico en EVCI son la puntuación de la severidad inicial y la edad<sup>6,8</sup>.

Existen muchos factores de riesgo para EVCI como Hipertensión Arterial Sistémica, Diabetes Mellitus, Obesidad, Tabaquismo, Dislipidemia, edad avanzada, sustancias de abuso, entre otros<sup>9</sup>. El estado previo a la EVCI y el desenlace de la misma se interpreta con escalas de funcionalidad implementadas generalmente previo al padecimiento y a los 90 días del inicio de los síntomas. Las más utilizadas son la Escala Modificada de Rankin (mRS), *Glasgow Outcome Scale* (GOS) y la escala de Barthel. La primera valora distintos puntos del papel que desempeña un individuo en su vida diaria, pudiendo variar entre 0 (funcionalidad completa e independiente para las actividades básicas e instrumentadas) y 6 (muerte). La GOS clasifica al paciente del 1 al 5, siendo el primero muerte y último buena recuperación. La escala de Barthel también evalúa el desempeño en las actividades de la vida diaria, siendo el 100 una persona totalmente funcional e independiente<sup>7</sup>.

La EVC es un problema de salud pública, siendo la cuarta causa de muerte en el mundo, la sexta en México y la primera causa de discapacidad en adultos<sup>2,15</sup>. Cada 5 minutos ocurre una EVC en México<sup>15</sup>. En 2010 hubo 50,689 egresos hospitalarios por EVC, con una incidencia de que varía desde 19.5 a 78.1 casos por 100,000 habitantes y una relación 1.1:1 entre hombres y mujeres. Esta incidencia es 21% mayor a la de 6 años previos<sup>14</sup>. Baja

California ocupa el 19no lugar en egresos hospitalarios por EVC, con 45.2 de casos por 100,000 habitantes. En 2014 se registraron 457 egresos por EVC en Tijuana, 222 de ellos (48%) en el Hospital General Tijuana<sup>17</sup>.

La EVCI tiene una mortalidad de 15-30% y, de los sobrevivientes, aproximadamente un 65% permanece con discapacidad moderada a grave. La EVC representa el 9.7% de todas las muertes en México <sup>15</sup>. Aunque la mayoría de las EVC ocurren en mayores de 65 años de edad y la edad promedio de muerte por EVC es 71 años, el 30% ocurre en adultos de 45 a 59 años de edad , impactando enormemente en la funcionalidad de las personas productivas para una sociedad. Se calcula que una EVC resta 15 años de vida por persona afectada.

El manejo adecuada de una EVCI en la etapa aguda aumenta hasta un 40% la probabilidad de un buen desenlace, definido como una mRS a los 90 días del evento de 0 a 2<sup>4</sup>, por lo que es crucial una valoración temprana, eficaz y precisa por parte del personal hospitalario.

### **Disfunción cognoscitiva y Enfermedad Vascul ar Cerebral**

La información acerca de disfunción cognoscitiva y EVC es escasa aún mas de AP y EVC. Algún tipo de disfunción cognoscitiva, en particular delirium, se presenta entre 13% y 48% de las EVC<sup>11</sup>. La incidencia tan variable puede ser explicada por diferencias en la definición de delirium y disfunción cognoscitiva, la heterogeneidad de los pacientes estudiados (EVC hemorrágica, EVCI, Enfermedad vascular cerebral venosa, etc.). También la implementación de protocolos de EVC y unidades de EVC han demostrado disminuir la incidencia de delirium entre otras complicaciones médicas, siendo entonces un sesgo de selección el tipo

de hospital donde se recaben estos pacientes. La disfunción cognoscitiva aguda (DCA) es más frecuente en la EVC aguda que en los pacientes con enfermedad arterial coronaria aguda, sugiriendo una relación causal entre daño cerebral y el desarrollo de DCA posterior a una EVC<sup>36</sup>.

Se cree que la AP y el delirium en la EVC representa un estado de disfunción cerebral global en el que están implicados múltiples factores y mecanismos hormonales (cortisol y neurotransmisores), moleculares (sobreexpresión de citocinas como IL-1, IL-2, IL-6, y TNF- $\alpha$ ) y endoteliales (aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica)<sup>2</sup>. Existen síndromes cognoscitivos no localizadores en los que la hipoxemia, comorbilidades, inflamación sistémica y local cerebral, fármacos y alteraciones sinápticas actúan de manera sinérgica ocasionando un estado en el que las funciones cognoscitivas se ven alteradas<sup>16</sup>.

La agitación ó cualquier DCA pueden desarrollarse a lo largo de la fase aguda (primeros 7 días desde el inicio de los síntomas) de la EVCI ó, en la minoría de los casos (aproximadamente 3%), ser la manifestación inicial por la que acude el paciente a recibir atención médica. El cuadro clínico del Delirium encontrado en la EVC es usualmente idéntico al que ocurre en otras enfermedades. Usualmente se desarrolla dentro de un período de horas a días del inicio del evento y generalmente es precedido por ansiedad, hiperactividad, irritabilidad, euforia, desorientación y AP. Muchas funciones cognoscitivas pueden estar afectadas como concentración, atención, lenguaje y la percepción (alucinaciones visuales ó auditivas)<sup>10</sup>.

Los estudios epidemiológicos han identificado una serie de factores de riesgo propios del paciente ó de la misma EVC que incrementan la probabilidad del desarrollo de Delirium en

EVC: edad avanzada, lesiones cerebrales de hemisferio derecho, fármacos anticolinérgicos, severidad inicial de la EVC, deterioro cognoscitivo previo, enfermedades infecciosas y metabólicas y hemorragia intracerebral<sup>21,22</sup>.

Debido a que la disfunción cerebral en el Delirium puede ser causada por múltiples condiciones subyacentes, una historia clínica detallada, exploración neurológica y análisis de laboratorio son necesarios para descartar que la disfunción cognoscitiva sea una manifestación de una afección sistémica más que local cerebral<sup>23</sup>.

