

# Factores de mal pronóstico en pacientes con Accidente Cerebrovascular Isquémico Agudo

## *Bad prognostic factors in patients with Acute Ischemic Stroke*

Betty Bell Bosch Rodríguez<sup>1</sup>, Marbelys Guevara Rodríguez<sup>1</sup>, Mercedes Bordón Hernández<sup>1</sup>, Rolando Luna Molinero<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Neurología. Hospital Clínico Quirúrgico Universitario Arnaldo Milián Castro. Villa Clara (Cuba)

<sup>2</sup> Facultad de Matemáticas, Física y Computación. Departamento de Matemáticas. Universidad Central "Marta Abreu" de Las Villas. Villa Clara (Cuba)

### ABSTRACT

**Objective:** To determine factors of bad prognosis in patients with Cerebral Infarction, at the Arnaldo Milián Castro Hospital, Villa Clara, in 2019.

**Methods:** Observational, analytical, transversal study, during January-December 2019, at "Arnaldo Milián Castro" Hospital in Villa Clara, Cuba. The universe was made up of all the patients who were admitted with a diagnosis of Cerebral Infarction in the Neurology ward of the Hospital, in 2019. Through simple random sampling, 153 patients were selected. The information was stored and processed in SPSS v.21. Descriptive statistical analysis was performed for each study variable, in a frequency distribution; A bivariate analysis of groups was applied, comparing epidemiological and clinical variables. Finally, as a mortality predictor model in these patients, a Multilayer Perceptron neural network was created.

**Results:** 65.6% of the patients were discharged alive from the Hospital. There was a total of 48 deaths (31.4%); Of these, all had some motor defect at the time of admission, and in most of them there were disorders of language and state of consciousness. These variables were highly significantly associated from the statistical point of view with patient mortality ( $p=0.000$ ). The mortality predictor model created showed an average accuracy  $\pm$  standard deviation of  $89 \pm 6\%$ .

**Conclusion:** Advanced age, motor defect on admission, language disorders, impaired level of consciousness, as well as neurological and non-neurological complications, are poor prognostic factors and determine higher mortality in the acute phase of ischemic stroke.

**Keywords:** Motor defect; Consciousness state; Cerebral stroke; Mortality; Language disorders.

### RESUMEN

**Objetivo:** Determinar factores de mal pronóstico en pacientes con Infarto Cerebral, en el Hospital Arnaldo Milián Castro, Villa Clara, en el año 2019.

**Métodos:** Estudio observacional, analítico, transversal, durante enero-diciembre de 2019, en Hospital "Arnaldo Milián Castro" en Villa Clara, Cuba. El universo lo constituyeron todos los pacientes que ingresaron con diagnóstico de Infarto Cerebral en la sala de Neurología del Hospital, en el año 2019. Mediante un muestreo aleatorio simple se seleccionaron 153 pacientes. La información fue almacenada y procesada en SPSS v.21. Se realizó el análisis estadístico descriptivo para cada variable de estudio, en una distribución de frecuencias; se aplicó un análisis bivariado de grupos, comparando variables epidemiológicas y clínicas. Finalmente, como modelo predictor de mortalidad en estos pacientes, se creó una red neuronal Perceptrón Multicapa.

**Resultados:** El 65,6% de los pacientes egresaron vivos del Hospital. Hubo un total de 48 fallecidos (31,4%); de estos, la totalidad tenían algún defecto motor al momento del ingreso, y en la mayoría existían trastornos del lenguaje y del estado de conciencia. Estas variables se asociaron muy significativamente desde el punto de vista estadístico con la mortalidad de los pacientes ( $p=0,000$ ). El modelo predictor de mortalidad creado, mostró una precisión promedio  $\pm$  desviación estándar de  $89 \pm 6\%$ .

**Conclusión:** La edad avanzada, el defecto motor al ingreso, los trastornos del lenguaje, el deterioro del nivel de conciencia, así como las complicaciones neurológicas y no neurológicas, constituyen factores de mal pronóstico y determinan una mayor mortalidad en la fase aguda del Ictus Isquémico.

