

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA HABANA (UCM-H)
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS “FINLAY-ALBARRÁN”**

**Recurrencia del ictus isquémico. Factores Pronósticos y grupos de riesgo.
Municipio La Lisa. 2004 – 2008.**

Tesis presentada en opción al grado científico de
Doctor en Ciencias Médicas.

Autor: Dr. MSc. Héctor Andrés Morales González.

La Habana
2012.

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA HABANA (UCM-H)
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS “FINLAY-ALBARRÁN”**

**Recurrencia del ictus isquémico. Factores Pronósticos y grupos de riesgo.
Municipio La Lisa. 2004 – 2008.**

Tesis presentada en opción al grado científico de
Doctor en Ciencias Médicas.

Autor: Dr. MSc. Héctor Andrés Morales González.
Tutor: Dr C. Miguel Ángel Blanco Aspiazú.

La Habana
2012.

AGRADECIMIENTOS:

Esta obra es el resultado de más de 10 años de trabajo y en sus diferentes etapas han participado un gran número de personas e instituciones a las cuales deseo mostrar mi agradecimiento, consciente además, de que nada puede englobar todas las deudas de gratitud y cariño contraídas en la realización de trabajos tan ambiciosos deseo expresar mi más sincero agradecimiento a todos, en particular a: A mi tutor y guía DrC. Miguel Blanco Aspiazú quien con sus certeras opiniones me ha ayudado en el difícil arte de desechar la hojarasca.

Al profesor Dr.Cs. Jorge Bacallao Gallestey por su visión de lo indispensable.

A la Profesora MSc. Mercedes Pulgarón Miranda por el apoyo incondicional.

Al profesor Dr. Luis Eduardo Pedroso, por su ayuda inconmensurable con los estudios neuroradiológicos.

Al profesor Dr. MSc. Fidel Carchart Roca por sus comentarios y las oportunidades.

Al profesor Dr.C. Juan Enrique Bender, por ser uno de mis lectores más críticos.

A MSc. Rafael Rodríguez Rojas (Rafa) y su esposa Lic. Maylen Carballo Barreda por la paciencia.

Hospital Clínico Quirúrgico "Julio Trigo López"

Hospital Clínico Quirúrgico "Joaquín Albarrán Domínguez"

Departamento de Radiología Hospital Militar Central "Carlos J. Finlay"

Departamento de cardiología Hospital Militar Central "Carlos J. Finlay"

Departamento de Radiología Hospital "Salvador Allende"

Dirección Municipal de Salud "La Lisa"

Policlínico Principal Universitario "Cristóbal Labra"

Revista Habanera de Ciencias Médicas.

Centro de Cibernética Aplicada a las Medicinas. (CECAM)

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Sección de ECV de la SONECUB.

Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN)

DEDICATORIA:

A mi familia, particularmente a mi madre y hermana sin cuyo apoyo y paciencia nada hubiese sido posible.

A mis hijos: Ernestico, Juliette y Carla porque en sus manos descansa el futuro.

A mis pacientes, sin los cuales toda obra sería siempre inacabada.

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

Abreviatura	Significado
AVPP	Años de Vida Potencialmente Perdidos.
APVS	Años Perdidos de Vida Saludable.
ECNT	Enfermedades Crónicas No Transmisibles
ECV	Enfermedades Cerebro vasculares
IMA	Infarto Miocárdico Agudo
OCSP	Oxfordshire Stroke Project
OXVASC	Oxford Vascular Study
PCSS	Perth Community Stroke Study
ITCA	Infarto Total de Circulación Anterior
IPCA	Infarto Parcial de Circulación Anterior
IL	Infarto Lacunar
ICP	Infarto de Circulación Posterior
HTA	Hipertensión Arterial
FRCV	Factores de Riesgo Cardiovascular
FP	Factores Pronósticos
APP	Antecedente Patológico Personal
ATI	Ataque Isquémico Transitorio
IA	Incidencia acumulada
APS	Atención Primaria de Salud
ROC	Receiving Operating Curve
CART	Classification and Regression Tree Analysis.

SINTESIS

Los supervivientes a primer ictus tienen un elevado riesgo de sufrir nuevos eventos vasculares cerebrales. En Cuba no se reportan estudios analíticos previos de base comunitaria encaminados a evaluar este aspecto del ictus.

Se realizó un estudio prospectivo en pacientes sobrevivientes a primer evento cerebro vascular pertenecientes al municipio de salud La Lisa, La Habana con el objetivo de determinar recurrencia de ictus y factores predictores asociados.

De un total de 289 pacientes identificados como portadores de ictus isquémico se logró dar seguimiento por espacio de 4,5 años a un total de 269 constatándose una tasa acumulada para la recurrencia de 25,3%. Los factores que alcanzaron valor predictor fueron cardiopatía isquémica, ATI previo, hipercolesterolemia, diabetes mellitus y enfermedad arterial periférica.

La metodología empleada permitió identificar predictores relevantes de recurrencia y sus puntos de corte óptimos, adjudicarles un valor numérico a cada factor acorde a su valor patogénico y establecer un puntaje cuya capacidad discriminatoria, construido entre los pacientes con y sin recurrencia se demostró mediante una curva de ROC alcanzando un área bajo la curva de 0.725.

A los predictores se les asignó además un valor numérico mediante la amplificación de sus valores de correlación oscilando entre 1 y 10 lo que permitió estratificar a los pacientes en tres categorías de riesgo de acuerdo a la posibilidad de presentar evento recurrente. El rango del puntaje oscila entre 0 y 33 puntos.

Los resultados de este estudio suponen una argumentación teórico-práctica para un aspecto de la enfermedad poco abordado en nuestro medio, la agrupación de los pacientes por grupos de riesgo podría favorecer la estructuración del seguimiento médico y establecer estrategias terapéuticas individualizadas encaminadas a disminuir el riesgo de recurrencia.

TABLA DE CONTENIDOS

SÍNTESIS

I. INTRODUCCIÓN

1. El ictus como problema socio sanitario	Pág. 1
2. Antecedentes y justificación de la investigación	Pág. 2
3. Objeto de estudio y campo de acción	Pág. 4
4. Problema Científico	Pág. 4
5. Objetivos	Pág. 4

Recurrencia del ictus. Elementos conceptuales y su valor para la investigación clínica

I.1. Situación actual de los estudios sobre recurrencia del ictus en Cuba	Pág. 7
I.2. Situación actual de la Temática a nivel Internacional	Pág. 8
. Clasificación del ictus isquémico y valor de su aplicación en la práctica clínica de la APS cubana	Pág.13
.Otros aspectos controversiales del ictus recurrente. Variabilidad de tasas, valor del subtipo clínico y de la etiología para la recurrencia	Pág.16
. Factores de riesgo aterogénicos y factores predictores. Valor de riesgo para la aparición de un segundo evento cerebral vascular	Pág. 18
I.6. Modelos pronósticos para la recurrencia del ictus	Pág. 21
I.7. Conclusiones de capítulo I	Pág. 25

III. CAPITULO II. MÉTODOS

II.1. Clasificación del estudio	Pág. 26
II.2. Universo y muestra	Pág. 26
II.3.Criterios de Inclusión	Pág. 26
II.3.1.Criterios de Exclusión	Pág. 26
II.3.2 Criterios de Exclusión	Pág. 26
II.3.3.Criterios de Salida	Pág. 26
II.3.4.Criterio de pacientes	Pág. 26
Etapas de la Investigación. Etapa I o de inclusión de casos nuevos. Medidas tomadas para evitar sesgo por selección	Pág. 27
II.4.1.Evaluación inicial	Pág. 28
Etapa II o de seguimiento. Medidas tomadas para evitar sesgo por pérdidas de seguimiento	Pág. 29
3.Medidas tomadas para evitar sesgo de medición: Clasificación de los accidentes cerebro vasculares y del evento recurrente	Pág. 30
II.4.4.Otras medidas tomadas para evitar sesgos	Pág. 31
II.5.Operacionalización de variables.	Pág.31
II.6.Plan para la recolección de datos. Logística	Pág. 31

II.6.2. Control de la calidad.	Pág.32
II.7. Procesamiento estadístico y Análisis de los Datos	Pág.32
II.8. Ética y deontología médica	Pág. 33
IV. CAPITULO III. RESULTADOS	
III.1. Caracterización clínica epidemiológica de los pacientes estudiados	Pág.35
III.2. Control de factores de riesgo y recurrencia	Pág.43
III.3. Factores predictores de recurrencia y grupos de riesgo	Pág.46
V. CAPITULO IV. DISCUSIÓN	
. Caracterización clínica epidemiológica de los supervivientes a primer ictus isquémico	Pág.57
. Factores de riesgo cardiovascular, valor de su control para el desarrollo de ictus recurrente	Pág.63
Predictores de recurrencia, grupos de riesgo y su valor para la toma de decisiones clínicas en el sobreviviente a un primer ictus	Pág.68
VI. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	Pág. 77
VII. CONCLUSIONES	Pág. 78
VIII. RECOMENDACIONES	Pág. 79
IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	Pág. 80
X. ANEXOS	Pág.101

INTRODUCCIÓN

El ictus como problema socio sanitario

El ictus es la enfermedad neurológica más prevalente y sus repercusiones expresadas en tasas de incidencia, mortalidad, discapacidad residual, recurrencia y demanda de cuidados permanentes son tales que ha sido declarado como un problema socio sanitario de primer orden (1-3).