La disfunción cognoscitiva y el Delirium durante la hospitalización de un paciente con EVC es un factor predictor independiente de mal pronóstico a corto y largo plazo, asociándose con mayor mortalidad intra y extrahospitalaria, mayor riesgo de dependencia, demencia y días de estancia hospitalaria<sup>12</sup>. El desenlace en estos pacientes depende de la interacción entre las características predisponentes del paciente y la persistencia de los factores que provocaron la injuria cerebral. La evolución del Delirium puede variar de paciente a paciente, puede resolverse en sólo algunas horas a días pero, particularmente en ancianos, los síntomas pueden persistir por semanas a meses. Los pacientes con función física y cognoscitiva premórbida normal son quienes tienen la mayor probabilidad de un buen pronóstico. Quienes desarrollan Delirium hiperactivo tienen un mejor desenlace en relación los pacientes con Delirium hipoactivo, probablemente debido a que se identifica de forma más temprana y se inicia su manejo de manera precoz<sup>24</sup>.

Por otro lado, están identificados los llamados *Síndromes cognoscitivos vasculares hiperagudos*, definidos como manifestaciones de la conducta y la cognición que se presentan en los primeros días posteriores al inicio de los síntomas de una EVC. Son

causados por afección de un sitio neuroanatómico específico que desregula la función cognoscitiva, donde participan de manera heterogénea el área central infartada ("core"), el área de penumbra isquémica y el edema perilesional. Además, en los primeros días de la EVC puede haber progresión de la enfermedad, transformación hemorrágica, crisis epilépticas y complicaciones médicas, empeorando los déficits neurológicos junto con el deterioro cognoscitivo, haciendo más difícil localizar de manera específica la lesión responsable de los síntomas. La exploración neurológica clásica evalúa en detalle la fuerza, sensibilidad, balance y, en cierta medida, el lenguaje, pero se enfoca mucho menos en la atención, memoria, emoción y el comportamiento. Sin embargo, gran parte de la corteza cerebral humana está dedicada a estas funciones complejas. Los modelos neuropsicológicos de hoy en día consideran que cada una de estas funciones está dada por sistemas ó redes de distribución integradas, donde más de un sitio anatómico participa. Estos sistemas estructurales son llamados el "hardware" (comparándolos con los sistemas de un ordenador ó computadora). El "software" son los procesos cognoscitivos involucrados en el procesamiento de un tipo de información que viaja a través de este "hardware" para obtener la producción de algún comportamiento, idea, conducta ó cualquier otra manifestación clínica de las funciones cognoscitivas. Ambos el "hardware" y el "software" tienen cierto tipo de plasticidad y, cuando alguna falla, entran en juego rutas y procesos alternos con la intención de que se mantenga la integridad operacional; este proceso tarda al menos unos días en que sea funcional. Entonces, en la etapa hiperaguda de los síndromes cognoscitivos vasculares esta disfunción severa y reflejan una disfunción de todo el sistema<sup>2</sup>.

### **AP en la etapa aguda de la EVCI**

Un paciente en la etapa hiperaguda (primeras 24hrs del inicio de los síntomas) y aguda (primeros 7 días) de una EVCI que desarrolla agitación representa un reto clínico desde el punto de vista diagnóstico y terapéutico. La exploración neurológica que se debe llevar a cabo cuando se aborda a un paciente con un síntoma ó signo neurológico focal de inicio abrupto se ve obnubilada si el paciente no coopera y, más aún, si está agitado. La evaluación inicial de una EVCI aguda es crucial para definir su manejo, así como lo es el identificar de manera temprana factores que se asocien a un mal pronóstico. El hecho de que un paciente esté agitado puede dar pie a una aplicación incorrecta de la escala NIHSS (esencial para el abordaje de una EVCI), a que se impida o dificulte la realización de un estudio de imagen e incluso contraindicar la administración de las terapias de revascularización (en especial terapia endovascular que en ocasiones requiriendo sedación y una secuencia rápida de intubación) que necesitan ser implementadas en las primeras horas del inicio de los síntomas.



## JUSTIFICACIÓN

En el Hospital General Tijuana no hay un registro ó base de datos prospectiva ó retrospectiva de EVC que nos pueda dar una idea del impacto que tiene la AP en el desenlace de estos pacientes. El número de pacientes con EVCI en la etapa hiperaguda con ventana terapéutica de revascularización que recibe nuestro hospital es de aproximadamente 20% y de éstos, según la bibliografía mundial, sólo aproximadamente 40% desarrollará algún tipo de disfunción cognoscitiva. Al ser un hospital de segundo nivel, necesitaríamos una muestra bastante extensa de pacientes para poder comparar el desenlace de pacientes agitados en relación con los que no desarrollan agitación, ya que de lo contrario la muestra del grupo de pacientes con agitación sería muy pequeña y poco representativa desde el punto de vista estadístico y clínico. Por ese motivo decidí realizar este estudio en un centro de referencia que maneja un gran volumen de pacientes de EVC como lo es el Hospital Clínic Barcelona, pudiendo recabar en un período de 21 meses a 282 que cumplieran con los criterios necesarios para analizarlos.

El análisis de los resultados obtenidos a partir de una muestra de pacientes que son manejados en un centro especializado en Enfermedad Vascul ar Cerebral, la cual tiene un protocolo estandarizado de abordaje y manejo de EVCI agudo, puede ayudarnos a contemplar las carencias de nuestros servicios y así implementar medidas de mejora que puedan llevar a que nuestros servicios mejoren el pronóstico de los pacientes.

## HIPÓTESIS

**Hipótesis nula:** El desarrollo de AP durante la EVCI aguda y subaguda no tiene impacto en la recuperación funcional de los pacientes.

