

Utilidad del Doppler transcraneal para el diagnóstico de vasospasmo cerebral en pacientes con hemorragia subaracnoidea

El valor diagnóstico del Doppler transcraneal, comparado con la angiografía cerebral, para el diagnóstico de vasospasmo cerebral no ha sido adecuadamente evaluado en pacientes con hemorragia subaracnoidea.

Artículo: Lysakowski C, Walder B, Constanza MC, Tramer MR. Transcranial Doppler versus angiography in patients with vasospasm due to a ruptured cerebral aneurysm. A systematic review. *Stroke* 2001;32:2292-8.

Antecedentes: se considera que el patrón oro para el diagnóstico de vasospasmo cerebral es la arteriografía cerebral (AC). Este procedimiento es caro y no siempre está disponible. El riesgo estimado de esta técnica es de un 0,07% de déficit neurológico permanente y de un 0,63% de déficit neurológico transitorio en pacientes con hemorragia subaracnoidea asociada a malformaciones vasculares. Se ha postulado el empleo de Doppler transcraneal (DTC) como método diagnóstico alternativo. Sin embargo, existen discrepancias sobre el valor diagnóstico de esta técnica.

Objetivo: establecer la exactitud (*accuracy*) del Doppler transcraneal, comparado con la arteriografía cerebral, para el diagnóstico de vasospasmo secundario a hemorragia subaracnoidea.

Tipo de estudio: revisión sistemática y metaanálisis.

Intervención específica incluida en la revisión: DTC realizado con sistemas convencionales. No se incluyeron los estudios realizados con otros DTC (p. ej., DTC con color).

Pacientes incluidos en la revisión: pacientes adultos con hemorragia subaracnoidea debida a rotura de aneurisma.

*Esta sección está financiada con la ayuda de ISCIII-FISC 01/8115.

Los autores consideraron que la información sobre los pacientes fue suficiente en seis de los 7 artículos incluidos en la revisión.

Definiciones empleadas: se han utilizado los valores usados en cada estudio para definir vasospasmo con DTC y con AC.

Vasospasmo en la arteria cerebral media estimado por DTC: el punto de corte fue en 5 estudios de 120 cm/s; en un estudio, de 130 cm/s; en un estudio de 140 cm/s.

Vasospasmo en cualquier arteria estimado por angiografía: el punto de corte fue en 5 estudios superior al 25% de reducción en la luz arterial; en un estudio, mayor de 30%, y en otro estudio no se especificaba.

Tipos de estudios incluidos en la revisión:
Criterios de inclusión: estudios que compararon DTC con AC con publicación completa de los resultados y con posibilidad de extraer los datos necesarios para el cálculo de la sensibilidad y la especificidad.
Criterios de exclusión: a) resúmenes; b) cartas, y c) estudios en animales de experimentación.

Estrategia de búsqueda:

Fuentes consultadas: Medline (1966 hasta enero de 2001); EMBASE (1984 hasta enero de 2001); biblioteca Cochrane (número 1, 2001), y referencias de los artículos originales y de las revisiones consideradas relevantes.

Términos de la búsqueda: bien definidos.

Idioma: sin restricciones.

¿Cómo se seleccionaron los artículos primarios?: dos autores realizaron la selección. No consta si fue de forma independiente. No consta que la revista ni los autores de los artículos seleccionados fueran enmascarados para los autores que llevaron a cabo la revisión.

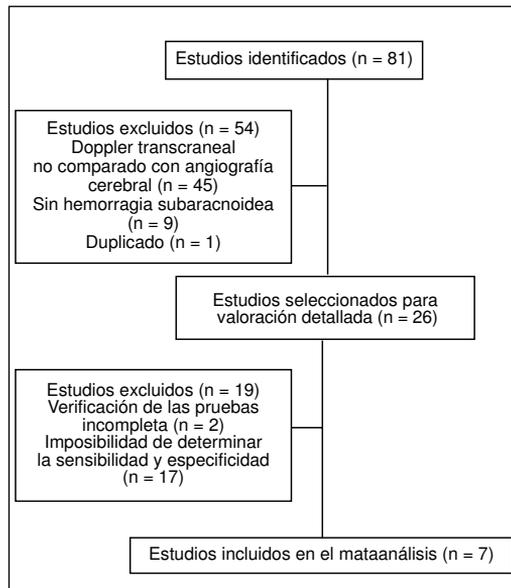
Criterios usados para estimar la calidad de los estudios primarios incluidos: se utilizaron 10 criterios para estimar la calidad de los artículos seleccionados. Tres autores valoraron los 10 criterios de modo independiente.

¿Cómo se extrajeron los datos?: tres autores extrajeron los datos de modo independiente.

Estudios incluidos (fig. 1).

Resultados principales (tablas 1 y 2): la evaluación del DTC en la arteria carótida interna, en la arteria cerebral posterior, en la arteria basilar y en las arterias vertebrales sólo se hizo en un estudio en cada caso.

Figura 1.



Información sobre costes: no consta.

Financiación del estudio: parcial por Swiss National Research Foundation.

Tabla 1. Resultados en la arteria cerebral media

| | |
|--|---------------|
| N.º de estudios incluidos | 5 |
| N.º de determinaciones realizadas | 317 |
| N.º de pacientes incluidos | 198 |
| Sensibilidad | 67% (48-87%) |
| Especificidad | 99% (98-100%) |
| <i>Likelihood ratio</i> para Doppler transcraneal positivo | 17 (5-56) |
| <i>Likelihood ratio</i> para Doppler transcraneal negativo | 0,4 (0,2-0,7) |

Los cálculos se han efectuado con técnicas metaanalíticas.

Tabla 2. Resultados en la arterial cerebral anterior

| | |
|--|-----------------|
| N.º de estudios incluidos | 3 |
| N.º de determinaciones realizadas | 171 |
| N.º de pacientes incluidos | 108 |
| Sensibilidad | 42% (11 a 72%) |
| Especificidad | 76% (53 a 100%) |
| <i>Likelihood ratio</i> para Doppler transcraneal positivo | 1,7 (0,6 a 49) |
| <i>Likelihood ratio</i> para Doppler transcraneal negativo | 0,9 (0,6 a 1,3) |

Los cálculos se han efectuado con técnicas metaanalíticas.

Conclusiones de los autores: en el caso de la arteria cerebral media, el DTC tiene alta especificidad para detectar vasospasmo en pacientes con hemorragia subaracnoidea. En el resto de las arterias no existen datos que confirmen la utilización del DTC para estimar el vasospasmo cerebral en ese tipo de enfermos. No obstante, los estudios son de baja calidad.

Conclusiones de los revisores: las conclusiones de los autores no están suficiente fundamentadas en los resultados de la revisión y, por tanto, deben interpretarse con cautela.

Los valores de *likelihood ratio* para un DTC positivo son imprecisos (con intervalos de confianza amplios). Además, la interpretación de los resultados debe tener en cuenta las debilidades metodológicas de los estudios incluidos, que constituyen fuentes de sesgos.

Las debilidades de la revisión sistemática están descritas, en su mayoría, por los autores en la discusión. Básicamente derivan de la baja calidad metodológica de los estudios incluidos.