Mientras que las tasas de incidencia continúan elevándose en relación con el envejecimiento poblacional creciente y muestran gran variabilidad en los diferentes países, las tasas de mortalidad muestran una tendencia al decrecimiento pese a lo cual este grupo de enfermedades continúa ocupando la segunda posición como causa de muerte en los países industrializados o de altos ingresos, y entre la tercera y quinta posición en los países en desarrollo o de bajos ingresos (4-6).

El ictus al ser la primera causa de discapacidad crónica del adulto (7,8), la segunda causa de demencia (9-11), la séptima de años de vida potencialmente perdidos (AVPP) y una de las primeras de años perdidos de vida saludable (APVS), tiene un gran impacto sobre el individuo, la familia, los sistemas de salud y la sociedad (12).

El impacto de la enfermedad es mucho mayor en los países denominados de bajos recursos. Este grupo de países no solo aportan cerca del 85% del total de muertes atribuibles a ictus a nivel mundial sino que además reportan tasas de años potencialmente perdidos casi siete veces superiores a las expuestas por los países desarrollados (7,13).

A lo anterior se suma que el ictus es entre las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT), una de las de mayor repercusión económica. Sus costos que contemplan los relativos a la fase aguda, el tratamiento restaurador a largo plazo, los gastos por institucionalización prolongada, cuidados continuados y las pérdidas por días laborales útiles en sujetos en edad productiva representan entre el 2 y el 4% del total de los gastos sanitarios anuales en países occidentales y ascienden a más de 65 billones de dólares al año (14,15).

Antecedentes y justificación de la investigación

En Cuba, los cambios acontecidos en las últimas cinco décadas han permitido establecer una inversión del patrón epidemiológico (predominio de las ECNT como causa directa de morbimortalidad sobre las enfermedades infecto-contagiosas), razón por la cual exhibimos algunas similitudes con países desarrollados en relación con ciertos aspectos epidemiológicos de la enfermedad.

En Cuba las enfermedades cerebro vasculares (ECV) ocupan desde hace más de cuatro décadas la tercera posición como causa directa de muerte. Son además, la causa más frecuente de hospitalización por enfermedad neurológica, la primera causa de discapacidad crónica del adulto, la cuarta de años potencialmente perdidos, y la segunda de demencia (16,17).

Un repaso de la dinámica epidemiológica de los últimos cuarenta años sustenta las aseveraciones previas.

Mientras que en el año 1970 el total de fallecidos reportados por ECV era de solo 5155 casos y la tasa de mortalidad bruta de 60,1 por 100 000 habitantes, hacia finales de la década de los noventa el total de muertes superaba los 8000 casos y la tasa bruta de mortalidad ascendía hasta 74,9 por cada 100 000 habitantes (17).

Durante el primer quinquenio del 2000 con excepción del año 2002, las tasas de mortalidad por ictus continuaron incrementándose. Entre los años 2003 y 2005 se constató un franco incremento de las tasas básicas con cifras de mortalidad de 72,9; 73,4 y 78,1 por 100 000 respectivamente (18).

En los años 2009 y 2010 las tasas de mortalidad ascendieron de 83,6 hasta 86,9 por 100 000 habitantes, y las tasas de AVPP se elevaron de 10,6 hasta 11,0 por 100 000 habitantes, siendo el sexo femenino el más afectado para ambos estadígrafos (19).

La relevancia de la enfermedad en Cuba no se circunscribe solo a las altas tasas de incidencia, letalidad y minusvalía secundarias a la misma.

La implementación de mejoras en el tratamiento de la fase aguda y de las complicaciones han favorecido la disminución en el número de fallecidos y elevado indirectamente, el porcentaje de pacientes que egresan con discapacidad y minusvalías residuales (20,21), realidad a la que nuestro país no escapa.

En este contexto cobra particular relevancia epidemiológica el evento recurrente, los cuales representan cerca del 30% del total de ictus reportados anualmente y son causa directa de mortalidad tardía, institucionalización prolongada y discapacidad acumulativa (3,21).

El superviviente a un primer ictus tiene casi seis veces más probabilidades de sufrir un segundo ictus que sus coetáneos de presentar un primer evento vascular cerebral (22). Parte de este riesgo se explica por la confluencia de varios factores de riesgo vascular y las comorbilidades asociadas, que favorecen la recurrencia incluso en aquellos pacientes donde se establecen las medidas preventivas apropiadas y existe una adherencia adecuada a las mismas (22-25).

En el paciente afectado por ictus recurrente empeoran los índices de discapacidad residual, se incrementa el riesgo y tipo de complicaciones motoras así como el riesgo de trastornos cognitivos secundarios todo lo cual tiene serias implicaciones para la recuperación funcional y magnifica el impacto de este aspecto de la enfermedad (6,21).

En este grupo de pacientes el riesgo de sufrir lesión vascular no es exclusivo del cerebro lo cual los identifica como pacientes de alto riesgo vascular. De hecho, durante el primer año de sobrevivida el riesgo de sufrir un evento vascular en otras localizaciones oscila entre un 9 y 15%, mientras que el riesgo de sufrir un infarto miocárdico agudo (IMA) y fallecer a consecuencia del mismo es superior al 15% (22-23).

El comportamiento epidemiológico de las ECNT en Cuba, aunado a los cambios en el comportamiento sociodemográfico de la población cubana permite prever que en los

años venideros existirá un incremento sustancial de las tasas fundamentales de las ECV (24) y por tanto, el impacto de las mismas en la situación de salud global de la población se incrementará, lo cual destaca la necesidad de estudios analíticos encaminados a describir y caracterizar el fenómeno y a establecer el valor de terapéuticas de probada eficacia en la disminución del riesgo en nuestros pacientes.

OBJETO DE ESTUDIO Y CAMPO DE ACCIÓN.

El objeto de estudio de esta investigación ha sido la recurrencia del ictus isquémico, y el campo de acción, los factores de riesgo que adquieren valor pronóstico para la aparición de la misma.

PROBLEMA CIENTÍFICO.

La recurrencia cerebral es frecuente, causa de mortalidad tardía, mayores índices de discapacidad y minusvalía en el superviviente a primer ictus de etiología isquémica. De lo anterior se desprenden las preguntas que guiaron esta investigación: ¿Qué características clínicas predominan en el superviviente a un primer ictus isquémico? Y, ¿cuáles factores adquieren carácter predictor para el desarrollo de un segundo evento cerebrovascular?

OBJETIVOS

Objetivo General:

Identificar los factores con carácter predictor para el evento recurrente y definir grupos de riesgo.

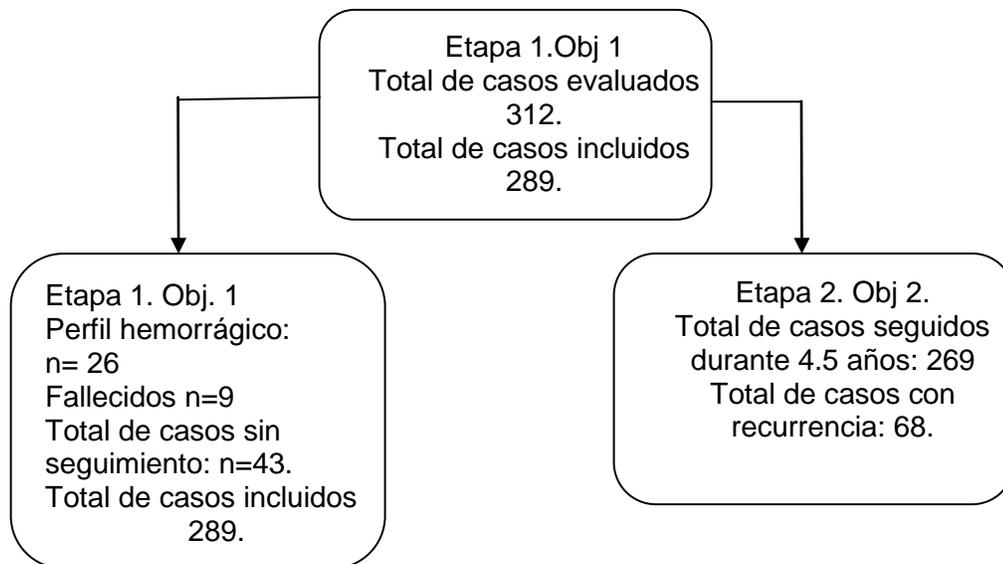
Objetivos Específicos:

1. Caracterizar desde el punto de vista clínico epidemiológico a los pacientes sobrevivientes a un primer ictus de etiología isquémica y pacientes con ictus recurrente en un área de atención primaria.
2. Determinar si existe relación entre la recurrencia cerebrovascular y el control de algunos factores de riesgo modificables.

La tesis se estructuró en introducción, tres capítulos, conclusiones, recomendaciones, referencias bibliográficas y anexos.

En el capítulo 1 se exponen breves antecedentes y elementos conceptuales que sirven de base para el diseño teórico y metodológico de la investigación, en particular la carencia de estudios nacionales de base comunitaria sobre el campo de acción abordado, las elecciones conceptuales de recurrencia del ictus, las clasificaciones de la enfermedad cerebro vascular y del ictus isquémico en particular, útiles para la investigación en atención primaria de salud cubana (APS), los factores de riesgo aterogénicos y predictores de recurrencia de un evento cerebro vascular así como un acercamiento a los modelos pronósticos desarrollados para evaluar el riesgo de recurrencia.

En el capítulo 2 se expresa el método de la investigación, la cual se dividió en dos etapas, una de evaluación e inclusión y otra de seguimiento. Se expone a continuación de manera graficada dichas etapas, y algunos aspectos de la metodología utilizada.