**Palabras clave:** Defecto Motor; Estado de Conciencia; Infarto Cerebral; Mortalidad; Trastornos del Leguaje.

### INTRODUCCIÓN

Los accidentes cerebrovasculares (ACV) conforman un grupo de afecciones de la vasculatura cerebral resultante de la oclusión o ruptura de un vaso suplementario del encéfalo.<sup>1</sup> El término ictus, de origen latino, ilustra el carácter brusco de instauración del déficit neurológico debido a un grupo de ACV, cuya forma predominante es el tipo isquémico.<sup>2</sup> El ACV isquémico o infarto cerebral se define como el conjunto de manifestaciones que aparecen debido a la alteración cualitativa o cuantitativa del aporte circulatorio a una determinada región encefálica, determinando un déficit neurológico focal, expresión de necrosis hística.<sup>3</sup>

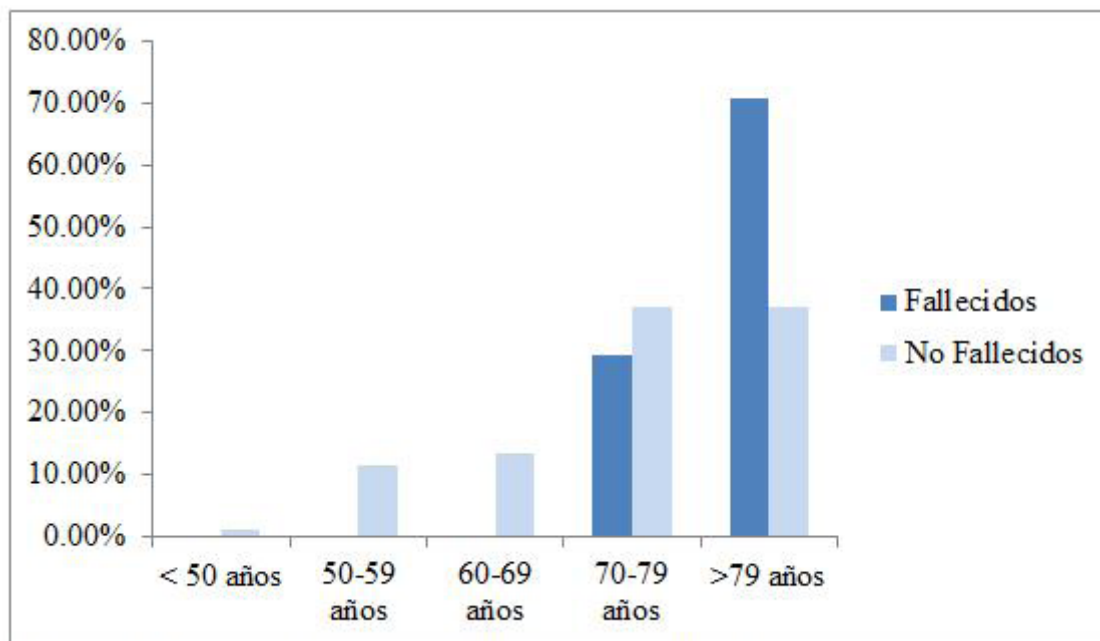
Los ictus isquémicos se posicionan entre las primeras causas de muerte por enfermedades neurológicas;<sup>4</sup> y constituyen la séptima

causa de años de vida perdidos por discapacidad, afectando tanto a países desarrollados como en vías de desarrollo.<sup>1</sup>

A nivel global, 26 millones de personas sufren un ictus cada año y de ellos fallecen 6,5 millones.<sup>2</sup> En el 2019 se reportaron en Latinoamérica y el Caribe, 708 355 casos,<sup>5</sup> y en Cuba, 9891 defunciones, respectivamente, por esta patología.<sup>6</sup>

Todo esto se traduce en un gasto sanitario muy elevado, por los recursos necesarios para su atención en fase aguda, y los cuidados puntuales a corto y a largo plazo de los sobrevivientes, así como las implicaciones sociales que tiene esta enfermedad, de ahí la importancia de conocer detalladamente las características evolutivas y determinar

Gráfico 1. Porcentaje de pacientes fallecidos y no fallecidos según grupo de edad.



factores que puedan dificultar la recuperación de los pacientes. Tal contexto ha servido de motivación para la realización del presente estudio, en el que se propone como objetivo: determinar factores de mal pronóstico en pacientes con diagnóstico de Infarto Cerebral, en el Hospital Arnaldo Milián Castro, Villa Clara, en el año 2019.