De los 5 estudios incluidos en la evaluación del vasospasmo en la arteria cerebral media, la interpretación del DTC no fue ciega (un estudio) o no se refiere el artículo original (dos estudios), lo que añade un sesgo adicional a sus resultados.

En la mayor parte de los artículos incluidos el número de DTC fue mayor que el de enfermos. Esta repetición de estudios en el mismo paciente es otra fuente de sesgo potencial no comentada por los autores.

Parece indicado llevar a cabo nuevas investigaciones apropiadas en poblaciones bien definidas, en las que además se estime la variabilidad interobservador del DTC y su utilidad clínica como técnica de cribado para prevenir o tratar la isquemia cerebral como complicación de la hemorragia subaracnoidea.

Resúmenes de artículos

Eficacia del aptiganel sobre la morbimortalidad de los pacientes con ictus isquémico

La administración de dosis altas de aptiganel en las siguientes 6 h tras un ictus isquémico no mejora la recuperación neurológica a los 90 días y aumenta la mortalidad a los 120 días.

Artículo: Albers GW, Goldstein LB, Hall D, Lesko LM, for the Aptiganel Acute Stroke Investigators. Aptiganel hydrochloride in acute ischemic stroke. A randomized controlled trial. JAMA 2001;286:2673-82.

Antecedentes: el papel de los aminoácidos excitatorios en la patogenia de la muerte neuronal por isquemia ha ido adquiriendo un creciente interés a raíz de la demostración, mediante modelos experimentales, de que antagonizando la transmisión de los mismos se reduce el tamaño del infarto cerebral. El glutamato es el neurotransmisor excitatorio más abundante en el sistema nervioso central. Existen dos tipos de receptores postsinápticos del glutamato: los metabotrópicos y los ionotrópicos. De estos últimos, el mejor caracterizado es el receptor NMD (N-metil-D-aspartato), que regula la entrada de los iones calcio y sodio en la célula.

El aptiganel es un antagonista no competitivo del receptor NMDA que induce una reducción de más del 50% en el tamaño del infarto en el modelo de oclusión de la arteria silviana en la rata.

Los estudios de seguridad realizados en humanos han demostrado que la dosis máxima tolerable de aptiganel es de 5 mg en bolo intravenoso, seguido de una infusión de 0,75 mg/h durante 12 h.

Objetivo: analizar si la administración de aptiganel en las siguientes 6 h tras producirse un ictus isquémico produce mejoría en la recuperación neurológica sin aumentar la mortalidad.

Diseño: ensayo clínico con asignación aleatoria.

Lugar: 156 centros distribuidos por EE.UU., Australia, Canadá, Sudáfrica, Inglaterra y Escocia.

Pacientes (tabla 1 y fig. 1):

Criterios de inclusión: edad > 16 años y signos-síntomas de ictus isquémico < 6 h de evolución y sintomatología: *a)* presente > 30 min; *b)* con ausencia de mejoría rápida, y *c)* no producida por síncope, convulsión, migraña o hipoglucemia.

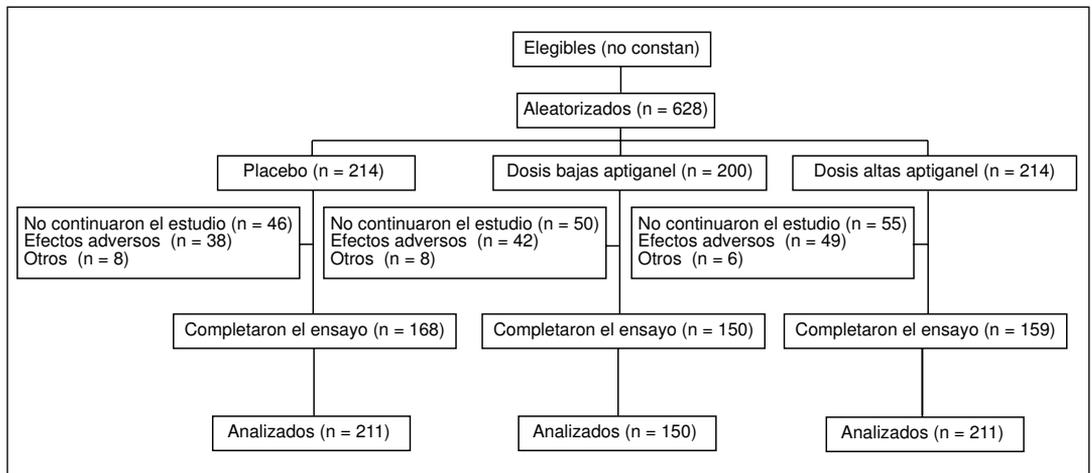
Criterios de exclusión: *a)* en la TAC craneal se aprecian hemorragia, ictus de tronco cerebral, tumor cerebral primario o metastásico; *b)* déficit mental grave; *c)* trastorno neurológico que podría interferir en la valoración de la capacidad funcional del paciente (demencia, demencia multiinfarto, esclerosis múltiple avanzada); *d)* síntomas ligeros de ictus (< 6 puntos en la escala NIHSS); *e)* estupor grave (≤ 2 puntos en la subcategoría de nivel de conciencia de la escala NIHSS); *f)* hipertensión arterial mantenida (sistólica ≥ 200 mmHg o diastólica ≥ 110 mmHg)

Tabla 1. Características generales

| | Grupo placebo (n = 214) | Grupo dosis baja de aptiganel (n = 200) | Grupo dosis alta de aptiganel (n = 214) |
|---------------------------------------|-------------------------|---|---|
| Edad (años) (media) | 73 | 74 | 74 |
| Varones | 54% | 48% | 49% |
| NIHSS (puntos) (mediana) | 12 | 14 | 14 |
| Tiempo desde comienzo de los síntomas | | | |
| 0 a 3 h | 2% | 2% | 3% |
| 3 a 6 h | 94% | 92% | 94% |
| > 6 h | 4% | 3% | 3% |
| No se indica | 0,5% | 0 | 0 |

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Score.

Figura 1.



en dos mediciones separadas por 30 min); g) diagnóstico clínico de hipertensión maligna acompañada de signos-síntomas de afección cardíaca, renal, hepática o con encefalopatía hipertensiva; h) hipotensión arterial mantenida (sistólica ≤ 90 mmHg o diastólica ≤ 50 mmHg), e i) hipoglucemia clínicamente significativa (p. ej., glucemia ≤ 40 mm/dl).

Intervenciones que se comparan:

Grupo dosis alta de aptiganel: 5 mg de aptiganel en bolo intravenoso, seguido de infusión intravenosa continua de 0,75 mg/h durante 12 h hasta un máximo de 14 mg.

Grupo dosis baja de aptiganel: 3 mg de aptiganel en bolo intravenoso seguido de infusión intravenosa continua de 0,5 mg/h durante 12 h hasta un máximo de 9 mg.

Grupo control: placebo.

Asignación aleatoria: sí. No consta si se mantuvo oculta.

Enmascaramiento: sí. La valoración de las escalas sobre disfunción neurológica fue realizada por una persona que no conocía el grupo al que había sido asignada cada paciente.