En los capítulos 3 y 4 se exponen los principales resultados y la discusión de los mismos respectivamente. Entre los resultados se destacan el predominio de las féminas las cuales, eran mayores que los hombres y estaban más afectadas por

formas clínicas-topográficas más asociadas a daño arterial moderado y severo, así como por mayores índices de discapacidad residual.

La tasa de recurrencia acumulada fue de 25,3% a los 4,5 años y los predictores de recurrencia fueron cardiopatía isquémica, ATI previo, hipercolesterolemia, diabetes mellitus y enfermedad arterial periférica. Se lograron definir a partir de la metodología empleada tres grupos de riesgo para la recurrencia.

De estos resultados deriva como novedad científica la caracterización de los pacientes con ictus recurrente, la identificación de factores con carácter predictor para el desarrollo de un segundo evento y la definición de grupos de riesgo resultados que suponen, una argumentación teórico-práctica para este aspecto de la enfermedad en nuestro medio.

La agrupación de los pacientes por grupos según el perfil de riesgo podría favorecer además la implementación de un seguimiento estructurado e individualizado en los pacientes egresados con ictus isquémico hacia la Atención de Salud Primaria.

La conclusión más importante fue que la recurrencia es un evento complejo y multifactorial y que la integración de variables predictoras sustentadas estadísticamente conjuntamente con otras de reconocido valor fisiopatológico permitió arribar a la clasificación por grupos de riesgo propuesta, la cual podría favorecer una mayor identificación de pacientes con riesgo de recurrencia e individualizar el tratamiento preventivo secundario.

El tema de la presente investigación fue aprobado por el Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente (CITMA) para ejecución, siendo comunicado por carta de la Comisión de Grados Científicos del Instituto Superior de Ciencias Médicas de la Habana, fechada en marzo del 2004

CAPITULO 1

RECURRENCIA DEL ICTUS. ELEMENTOS CONCEPTUALES Y SU VALOR PARA LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA.

I.1. Situación actual de los estudios sobre recurrencia del ictus en Cuba

A pesar de la relevancia del ictus como fenómeno socio sanitario y de los avances relacionados con estrategias de tratamiento con implicaciones directas sobre la disminución de la mortalidad y el riesgo de recurrencia (25,26), en Cuba exhibimos una clara deficiencia en estudios experimentales y analíticos a pesar de ser elementos priorizados en el marco de la implementación del Programa Nacional de Control, Prevención y Tratamiento de las Enfermedades Cerebro vasculares (27).

Como parte de esta investigación se realizó una búsqueda inicial cuya estrategia comprendió el uso de fuentes disponibles a través de la biblioteca médica nacional y sitios electrónicos accesibles a través de la red de salud. Los términos o descriptores utilizados en diferentes combinaciones fueron: "enfermedad cerebro vascular", "ictus", "factores de riesgo", "factores pronósticos", "factores predictores", "prevención secundaria", y "recurrencia".

Hasta el momento de redactar este documento y excluyendo los artículos de este autor, habían sido publicados sólo dos trabajos de investigadores nacionales relacionados con la recurrencia del ictus y sus factores de riesgo (30,31).

Ambos estudios, de base hospitalaria, estuvieron encaminados a determinar la frecuencia del evento recurrente en pacientes sobrevivientes a ictus de etiología isquémica e identificar factores de riesgo con carácter predictor. Aunque con similitudes en cuanto a la metodología utilizada las tasas de recurrencia reportadas en los mismos aunque coincidentes con las reportadas en algunos estudios internacionales (32-34), presentan discretas diferencias entre sí (9,2% vs 11,9%).

En cuanto al valor de riesgo de cada factor asociado al ictus recurrente, los resultados también difieren. En el estudio de Pérez Nellar y Bergería Santos (30), los factores que se asociaron a segundo evento vascular cerebral fueron, la edad superior a los 70 años y la Hipertensión Arterial; mientras que en el estudio de Mesa Cabrera y cols (31), los factores que alcanzaron valor predictor para la recurrencia

fueron diabetes mellitus, hipertrofia del ventrículo izquierdo, obesidad, cardiopatía isquémica, hábito de fumar y la fibrilación auricular respectivamente.

Las diferencias entre tasas de ictus recurrente y predictores en ambos estudios pudieran reflejar, además de la heterogeneidad de la recurrencia del ictus en nuestro medio, otros elementos metodológicos específicos que tienden a complejizar la investigación y favorecer la aparición de sesgos cuyo análisis excede este espacio.

Ambos estudios, al ser los primeros que abordaron este aspecto del ictus en Cuba, abrieron una pauta en la investigación de un fenómeno que se reveló frecuente y con serias implicaciones para el pronóstico de los pacientes.

Cabe señalar también que en el estudio de Mesa y cols (31), además de asumirse parte de la metodología del estudio de Pérez Nellar, se evaluaron otros elementos como los tipos patogénicos del ictus isquémico, subtipo clínico, lateralidad del evento inicial y su valor de riesgo para el episodio recurrente, destacándose su valor tanto para la recurrencia como para la individualización de la terapéutica.

1.2. Situación actual de la Temática a nivel Internacional

A nivel internacional son numerosos los trabajos que abordan los diferentes aspectos del ictus, sin embargo, en comparación con los estudios de incidencia, prevalencia, mortalidad y terapéutica, la recurrencia se presenta como uno de los aspectos menos investigado y más controversial.

La introducción de los descriptores anteriormente expuestos en las diferentes bases de datos a nuestro alcance (Pubmed, Medline, EBSCO, biblioteca Cochrane y algunas de las publicaciones especializadas accesibles a través de HINARY) generó más de 12 342 citas entre artículos originales, meta análisis, revisiones sistemáticas y reportes de casos.

Entre las características de los estudios relacionados con la recurrencia se destaca la gran variabilidad en cuanto a metodología utilizada y datos contradictorios, o al menos no concluyentes en cuanto a: concepto de evento recurrente, tasas de recurrencia, factores predictores para un segundo evento, recuperación funcional tras evento recurrente y valor del control de factores de riesgo en la patogenia de un segundo evento entre otros (35,36).

De estos, la definición del ictus recurrente es uno de los elementos que más se ha relacionado como causa de variabilidad en las tasas de recurrencia (37).

En medicina clínica la definición de una variable a partir de los criterios aportados por la experiencia de los investigadores y la evidencia científica permite reconocer y evaluar adecuadamente una enfermedad o un aspecto particular de esta.

Una definición metodológicamente consensuada de la recurrencia no solo ayudaría la evaluación del evento *per se*, permitiría definir el impacto que para su desarrollo tienen otros aspectos específicos como el subtipo etiológico de ictus y factores predictores. También contribuiría a evaluar la disminución del riesgo tras la aplicación de medidas preventivas. Así mismo, y no menos importante, está el hecho de la comparación entre los diferentes estudios que aborden la temática (meta análisis).

La definición estándar de la recurrencia del ictus debe incluir elementos clínicos que posean una “personalidad” lo suficientemente clara y excluyente como para permitirle al médico clínico realizar el ejercicio del diagnóstico diferencial a la cabecera del paciente, con la mayor certeza posible y la utilización racional de los elementos tecnológicos que permitan descartar otras causas que la mimeticen.

El estudio de Coull y Rothwell (37), primero en abordar estos temas demostró que aspectos relevantes para la epidemiología y la terapéutica como la variabilidad de tasas de ictus recurrente, los predictores y el pronóstico varían dependiendo de la clasificación de evento recurrente que se utilice.

Estos investigadores evaluaron el riesgo de recurrencia a los 90 días en dos estudios insigues de base comunitaria el Oxfordshire Stroke Project (OCSP) (38), y el Oxford Vascular Study (OXVASC) (39). Ambas investigaciones comparten similitudes metodológicas entre las que cabe destacar el análisis prospectivo de grupos de pacientes afectados por un primer ictus y una definición similar de recurrencia la cual sirvió como base teórica a la utilizada en el presente estudio.

La hipótesis de la variabilidad en las tasas de recurrencia se comprobó a partir del análisis de las tasas de recurrencia en dichas poblaciones a partir de la utilización de tres de las clasificaciones más ampliamente utilizadas, definidas para el mismo como A, B y C respectivamente.

En la primera definición o "A", que partió de los criterios aportados por los estudios de Lovett y Rothwell (40), Petty y cols (41), y Kolominsky y cols (42) respectivamente, se definió la recurrencia como: "cualquier ictus ocurrido transcurridas las primeras 24 horas del ictus incidente, independientemente del territorio vascular afectado".

Esta es una definición sencilla en la cual no se impone una limitación en cuanto a perfil temporal o territorios vasculares afectados lo cual favorece la inclusión de un mayor número de casos y la hace adecuada para estudios de base hospitalaria. Sin embargo, su uso en los estudios de base comunitaria impone la utilización del resumen médico como método de recogida de información, o en su defecto, el uso de la anamnesis remota con los sesgos que puede incluir el manejo de ambas formas de recogida de la información en una patología tan heterogénea como el ictus.

En la segunda definición o "B", utilizada en estudios comunitarios insignes como el OSCP, Perth Community Stroke Study (PCSS), entre otros (43-45), se define la recurrencia como: "cualquier déficit neurológico acontecido tras las primeras 24 horas del ictus incidente en un territorio vascular diferente o déficit neurológico acontecido en el mismo territorio vascular una vez transcurridos los primeros veintiún días".

Una de las dificultades de esta definición radica en que excluye los ictus acontecidos en igual territorio vascular respecto al incidente, es decir los ictus recurrentes ipsilaterales que suelen ser más frecuentes, especialmente en los ictus de etiología aterotrombótica (46).