## MÉTODOS

Diseño de la investigación: estudio observacional, analítico, de corte transversal, en el periodo de enero-diciembre, del año 2019, en Hospital “Arnaldo Milián Castro” en Villa Clara, Cuba. El universo lo constituyeron todos los pacientes que ingresaron con diagnóstico de Infarto Cerebral en la sala de Neurología del Hospital “Arnaldo Milián Castro”, en el año 2019. Se realizó un muestreo aleatorio simple quedando seleccionada la muestra por un total de 153 pacientes.

Recolección de datos y análisis estadístico: se utilizó una guía de observación para la revisión de las historias clínicas; la información fue almacenada y procesada en el paquete estadístico IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), versión 21 para Windows. Inicialmente se realizó el análisis estadístico descriptivo para cada una de las variables de estudio, en una distribución de frecuencias. Seguidamente se aplicó un análisis bivariado de grupos, comparando las variables epidemiológicas: Sexo, Edad, y clínicas: Antecedentes Patológicos Personales, Convulsiones al ingreso, Presencia de defecto motor al ingreso, Alteraciones de la conciencia al ingreso, Alteraciones del lenguaje al ingreso, Resultados de la Tomografía Axial Computarizada inicial (TAC negativa, signos indirectos, signos directos: lesión hipodensa definida en un territorio, lesión hipodensa con transformación hemorrágica, lesión hipodensa con efecto de masa), Niveles de glucemia al ingreso, Complicaciones neurológicas y Complicaciones no neurológicas, con la Mortalidad de los pacientes.

Para considerar la asociación entre dos variables se utilizó el test Chi-Cuadrado de Pearson ( $X^2$ ), considerándose en todos los casos,

el valor estadísticamente significativo cuando la probabilidad ( $p$ ) de ocurrencia fue menor e igual que 0,05 y muy significativo cuando  $p$  fue menor e igual que 0,01.

Finalmente, como modelo predictor de mortalidad en estos pacientes, se creó en Anaconda Navigator Jupiter Notebook con el lenguaje de programación Phyton, una red neuronal Perceptrón Multicapa con función de activación RELU en su capa oculta y la función de activación SIGMOIDE en la capa de salida, optimizador ADAM y k-fold cross validation para la validación de los datos con 8 folds.

El trabajo fue aprobado por el comité de ética en investigación científica del Hospital Arnaldo Milián Castro, de Villa Clara. Se siguieron las reglas de la Declaración de Helsinki de 2013 para la investigación en humanos.

## RESULTADOS

De los 153 pacientes estudiados, el 51,6% eran del sexo femenino (79/153), y 48,3% (74/153) del sexo masculino. De forma general, para ambos sexos hubo un predominio de pacientes con edades superiores a los 79 años.

La mayoría de los pacientes (105/153) evolucionaron favorablemente, y egresaron vivos del Hospital (65,6%). Hubo un total de 48 pacientes fallecidos (31,4%). De ellos, el 58,3% eran mujeres (28/48) y el 41,7% eran hombres (20/48), sin llegarse a establecer una relación estadísticamente significativa entre estas variables ( $X^2=1,257$ ;  $p=0,262$ ). El 70,8% de los pacientes fallecidos se encontraban en el grupo de edad de mayores o iguales a 79 años, estableciéndose una relación estadísticamente muy significativa para estas variables ( $X^2=20,784$ ;  $p=0,000$ ). (Gráfico 1)

Los principales enfermedades crónicas, identificadas como factores de riesgo fueron Hipertensión Arterial (HTA), Fibrilación Auricular

(FA), Cardiopatía Isquémica (CI), Hábitos Tóxicos (alcoholismo y tabaquismo), Diabetes Mellitus y Obesidad. El comportamiento de la mortalidad difirió muy significativamente ( $X^2=119,576$ ;  $p=0,000$ ) entre los pacientes con las comorbilidades mencionadas, de forma que, el 100% de los pacientes fallecidos eran hipertensos, de ellos, además de la HTA, se constató el antecedente de Hábitos Tóxicos (50%), Obesidad (41,7%), FA (6,3%) y CI (2,1%).