Desenlaces principales: puntuación en la escala modificada de Rankin a los 90 días del ictus.

Análisis por intención de tratar: sí.

El estudio se interrumpió antes de conseguir el tamaño muestral prefijado porque en un análisis intermedio se demostró que el tratamiento con aptiganel no producía ningún beneficio sobre la recuperación neurológica a los 7 días y se asociaba con mayor mortalidad.

Resultados principales (tablas 2 y 3).

Información sobre costes: no consta.

Financiación del estudio: Boehringer Ingelheim Pharmaceutical Inc. y Boehringer Ingelheim.

Tabla 2. Mortalidad y recuperación incompleta (escala Rankin ≥ 2) a los 90 días

| | Placebo | Aptiganel dosis baja | Aptiganel dosis alta |
|-----------|------------------|-------------------------|------------------------|
| Pacientes | 160/211 (76%) | 150/197 (76%) | 164/211 (78%) |
| RR | | 1,00 (0,90 a 1,12) | 1,03 (0,92 a 1,14) |
| IRR | | 0,4% (-10,5 a 11,4%) | 2,5% (-8,1 a 13,1%) |
| IAR | | 0,3% (-8,6 a 8,0%) | 1,9% (-10,0 a 6,2%) |
| NNP | | NA | NA |

NA: no aplicable.

Mortalidad a los 120 días: 19,2% en el grupo placebo; 22,5% en el grupo dosis baja de aptiganel; 26,3% en el grupo dosis alta de aptiganel.

Tabla 3. Efectos adversos

| | Grupo placebo (n = 214) | Grupo dosis baja de aptiganel (n = 200) | Grupo dosis alta de aptiganel (n = 214) |
|-----------------------|-------------------------|---|---|
| Hipertensión arterial | 17% | 26% | 28% |
| Confusión | 13% | 14% | 21% |
| Edema cerebral | 3% | 7% | 10% |
| Somnolencia | 16% | 26% | 30% |
| Estupor | 6% | 9% | 15% |
| Vómitos | 9% | 24% | 19% |
| Arritmia ventricular | 5% | 4% | 10% |

Conclusiones de los autores: el tratamiento con aptiganel no es eficaz en los pacientes con ictus a las dosis que se han utilizado en este estudio y puede ser perjudicial.

Conclusiones de los revisores: las conclusiones de los autores están adecuadamente sustentadas por los resultados del estudio.

La aparición de edema cerebral como efecto adverso producido por el aptiganel coincide con los resultados de otro ensayo clínico sobre eficacia de otro antagonista de los receptores NMDA (selfotel) en pacientes con ictus (ASSIST) que también tuvo que ser interrumpido tempranamente. En el estudio ASSIST, la mortalidad debida a acontecimientos cerebrales (edema cerebral y progresión del ictus) fue del 13% en el grupo de selfotel y del 5% en el grupo de placebo.

Otras referencias

Davis SM, Albers GW, Diener HC, Lees KR, Norris J (ASSIST Steering Committee). Termination of acute stroke studies involving selfotel treatment. *Lancet* 1997;349:32.

Martínez-Vila E, Irimia-Sieira P, Gállego-Culleré J. Situación actual de la neuroprotección en el ictus. *Rev Neurol* 1999;29:526-36.

Glosario:

RR (riesgo relativo): es el cociente entre el riesgo de que ocurra un suceso en el grupo tratado dividido por el riesgo de que ocurra el suceso en el grupo control (habitualmente placebo).

RRR (reducción relativa del riesgo): es la reducción proporcional en el riesgo de que ocurra un hecho adverso (p. ej., muerte) expresada en porcentaje. Se calcula: $(1-RR) \times 100\%$.

RRA (reducción absoluta del riesgo): es la diferencia entre el riesgo de que ocurra un hecho adverso en el grupo control menos el riesgo en el grupo tratado expresada en porcentaje. Se calcula: $(R_c - R_t) \times 100$.

NNT (número necesario para tratar): es el número de pacientes que hay que tratar para prevenir un efecto adverso. Se calcula: $100/RRA$.

IRR (incremento relativo del riesgo): es el incremento proporcional en el riesgo de que ocurra un hecho adverso

(p. ej., muerte) expresada en porcentaje. Se calcula: $(RR-1) \times 100\%$.

IAR (incremento absoluto del riesgo): es la diferencia entre el riesgo de que ocurra un hecho adverso en el grupo tratado menos el riesgo en el grupo control, expresada en porcentaje. Se calcula: $(R_t - R_c) \times 100$.

NNP (número necesario para perjudicar): es el número de pacientes que hay que tratar para provocar un efecto adverso. Se calcula: $100/IAR$.

Sensibilidad: es la probabilidad de que una prueba dé resultado positivo entre los sujetos con enfermedad.

Especificidad: es la probabilidad de que una prueba dé resultado negativo entre los sujetos que no tienen la enfermedad.

Likelihood ratio (cociente de probabilidad): *likelihood ratio* es la probabilidad de que una prueba dé un resultado entre los sujetos que tienen la enfermedad dividida por la probabilidad de que dé el mismo resultado entre los sujetos que no tienen la enfermedad.

La *likelihood ratio* para un resultado positivo se calcula: $LR+ = \text{sensibilidad} (1 - \text{especificidad})$.

La *likelihood ratio* para un resultado negativo se calcula: $LR- = (1 - \text{sensibilidad})/\text{especificidad}$.

Interpretación de *likelihood ratio*: > 10, muy positivo; 3 a 10, moderadamente positivo; 0,3 a 3, neutro; 0,1 a 0,3, moderadamente negativo; < 0,1 muy negativo.

Índice kappa: es un estimador de la variabilidad intra e interobservador cuando se califican variables cualitativas.

Eficacia de la administración temprana de nimodipino a pacientes con ictus isquémico

La administración de nimodipino a los pacientes que presentan síntomas de accidente cerebrovascular agudo (en las primeras 6 h) no tiene efecto beneficioso sobre la mortalidad ni sobre el pronóstico funcional.

Artículo: Horn J, De Haan RJ, Vermeulen M, Limburg M. Very Early Nimodipine Use in Stroke (VENUS). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Stroke* 2001;32:461-5.

Antecedentes: el efecto de los antagonistas del calcio sobre el pronóstico de los enfermos con accidente cerebrovascular agudo (ACVA) se ha evaluado en varios ensayos clínicos que incluyen a más de 7.000 pacientes. A pesar de que en los primeros ensayos se observó un efecto beneficioso, éste no se ha podido confirmar en estudios más recientes.

En un análisis de subgrupos del estudio American Nimodipine Trial se observó que la administración de nimodipino en las primeras 18 h del comienzo de los síntomas mejoraba el pronóstico de los pacientes con ACVA. Este efecto no ha sido demostrado en un reciente metaanálisis.

Objetivo: estimar el efecto de la administración temprana de nimodipino sobre el pronóstico funcional y la mortalidad en enfermos con ACVA.

Diseño: ensayo clínico con asignación aleatoria.

Lugar: Holanda. Pacientes atendidos mayoritariamente por médicos generales en atención primaria.