**Hipótesis alterna:** La AP durante la EVCI aguda y subaguda tiene un impacto adverso sobre la recuperación funcional en relación a quienes no la desarrollan.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

Describir la recuperación funcional del paciente con EVCI aguda asociado con AP.

### **Objetivos específicos**

Describir las características de los pacientes con AP en relación a los que no la desarrollaron.

Describir la morbimortalidad asociada: días de estancia hospitalaria, mortalidad intrahospitalaria y mortalidad a los 90 días.

# METODOLOGÍA

## ***DISEÑO DE ESTUDIO***

Estudio de cohorte analítico longitudinal retrospectivo.

## ***UNIVERSO DE ESTUDIO***

Pacientes quienes acudieron al Hospital Clínic Barcelona con sospecha de EVC entre julio de 2012 y abril de 2014.

## **Muestra**

Pacientes en quienes se estableció el diagnóstico de EVCI en la etapa aguda de la enfermedad.

## **Criterios de selección**

- Edad igual ó mayor a 18 años.
- Diagnóstico de EVCI en ventana de terapia de reperfusión intravenosa ó intra-arterial (menos de 8 horas de evolución desde el inicio de los síntomas).

## **Criterios de exclusión**

- Hemorragia intracraneal
- Ataque isquémico transitorio

- AP en las 4 semanas previas al inicio de los síntomas
- Otra causa clara de AP

## **Variables**

### *Independientes*

- Sexo (cualitativa)
- Edad (cuantitativa)
- Edad igual ó mayor a 75 años (cualitativa)
- mRS previa al inicio de los síntomas (cualitativa)
- mRS previa al inicio de los síntomas igual ó mayor a 1
- Antecedentes
  - Historia de EVC previa (cualitativa)
  - Diabetes (cualitativa)
  - Hipertensión arterial (cualitativa)
  - Tabaquismo (cualitativa)
  - Dislipidemia (cualitativa)
- NIHSS inicial (cuantitativa)
- NIHSS inicial severo mayor a 15 puntos (cualitativa)
- Glicemia basal (cuantitativa)
- Hiperglicemia basal 140 ó mayor (cualitativa)
- Infección durante la hospitalización (cualitativa)
- Territorio vascular del infarto (cualitativa)

- Agitación psicomotora durante la hospitalización (cualitativa)

#### *Dependientes*

- mRS a los 90 días (cualitativa)
- Días de estancia hospitalaria (cuantitativa)
- Mortalidad a los 90 días (cualitativa)
- Desenlace adverso (cualitativa)

#### **Captación de la información**

Se utilizó el expediente electrónico del Hospital Clínic Barcelona y el Registro Prospectivo de Ictus de la Unidad de Enfermedad Vascul ar Cerebral del Hospital Clínic Barcelona para recabar las variables previamente descritas. Del expediente electrónico se utilizaron los registros de enfermería (notas realizadas por el personal de enfermería cada 8 horas), notas médicas de evolución (realizadas por el neurólogo en turno reportando exploración física y comentarios cada 8 horas y, si lo ameritaba, con mayor frecuencia), reportes de procedimientos (procedimientos endovasculares, secuencias rápidas de intubación, estudios de imagen como tomografía computada, resonancia magnética y ultrasonido doppler), notas de ingreso y notas de alta. En éstos se identificaba el desarrollo de AP definida como "actividad verbal y/ó motora continua y extrema con ó sin necesidad de sujeción ó tratamiento farmacológico (puntuación en escala BARS 6 ó 7).

Para analizar el objetivo general se definió *desenlace adverso* como una puntuación en la mRS de 3 ó más a los 90 días del inicio de los síntomas (fig-1).

### ***ANÁLISIS ESTADÍSTICO***

Se describen las características basales comparando medias, medianas y proporciones y posteriormente se realiza un análisis bivariado entre los dos grupos. Utilizamos Chi-2 y T-Student para variables categóricas y continuas, respectivamente, y una "p"  $\leq 0.05$  se consideró estadísticamente significativa. Se realizó un análisis multivariado con las variables que alcanzaron significancia estadística para desenlace adverso, así como aquellas con plausibilidad biológica y las ya descritas en la literatura como factores pronósticos de desenlace adverso.

## RESULTADOS

Se incluyeron un total de 282 pacientes (fig-2), de los cuales 144 (51%) fueron hombres. La media de edad fué de 73.1 años (DS 15.3), y la proporción de aquellos con 75 años de edad ó más fué 63%. Dentro de sus antecedentes de importancia, la proporción de pacientes que ya contaba con algún grado de dependencia previo a la EVC (Escala modificada de Rankin 1 ó más) fué 27%. 30 (10.6%) ya tenían historia de una EVC previa. 53 pacientes (18%) padecían Diabetes mellitus, 168 (59%) Hipertensión arterial sistémica, 115 (40%) Dislipidemia, 50 (17%) con hábito tabáquico.

Pasando a las variables clínicas, la mediana de severidad evaluada por NISS fué de 10 (mínimo de 0 y máximo de 42), la proporción de pacientes con una severidad alta (NIHSS mayor a 15 puntos) fué 35%. EL territorio vascular afectado fué la circulación anterior en 251 (89%) pacientes. El hemisferio derecho estuvo afectado en 101 (41%) pacientes. La media de glicemia basal a su ingreso fué 138mg/dl (DS 53), y la proporción de pacientes con glicemia mayor a 140mg/dl (descrita en la literatura como el punto de corte para predecir mal pronóstico) fué 34%. La infección durante la hospitalización fué muy frecuente, afectando a 231 (80.2%) pacientes. La agitación psicomotora durante la hospitalización la desarrollaron 54 (19%) pacientes. La mediana de días de estancia hospitalaria fué 5 (mínimo 0 y máximo 32 días). La mortalidad intrahospitalaria fué baja, ocurriendo en sólo 21 pacientes (7.3%). La mortalidad a los 90 días del inicio de los síntomas fué de 17.4%. Un total de 122 pacientes cursó con un desenlace adverso (42%).