En 148 pacientes del total (96,7%) se constató inicialmente algún defecto motor (hemiplejía o hemiparesia), en 64 (41,8%) se identificaron alteraciones de la conciencia. La totalidad de pacientes fallecidos tenían algún defecto motor al momento del ingreso, y en la mayoría (38/48) existía alteración del estado de conciencia. Estas variables se asociaron muy significativamente desde el punto de vista estadístico ( $X^2=26,706$ ;  $p=0,000$  y  $X^2=41,970$ ;  $p=0,000$  respectivamente). En la mayoría de los pacientes fallecidos (42/48) se detectó alguna alteración del lenguaje al momento del ingreso. Esta asociación también resultó estadísticamente muy significativa ( $X^2=34,376$ ;  $p=0,000$ ). (Tabla 1)

La TAC inicial mostró imágenes negativas en el 38,6% de los pacientes (59/153), signos directos en el 54,9% (84/53) y signos indirectos en el 6,5% (10/153). De los pacientes fallecidos, 15 tenían una TAC inicial negativa (31,3%); 24 tenían una lesión hipodensa definida en un territorio (50%), 4 presentaban lesión hipodensa con transformación hemorrágica (8,3%), 4 tenían lesión hipodensa con efecto de masa (8,3%) y un único paciente mostraba signos indirectos (2,1%). Estas variables no resultaron estadísticamente significativas ( $X^2= 9,299$ ;  $p=0,098$ ).

En 32 pacientes del total (20,9%), se constataron valores de Glucemia al ingreso inferiores a 3,9 mmol/L y en 18 pacientes (11,8%) las cifras superaban los 12 mmol/L. Los niveles de glucemia al ingreso no mos-

traron asociación estadísticamente significativa con la mortalidad de los pacientes ( $X^2= 3,495$ ;  $p=0,321$ ). (Gráfico 2)

En el 33,3% del total de pacientes fallecidos, se identificó la transformación hemorrágica como complicación neurológica. El análisis de la mortalidad de los pacientes atendiendo a la presencia de complicaciones neurológicas denotó una relación estadísticamente muy significativa ( $X^2=23,398$ ;  $p=0,000$ ), de forma que, del total de pacientes sin complicaciones neurológicas, el 75,9% (101/133) tuvo una evolución favorable, mientras que solo el 24,1% (32/133) falleció. En el 70,5% de los pacientes que no fallecieron, no hubo complicaciones no neurológicas durante su estadía en sala. La bronconeumonía intrahospitalaria fue la complicación no neurológica más frecuente tanto en los no fallecidos (28,6%), como en los fallecidos (85,4%). La Trombosis Venosa Profunda (TVP) asociada al Tromboembolismo Pulmonar (TEP) se presentaron en baja frecuencia en la serie estudiada. (Tabla 2)

El modelo predictor de mortalidad creado para estos pacientes, mostró una precisión máxima de 94% y mínima de 78%, resultando la precisión promedio  $\pm$  desviación estándar de  $89 \pm 6\%$ . Para su evaluación, se creó una curva ROC (del inglés Receiver Operating Characteristic), con área bajo la curva  $AUC=0,91 \pm 0,07$ , lo que sugiere que el modelo es eficaz. (Gráfico 3)

## DISCUSIÓN

Algunos autores (7,8) reportan una incidencia de aproximadamente 1,9% mayor en hombres que en mujeres. Según Choreño Parra JA y cols.<sup>9</sup> los ictus isquémicos son más frecuentes en personas mayores de 65 años, y están representados en el 60% por el sexo masculino. Aunque los ACV pueden ocurrir a cualquier edad, clásicamente han

Tabla 1. Mortalidad de los pacientes con Infarto Cerebral según hallazgos clínicos al ingreso.