Pacientes (tabla 1 y fig. 1):

Criterios de inclusión: pacientes con ACVA y hemiparesia con incapacidad de levantar el brazo o la pierna > 10 s contra gravedad.

Criterios de exclusión: a) imposibilidad para iniciar el tratamiento en las primeras 6 h del comienzo de los síntomas; b) edad < 18 años o

85 años; c) participación anterior en este ensayo clínico; d) embarazo; e) bajo nivel de conciencia definido como no obedecer órdenes y no abrir los ojos ante estímulos dolorosos; f) enfermedades con una esperanza de vida menor de un año; g) ACVA previo con graves secuelas definidas como valor en la escala de Rankin modificada > 3; h) disfagia que impide la administración de medicación oral; i) presión arterial sistólica < 130 mmHg; j) frecuencia cardíaca < 50 lat/min, y k) tres o más de las siguientes condiciones: cefalea grave, vómitos, hipertensión arterial (presión arterial sistólica > 220 mmHg) o toma de anticoagulantes orales.

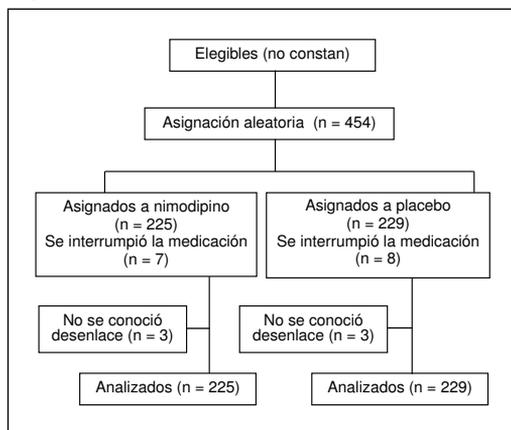
No se conoce el número de enfermos elegibles, es decir, el de los enfermos que podían haberse incluido en el estudio y a los que los resultados serían aplicables. Para estimarlo 117 médicos, seleccionados aleatoriamente, fueron seguidos durante 6 meses. Los pacientes elegidos para el ensayo clínico fueron el 8%. El 32% de los pacientes fueron excluidos porque el médico tenía dudas diagnósticas o por olvido. El resto fue excluido porque cumplía criterios de exclusión.

Tabla 1. Características generales

| | Grupo nimodipino (n = 225) | Grupo placebo (n = 229) |
|--------------------------|-------------------------------|----------------------------|
| Edad (años) (media) | 70,5 | 71,1 |
| Sexo (varones) | 57% | 63% |
| ACVA previo | 3% | 7% |
| Exploración neurológica | | |
| Hemiparesia grave | 84% | 82% |
| Afasia | 29% | 39% |
| Tipo de ACVA | | |
| Isquémico | 59% | 56% |
| Hemorrágico | 9% | 7% |
| No se realizó TC craneal | 32% | 34% |

ACVA: accidente cerebrovascular agudo; TC: tomografía computarizada.

Figura 1.

**Intervenciones que se comparan:**

Grupo tratamiento: nimodipino por vía oral: 30 mg cada 6 h durante 10 días, empezando en las primeras 6 h del comienzo de los síntomas.

Grupo control: placebo.

Asignación aleatoria: sí. No hay referencias en el texto sobre si se mantuvo oculta.

Enmascaramiento: sí.

Desenlaces principales: mortalidad por cualquier causa o dependencia para las actividades de la vida diaria, definida como una puntuación en la escala de Rankin modificada > 3 a los tres meses (tabla 2). La valoración del estado del paciente a los tres meses se hizo mediante llamada telefónica realizada por enfermera. Para estimar la variabilidad interobservador en la apreciación del grado de afección se escogió una muestra de 116 pacientes consecutivos a los que dos enfermeras independientemente llamaron por teléfono, con un intervalo de un día. El acuerdo interobservador fue casi perfecto ($kappa = 0,94$)

Análisis por intención de tratar: sí.

Resultados principales (tablas 3 y 4): El estudio fue interrumpido cuando se había reclutado menos de la mitad del tamaño muestral calculado, ya que en el análisis

Tabla 2. Escala de Rankin modificada (Oxford Handicap Scale)

| Grado | Descripción |
|-------|---|
| 0 | Ausencia de síntomas |
| 1 | Síntomas menores que no interfieren con el modo de vida |
| 2 | Limitación menor que afecta al modo de vida, pero que no limita la capacidad de independencia |
| 3 | Limitación moderada que limita de forma importante el modo de vida y que impide una vida independiente |
| 4 | Limitación suficientemente importante que impide una vida independiente, aunque no requiere atención continua |
| 5 | Limitación grave que hace al paciente totalmente dependiente, requiriendo atención constante, día y noche |

intermedio no se apreciaban diferencias clínicamente relevantes entre los pacientes tratados con nimodipino y los tratados con placebo.

Información sobre costes: no consta.

Financiación del estudio: beca de la Dutch Prevention Fund. La medicación del estudio fue proporcionada por Bayer AG, Alemania.

Tabla 3. Mortalidad por cualquier causa o incapacidad grave a los tres meses

| | |
|------------------|-----------------------|
| Grupo nimodipino | 71/225 (32%) |
| Grupo placebo | 62/229 (27%) |
| RR (IC del 95%) | 1,17 (0,87 a 1,55) |
| IRR (IC del 95%) | 16,6% (-14,3 a 47,5%) |
| IAR (IC del 95%) | 4,5% (-3,9 a 12,8%) |
| NNP (IC del 95%) | No aplicable |

Tabla 4. Efectos adversos

| | Grupo nimodipino (n = 225) | Grupo placebo (n = 229) |
|-------------|----------------------------|-------------------------|
| Hipotensión | 5 (2%) | 5 (2%) |
| Bradicardia | 1 (0,4%) | 2 (1%) |

Conclusiones de los autores: la administración temprana (en las primeras 6 h) de nimodipino a pacientes con un ACVA no mejora la recuperación neurológica ni la mortalidad a los tres meses.

Conclusiones de los revisores: las conclusiones de los autores están basadas en los resultados del estudio. La población incluida en el estudio tiene una gravedad moderada, como refleja el hecho de que el 48% de los pacientes no requirieron ingreso en un hospital y la mortalidad inferior fue la descrita en otros estudios.

Otras referencias

- Bamford JM, Sandercock PAG, Warlow CP, Slattery J.
Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1989;20:828.
- Horn J, Limburg M. Calcium antagonists for ischemic stroke. A systematic review. *Stroke* 2001;32:570-6. (Véase resumen en este número.)
- The American Nimodipine Study Group. Clinical trial of nimodipine in acute ischemic stroke. *Stroke* 1992;23:3-8.

Resúmenes de artículos

Eficacia de diferentes dosis de certoparina sobre el pronóstico funcional de los enfermos con accidente cerebrovascular isquémico

La administración de dosis crecientes de la heparina de bajo peso molecular certoparina no modifica el pronóstico funcional de los enfermos con accidente cerebrovascular isquémico.