Por último la tercera o "C", utilizada en el WHO MONICA Project y un estudio Australiano comparativo de dos registros de base comunitaria (47,48), se definía a la recurrencia como: "cualquier evento ocurrido transcurridos los primeros 28 días tras el ictus incidente".

Entre las "ventajas" de esta definición para su utilización en estudios de base comunitaria como el actual, se encuentran que tras dicho lapsus de tiempo los pacientes, al haber superado el periodo agudo y subagudo de la enfermedad presentan mayor estabilidad clínica y neurológica. En este contexto las manifestaciones clínicas de recurrencia suelen ser menos controversiales o confusas

lo que mejora sensiblemente la posibilidad de identificación incluso por el evaluador no especializado.

A lo anterior debemos sumar el hecho de que en nuestro medio, el paciente afectado por ictus egresa hacia la APS transcurrido los primeros siete a diez días, exceptuando cuando presentan complicaciones en el medio intrahospitalario pero acude a consulta mucho más tarde por tanto, asumir este criterio temporal puede contribuir a evitar los sesgos por selección.

Existen otros elementos con valor metodológico para el estudio de la recurrencia cerebrovascular entre los que se destacan los siguientes:

- Tipo de estudio (estudio de base comunitaria, hospitalario, los cuales determinan a su vez el tipo de paciente a incluir, los predictores y el pronóstico).
- Características demográficas de la población base de estudio.
- Clasificación del subtipo de ictus a evaluar.
- Duración del periodo de seguimiento.
- Proporción de pacientes con estudios de neuroimagen al inicio y tras ictus recurrente.

De estos analizaremos sucintamente, por su relevancia los siguientes:

Del tipo de estudio y período de evaluación: Sabemos que el diseño de una investigación debe definir previamente el lugar de realización de la misma. Sin embargo, en el caso de la recurrencia del ictus la definición del tipo de estudio (de base hospitalaria o de base comunitaria) determina, al menos en parte, las tasas de recurrencia y predictores.

En este sentido se conoce que las tasas de recurrencia son mayores en los primeros días y semanas, período que acontece generalmente en el medio intrahospitalario con tasas que oscilan entre el 2,6 y el 3,8% (35,36, 40, 46). Sin embargo, entre los primeros seis meses y el primer año las cifras varían desde el 9 % hasta un 8 o 12 % (46-48). Entre el segundo año y el décimo año de seguimiento, los resultados suelen ser más homogéneos y el riesgo anual para la recurrencia tiende a estabilizarse entre el 3 y el 4 % (49-51).

Igualmente, la recurrencia que acontece durante la fase aguda y subaguda de la enfermedad no solo se asocia a predictores diferentes sino que además es causa

directa de complicaciones y mortalidad, a diferencia de la que sobreviene durante la fase crónica, donde el evento recurrente suele ser menos letal aunque más discapacitante (21).

Del tipo de pacientes a incluir: Diferentes elementos del ictus recurrente con valor epidemiológico como tasa acumulada, predictores, minusvalía y tasas de mortalidad varían dependiendo de factores como tipo de ictus (isquémico u hemorrágico), sexo, raza, tipo etiológico, severidad, tiempo de evolución de los factores de riesgos y comorbilidades asociados entre otros (35). Por tanto, la inclusión de pacientes afectados por un primer ictus se torna esencial, por un lado, porque en estos es posible establecer una relación más directa entre los diferentes factores de riesgo y el evento recurrente, y por otro, porque es posible evaluar la disminución del riesgo tras la aplicación de pautas terapéuticas específicas.

I.3. Clasificación del ictus isquémico y valor de su aplicación en la práctica clínica de la APS cubana

El uso de una clasificación de las ECV en un marco asistencial determinado, debe proporcionarle al médico clínico criterios diagnósticos de salida que puedan ser empleados de manera fiable en la práctica médica asistencial e investigativa.

Es por ello que desde la década del 90 se preconizaba que la clasificación ideal de las ECV debe integrar la información proveniente de dos líneas paralelas (53,54). Por un lado, la caracterización de los síndromes basados en la observación clínica de los signos, síntomas y evolución de la enfermedad, a partir de lo cual se define su naturaleza (53) y por otro, la identificación de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes básicos y la etiología (54).

Estos últimos deben tener confirmación a través de los diferentes estudios de laboratorio, neuroimagen, electrofisiología, genética, radiología o anatomía patológica, según corresponda (55, 56).

Pese a la vigencia de lo antes mencionado continuamos utilizando un sistema de clasificación para las ECV, formulados cuando no existía la necesidad de arribar de manera urgente a los centros médicos por la falta de tratamiento efectivo. Estos sistemas se fundamentan básicamente en el perfil temporal de la presentación de los síntomas, la localización inferida, los síndromes clínicos y la etiología.

Sin embargo, la nomenclatura de las ECV al ser dependiente de factores tales como naturaleza, topografía, tamaño y morfología de la lesión, forma de instauración, mecanismo de producción y evolución posterior del ictus es harto variable lo cual complejiza el diagnóstico y la investigación.

La selección de una clasificación para un marco asistencial específico, debe estar acorde además con la factibilidad para la realización de los estudios confirmatorios mínimos que permitan definir o categorizar en el mayor número posible de pacientes, la naturaleza y topografía de la lesión, así como su mecanismo etiológico básico.

Conceptualmente, el término de enfermedad cerebro vascular se refiere a todo trastorno que aparece como consecuencia de un trastorno circulatorio cerebral, bien de los vasos sanguíneos (arterias, venas, senos cavernosos y capilares), o de la cantidad o calidad de la sangre circulante, que afecta una o varias zonas del encéfalo (cerebro, cerebelo, tronco cerebral) (57). Estas se dividen de acuerdo a su naturaleza en isquémicas o hemorrágicas.

Acorde a los objetivos de esta investigación expondremos más detalladamente algunos elementos relacionados con la isquemia cerebral focal, particularmente los infartos cerebrales.

El término infarto cerebral se refiere al conjunto de manifestaciones clínicas, radiológicas e histológicas que acontecen cuando el flujo sanguíneo cerebral disminuye por debajo de niveles donde la función cerebral se encuentra afectada temporal o definitivamente, lo que determina un déficit neurológico por más de 24 horas que es expresión de necrosis tisular (57).

En la clasificación del infarto cerebral se han introducido múltiples términos encaminados a definir aspectos particulares del mismo, sin embargo, dos aspectos: el etiológico y el topográfico son de particular relevancia.

En lo relativo a la clasificación etiológica del ictus se destacan tres clasificaciones. La primera, derivada del *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Registry* (TOAST), establece los subtipos de ictus isquémicos en base a su mecanismo de origen en cinco categorías, a saber: enfermedad de gran vaso [15-20% del total de los infartos], enfermedad de pequeños vasos [25%], cardioembolismo [15-27%], otras etiologías [2%] e indeterminados o de etiología múltiple [35%] (58).

La segunda, propuesta por los investigadores del *Lausanne Stroke Register* (LSR) (59,60) clasifica a los ictus isquémicos en: aterotrombóticos, cardioembólicos, lacunares, de otra etiología determinada y de etiología indeterminada.

Finalmente, la del comité Ad Hoc del grupo de estudio de las enfermedades cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología (SEN), que sustenta que la definición etiológica del ictus descansa en una combinación de datos que aportan la anamnesis, el examen físico, los estudios de laboratorio clínico y de imagen, clasifica al infarto isquémico como: a) infarto cerebral aterotrombótico; b) infarto cerebral embólico de origen cardíaco; c) infarto mixto [aterotrombótico y de origen cardíaco]; d) infarto de tipo lacunar; e) infarto de causa inhabitual y, f) infarto cerebral de causa no determinada (61).

En una época tan temprana como 1991, Bamford y cols propusieron agrupar a la enfermedad ECV isquémica según diferentes elementos clínicos de topografía vascular y etiología en cuatro grandes síndromes, a saber: a) Infartos Totales de Circulación Anterior (ITCA); b) Infartos Parciales de Circulación Anterior (IPCA); c) Infartos Lacunares (IL); y d) Infartos de Circulación Posterior (ICP) (62).

Esta clasificación, validada en estudios posteriores (63-65), demostró utilidad y pertinencia en lo relativo a la determinación de la localización y tamaño de la lesión con un elevado nivel de eficacia (66), alto nivel de confiabilidad inter observador (67), correlación clínica tomográfica positiva (68,69) y en la evaluación de las complicaciones del ictus en las fases agudas (70).

La aplicación de esta clasificación en la práctica médica necesita para su correcto uso una adecuada utilización del método clínico (anamnesis, examen físico) orientado, este último en la cabecera del paciente, lo cual no consume grandes recursos, tiempo extra, ni demanda de una sub especialización en neurología por parte del médico que la aplica, aunque si un conocimiento de aspectos básicos del ictus (71,74).

Aunque los datos hasta aquí expuestos resaltan el valor del método clínico neurológico como los pilares básicos del diagnóstico del ictus debemos aclarar que no pretendemos desestimar los valiosos aportes que la tecnología ha introducido especialmente, en la fase diagnóstica de la enfermedad (75) sino establecer, el valor

de la clasificación clínica de Bamford y cols en las condiciones actuales de trabajo e investigación a nivel de la APS cubana.

También establecer que entre los atributos de dicha clasificación que favorecen su utilización en nuestro medio se destacan su sencillez y valor para el diagnóstico etiológico, pues presentan una etiopatogenia bastante homogénea para los distintos subgrupos de ictus isquémicos, aunque con diferentes patrones de mortalidad, recurrencia e invalidez secuelar (62).