Se dividieron los pacientes en dos grupos: 1) pacientes que desarrollaron agitación psicomotora durante su hospitalización; 2) pacientes que no desarrollaron agitación psicomotora (fig-3). Los grupos fueron notablemente homogéneos. El sexo masculino tenía una proporción de 53% en el primer grupo y 50% en el segundo, con una  $p=0.762$ . La media de edad fue 75.7 (DS 11.9) en el grupo con agitación psicomotora y 72.7 (DS 14.3), con una  $p=0.066$ . La mediana de Escala modificada de Rankin fue de 0 en ambos grupos, con un mínimo de 0 y máximo de 4 en quienes desarrollaron agitación psicomotora y mínimo de 0 y máximo de 3 en quienes no la desarrollaron. La proporción de pacientes que ya cursaba con algún grado de dependencia fue de 39% en el grupo de pacientes con agitación psicomotora y 25% en el grupo sin agitación psicomotora, con una  $p=0.059$ . En el primer grupo 6 (11%) pacientes contaba con historia de EVC previa en comparación de 25 (10.9%) en el segundo grupo, con una  $p=.908$ . La historia de Diabetes también fue similar en ambos grupos, 11 (20.3%) pacientes y 42 (18.3%) pacientes en el grupo con agitación psicomotora y sin agitación psicomotora, respectivamente, con una  $p=.703$ . 36 (66.6%) pacientes padecían Hipertensión arterial sistémica en el grupo de agitación psicomotora y 132 (57.6%) pacientes en el grupo sin agitación psicomotora,  $p=.238$ . La Dislipidemia tuvo una prevalencia de 33.3% en el grupo con agitación psicomotora y 42.1 en el grupo sin agitación psicomotora, con una  $p=.281$ . En el primer grupo, 11 (20%) pacientes tenía un hábito tabáquico y, en el segundo grupo, 39 (17.1%),  $p= .559$ . 19 (35%) pacientes del grupo con agitación psicomotora cursaba con una severidad basal alta, proporción igual a la del grupo sin agitación psicomotora, 81 (35%), con una  $p=.962$ . La media de glicemia basal fue de 141mg/dl (DS 52.2) en el grupo con agitación psicomotora en comparación con 137mg/dl

(DS 53.9) En el grupo sin agitación psicomotora,  $p=.642$ . 20 (37%) pacientes en el primer grupo tuvo una glicemia basal arriba de 140mg/dl y 76 (33%) pacientes en el segundo grupo,  $p=.635$ . En los territorios vasculares afectados, en 50 (90%) pacientes del grupo con agitación psicomotora tuvo afección de la circulación anterior, en comparación con 202 (88%) pacientes en el grupo sin agitación psicomotora. En 24 (48%) pacientes estuvo afectado el hemisferio derecho dentro del primer grupo y en 81 (40%) del segundo grupo,  $p=.416$ . La infección fue muy prevalente en ambos grupos, aunque sorprendentemente mayor en el grupo sin agitación, 39 (72%) vs 192 (84%),  $p=.049$ . Un total de 31 (57%) pacientes cursó con un desenlace adverso en el grupo con agitación psicomotora en comparación con 91 (39%) pacientes en el grupo sin agitación psicomotora,  $p=.022$ . La mortalidad intrahospitalaria fue infrecuente en ambos grupos, 2 (3.7%) y 19 (8.3%) pacientes en el primer y segundo grupos, respectivamente,  $p=.387$ . 13 (24%) pacientes había muerto a los 90 días del inicio de los síntomas en el grupo con agitación psicomotora, en comparación con 42 (18%) pacientes en el grupo sin agitación psicomotora,  $p=.327$ .

### **Análisis bivariado**

Para buscar variables que pudieran haber tenido impacto en el desenlace adverso se llevó a cabo un análisis bivariado usando Chi-2 para variables categóricas, T de Student para las continuas expresadas en medias y Mann-Whitney/Wilcoxon para las expresadas en medianas. Se consideró una  $p$  igual o menor a 0.05 como estadísticamente significativa.

Hubo 122 (44%) pacientes con desenlace adverso y 160 (56%) con desenlace favorable (fig-4). En los pacientes con desenlace adverso, 58 (47%) eran hombres en comparación con 86 (53%) de los que cursaron con desenlace favorable ( $p=0.337$ ; OR .780 (IC .486 – 1.25); RR

.868 (IC .664 – 1.135)). La media de edad fué de 73 (DS 15.2) en quienes cursaron con desenlace adverso y de 72.7 (DS 15.1) en quienes cursaron con desenlace favorable (p=0.634). La proporción de pacientes con edad de 75 años ó más fué de 66% en quienes tuvieron un desenlace adverso y 60.6% en quienes tuvieron uno favorable (p=.383; OR 1.28 (IC .785 – 2.098); RR 1.154 (IC 866 – 1.539)). La proporción de pacientes con algún grado de dependencia previo a la EVC fué significativamente mayor en quienes cursaron con desenlace adverso en relación a quienes cursaron con un desenlace favorable; 36% en el primer grupo y 20% en el segundo (p=0.002; OR 2.381 (IC 1.394 – 4.068); RR 1.574 (IC 1.213 – 2.042)). La proporción de pacientes con historia de una EVC previa fué 10.6% en el grupo de pacientes con desenlace adverso y 10.6% en el grupo con desenlace favorable (p=1.000; OR .996 (IC .464 – 2.139); RR .998 (IC .647 – 1.538)). En el grupo con desenlace adverso, 26 (21.3%) pacientes padecían Diabetes mellitus en comparación con 27 (16.8%) pacientes del grupo con desenlace favorable. En el primer grupo, 89 (72%) pacientes padecían Hipertensión arterial sistémica y, en el segundo, 79 (49%) pacientes (p=0.001; OR 2.765 (IC 1.668 – 4.585); RR 1.83 (IC 1.328 – 2.523)). La proporción de pacientes con historia de Dislipidemia fué 40.1% en el grupo con desenlace adverso y 41.2% en el grupo con desenlace favorable (p=.903; OR .903; OIR .956 (IC .592 – 1.544); RR .975 (IC .742 – 1.282)). El hábito tabáquico se encontró en 22 (18%) pacientes con desenlace adverso y 28 (17.5%) pacientes con desenlace favorable (p=1.000; OR 1.021 (IC .552 – 1.892); RR 1.012 (IC .716 – 1.430)). La media de glicemia basal en el grupo con desenlace adverso fué de 146mg/dl (DS 57.1) y 132mg/dl (DS 50.1) en el grupo con desenlace favorable (p=0.420). La proporción de pacientes con glicemia de 140mg/dl ó mayor fué 41% para quienes cursaron con desenlace