Artículo: Diener HC, Ringelstein EB, Von Kummer R, Langohr HD, Bewermeyer H, Ladgraf H, et al, for the Therapy of Patients With Acute Stroke (TOPAS) Investigators. Treatment of acute ischemic stroke with the low-molecular-weight heparin certoparin. Results of the TOPAS Trial. *Stroke* 2001;32:22-9.

Antecedentes: la investigación clínica en el abordaje del accidente cerebrovascular (ACVA) isquémico agudo se está enfocando hacia la restauración de la perfusión (uso de agentes trombolíticos), la neuroprotección para limitar el daño neuronal y la prevención temprana de nuevos episodios isquémicos (prevención secundaria) con anticoagulantes.

El uso de agentes antitrombóticos, especialmente heparinas, estaría potencialmente justificado por los efectos de estos fármacos sobre la inhibición de la progresión del coágulo, la prevención de nueva embolización y la facilitación de la lisis del coágulo.

Existen dos ensayos clínicos que valoran la eficacia de las heparinas de bajo peso molecular en los pacientes con ACVA isquémico. En el estudio FISS, el uso de nadroparina se asoció con una disminución de la mortalidad y de la dependencia funcional a los 6 meses. El efecto fue dependiente de la dosis. En el estudio FISS bis, la administración de fraxiparina no modificó el pronóstico de los pacientes con ACVA isquémico.

Objetivo: evaluar el efecto de diferentes dosis de una heparina de bajo peso molecular, certoparina, sobre el pronóstico funcional de pacientes con ACVA isquémico agudo.

Diseño: ensayo clínico con asignación aleatoria.

Lugar: 57 hospitales en Alemania.

Pacientes (tabla 1 y fig. 1):

Criterios de inclusión: edad entre 18 y 85 años y diagnóstico clínico de ACVA isquémico agudo que afecta a territorio carotídeo o vertebrobasilar manifestado clínicamente por paresia de moderada a grave de un brazo, una pierna o ambos, con menos de 12 h de evolución, y con una gravedad entre 30 y 85 puntos determinada por la Escala Europea de Ictus.

Todos los pacientes debían ser capaces de seguir el tratamiento.

Criterios de exclusión: a) imposibilidad para realizar TC antes de la aleatorización; b) signos de hemorragia intracerebral o hemorragia subaracnoidea o cualquier otra enfermedad cerebral estructural; c) hipodensidad mayor de un tercio del territorio de la arteria cerebral media; d) déficit neurológico inestable durante los 60 min previos al inicio del tratamiento; e) déficit neurológico previo que pudiera ocultar la capacidad para detectar una mejoría del ictus isquémico actual; f) inestabilidad hemodinámica (presión arterial sistólica > 220 o < 90 mmHg y/o presión arterial diastólica > 120 o < 60 mmHg); g) enfermedades previas graves (infección, tumor activo, recurrente o metastásico, enfermedad renal o hepática avanzadas); h) hemorragia grave en los últimos 12 meses; i) trombocitopenia o coagulopatía en el último mes; j) retinopatía diabética grave; k) alergia o hipersensibilidad a la heparina, y l) embarazo o lactancia.

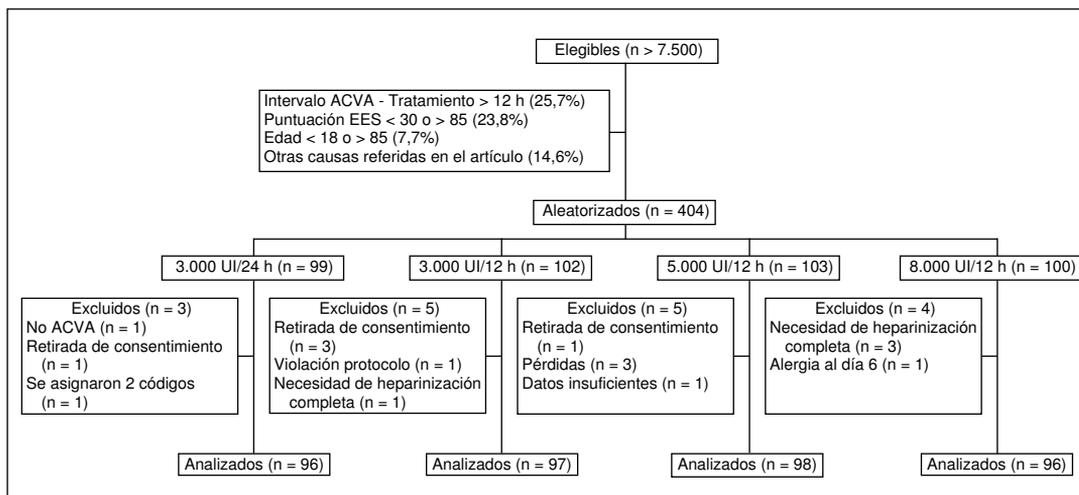
La Escala Europea de Ictus valora 14 ítems. La puntuación mínima (máximo deterioro funcional) es 0, y la máxima (normalidad), 100 puntos. Se ha comparado con otras escalas validadas para estimar la gravedad del ictus,

Tabla 1. Características generales

| | Certoparina, UI aXa | | | |
|--|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | 3.000/24 h (n = 99) | 3.000/12 h (n = 102) | 5.000/12 h (n = 103) | 8.000/12 h (n = 100) |
| Edad (años) (media) | 66,2 | 66,6 | 67,1 | 67,8 |
| Sexo (varones) | 57,6% | 55,9% | 53,4% | 49,0% |
| Antecedentes médicos | | | | |
| Hipertensión | 64,6% | 67,6% | 61,2% | 63,0% |
| Diabetes mellitus | 24,2% | 27,4% | 26,2% | 23,0% |
| Infarto miocárdio | 5,0% | 7,8% | 7,8% | 8,0% |
| AIT | 2,0% | 2,9% | 3,9% | 4,0% |
| ACVA previo | 6,1% | 6,9% | 9,7% | 7,0% |
| Otros datos de interés | | | | |
| Uso previo de aspirina | 13,1% | 19,6% | 19,4% | 21,0% |
| Intervalo hasta tratamiento (h) (mediana) | 6,75 | 6,75 | 7,5 | 6,5 |
| Hallazgos TAC basal | | | | |
| Sin infarto | 54% | 58% | 60% | 59% |
| Hipodensidad > 33% en territorio ACM | 5% | 4% | 13% | 2% |
| Hiperdensidad en ACM | 12% | 14% | 16% | 7% |
| Situación neurológica antes de la aleatorización según EES | 62,8 | 64,0 | 62,9 | 62,1 |

UI: unidades internacionales; aXa: antifacto X activado; AIT: accidente isquémico transitorio; ACVA: accidente cerebrovascular agudo; ACP: arteria cerebral media; EES: European Stroke Scale (véase texto).

Figura 1.



con índices de correlación altos ($r > 0,8$). Es reproducible cuando la utilizan personas entrenadas ($\kappa > 0,7$).

Intervenciones que se comparan:

Grupo certoparina 3.000 U subcutáneas en dosis única diaria. Ésta es la dosis utilizada para profilaxis de la enfermedad tromboembólica tras la cirugía abdominal o de cadera.

Grupo tratamiento certoparina 3.000 U subcutáneas dos veces al día.