I.4. Otros aspectos controversiales del ictus recurrente. Variabilidad de tasas, valor del subtipo clínico y de la etiología para la recurrencia

Identificar cuándo es mayor el riesgo de recurrencia, a cuáles factores se asocia y en que intervalos de tiempo acontece, tienen valor no solo para estimar el pronóstico sino además para establecer medidas encaminadas a disminuir el riesgo. Pese a lo anterior y aunque se conoce que el paciente afectado por un primer ictus tiene un elevado riesgo de recurrencia vascular, una constante en casi todos los estudios es la variabilidad en las tasas reportadas, incluso en aquellas donde se evalúan periodos de tiempo similares (36).

En este sentido, las tasas reportadas a los 30 días presenta variaciones que van desde un 1,1 % en el South London Stroke Study (76), 4,4% en el Rochester (52), y hasta el 15,0% en el Oxfordshire Community Stroke Project (OSCP)(43).

Para el primer año de seguimiento el riesgo de recurrencia reportada fluctúa desde 7,0% hasta 20,6% (77-79). Ya en periodos de hasta cinco años las tasas reportadas oscilan desde 16,2 % hasta 35,6% (76, 81, 82).

El riesgo acumulado para la recurrencia en estos periodos es también muy variable, mostrando cifras que van desde el 3,01%(IC 95 %:1.73-4.41) a los 30 días; 11,1%(IC 95%: 9,03 -13, 26) al primer año; 26,4%(IC 95%:20,5–32,75) a los cinco años; y 39,2% (IC 95%:27,16-51,23) a los diez años (36).

Varias son las causas que favorecen la disparidad de tasas entre las diferentes investigaciones, de las cuales dos se destacan por su relevancia. La primera, es la relativa a la distribución diferente en cuanto a tipo, número y severidad de los factores predictores de recurrencia entre las diferentes poblaciones (36). La otra son las dependientes de problemas metodológicos (concepto de recurrencia, tipo de paciente

incluido, entre otros, algunos de los cuales ya han sido expuestos previamente. A tenor de lo anterior, pongamos como ejemplo lo sucedido en el OSCP donde se incluyeron pacientes con ATI como ictus inicial, lo cual fue señalado posteriormente como una de probables causas de supra registro (43).

Respecto a la naturaleza del ictus, la mayoría de los estudios analizan conjuntamente a pacientes afectados por ictus isquémicos y hemorrágicos, y aunque no parecen existir diferencias marcadas en cuanto a las tasas de recurrencia entre ambos tipos de ictus (83), algunos estudios han puesto de manifiesto que la isquemia cerebral es la forma de ictus recurrente más habitual en los infartos, incluso en aquellos pacientes afectados por un primer ictus hemorrágico, mientras que la hemorragia cerebral es el tipo de ictus recurrente más frecuente en los pacientes afectados por hematomas cerebrales (84-87).

Otro de los tópicos controversiales con valor para la variabilidad de las tasas de recurrencia es el referente al valor del tipo patogénico inicial. La identificación del mecanismo etiológico del primer ictus es un elemento que como hemos referido previamente adquiere valor para el pronóstico de la enfermedad, pues determina, al menos en parte, elementos del curso clínico como mortalidad, secuelas y riesgo de recurrencia.

Sin embargo, el riesgo de recurrencia difiere para los diferentes subtipos de infarto cerebral. Algunas investigaciones han demostrado por ejemplo, que los ictus recurrentes se corresponden con el tipo etiopatogénico inicial entre un 70 y 90% de los casos (42, 44- 45), resultando incluso predictor de recurrencia temprana en una de estas investigaciones (42), aunque estudios como el South London (76) muestran resultados diferentes.

Otros evidencian que la recurrencia suele ser mayor en los infartos aterotrombóticos y en los cardioembólicos, menor en los infartos de etiología inhabitual e indeterminada y de valores intermedios en los infartos lacunares (83,87- 89).

En lo relativo a la alta incidencia de ictus recurrentes isquémicos en pacientes afectados por hemorragia cerebral varios han sido los mecanismos invocados entre los que se destacan los cambios ateroscleróticos inducidos por la confluencia de la HTA y otros factores de riesgo vascular que perpetúan o aceleran los cambios

inflamatorios, como la disfunción endotelial y pérdida de la autorregulación de las arterias cerebrales los cuales favorecen la oclusión o estenosis progresiva de arterias de mediano y pequeño calibre (90).

Y aunque la determinación del tipo etiopatogénico inicial adquiere valor pronóstico un grupo importante de pacientes quedan clasificados en el grupo de ictus de etiología indeterminada, donde el mecanismo básico o es desconocido, o la confluencia de factores de riesgo no permite establecer una estimación real de la etiología.

A modo de conclusión podemos decir que aunque varios aspectos influyen en la variabilidad de la recurrencia el subtipo etiológico es quizás una de las de mayor relevancia pues determina aspectos básicos de la práctica clínica diaria como las estrategias de tratamiento que determinan el pronóstico individual favoreciendo, la implementación de una terapéutica encaminada a la disminución efectiva del riesgo de recurrencia y de las tasas de morbimortalidad.

I.5. Factores de riesgo aterogénicos y factores predictores. Valor de riesgo para la aparición de un segundo evento cerebral vascular

El ictus se caracteriza por ser una enfermedad multifactorial donde los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) tienen un papel determinante para la morbimortalidad.

Sin embargo, aunque en el paciente sobreviviente a un primer ictus confluyen múltiples factores de riesgo que al potenciarse entre sí determinan el pronóstico a mediano y largo plazo, su valor para el desarrollo de un segundo evento es controversial (91).

Conceptualizados como "aquella característica biológica, hábito o enfermedad que permiten evaluar a una persona o grupo de estas con mayor riesgo de presentar una enfermedad respecto a la población general" (R. Gil de Castro, 2000), los FRCV se clasifican de acuerdo a su naturaleza en: biológicos, ambientales, de comportamiento, socio-culturales o económicos.

Otra clasificación los divide en: endógenos y exógenos, y a su vez en modificables, no modificables o potencialmente modificables, dependiendo de la posibilidad real de que medidas higiénico dietéticas y farmacológicas modifiquen el impacto de los mismos.

La anterior está muy relacionada con la clasificación epidemiológica de los FRCV la cual los divide en: a). Causales o mayores, cuando existe evidencia de relación causal independiente con la enfermedad (edad, HTA, diabetes, cardiopatías, ATI, y otros); b). Condicionales, cuando existe una clara asociación pero no se puede establecer una evidencia definitiva de su relación causal (dislipidemia, tabaquismo, alcoholismo); y c) Predisponentes, que ejercen su acción a través de FR intermedios (obesidad, sedentarismo, APP de cardiopatía isquémica e ictus entre otros) (92).

El paciente que ha sufrido ATI o infarto cerebral isquémico se caracteriza por presentar un estilo de vida particular y la asociación de más de un FRCV o una marcada descompensación de uno ellos, lo que contribuye a empeorar el curso y la evolución de procesos que, como la enfermedad aterosclerótica, acontecen de manera subclínica e incrementan el riesgo de desarrollar eventos vasculares encefálicos y a otros niveles.

En este grupo de pacientes el abordaje más adecuado radica en una valoración conjunta de dichos FRCV para establecer a partir de la misma, una estimación del riesgo absoluto individual mediante la valoración multifactorial encaminada a ajustar la intensidad del tratamiento al riesgo del paciente y evitar, en la medida de lo posible, el desarrollo de nuevos episodios vasculares (92).

En el caso del ictus, como en casi todas las enfermedades cardiovasculares, varios elementos (genética, antecedentes patológicos, perfil clínico de la enfermedad y tratamiento), condicionan la evolución clínica posterior.

A diferencia de los FRCV, los factores pronósticos (FP) se definen como "aquellos que predicen el curso clínico una vez que la enfermedad esté presente" (*Pita Fernández SP, 1997*).

Determinar el pronóstico significa tener en cuenta estos factores para determinar qué puede ocurrir y en qué plazo, por lo cual son de vital importancia para la prevención secundaria.

Para la estimación del riesgo, el suceso final que se evalúa es la presencia o ausencia de una enfermedad determinada, mientras que para la estimación del pronóstico, la variable final a evaluar varía y puede ser: la muerte, la aparición de

complicaciones, la invalidez o la recurrencia del proceso dependiendo de los objetivos previamente trazados por los investigadores (*Pita Fernández SP, 1997*).

Aunque se ha demostrado una relación temporal entre ictus recurrente y algunos FRCV, el conocimiento de cuál o cuáles factores de riesgo pueden adquirir valor pronóstico para la aparición de un segundo evento, es polémico y presenta gran variabilidad en las series consultadas, dividiéndolos en predictores tempranos y tardíos (50, 53, 83, 86, 91).

Entre los factores con carácter predictor para la recurrencia temprana se encuentran la HTA, diabetes mellitus, ATI previo, hiperglicemia al ingreso, ictus de circulación posterior e ictus de etiología aterosclerótica, especialmente en aquellos pacientes donde se constata estenosis extra o intracraneal superiores al 50% en estudios de imagen (86,93-95).

Para la recurrencia tardía o a largo plazo, es decir la que acontece entre los dos y cinco años tras el ictus inicial, el predictor de mayor relevancia ha sido la diabetes mellitus (94), seguido de otros como la edad avanzada (96), APP de ictus previo (96,97), leucoaraiosis e infarto silente (99), fibrilación auricular (97), foramen oval permeable (100) y la estenosis carotídea (101).