adverso y 29% para quienes cursaron con desenlace favorable ( $p=.023$ ; OR 1.804 (IC 1.095 – 2.970); RR 1.377 (IC 1.060 – 1.789)). La proporción de pacientes que desarrollaron alguna infección durante la hospitalización fué significativamente menor en quienes cursaron con desenlace adverso en relación a quienes desarrollaron desenlace favorable, 71% vs 90% ( $p=0.001$ ; OR .276 (IC .144 - .528); RR .549 (IC .428 - .704)). La severidad evaluada por NIHSS tuvo una mediana de 17 (mínimo 1, máximo 42) puntos en el grupo con desenlace adverso y 7 (mínimo 1, máximo 29) puntos en el grupo con desenlace favorable ( $p= 0.001$ ). La proporción de pacientes con severidad (NIHSS mayor a 15 puntos) fué de 60.6% en los pacientes con desenlace adverso en comparación con 16.2% en los que cursaron con desenlace favorable ( $p=0.001$ ; OR 7.946 (IC 4.560 – 13.845); RR 2.806 (IC 2.144 – 3.672)). El territorio vascular afectado en el grupo con desenlace adverso fué de circulación anterior en 109 (89.4%) pacientes y 143 (89.3%) pacientes en el grupo con desenlace favorable. Del grupo con desenlace adverso, 51 (46%) pacientes cursó con afección de hemisferio derecho en comparación con 55 (38%) del grupo con desenlace favorable ( $p= 0.378$ ). La mediana de días de estancia hospitalaria fué 6 (mínimo 0, máximo 32) días en quienes cursaron con desenlace adverso en comparación con 4 (mínimo 0, máximo 22) días en quienes cursaron con desenlace favorable ( $p= 0.005$ ). La mortalidad intrahospitalaria fué significativamente mayor en quienes cursaron con desenlace adverso, 20 (16%) pacientes en éste grupo comaprado con 1 (0.6%) en el grupo con desenlace favorable ( $p=0.001$ ; OR 31.176 (IC 4.120 – 235.889); RR 2.437 (2.037 – 2.915)).

## **Análisis multivariado**

Aquellas variables que fueron estadísticamente significativas en el análisis bivariado para desenlace adverso se incluyeron en un análisis multivariado (Escala modificada de Rankin previa a la EVC, Hipertensión arterial sistémica, glicemia basal, infección durante la hospitalización, agitación psicomotora durante la hospitalización), de manera que pudiéramos valorar si cada una de ellas fué un factor predictor independiente de desenlace adverso. También se incluyeron las que, aunque no fueran estadísticamente significativas, están descritas en la literatura como factores predictores de mal pronóstico y aquellas con plausibilidad biológica (edad igual ó mayor a 75 años). Se utilizó un análisis de regresión logística, con una  $p$  igual ó menor a 0.05 para significancia estadística, y se reporta Odds ratio con intervalo de confianza (fig-5).

La edad igual ó mayor a 75 años no fué estadísticamente significativa, con  $p=0.322$ , OR 1.345 (IC .738 – 2.449). El estado funcional previo a la EVC, evaluado con una puntuación en la Escala modificada de Rankin igual ó mayor a 1 no fué tampoco estadísticamente significativo, con una  $p=.236$ , OR 1.465 (IC .779 – 2.757). El antecedente de Hipertensión arterial fué estadísticamente significativo para desenlace adverso,  $p= 0.014$ , OR 1.087 (IC 1.160 – 3.755). La severidad alta de la EVC; evaluada por una puntuación en la NIHSS mayor a 15, fué estadísticamente significativa para desenlace adverso,  $p=0.001$ , OR 7.106 (IC 3.949 – 12.787). La hiperglicemia basal, definida como una glicemia igual ó mayor a 140mg/dl, no fué estadísticamente significativa,  $p=0.140$ , OR 1.566 (IC .862 – 2.845). El haber desarrollado una infección durante la hospitalización fué un factor protector estadísticamente significativo para desenlace adverso,  $p=0.007$ , OR .360 (IC .172 - .753). La agitación

psicomotora durante la hospitalización fue un factor independiente para desenlace adverso,  $p=0.45$ , OR 2.04 (1.016 – 4.122).

## CONCLUSIONES

Los resultados de nuestro estudio apoyan a la hipótesis alterna, demostrando que el desarrollo de agitación psicomotora durante las fases aguda y subaguda de una Enfermedad Vascolar Cerebral Isquémica es un factor predictor independiente de recuperación funcional adversa a los 90 días del inicio de los síntomas. También en nuestra cohorte la agitación psicomotora fué frecuente (19%). Estos datos concuerdan con los estudios realizados en Enfermedad Vascolar Cerebral en general y Delirium y otros trastornos cognoscitivos.