Grupo tratamiento certoparina 5.000 U subcutáneas dos veces al día.

Grupo tratamiento certoparina 8.000 U

subcutáneas dos veces al día. Ésta es la dosis utilizada para el tratamiento de la flebotrombosis profunda.

La duración del tratamiento fue de 12 a 17 días. Durante el período de tratamiento se permitió el uso de aspirina, pero no se autorizó el uso de ningún otro agente anticoagulante o antiplaquetario.

Asignación aleatoria: sí, estratificada por localización del accidente cerebrovascular (carotídeo/vertebrobasilar). No consta si se mantuvo oculta.

Enmascaramiento: sí.

Desenlaces principales: situación funcional desfavorable definida como un índice de Barthel < 90 puntos a los tres meses. A los que fallecieron –30 (7,4%)– se les asignó el valor del índice de Barthel más bajo.

Análisis por intención de tratar: no estrictamente. Tras la asignación aleatoria se excluyó

a 17 pacientes (4%) del análisis. Un comité, que desconocía el tratamiento asignado y los desenlaces, excluyó a 4 pacientes. Otros 13 pacientes fueron excluidos del análisis por otros motivos.

Resultados principales (tablas 2 y 3).

Información sobre costes: no consta.

Financiación del estudio: Novartis Pharma GmbH, Alemania.

Tabla 2. Situación desfavorable a los tres meses: mortalidad e índice de Barthel < 90 puntos en los supervivientes

| | Certoparina, UI aXa | | | |
|------------------|---------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|
| | 3.000/24 h (n = 96) | 3.000/12 h (n = 97) | 5.000/12 h (n = 98) | 8.000/12 h (n = 96) |
| N.º de pacientes | 37 (39%) | 38 (39%) | 36 (37%) | 42 (44%) |
| RR | – | 1,02 (0,71-1,45) | 0,95 (0,66-1,37) | 1,14 (0,81-1,59) |
| IRR | – | 1,6% (–34,0 a 37,3%) | –4,7% (–40,1 a 30,7%) | 13,5% (–22,6 a 49,6%) |
| IAR | – | 0,6% (–13,1 a 14,4%) | –1,8% (–15,4 a 11,8%) | 5,2% (–8,7 a 19,1%) |
| NNP | – | NA | NA | NA |

Todos los valores se han obtenido comparando cada grupo con el grupo al que se administraron 3.000 UI aXa. NA: no aplicable.

Tabla 3. Efectos adversos

| | Certoparina, UI aXa | | | |
|-----------------------------------|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | 3.000/24 h (n = 99) | 3.000/12 h (n = 102) | 5.000/12 h (n = 103) | 8.000/12 h (n = 100) |
| Hemorragia cerebral | 2 (2,0%) | 1 (0,9%) | 3 (2,9%) | 4 (4%) |
| Hemorragia gastrointestinal grave | 1 (1,0%) | 1 (0,9%) | 0 | 2 (2%) |

Conclusiones de los autores: el uso de certoparina hasta una dosis de 8.000 U antifactor X activado (aXa) no mejora el estado funcional de los pacientes con ACVA isquémico a los tres meses.

Conclusiones de los revisores: las conclusiones de los autores están fundamentadas en los resultados obtenidos.

La población incluida en el estudio tuvo una mortalidad inferior (7,4%) a la de otros ensayos clínicos sobre el uso de heparinas de bajo peso molecular en los pacientes con ACVA. De igual modo, el porcentaje de desenlaces desfavorables a los tres meses en este estudio es inferior al del ensayo clínico con nadroparina (grupo placebo, 64%; grupos tratados, 57%). Por tanto, las poblaciones aparentemente son diferentes entre estos estudios, lo que podría justificar en parte la diferencia de efectos observada.

En una revisión realizada por la colaboración Cochrane la estimación global del efecto de los dos ensayos clínicos publicados hasta 1999 (FISS, FISS bis) no evidenciaba efecto beneficioso significativo con el uso de nadroparina o fraxiparina (RR para un resultado desfavorable = 0,93; IC del 95%, 0,84-1,04). Los resultados de este nuevo ensayo clínico no modifican sustancialmente el efecto global (RR para un resultado desfavorable = 1,03; IC del 95%, 0,92-1,14).

En el momento actual la administración de heparinas de bajo peso molecular a dosis superiores a la de la profilaxis de la enfermedad tromboembólica no está indicada en los pacientes con ACVA.

Otras referencias

- Cabestrero Alonso D, Gálvez Mújica MA, Martín Rodríguez C, Cidoncha Gallego M, García de Lorenzo A. Heparinas de bajo peso molecular en pacientes críticos: usos, indicaciones y tipos. *Med Intensiva* 2001;25:18-26.
- Gubitz G, Counsell C, Sandercock P, Signorini D. Anticoagulants for acute ischaemic stroke. En: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2001. Oxford: Update Software.
- Hommel M, for the FISS-bis Investigators Group. Fraxiparine in Ischaemic Stroke Study (FISS bis) [abstract]. *Cerebrovasc Dis* 1998;8(Suppl 4):19.
- Kay R, Wong KS, Yu YL, Chan YW, Tsoi TH, Ahuja AT, et al. Low-molecular weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1588-93.
- Liu M, Wardlaw J. Thrombolysis (different doses, routes of administration and agents) for acute ischaemic stroke (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2001. Oxford: Update Software.
- Wardlaw JM, Del Zoppo G. Thrombolysis (different doses, routes of administration and agents) for acute ischaemic stroke (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2001. Oxford: Update Software.

Resúmenes de artículos

Eficacia del clometiazol sobre la recuperación funcional de los pacientes con un accidente cerebrovascular agudo grave

En los pacientes con accidente cerebrovascular agudo grave la administración de clometiazol en la fase aguda no mejora la recuperación funcional neurológica ni la mortalidad.

Artículo: Lyden P, Shuaib A, Ng K, Levin K, Atkinson RP, Rajput A, et al, on behalf of the CLASS-I/H/T Investigators. Clomethiazole Acute Stroke Study in ischemic stroke (CLASS-I): final results. *Stroke* 2002;33:122-9.

Antecedentes: el clometiazol es un fármaco que ha demostrado un efecto neuroprotector en diferentes modelos animales, a través de su acción sobre los receptores GABA, de modo que previene los efectos citotóxicos del glutamato.

En el estudio CLASS, realizado en humanos, el clometiazol no demostró tener un beneficio significativo en cuanto a recuperación neurológica en los pacientes con accidente cerebrovascular agudo (ACVA) isquémico. En un análisis *post hoc*, la administración de clometiazol al subgrupo de pacientes con síndrome de circulación anterior total reducía en un 11% el riesgo de déficit neurológico grave.

Objetivo: valorar la eficacia y seguridad del empleo de clometiazol, administrado en las primeras 12 h del comienzo de la sintomatología, en los pacientes con un síndrome de circulación anterior total secundario a un ACVA isquémico.

Diseño: ensayo clínico con asignación aleatoria.

Lugar: 139 hospitales en EE.UU. y 14 en Canadá.