HALLAZGOS CLÍNICOS	FALLECIDOS				X2	p
	Sí		No			
	N	%	N	%		
<b>Convulsiones</b>					0,995	0,319
Sí	1	2,1	6	5,7		
No	47	97,9	99	94,3		
<b>Defecto Motor</b>					26,706	0,000
Sí	48	100	100	95,2		
No	0	0,0	5	4,8		
<b>Alteración del estado de conciencia</b>					41,970	0,000
Sí	38	79,16	26	24,7		
No	10	20,8	79	75,2		
<b>Alteración del lenguaje</b>					34,376	0,000
Sí	42	87,5	90	85,71		
No	0	0,0	13	12,38		
No se evaluó	6	12,5	2	1,90		

Tabla 2. Mortalidad de los pacientes con Infarto Cerebral según complicaciones.

COMPLICACIONES	FALLECIDOS				X <sup>2</sup>	p
	Si		No			
	N	%	N	%		
<b>Neurológicas</b>					28,398	0,000
No tuvo	32	24,1	101	75,9		
Coma	0	0,0	1	0,8		
Transformación hemorrágica	16	12,0	3	2,3		
<b>No Neurológicas</b>					114,062	0,000
No tuvo	0	0,0	74	70,5		
Bronconeumonía nosocomial	41	85,4	30	28,6		
TVP/TEP	7	14,6	8	7,6		

sido considerados una patología de edades avanzadas,<sup>10</sup> asociándose con peor pronóstico debido al aumento de comorbilidades y la disminución asociada al envejecimiento de los procesos implicados en la neuroprotección, como la angiogénesis, la neuro-regeneración y la neuroplasticidad.<sup>3</sup>

Nuestros resultados arrojan una mayor mortalidad para mujeres, con edades superiores a los 79 años; asimismo, la evolución desfavorable fue más frecuente en pacientes con antecedentes previos de HTA, Hábitos Tóxicos, Obesidad, FA Y CI.

Matamoras Cuadra<sup>11</sup> describe los defectos motores como manifestaciones clínicas iniciales más frecuentes presentes hasta en un 88% de los pacientes con ictus isquémico. En nuestro estudio, este hallazgo clínico se identificó en el 96,7% del total, y se asoció de forma muy significativa con la mortalidad de los pacientes, pues la totalidad de fallecidos, reportaban algún defecto motor al momento del ingreso.

Torres Serrano KR<sup>12</sup> plantea que los pacientes que presentan hemiplejía, hemianopsia, afasia global y deterioro del estado de conciencia presentan un elevado riesgo de progreso y evolución del edema cerebral.

En la mayoría de los casos, una TAC no contrastada provee la información necesaria para tomar una decisión en el manejo de esta urgencia neurológica, sin embargo, este estudio tiene una sensibilidad de 70% para detectar signos tempranos de infarto. Independientemente de la modalidad de estudio, las más recientes guías de tratamiento del ACV isquémico de la Asociación Americana del Corazón, recomiendan obtener imágenes cerebrales en los primeros 20 minutos de ingreso del paciente a urgencias.<sup>13</sup>

En la mayoría de los pacientes de esta serie, se precisaron hallazgos positivos en la primera TAC realizada, sin embargo en una cifra no desestimable no se detectaron alteraciones en la TAC inicial, aun existiendo evidencia clínica de Infarto Cerebral Agudo.