Éstos resultados también son consistentes con otros factores ya descritos en la literatura como predictores de mal pronóstico a largo plazo, como es la severidad inicial de la Enfermedad Vascolar cerebral Isquémica valorado por una puntuación en la NIHSS mayor a 15. Nos llama la atención que la edad mayor a 75 años no fué estadísticamente significativa para predecir desenlace adverso. Ésto puede deberse a un sesgo de selección, ya que en la población estudiada la media de edad estaba por debajo de éste umbral.

La historia de Hipertensión Arterial Sistémica fué un factor independiente de mal pronóstico. La Hipertensión Arterial Sistémica es el principal factor de riesgo para desarrollar una Enfermedad Vascolar Cerebral, sin embargo, la asociación con mal pronóstico probablemente está más relacionada con su control posterior al evento ó, prevención secundaria. No contamos con la información necesaria para determinar si su control fué adecuado en la fase aguda ó crónica, que pudieran haber influido en un pronóstico desfavorable.

Algo que no concuerda con lo ya descrito en la literatura es que según nuestro análisis el haber cursado con una infección durante la hospitalización por una Enfermedad Vascul ar Isquémica sea un factor protector predictor de desenlace adverso. Estudios previos demuestran una asociación clara entre infección y mal pronóstico a corto y largo plazo. Desconocemos a qué se deba esta asociación inversa.

Como limitaciones de nuestro estudio tenemos el diseño retrospectivo, que hace difícil valorar la presencia de agitación psicomotora en base a notas documentadas en el expediente clínico. Otro factor que puede haber subestimado la prevalencia de agitación psicomotora es el hecho de que el Hospital Clínic Barcelona es un centro de referencia de 3er nivel y que muchos pacientes, una vez se resuelve la urgencia de terapia de revascularización, son enviados a su hospital correspondiente, acortando su estancia hospitalaria en algunas ocasiones hasta dentro de las primeras 24 horas de su llegada. De cualquier forma, éste probable sesgo sólo pudo haber disminuido el impacto de la agitación psicomotora sobre un desenlace adverso, que aún así fué estadísticamente significativo ajustándosele para las otras variables.

Hay múltiples preguntas que no pueden ser respondidas por nuestro estudio, como por qué la agitación psicomotora puede llegar a tener un impacto negativo en el desenlace de una Enfermedad Vascul ar Cerebral. Como se mencionó antes, la agitación psicomotora puede comprometer varios procedimientos diagnósticos y terapéuticos durante la fase aguda, variables que no se analizaron como interrupción ó pobre eficacia de estudios de imagen ó terapias de revascularización. Puede que la agitación psicomotora sea un factor predictor de mal pronóstico debido a ésto, más que a una disfunción cerebral importante ó una

mezcla de ambos. Este estudio abre la puerta a que todos éstos detalles se analicen preferentemente con un diseño prospectivo, que permita valorar qué tanto peso tienen todas éstas posibles variables.

Ante cualquier padecimiento y, sobre todo aquellos que tienen tanto impacto en la calidad de vida y pronóstico a largo plazo, es importante poder identificar aquellos factores que nos puedan predecir un pronóstico adverso ó favorable. Con éste estudio, podemos agregar a la agitación psicomotora al grupo de factores ya identificados previamente como predictores de desenlace adverso.

## **Bibliografía**

1. Stroke Syndromes 3rd Edition. Louis R. Caplan, Jan Van Gijn. 2012; Cambridge University.
2. Hyperacute Cognitive Stroke Syndromes. Ferro JM. J Neurol 2001; 248(10): 841-9.
3. Adams and Victor's Principles of Neurology 10<sup>th</sup> Edition. 2014. Allan Ropper et al. McGraw Hill Professional.
4. Guidelines for Early Management of Acute Ischaemic Stroke. AHA/ASA. Edward C. Jauch et al. Stroke 2013; 44: 870-947.
5. Cantú-Brito et al. Rev Mex Neuroci 2011; 12(5): 224-234.
6. Comparisson of Neurological Scales and Scoring Systems for Acute stroke prognosis. Keith W. Muir et al. Stroke 1996; 27: 1817-1820.
7. Assessment of scales of disability and handicap for stroke patients. C.D.A. Wolfe et al. Stroke 1991; 22: 1242-1244.
8. Serial Assessment of acute stroke using the NIHSS. Robert J. Wityk et al. Stroke 1994; 25: 363-365.
9. Guidelines for the Prevention of Stroke patients with Stroke and TIA. Walter N. Kerman et al. Stroke 2014; 45: 2160-2236.
10. Delirium in Acute Stroke. Ferro, José M. et al. Curr Opin Neurol 2002; 15: 51-55.
11. Delirium in Acute Stroke: A review. Oldenbeeuving AW et al. Int J Stroke 2007; 2(4): 270-275.
12. Delirium in Acute Stroke. A systematic review and Meta-analysis. Stroke 2012; 43:645-649.