Pacientes (tabla 1 y fig. 1):

Criterios de inclusión: edad > 18 años y < 90 años y diagnóstico clínico de ACVA isquémico con síntomas compatibles con síndrome de circulación anterior total (debilidad en las extremidades, disfunción cortical superior y déficit de campo visual

homónimo) y puntuación en la escala de National Institutes of Health para valorar el ictus (NIHSS) ≥ 3 para la suma de fuerza en el brazo, en la pierna y en la mano, y comienzo de la sintomatología dentro de las 12 h previas al inicio del tratamiento y nivel de conciencia normal (el estupor ligero fue considerado nivel de conciencia normal).

Criterios de exclusión: a) déficit funcional previo; b) déficit neurológico de etiología no isquémica; c) enfermedad renal, hepática o respiratoria severa; d) presión arterial sistólica < 100 mmHg; e) crisis comiciales en el momento de inicio del ACVA; f) tratamiento con fármacos trombolíticos, corticoides, tratamientos experimentales para ACVA o fármacos sedantes; g) necesidad de tratamiento agresivo antihipertensivo, y h) embarazo o lactancia.

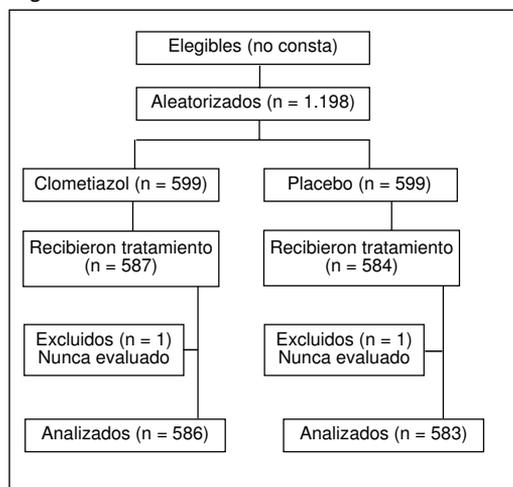
La NIHSS modificada es una escala que valora 11 ítems para estimar la gravedad del ACVA.

Tabla 1. Características generales

| | Grupo clometiazol (n = 599) | Grupo placebo (n = 599) |
|--|--------------------------------|----------------------------|
| Edad (años) (media) | 72,1 | 71,7 |
| Sexo (varones) | 47% | 47% |
| NIHSS (media) | 16,9 | 16,9 |
| Enfermedades previas | | |
| Diabetes mellitus | 25% | 24% |
| Hipertensión | 76% | 72% |
| Fibrilación auricular | 37% | 32% |
| ACVA previo | 19% | 22% |
| Déficit isquémicos transitorios | 15% | 19% |
| Pacientes con síndrome de circulación anterior total | 96% | 96% |

ACVA: accidente cerebrovascular agudo; NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale.
Tipo de ACVA: cardioembólico, 38%; aterotrombosis de gran vaso, 32%; aterotrombosis de pequeño vaso, 4%; otros, 24%.

Figura 1.



El valor mínimo es 0 y corresponde a la exploración normal. El valor máximo es 34 y corresponde a la máxima afectación.

Intervenciones que se comparan:

Grupo tratamiento: administración de 68 mg/kg i.v. de clometiazol. Dosis de carga: 6 mg/kg en 15 min, seguida por 4 mg/kg/h durante 7,5 h y 1,9 mg/kg/h durante 16 h.

Grupo control: administración, en 24 h, de un volumen similar de solución salina al 0,9% en infusión continua.

En ambos grupos se realizó un seguimiento del nivel de conciencia de acuerdo con una escala de sedación, de modo que si se detectaba una sedación excesiva (ausencia de respuesta verbal), se interrumpía la infusión, reiniciándose a la mitad de la dosis cuando el paciente hubiese recuperado un nivel de conciencia adecuado.

Asignación aleatoria: sí, estratificada por edad, puntuación NIHSS y tiempo desde el comienzo de la sintomatología (menos de 6 h y entre 6 y 12 h). No consta si fue oculta.

Enmascaramiento: sí.

Desenlaces principales: proporción de pacientes con índice de Barthel ≥ 60 puntos

al final del seguimiento (90 días desde el inicio del estudio).

Los pacientes fueron valorados en los días 7, 30 y 60 (por llamada telefónica).

El índice de Barthel estima la capacidad funcional. Su valor mínimo es 0 y corresponde a la máxima incapacidad. Su valor máximo es 100 y corresponde a la normalidad. Los autores consideraron que una puntuación ≥ 60 puntos implicaba independencia, con asistencia, para las actividades cotidianas.

Análisis por intención de tratar: se ha excluido del análisis de eficacia a los pacientes en quienes no se inició el tratamiento en ningún momento (27 pacientes) y aquellos en los que no constaba ninguna valoración.

Resultados principales (tablas 2 y 3).

Información sobre costes: no consta.

Financiación del estudio: Astra Zeneca.

Tabla 2. Pacientes con índice de Barthel ≥ 60 puntos (independencia relativa) a los tres meses

| | |
|-------------------|---------------------|
| Grupo clometiazol | 246/586 (42%) |
| Grupo placebo | 268/583 (46%) |
| RR (IC del 95%) | 0,91 (0,80-1,04) |
| RRR (IC del 95%) | 8,7% (-3,7 a 21,0%) |
| RRA (IC del 95%) | 4,0% (-1,7 a 9,7%) |
| NNT (IC del 95%) | NA |

NA: no aplicable. Mortalidad a los 90 días: grupo clometiazol, 27,5%; grupo control, 26,1%.

Tabla 3. Efectos adversos

| | Grupo clometiazol (n = 587) | Grupo placebo (n = 584) |
|------------------------------|--------------------------------|----------------------------|
| Somnolencia | 51% | 13% |
| Interrupción del tratamiento | 18% | 7% |
| Agitación | 16% | 10% |
| Neumonía | 1,7% | 1,5% |

Conclusiones de los autores: el clometiazol no aumenta la probabilidad de recuperación funcional en los pacientes con un ACVA isquémico.

Conclusiones de los revisores: las conclusiones de los autores se ajustan a los resultados del estudio.

Otras referencias

Wahlgren NG, Ranasinha KW, Rosolacci T, Franke CL, Van Erven PM, Ashwood T, et al, for the CLASS Study Group. Clomethiazole Acute Stroke Study (CLASS): results of a randomized, controlled trial of clomethiazole versus placebo in 1360 acute stroke patients. Stroke 1999;30:21-8.

Eficacia de los antagonistas del calcio sobre la morbimortalidad de pacientes con ictus isquémico

Los antagonistas del calcio no modifican el pronóstico de los enfermos con accidente cerebrovascular de etiología isquémica.

Artículo: Horn J, Limburg M. Calcium antagonists for ischemic stroke. A systematic review. *Stroke* 2001;32:570-6.

Antecedentes: en la isquemia cerebral, la entrada de calcio a las células hipóxicas es un fenómeno terminal que produce la muerte celular. Investigaciones en animales han demostrado que la administración de antagonistas del calcio tras la isquemia cerebral disminuye el volumen del infarto y produce una mejoría en el pronóstico neurológico.