En los pacientes con ATI previo al ictus, se señalan además otros predictores los cuales se han dividido en: a) Variables demográficas: sexo masculino y edades avanzadas; Variables clínicas: APF de múltiples ATI, diabetes mellitus, HTA y enfermedad arterial periférica; b) Características clínicas del ATI y de laboratorio: ATI hemisférico, aumento de la duración de los síntomas, disartria, paresia y hematocrito superior a 45%; hallazgos electrocardiográficos como: IMA anteroseptal, hipertrofia ventricular izquierda, y depresión del ST y entre los de Neuroimagen: infarto visible en la TAC (102-104).

Esta variabilidad entre los predictores favorece una inadecuada estratificación de riesgo de los pacientes afectados por ictus y por tanto un enfoque terapéutico generalista que poco o nada tiene que ver con el perfil real de riesgo.

En este sentido, definir que porcentaje de pacientes que tras un primer ictus recibe algún tipo de tratamiento preventivo secundario es una preocupación constatable en investigaciones foráneas (105-107). Staessen y cols, por ejemplo, en un estudio ya

clásico por su relevancia, demostraron que tras meses del ictus, sólo la mitad de los pacientes recibían aspirina u otro antiagregante plaquetario (106). Brophy y cols por su parte encontraron que del total de pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular sólo el 50,6% recibía algún tratamiento anticoagulante (107).

La práctica clínica en nuestro medio enseña que las mayores dificultades en el seguimiento de estos pacientes se concentran en dos grandes áreas: la dependiente de la ausencia de un seguimiento individualizado y estructurado a partir del perfil de riesgo y la asociada a la disponibilidad de medicamentos de probada eficacia para la prevención secundaria como clopidogrel y las estatinas, por solo citar dos ejemplo.

I.6. Modelos pronósticos para la recurrencia del ictus

A tenor de lo previamente expuesto y partiendo que el término pronóstico se refiere a los posibles resultados de una enfermedad y a la frecuencia con la que pueden producirse los mismos una vez realizado el diagnóstico, se impone la evaluación de los distintos modelos desarrollados para el pronóstico de la recurrencia.

En el caso de los pacientes afectados por primer ictus, establecer una información lo más exacta posible sobre el curso de la enfermedad es como ya vimos, un elemento con implicaciones prácticas para pacientes, familiares y el equipo de salud responsable de su atención.

Sin embargo, a diferencia de lo que suele ocurrir con otras entidades cardiovasculares como la cardiopatía isquémica, en el caso del ictus, varios elementos dependientes de la enfermedad como su complejidad etiológica y clínica suponen escollos metodológicos para el desarrollo de instrumentos encaminados a evaluar el perfil pronóstico.

La utilización de instrumentos que permitan definir el riesgo de recurrencia y agrupar a los pacientes por grupos de riesgo favorece la implementación del modelo terapéutico por estratificación de riesgo, enfoque que ha demostrado ser útil en enfermedades que como el ictus, se caracterizan por altas tasas de recurrencia o letalidad y donde la falla terapéutica supone un elevado riesgo para el paciente con severas repercusiones familiares, sociales y económicas (108).

Varios han sido los instrumentos pronósticos desarrollados para identificar a pacientes de alto riesgo de presentar ictus tras un ATI o ictus menor (109-116).

La variación del manejo durante la fase aguda y la variabilidad de las tasas de ictus secundario llevó al desarrollo de scores o puntajes cuyos objetivos básicos son los siguientes: 1) definir el riesgo de recurrencia en un periodo de al menos siete días, 2) permitirle definir al médico de atención primaria cuáles de estos pacientes requiere atención de urgencia, 3) apoyar la decisión medica de cual o cuales pacientes ingresar e investigar y en cuales implementar medidas de prevención secundaria específicas de una manera directa y 4) educación sanitaria a la población general, a pacientes de alto riesgo y sus familiares.

Entre estos scores se destacan el California Risk Score (109) y las versiones del ABCD que incluyó entre sus variables iniciales la edad, HTA, características clínicas de presentación del ATI como debilidad motora, dificultad del lenguaje y la duración de los síntomas (110). El ABCD2, que incluye además diabetes mellitus (111), el ABCD2-I, que suma a las anteriores elementos de neuroimagen del infarto cerebral (112).

Más reciente se creó el ABCD 3-1 que incorpora información proveniente de estudio de imagen de vasos carotídeos y los hallazgos provenientes del estudio de resonancia magnética nuclear (RMN) (imágenes de secuencia de difusión) (113).

Entre las escalas se destacan la del Essen Stroke Risk Score (ESRS) (114), escala de 10 puntos diseñada para predecir recurrencia de ictus al año, el SPI-I (115) y el SPI-II, escalas con un rango de 15 puntos derivados de siete factores clínicos utilizados para predecir el riesgo de recurrencia o muerte secundaria a ictus en pacientes con ATI previo o ictus menor (116).

El primero de estos, el SPS –I desarrollado en 1991 Kernan y cols, es un instrumento encaminado a determinar el riesgo de recurrencia o muerte en aquellos pacientes que hubiesen sufrido ATI de circulación carotídea o ictus menor en los tres meses previos (noventa días) (115).

Las variables pronosticas utilizadas y los valores asignados a las mismas fueron los siguientes: edad \geq 65 años: 3 ptos., diabetes: 3 ptos, HTA severa: 2 ptos, ictus previo: 2 ptos y cardiopatía isquémica: 2 ptos. La aplicación de este instrumento permitió agrupar a los pacientes en tres grupos de riesgo acorde a la presencia o ausencia de estos factores.

La muestra se distribuyó de la siguiente manera: grupo I o bajo riesgo: 0-2 pts (9%); grupo II o riesgo intermedio: 3-6 pts. (17%) y grupo III o alto riesgo: 7-11 pts. (24%) (116).

La validación del mismo, realizada inicialmente en una cohorte independiente (117) demostró buena discriminación entre grupos, sin embargo, el número de pacientes incluidos para este propósito fue determinado como insuficiente, sugiriéndose realizar un nuevo estudio en una cohorte que abarcara un mayor número de pacientes y por tanto evaluara la variabilidad de la enfermedad (118).

El refinamiento y la validación posterior del mismo en cohortes independientes (119-122) permitió sumar nuevos predictores y favoreció la creación del SPI-II (116). Los nuevos predictores y sus puntuaciones fueron: hipertrofia de ventrículo izquierdo: (3 pts), diabetes mellitus: (3 pts), edad \geq 70 años: (2 pts), ictus previo: (2 pts), hipertensión severa: (1 pts) y enfermedad coronaria: (1 pts).

A partir de esta distribución se crearon tres grupos de riesgo: grupo de bajo riesgo: 0-3 pts; riesgo medio: 4-7 pts; y alto riesgo: 8-15 pts.

Los estudios de validación posterior del SPI-II en las cohortes referidas, mostraron aunque discreto, un mejor rendimiento respecto al instrumento anterior, buena discriminación entre grupos y mayor sensibilidad para predecir muerte y recurrencia (ROC: 0,59, IC 95%:0 57-0.60, C-Satitistic: 0.63-0.65), lo cual le permitió a los autores concluir que era de utilidad en la práctica clínica. (119-122).

Por su parte el Stroke Risk Score (ESRS), fue creado en 1996 por Diener y cols como parte del estudio CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events) (123), investigación que incluyó a un total de 6 433 pacientes con ictus, donde se evaluó entre otros aspectos el riesgo de aparición de recurrencia en el plazo de un año.

El ESRS es una escala lineal de diez puntos y los predictores incluidos en la misma fueron: edad: 65-75 (1pts); > 75 años (2 pts); HTA: (1pts); diabetes: (1pts); Infarto miocárdico previo: (1 pts); otra patología o condición cardiovascular que excluyera infarto y fibrilación auricular: (1 pts); enfermedad arterial periférica: (1 pts); Hábito de fumar (1 pts); y ATI previo o ictus: (1 pts).

Esta escala, aún con esas dificultades en la definición de los predictores permitió definir a los pacientes en dos categorías de riesgo: bajo riesgo: (0-2 pts) y alto riesgo: (≥ 3 pts).

La validación posterior de la misma en los estudios SCALA, GSSC y REACH mostraron que los pacientes clasificados como alto riesgo (≥ 3 pts), tenían un mayor por ciento de eventos recurrentes o muerte de origen cardiovascular (124-126).

Más recientemente un estudio se centró en la evaluación comparativa del carácter predictor de estos instrumentos predictores (*ESRS, SPI-II, Hankey Score, Life long after cerebral ischemia score*) (127). Dicha investigación incluyó a un total de 2 381 pacientes alemanes procedentes de diez centros encargados de la atención de pacientes con ictus de los cuales se les pudo dar seguimiento al 79,7% del total de los casos.

El objetivo central de esta investigación era evaluar de forma comparativa el comportamiento predictor de dichos instrumentos. Los resultados arrojaron buena capacidad de discriminación entre grupos y buen ajuste para la predicción de eventos cerebros vasculares recurrentes y muerte de origen cardiovascular para todos los instrumentos, sin embargo, el valor predictor del SPI-II fue relativamente superior a los demás (área bajo la curva 0,65. IC 95%: 0,60-0,70).

Así mismo, la investigación de base comunitaria de Navi y cols encaminado a evaluar el valor predictor del SPI-II arrojó resultados similares en cuanto al comportamiento predictor del SPI-II (128).

En el año 2010, investigadores de Harvard publicaron los resultados de la creación de un nuevo instrumento, el RRE-90 (129). En esta investigación se evaluó prospectivamente el riesgo de recurrencia a los 90 días en un total de 1 458 pacientes. El mencionado instrumento incluye predictores clínicos y de neuroimagen: subtipo etiológico del ictus, ATI previo o infarto menor, topografía del ictus, edad y distribución del infarto.