La hiperglucemia ocasionada por una respuesta al estrés secundario a un infarto cerebral es frecuente y se ha descrito en diversos meta-análisis.<sup>14</sup>

En nuestro estudio no se determinó asociación estadísticamente significativa entre los niveles de glucemia al ingreso con la mortalidad de los pacientes, coincidiendo con lo reportado por Soto Cossio y cols.<sup>15</sup>

Sin embargo, se conoce que el mecanismo de hiperglucemia secundario al aumento en la liberación de cortisol y norepinefrina, se asocia con exacerbación del daño en tejido isquémico a través de la formación de radicales libres, empeoramiento del edema cerebral a través de la activación metaloproteínasa de la matriz.<sup>16</sup>

De hecho, algunos estudios han demostrado que la glucosa sérica al ingreso y una glucosa sérica medida aleatoriamente son predictores significativos de secuelas neurológicas, mientras que otros marcadores séricos, como la hemoglobina glucosilada (HbA1c), no lo son.<sup>16</sup>

El desarrollo de complicaciones de cualquier índole afecta directamente la evolución de los pacientes, lo que motiva que la estadía hospitalaria se prolongue, y predispone aún más al deterioro neurológico y al retraso en la recuperación funcional.<sup>2</sup> Como complicación neurológica, en este estudio predominó la transformación hemorrágica. Algunos autores<sup>17</sup> reportan que la transformación hemorrágica se presenta en el 30% de los casos de ictus isquémicos, especialmente en los de etiología cardioembólica, y suele acompañarse de deterioro neurológico en el 17% de los casos. Según Balian Natalia R y cols.,<sup>18</sup> la alteración precoz de la barrera hematoencefálica y la afluencia de células sanguíneas inflamatorias al área isquémica sería el principal mecanismo fisiopatológico del desarrollo de esta complicación.

Con respecto a las complicaciones no neurológicas, la neumonía intrahospitalaria ha sido descrita en disímiles investigaciones.<sup>19</sup> El aumento de las secreciones bronquiales y la dificultad respiratoria facilitan la sobreinfección en estos pacientes, además, la fiebre acompañante aunque sea leve, aumenta la liberación de los aminoácidos neuroexcitadores, y es un factor asociado con la progresión del infarto, este es uno de los mecanismos por los cuales se acumula agua intracelular, y este edema es responsable del agravamiento neurológico.<sup>17</sup>

Suárez Quesada A y cols.<sup>19</sup> afirman que el riesgo de aspiración se incrementa en estos pacientes por la pérdida del reflejo de deglución y

el bajo nivel de conciencia. Muchos afectados por neumonía presentan disfagia y esta favorece la aspiración de material orofaríngeo o de contenido gástrico, entorpeciendo el estado del paciente por una neumonía aspirativa.

En conclusión, la edad avanzada, los antecedentes patológicos, fundamentalmente de HTA, el defecto motor al ingreso, los trastornos del lenguaje, el deterioro del nivel de conciencia, así como las complicaciones tanto neurológicas como no neurológicas, constituyen factores de mal pronóstico y determinan una mayor mortalidad en la fase aguda del Ictus Isquémico.

#### CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaramos que no existe ningún conflicto de intereses.

#### FINANCIACIÓN

Los autores de esta publicación no recibieron financiación.

#### CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para la realización del presente trabajo se han cumplido las normas éticas del Comité de Investigación y de la Declaración de Helsinki de 1975.