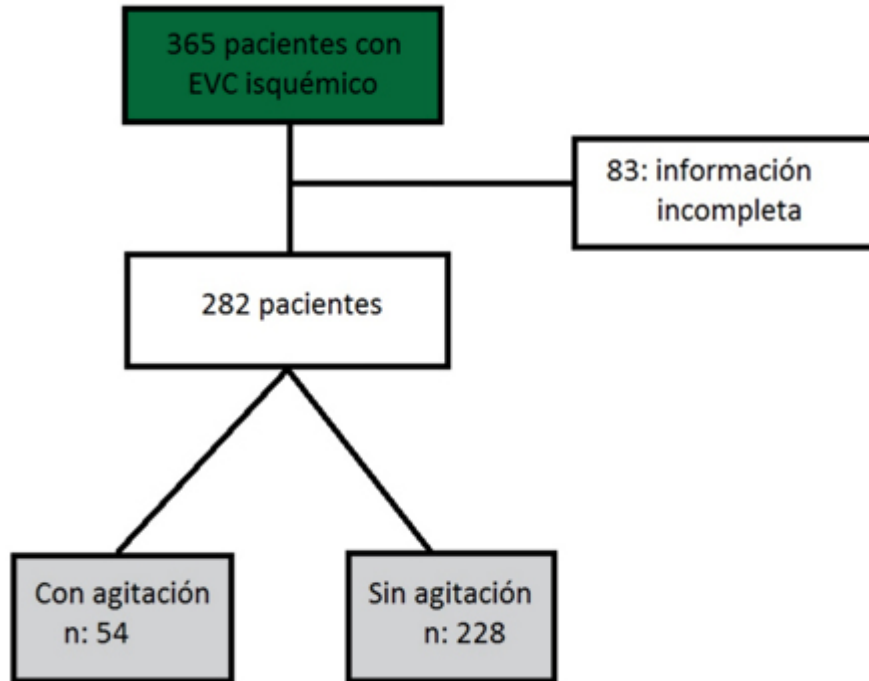
13. Validation of the behavioural assessment rating scale (BARS): a novel measure of activity in agitated patients. Swift RH et al. Collegium Internationale Neuro-Psichopharmacologium (CINP) Glasgow, Scotland 12-16 July 1998.
14. Perfil epidemiológico de las Enfermedades Cerebrovasculares en México. Julio 2012. Dirección General de Epidemiología. Secretaría de Salud.
15. Martín R et al. Arch Cardiol Mex 2007; 77: 91-93.
16. Fong, T.G. et al. Nat Rev Neurol 2009; 210-220.
17. Sistema automatico de egresos hospitalarios. Hospital General Tijuana 2015.
18. Occurrence and outcome of delirium in medical in-patients: a systematic literature review. Siddiqi, N et al. Age Agein 2006; 35: 350-364-
19. Pisani, M.A. et al. Cognitive impairment in the intensive care unit. Clin. Chest Med. 24, 727-737 (2003).
20. Inouye, S.K. Predisposing and precipitating factores for delirium in hospitalized older patients. Dement. Geriatr Cogn. Disord. 10, 393-400 (1999).
21. Delirium in the acute phase after Stroke: incidence, risk factors and outcome. Oldenbeuving AW et al. Neurology 211; 76: 993-999.
22. Delirium within three days of stroke in a cohort of elderly. Shen AZ et al. J Am Geriatr Soc. 2006; 54: 1192-1198.
23. McCusker, J et al. Delirium predicts 12-month mortality. Arch. Intern. Med. 162, 457-463 (2002).
24. Meagher DJ. Relationship between symptoms and motoric subtype of delirium. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2000; 12: 51-56.

25. Understanding international differences in terminology for Delirium and another types of cerebral dysfunction in critically ill patients. Morandi, A et al. Intensive Care Med 2008; 34: 1907-1915.
26. Prevención, diagnóstico y tratamiento del delirium en el paciente anciano hospitalizado. México: Secretaría de Salud 2011.
27. Reversal of lorazepam delirium by fisostigmine. Blitt, C.D. & Petty, W.C. Anesth Annal 1975; 54: 607-608.
28. Cytokines and acute phase response in delirium. De Rooij, S.E. et al. J Psychosom Res 2007; 62: 521-525.
29. Unravelling the pathophysiology of delirium: a focus on the role of aberrant stress responses. Maclulich, AM et al. J psychosom Res 2008; 65: 229-238.
30. The role of neuroimaging in elucidating delirium pathophysiology. Alsop, DC et al. J Gerontol A Biol Sci Med 2006; 61: 1287-1293.
31. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-V. American Psychiatric Association 2013.
32. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. Inouye, SK et al. Ann Intern Med 1990; 113: 941-948.
33. Prophylactic consecutive administration of haloperidol can reduce the occurrence of postoperative delirium in gastrointestinal surgery. Kaneko, T et al. Yonago Acta Med 1999; 42: 179-184.
34. Restlessness: the neuroanatomy of a neuropsychiatric symptoms. Sachdev P et al. J Psychiatry 1996; 30: 38-53.

35. The pathophysiology of agitation. Lindenmayer, JP. J Clin Psychiatry 2000; 61: 5-10.
36. Delirium in the acute phase of stroke. A.W. Oldenbewing. Thesis Utrecht University 2013.
37. A simple collapse, agitation and pathological crying in a young woman – Atypical onset of a basilar thrombosis. Thorleif, E et al. Journal of Vascular and Interventional Neurology 2014, vol 7.

## ANEXOS

Figura 1



**Figura 2**

<b>NUMERO DE PACIENTES</b>	<b>n=282</b>
Edad - media (DS)	73.1 (15.3)
Edad 75 ó más - no. (%)	178 (63)
mRS previo a EVC - mediana (min-max)	0 (0-4)
mRS 1 ó más previo a Evc - no. (%)	77 (27)
EVC previo - no. (%)	30 (10.6)
Diabetes mellitus no. (%)	53 (18)
Hipertensión arterial - no (%)	168 (59)
Dislipidemia - no (%)	115 (40)
Tabaquismo - no (%)	50 (17)
NIHSS basal - mediana (min-max)	10 (0-42)
NIHSS más de 15 - no (%)	100 (35)
Glicemia basal (mg/dl) - media (DS)	138 (53)
Glicemia 140 ó más - no (%)	96 (34)
Infección durante la hospitalización - no (%)	231 (80.2)
Territorio	
Anterior - no (%)	251 (89)
Derecho - no (%)	101 (41)
Posterior - no (%)	31 (11)
Agitación psicomotora durante la hospitalización - no (%)	54 (19)
Desenlace adverso - no (%)	122 (42)
Dias de estancia hospitalaria - mediana (min-max)	5 (0-32)
Mortalidad intrahospitalaria - no (%)	21 (7.3)
Mortalidad 90d - no (%)	50 (17.4)