Los ensayos clínicos publicados sobre el uso de antagonistas del calcio en pacientes ofrecen resultados contradictorios y son de pequeño tamaño.

Objetivo: analizar todos los ensayos clínicos para determinar si los antagonistas del calcio disminuyen el riesgo de muerte o de mal pronóstico tras un ictus isquémico cerebral.

Tipo de estudio: revisión sistemática y metaanálisis.

Intervenciones específicas incluidas en la revisión: tratamiento con antagonistas del calcio en el accidente cerebrovascular isquémico con independencia del antagonista empleado.

Tipo de pacientes incluidos en la revisión: pacientes con accidente cerebrovascular isquémico en los 14 días previos al inicio de la administración de antagonistas del calcio o de placebo.

Desenlaces principales: mal pronóstico definido como dependencia para las actividades de la vida diaria al final del período de seguimiento o mortalidad por cualquier causa. Las escalas pronósticas

utilizadas fueron las de los artículos originales incluidos en la revisión sistemática. Los períodos de seguimiento fueron: < 3 meses en 10 ensayos; 3 meses en 5 ensayos, y entre 6 y 14 meses en 14 ensayos.

El desenlace principal también se evaluó por los siguientes subgrupos definidos con anterioridad al metaanálisis: *a)* vía de administración: oral frente a intravenosa; *b)* intervalos entre el inicio del tratamiento y el accidente cerebrovascular ≤ 12 h frente a > 12 h; *c)* calidad metodológica del ensayo clínico: buena, moderada, mala de acuerdo con una escala validada, y *d)* estado de la publicación del estudio: publicado frente a no publicado. Entre los desenlaces secundarios se incluyen los efectos adversos, aunque no se especifica cuáles.

Tipos de estudios incluidos en la revisión:

Criterios de inclusión: estudios con una adecuada asignación aleatoria de los pacientes realizada en los primeros 14 días desde el ictus isquémico que investigaran el efecto de algún antagonista del calcio.

Criterios de exclusión: no constan.

Estrategia de búsqueda: la estrategia de búsqueda utilizada fue la desarrollada por el Cochrane Collaboration Stroke Group hasta mayo de 1999, que no se describe en esta revisión.

Además de los estudios publicados, se consultó a expertos y a la industria farmacéutica, lo que permitió identificar 4 estudios no publicados.

¿Cómo se seleccionaron los artículos

primarios?: independientemente por cada autor.

Ni la revista ni los autores de los artículos seleccionados fueron enmascarados para los autores que realizaron la selección.

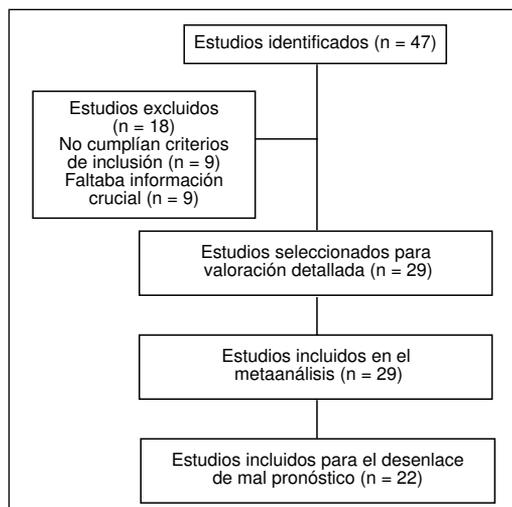
Criterios usados para estimar la calidad de los estudios primarios incluidos: se utilizó una escala validada.

¿Cómo se extrajeron los datos?: independientemente por cada autor.

Estudios incluidos (fig. 1).

Resultados principales (tablas 1 y 2): se estimó el efecto global de todos los ensayos clínicos con independencia del fármaco empleado, ya que no se observaron diferencias de efecto entre diferentes fármacos, salvo en el caso de la flunarizina, que aumentaba la mortalidad al final del período de seguimiento (RR = 1,3; IC del 95%, 1,0-1,8).

Figura 1.



Los efectos adversos, no definidos en el texto, fueron del 8,7% en los pacientes tratados con antagonistas del calcio y del 7,5% en los pacientes tratados con placebo.

Información sobre costes: no consta.

Financiación del estudio: Janssen Pharmaceuticals.

Tabla 1. Mortalidad por cualquier causa o incapacidad grave

| | |
|-------------------------------|--------------------|
| Grupo antagonistas del calcio | 1.765/3.825 (46%) |
| Grupo placebo | 1.256/3.052 (41%) |
| RR (IC del 95%)* | 1,04 (0,98 a 1,17) |
| RRR (IC del 95%) | 4% (-2 a 17%) |
| NNT | NA |

*El cálculo de RR se ha realizado con técnicas metaanalíticas.
RR > 1 indica efecto perjudicial; RR < 1 indica efecto beneficioso;
RR = 1 indica ausencia de diferencia de efectos.

Tabla 2. Análisis por subgrupos

| Subgrupo | RR (IC del 95%) |
|--------------------------|--------------------|
| Vía de administración | |
| Oral | 1,02 (0,95 a 1,09) |
| Intravenosa | 1,09 (0,99 a 1,20) |
| Comienzo de tratamiento | |
| En las primeras 12 h | 1,07 (0,97 a 1,08) |
| > 12 h | 1,00 (0,97 a 1,18) |
| Calidad del estudio | |
| Alta | 1,09 (1,02 a 1,16) |
| Moderada | 0,92 (0,82 a 1,03) |
| Pobre | 1,04 (0,89 a 1,21) |
| Estado de publicación | |
| Resultados publicados | 1,02 (0,96 a 1,08) |
| Resultados no publicados | 1,14 (1,00 a 1,30) |

RR > 1 indica efecto perjudicial; RR < 1 indica efecto beneficioso;
RR = 1 indica ausencia de diferencia de efectos.

Conclusiones de los autores: el uso de los antagonistas del calcio no está justificado en los pacientes con accidente cerebrovascular isquémico.

Aunque los resultados de los análisis de los subgrupos deben ser juzgados con cautela, los estudios no publicados y los estudios con calidad metodológica alta demuestran que la administración de antagonistas del calcio en estos pacientes tiene un efecto perjudicial moderado.

Conclusiones de los revisores: las conclusiones de los autores están bien fundamentadas en los resultados.

Otras referencias

- Grupo EVASCAN. Enfermedad cerebrovascular aguda y los servicios de cuidados críticos y urgencias en Andalucía. La experiencia del grupo EVASCAN. *Med Intensiva* 2000;24:264-6.
- Horn J, Limburg M. Calcium antagonists for ischaemic stroke (Cochrane review). En: *The Cochrane Library*, issue 1, 2000. Oxford, UK: Update Software.
- Jadad AR, Moore RA, Carroll D. Assessing the quality of reports

- of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17:1-12.
- Navarrete Navarro P, Alcántara García A, Murillo Cabezas F, Vázquez Mata G, Fernández Fernández S, Jiménez Moragas JM, et al. La patología cerebrovascular aguda en las áreas de cuidados críticos y urgencias de Andalucía. Análisis clínicos-epidemiológicos y de práctica médica. Proyecto EVASCAN. *Med Intensiva* 2000;24:257-63.