## BIBLIOGRAFÍA

- Molina Ramírez Y, Díaz Chalala JE, Yera Jaramillo BL, Bolufé Vilaza ME, Núñez Mora S. Comportamiento de la enfermedad cerebrovascular aguda en una zona rural. *Rev. inf. cient.* 2021;100(4):e3484.
- Morales Carmenates E, Bustamante Sotolongo A, Vargas Abreu, G. Factores pronósticos de muerte en pacientes con infarto cerebral cardioembólico. *Revista Cubana de Neurología y Neurocirugía* 2019; 9(2).
- Guevara-Rodríguez M. Principales factores pronósticos, clínicos y epidemiológicos en pacientes con infarto cerebral total de circulación anterior. *Medisur.*2019;17(5).
- Jiménez Yepes CM, González Obando P, Vargas Olmos AC; Jiménez Obando M. Control temprano de los factores de mal pronóstico en el abordaje de los pacientes con eventos cerebrovasculares isquémicos. *Acta neurol. Colomb.*2018;34(2):156-164.
- Purroy F, Montalà N. Epidemiology of stroke in the last decade: a systematic review. *Epidemiología del ictus en la última década: revisión sistemática. Rev Neurol.* 2021;73(9):321-336.
- Ministerio de Salud Pública. Anuario estadístico de salud [Internet]. 2018. Disponible en: <http://files.sld.cu/dne/files/2018/04/Anuario-Electronico-Español-2017ed-2018.pdf>
- Clément ME, Martín Romano L, Furnari A, Abrahín JM, Marquez F, Coffey P, et al. Incidencia de enfermedad cerebrovascular en adultos: estudio epidemiológico prospectivo basado en población cautiva en Argentina. *Neurología Argentina.* 2018;10(1):8-15.
- Perea M, Montaner J. Perspectiva de género en medicina. Diferencias de género en el ictus isquémico. [Internet]. Barcelona: Fundación Dr. Antoni Esteve; 2019 [citado 19 Feb 2021]. Disponible en: <https://www.esteve.org/wp-content/uploads/2019/05/EM-39-07.pdf>
- Choreño-Parra JA, Carnalla-Cortés M, Guadarrama-Ortiz P. Enfermedad vascular cerebral isquémica: revisión extensa de la bibliografía para el médico de primer contacto. *Med Int Méx.* 2019;35(1):61-79.
- Horna Cañete L. Influencia de las comorbilidades en el pronóstico vital y funcional de los pacientes con ictus isquémico agudo tratados mediante fibrinólisis intravenosa. [Tesis]. 2019. Disponible en: <https://zaguan.unizar.es/record/111043/files/TAZ-TFM-2019-764.pdf>
- Matamoros Cuadra PI. Pronóstico de la enfermedad cerebrovascular isquémica según factores de riesgo enero-noviembre 2018. [Tesis]. Disponible en: <https://repositorio.unan.edu.ni/11288/1/100403.pdf>
- Torres Serrano KR. Características clínicas epidemiológicas y de neuroimagen en Infarto Cerebral Maligno y Extenso, y su asociación a mortalidad en pacientes hospitalizados en Servicio de Medicina y Emergencia del Hospital Hipólito Unanue Tacna. 2017-2019. [Tesis]. Disponible en: [http://repositorio.unjbg.edu.pe/bitstream/handle/UNJBG/4288/1960\\_2021\\_torres\\_serrano\\_kr\\_fac\\_medicina\\_humana.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://repositorio.unjbg.edu.pe/bitstream/handle/UNJBG/4288/1960_2021_torres_serrano_kr_fac_medicina_humana.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
- Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018;49(3):e46-e110.
- Goyal N, Tsivgoulis G, Pandhi A, Dillard K, Katsanos AH, et al. Admission hyperglycemia and outcomes in large vessel occlusion strokes treated with mechanical thrombectomy. *J Neuro Intervent Surg* 2017.
- Soto-Cossio LE, Hernández-Nieto CA, Hernández-Portales JA. Efecto de la hiperglucemia en la mortalidad y el pronóstico a corto plazo en pacientes con diagnóstico de evento vascular cerebral en hospitales de tercer nivel de atención. *Med Int Méx.* 2020 marzoabril;36(2):135-146.
- Zhang S, An Q, Wang T, Gao S, Zhou G. Autophagy-and MMP-2/9-mediated reduction and redistribution of ZO-1 contribute to hyperglycemia-increased blood-brain barrier permeability during early reperfusion in stroke. *Neuroscience* 2018 Mar 7. pii: S0306-4522(18)30160-X.
- Curay Macas TS. Complicaciones en pacientes hospitalizados con evento cerebrovascular isquémico. [Tesis]. 2018. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/30539/1/CD%202304-%20CURAY%20MACAS%20TONNY%20STEVEN.pdf>
- Balian Natalia R, Alonzo Claudia B, Zurrú María Cristina, Brescacin Laura, Pigretti Santiago G, Colla Machado Pedro E et al. Predictores clínicos de transformación hemorrágica en accidente cerebrovascular isquémico no lacunar. *Medicina (B. Aires).* 2017;77(2): 100-104.
- Suárez Quesada A, Álvarez Aliaga A, Quesada Vázquez A. Factores de riesgo para la neumonía asociada al ictus isquémico agudo. *Medisur.* 2018;16(4):542-551.