Figura 3

	Agitación psicomotora	Sin agitación psicomotora	p*
Pacientes (n) Total: 282	54(19.1)	228 (80.9)	p*
Sexo masculino - no. (%)	29 (53)	115 (50)	0.762
Edad (años) - media (DS)	75.7 (SD 11.9)	72.7 (SD 14.3 )	0.066
Edad 75 años ó más - no. (%)	31 (57)	147 (64)	0.35
mRS previo a EVC - mediana (min-max)	0 (0-4)	0 (0-3)	0.05
mRS ≥1 previo a EVC - no. (%)	21 (39)	59 (25)	0.05
EVC previo - no. (%)	6 (11.1)	25 (10.9)	0.908
Diabetes mellitus - no. (%)	11 (20.1)	42 (18.3)	0.703
Hipertensión arterial - no. (%)	36 (66.6)	132 (57.6)	0.238
Dislipidemia - no. (%)	18 (33.3)	97 (42.1)	0.281
Tabaquismo - no. (%)	11 (20.3)	39 (17.1)	0.559
NIHSS inicial mayor a 15 - no. (%)	19 (35)	81 (35)	0.962
Glicemia basal (mg/dl) - media (DS)	141 (SD 52.5)	137 (SD 53.9)	0.642
Glicemia basal ≥140mg/dl - no. (%)	20 (37)	76 (33)	0.635
Territorio			
1. Anterior - no. (%)	50 (92)	202 (88)	0.416
- Hemisferio derecho - no. (%)	24 (48)	81 (40)	
2. Posterior - no. (%)	4 (7)	26 (11)	
Infección - no. (%)	39 (72)	192 (84)	0.049
Desenlace adverso - no. (%)	31 (57)	91 (39)	0.022
Días de estancia hospitalaria - mediana (min-max)	6 (0-32)	4 (0-25)	0.024
Mortalidad intrahospitalaria - no. (%)	2 (3.7)	19 (8.3)	0.387
Mortalidad a los 90 días - no. (%) <sup>t</sup>	13 (24)	42 (18)	0.327 <sup>t</sup>

1 Media | 2 Mediana | 3 Desviación estándar | 4 Proporción | \* Significativa ≤0.05

Figura 4

	Desenlace adverso	Desenlace favorable	p*	OR (IC 95%)	RR (IC 95%)
Pacientes - n(%)	122 (44)	160 (56)			
Sexo masculino - n(%)	58 (47)	86 (53)	0.337	.780 (.486 - 1.25)	.868 (.664 - 1.135)
Edad (años) - media (DS)	73 (15.2)	72.7	0.634		
Edad 75 años ó más - n(%)	81 (66)	97 (60.6)	0.383	1.28 (.785 - 2.098)	1.154 (.866 - 1.539)
mRS previo a EVC - mediana (min-max)	0 (0-4)	0 (0-3)	0.001		
mRS ≥1 previo a EVC - n(%)	45 (36)	32 (20)	0.002	2.381 (1.394 - 4.068)	1.574 (1.213 - 2.042)
EVC previo - n(%)	13 (10.6)	17 (10.6)	1	.996 (.464 - 2.139)	.998 (.647 - 1.538)
Diabetes mellitus - n(%)	26 (21.3)	27 (16.8)	0.36	1.334 (.733 - 2.429)	1.17 (.855 - 1.602)
Hipertensión arterial - n(%)	89 (72)	79 (49)	0.001	2.765 (1.668 - 4.585)	1.83 (1.328 - 2.523)
Dislipidemia - n(%)	49 (40.1)	66 (41.2)	0.903	.956 (.592 - 1.544)	.975 (.742 - 1.282)
Tabaquismo - n(%)	22 (18)	28 (17.5)	1	1.021 (.552 - 1.892)	1.012 (.716 - 1.430)
NIHSS inicial - mediana (min-max)	17 (0-42)	7 (1-29)	0.001		
NIHSS inicial mayor a 15 - n(%)	74 (60.6)	26 (16.2)	0.001	7.946 (4.560 - 13.845)	2.806 (2.144 - 3.672)
Glicemia basal (mg/dl) - media (DS)	146 (57.1)	132 (50.1)	0.42		
Glicemia basal ≥140mg/dl - n(%)	51 (41)	47 (29)	0.023	1.804 (1.095 - 2.970)	1.377 (1.060 - 1.789)
Infección - n(%)	87 (71)	144 (90)	0.001	.276 (.144 - .528)	.549 (.428 - .704)
Territorio					
1. Anterior - n(%)	109 (89.4)	143 (89.3)	0.378		
- Hemisferio derecho - n(%)	51 (46)	55 (38%)			
2. Posterior - n(%)	13 (10.6)	17 (10.7)			
Agitación psicomotora durante la hospitalización - n(%)	31 (25)	23 (14)	0.022	2.029 (1.113 - 3.701)	1.438 (1.088 - 1.902)
Días de estancia hospitalaria - mediana (min-max)	6 (0-32)	4 (0-22)	0.005		
Mortalidad intrahospitalaria - n(%)	20 (16)	1 (0.6)	0.001	31.176 (4.120 - 235.889)	2.437 (2.037 - 2.915)

1 Media | 2 Mediana | \* Significativa <0.05

Figura 5

VARIABLE	p*	OR (IC 95%)
Edad 75 años ó más	0.332	1.345 (.738 - 2.449)
mRS ≥1 previo a EVC	0.236	1.465 (.779 - 2.757)
Hipertensión arterial	0.014	2.087 (1.160 - 3.755)
NIHSS inicial mayor a 15	0.001	7.106 (3.949 - 12.787)
Glicemia basal ≥140mg/dl	0.14	1.566 (.862 - 2.845)
Infección durante la hospitalización	0.007	.360 (.172 - .753)
Agitación psicomotora durante la hospitalización	0.045	2.04 (1.016 - 4.122)

\* Significativa ≤0.05