A partir de estos resultados se creó un modelo predictor para la recurrencia el cual mostró una adecuada calibración y discriminación en la muestra base (área bajo la curva ROC: 0,70-0,80) resultados que se mantuvieron, al validarlo en una cohorte independiente de 433 pacientes (área bajo la curva: 0,70-0,76).

Aunque pendiente aún de validación externa en cohortes independientes, los autores hipotetizan que este instrumento pudieran ser de utilidad en la identificación de pacientes con riesgo de recurrencia y favorecería el enfoque terapéutico individualizado.

Finalmente, en el año en curso Purroy y cols, publican los resultados del PROMAPA estudio que incluyó a un total de 1 255 pacientes con diagnóstico de ATI provenientes de treinta centros españoles (130). La metodología estaba encaminada a establecer el riesgo de recurrencia a los siete y noventa días y a la evaluación del carácter predictor de cada modelo (ABCD, ABCD2, ABCD2-I, ABCD 3, ABCD 3-I, California Risk Score, ESRS y el SPI-II) basados en la variabilidad de resultados en cuanto a la validación externa de los mismos, aspecto comentado previamente.

Los resultados de este estudio conllevaron a los investigadores a esgrimir el criterio de que los instrumentos o escalas que no incluyen elementos de neuroimagen no permiten predecir adecuadamente el riesgo de recurrencia en pacientes con ATI cuando son aplicados por neurólogos en las salas de urgencia, recalcando la importancia de la evaluación individualizada y el valor de hallazgos de neuroimagen.

Lo anterior pone de relieve por un lado el valor de algunos aspectos metodológicos específicos como por ejemplo el uso casi exclusivo de la significación estadística para la determinación de los predictores y la atribución de valores numéricos arbitrarios según opinión de los investigadores. Este aspecto deja de relieve inconsistencias que conjuntamente con el valor de riesgo de otros elementos pudieran ser la causa de la variabilidad de los resultados en la creación y validación de dichos instrumentos.

Todos estos instrumentos, desarrollados en países cuyas características sociodemográficas, económicas, políticas y sociales difieren de las nuestras, podrían limitar su utilización en nuestro medio, lo que nos invita por un lado a realizar estudios que permitan definir la validación de los mismos en nuestras condiciones y a la creación de instrumentos o escalas predictivas autóctonas acordes a las características de nuestros pacientes.

I.7. Conclusiones de capítulo I

Lo expuesto en este capítulo nos permite concluir que aunque el ictus recurrente es frecuente y causa de mortalidad tardía en Cuba, se evidencia la ausencia de investigaciones analíticas de base comunitaria encaminada a evaluar este aspecto de la enfermedad.

En los estudios foráneos aunque se reconoce como un problema socio sanitario de primer orden se caracterizan por la variabilidad en cuanto a tasas de recurrencia, tasas acumuladas y predictores lo cual se ha relacionado con aspectos metodológicos específicos como concepto o definición clínica del evento recurrente, tipo de paciente evaluado, tiempo de evaluación y seguimiento entre otras.

Aunque se conoce que la recurrencia es un fenómeno frecuente razón por lo cual la identificación de aquellos pacientes con mayor riesgo de sufrir segundo ictus a partir de variables con valor predictor lo cual podría favorecer la individualización en la terapéutica, la disminución del riesgo así como un adecuado uso de los recursos disponibles.

También se evidencia que la recurrencia suele tener mayores repercusiones para la funcionabilidad y calidad de vida del paciente que sobrevive a la misma y que los estudios se caracterizan por presentar diferencias significativas en cuanto a tasas acumuladas y predictores, lo que expresa por un lado el carácter plurifactorial de la misma y deficiencias metodológicas particulares.

El desarrollo de instrumentos pronósticos encaminados a definir riesgo de recurrencia en los pacientes afectados por ATI e ictus menor muestran resultados variables en las diferentes cohortes donde han sido validados lo cual apoya la idea de estudios encaminados a su validación en nuestro medio o a la creación de instrumentos autóctonos.

CAPITULO II

MÉTODOS

II.1. Clasificación del estudio

Tipo de estudio:

Estudio de cohorte, prospectivo, longitudinal de base poblacional en pacientes supervivientes a un primer ictus de etiología isquémica.

II.2. Universo y muestra

La población fuente estuvo integrada por 312 pacientes con diagnóstico de primer evento cerebrovascular pertenecientes al municipio de salud de La Lisa, La Habana, en el periodo comprendido entre enero de 2004 y enero de 2005. La muestra quedó compuesta por el total de pacientes que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión:

Criterios de Inclusión:

- Paciente con diagnóstico clínico, con o sin confirmación tomográfica, de primer ictus de supuesta etiología isquémica.
- Paciente que tras haber leído la planilla de consentimiento informado hubiese estado de acuerdo en participar en la investigación.
- Pacientes en los que por la localización de su vivienda respecto a la ubicación de la consulta y permanencia en el lugar de residencia se le pudiese dar seguimiento.

Criterios de Exclusión:

- Pacientes con sospecha clínica y/o confirmación tomográfica de ictus hemorrágico.
- Pacientes con sospecha o evidencia clínica y/o tomográfica de proceso intracraneal expansivo de tipo neoplásico.

Criterios de Salida:

- Muerte por causa no cerebral o cardíaca durante el tiempo comprendido entre la inclusión en la investigación y el final de cualquiera de las etapas.
- Imposibilidad de reconsulta según programación.

II.3. Criterio de pacientes

En esta investigación se incluyeron sólo aquellos pacientes con el diagnóstico de primer ictus bajo el supuesto de que en estos la evaluación de la exposición o relación con cualquier factor de riesgo es más reciente y por tanto, las probabilidades

de cuantificarlos y establecer una relación patogénica con el evento en estudio eran mayores.

De un total de 312 pacientes con primer ictus, solo en 289 fue posible establecer el diagnóstico de ictus isquémico.

Del total de pacientes incluidos veintiséis casos tuvieron un perfil hemorrágico, corroborándose el diagnóstico por Tomografía Computarizada (TAC) en diecinueve de estos casos; otros nueve pacientes fallecieron por causas no dependientes de ictus o causas cardiacas agudas corroborándose la causa a través de estudio necrópsico sólo en tres de ellos. En ocho casos no fue posible, por diversas razones completar el seguimiento prospectivo a partir de los 48 meses, lo cual hace un total de 43 pacientes excluidos de la investigación.

Finalmente solo en 269 pacientes fue posible realizar el seguimiento durante el tiempo programado.

El estudio se planificó en dos etapas; una inicial o de evaluación e inclusión (5 de enero del 2004 hasta el 10 de enero del 2005), y una segunda etapa o de seguimiento (11 de enero del 2005 hasta octubre del 2008). Los casos incluidos en enero del 2004 fueron seguidos desde esa fecha, no al cabo de un año. La segunda etapa estuvo encaminada fundamentalmente a estimar la aparición del evento recurrente y evaluar su relación con las variables definidas.

II.4. Etapas de la Investigación. Etapa I o de inclusión de casos nuevos. Medidas tomadas para evitar sesgo por selección

Previo al inicio de la investigación se creó una consulta de carácter municipal especializada en enfermedad cerebro vascular con base en el Policlínico Principal Universitario "Cristóbal Labra". La misma, dirigida por el jefe del proyecto, funcionaba con una frecuencia bisemanal en la primera etapa y con frecuencia semanal en la segunda etapa.

Se informó a través de la dirección municipal en reunión conciliadora con los directores y vice directores de asistencia médica de los cinco policlínicos que integran el municipio de salud, el comienzo de la investigación, los criterios de inclusión y forma de remisión de los casos a dicha consulta.

Se coordinó con el servicio de radiología del Hospital "Dr. Salvador Allende" para la realización de los estudios tomográficos en aquellos pacientes que no lo tuviesen realizado y para los casos con sospecha clínica de evento recurrente.

Se utilizaron como fuente de datos primarios para la corroboración del diagnóstico: los resúmenes de historia clínica provenientes de la atención secundaria, los registros provenientes de la terapia municipal, y las remisiones a la consulta de los médicos de familia.

Se procedió además a la búsqueda y reclutamiento activo de los casos a través de visitas de terreno y a los distintos Grupos Básicos de Trabajo (GBT) del policlínico base donde radicaba la consulta municipal.

Los casos con dudas diagnósticas del evento inicial fueron interconsultados de forma independiente con el tutor y neurólogo asistente al área de salud. En caso de consenso se incluía en la investigación tras lo cual se realizaban los pasos correspondientes a la evaluación inicial.

Evaluación inicial:

Al arribar el paciente a consulta y tras cumplir con los criterios de inclusión, se le daba a leer la planilla de consentimiento informado, documento donde se le explicaba detalladamente a paciente y a familiar acompañante los objetivos generales de la investigación y se trataba de evacuar las dudas que pudiesen tener sobre la misma (**Anexo 1**). De aceptar ser incluidos en la investigación, se pasaba a rellenar por parte del investigador principal, la encuesta base (**Anexo 2**).

El primer acápite de la misma correspondía a los datos generales y de localización como nombre y apellidos, # de consultorio médico, dirección particular y teléfono en caso de que lo tuviese u otra forma de localización con el objetivo de minimizar las perdidas por seguimiento. En este acápite se recogían también algunos datos de anamnesis remota.

Luego del interrogatorio inicial, y con el fin de precisar elementos clínicos de interés que daban salida a los objetivos de la investigación, se procedía a la realización del examen físico general, por aparatos, por sistemas, neurovascular y neurológico general encaminado a definir estado clínico actual, déficit neurológico residual

(secuelas) y dificultad para la realización de las actividades de la vida diaria, la cual se evaluó a través del índice de Katz (**Anexo 3**).

Otras variables de interés fueron evaluadas aunque no tributaron a los resultados incluidos en el informe final de la investigación.

La sistemática evaluativa incluía la realización de estudios complementarios coordinados previamente con la dirección de asistencia médica y el laboratorio clínico del PPU donde radica la consulta con el objetivo de cuantificar algunos de los factores de riesgo.

La sistemática diagnóstica para otros factores de riesgo se llevó a cabo en coordinación con otras instituciones de salud.

En aquellos pacientes con dudas sobre la naturaleza isquémica del evento y en ausencia de TAC durante la etapa de ingreso en área hospitalaria se le indicaba dicho estudio. Tras recibir resultado del mismo, se interconsultaba nuevamente el caso con el tutor (no siempre en presencia del paciente) y sólo si se mantenía unidad de criterios se incluía en la investigación.

En cada paciente se evaluaba el tratamiento con el que egresaba y se reajustaba, de ser necesario, tras evaluación inicial de las comorbilidades y subtipo etiológico de ictus, entre otros criterios. En aquellos casos que no tuviesen un tratamiento preventivo secundario acorde a los criterios actuales para el momento inicial de la investigación (**Ver tabla complementaria 1**), se instauraba.

En todos los casos se indicaba interconsulta con departamento de medicina física y de rehabilitación (coordinación establecida a través de dirección municipal de salud) con el objetivo de evaluar secuelas del paciente y planificar rehabilitación física, defectológica y logopédica según el caso.

Finalmente se le entregaba, por escrito, la programación de las próximas consultas y se instruía al paciente y familiar acompañante sobre los signos y los síntomas de alarma de recurrencia de evento cerebro vascular y las pautas a seguir.

Etapa II o de seguimiento. Medidas tomadas para evitar sesgo por pérdidas de seguimiento.

Tras la consulta inicial se incluía a cada paciente en un sistema de programación acorde a los objetivos de la investigación, evaluándose al mes, al mes y medio, a los

tres meses, a los 6 meses y al año. A partir del primer año, se evaluaban cada 6 meses hasta completar el estudio o salir del mismo.

En cada consulta de seguimiento se llevaba a cabo idéntica sistemática de evaluación. La misma consistía en evaluación del control de los factores de riesgo, la aparición de síntomas o signos clínicos sugestivos de recurrencia cerebro vascular o cardiovascular (aunque este último no era el objetivo de la investigación), así como, la progresión o mejoría del déficit neurológico residual y la progresión o el empeoramiento de la discapacidad evaluada mediante iguales instrumentos y por el mismo investigador.

En aquellos casos que no asistían a la consulta según lo programado, antes de decidir su exclusión de la investigación, se realizaba una localización activa a través del médico de familia, llamadas telefónicas, telegrama con citaciones oficiales o búsqueda activa a través de visita al área de salud.

Medidas tomadas para evitar sesgo de medición: Clasificación de los accidentes cerebro vasculares y del evento recurrente

Para los estudios neuroepidemiológicos se sugiere el uso de la clasificación de las ECV por el tipo patológico, los cuales a su vez, deben clasificarse según el sub tipo patogénico en un porcentaje importante de casos y confirmarse por tomografía computarizada (TAC) o necropsia (61).

El criterio utilizado para accidente cerebro vascular en este estudio fue el propuesto por la Sociedad Iberoamericana de ECV (61).

La recurrencia del evento cerebro vascular partió de la definida por los estudios de Oxfordshire y Oxford Vascular Study (38,39) y se declaró como el cuadro clínico caracterizado por el desarrollo rápido de signos de deterioro neurológico independientemente del tiempo de duración, de aparente causa vascular haciendo énfasis en la exclusión de otras causas de deterioro clínico neurológico que remedan ictus recurrente como hipoglicemia, hipoxia, infección, hipotensión, así como los resultados de la interurrencia de otras entidades crónicas no transmisibles en estadios de descompensación después de la inclusión del paciente en la consulta en APS, independientemente del territorio vascular afectado.

Se decidió además que el evento recurrente fuese corroborado por estudio de neuroimagen en al menos el 50% de los casos.

Las variables incluidas en la encuesta base creada al efecto de la investigación (**Anexo 2**) fueron seleccionadas a partir de dos criterios, el primero; la presencia de las mismas en los estudios nacionales e internacionales que abordaban dicho aspecto de la enfermedad y que conformaron la base de la revisión inicial para la creación del protocolo de investigación.

El segundo criterio para la selección de las variables a incluir se determinó a partir de la discusión con el tutor y otros colegas (no discusión grupal o nominal) resaltando dos aspectos: su importancia clínica o valor fisiopatológico y la posibilidad real de medirlas en un Área Primaria de Salud (APS) en las condiciones típicas en la que el profesional se desempeña.

En el caso de los estudios internacionales se valoró su inclusión solo de aquellos estudios con evidencia tipo A, B o C publicados en revistas con impacto superior a 1.5.

Otras medidas tomadas para evitar sesgos

Todos los casos incluidos en el estudio fueron evaluados en condiciones similares, con el mismo instrumento, en un momento evolutivo similar y por el mismo evaluador. Los pacientes y familiares fueron instruidos sobre los signos y síntomas de alarma de recurrencia del ictus, ante la cual debían asistir a cuerpo de guardia del PPU o institución médica de su elección. La confirmación del evento recurrente descansaba en el interrogatorio a pacientes y familiares, el resumen de historia enviado por el médico de asistencia y estudio tomográfico simple de cráneo.

Tras la confirmación de recurrencia se seguía idéntica sistemática diagnóstica que la llevada a cabo en la evaluación inicial.

Los factores de riesgo se reevaluaban a partir de los resultados de laboratorio. A partir de la reincorporación a la consulta tras evento recurrente, se reajustaba el seguimiento prospectivo.

En los casos que el evento recurrente resultase letal se trató de contrastar la impresión diagnóstica con la necropsia. Los certificados de defunción no fueron tomados como concluyentes respecto a la causa de muerte.

II.5. Operacionalización de variables. Ver anexo 4

II.6. Plan para la recolección de datos

- **Logística.**

La información fue recogida por el autor de la investigación, obteniéndose datos sobre antecedentes patológicos personales y familiares, factores de riesgo, tratamientos previos, entre otras. Se realizó en el horario de la tarde destinando 4 horas dos veces por semana durante la etapa de inclusión y una vez por semana en la etapa de seguimiento.

Control de la calidad.

Las preguntas realizadas a los pacientes se hicieron de forma clara, sencilla y sin utilizar palabras técnicas que pudiesen confundir al entrevistado, teniendo en cuenta además el grado de escolaridad, o nivel de afectación de cada paciente.

En aquellos casos que el paciente tuviese trastornos del lenguaje o cognitivos secuelares que interfiriesen con la comprensión de la pregunta o la calidad de la respuesta, estas se le realizaban al familiar o cuidador responsable.

El cuestionario fue llenado completamente sin omitir datos, los mismos se numeraron almacenándose los datos en un archivo debidamente clasificado en una base de datos creada previamente al inicio de la investigación. Los cuestionarios eran revisados en su totalidad semanalmente por el autor.

II.7. Procesamiento estadístico y Análisis de los Datos

Se conformó una base de datos en el programa estadístico SPSS en su versión 11.5 en ambiente Windows XP donde se fueron introduciendo los resultados de las encuestas. El análisis se llevó a cabo a través del mismo sistema en sus versiones 11.5 y 15.0 respectivamente, ambas en ambiente Windows XP.

El análisis estadístico se dividió en tres etapas, una inicial encaminada a describir y evaluar las características generales de los pacientes incluidos en la investigación.

La segunda etapa estaba encaminada a describir y evaluar la diferencia de frecuencias de cada factor de riesgo entre los casos recurrentes y no recurrentes. El valor de riesgo de cada factor (variables independientes nominales) para la recurrencia (variable dependiente) se evaluó a través del análisis univariado mediante el cálculo de la razón de productos cruzados (OR) con intervalos de confianza (IC)

definidos para el 95%. Las diferencias entre variables fueron consideradas significativas cuando alcanzaron un valor de $p < 0,05$.

La tercera etapa se dirigió hacia la definición de las variables con peso específico para la recurrencia del ictus y contemplo los siguientes pasos:

- A) Concluido el análisis bivariado se pasó a evaluar la condicionalidad de las variables que alcanzaron valor de asociación estadísticamente significativo respecto al evento recurrente a través del análisis estratificado y los test de Mantel-Haenszel y Chi^2 .
- B) Se aplicó el método CART, del Inglés (*Classification and regression tree análisis*) donde se incluyeron las variables que resultaron predictoras en el análisis bivariado y otras a partir de criterios predefinidos.
- C) Se ajustó un modelo de regresión con escalamiento óptimo para variables discretas con el objetivo de asignar un puntaje a las variables elegidas y con ellos construir un puntaje global en el intervalo [0,1] que pudiese utilizarse para el pronóstico de la recurrencia.
A cada variable retenida por el modelo, se le asignó un puntaje mediante la amplificación de sus coeficientes de regresión, lo cual permitió definir el valor numérico de cada predictor.
- D) Mediante una curva ROC (*Receiving Operating Curve*) se demostró la detectabilidad o capacidad discriminatoria de este puntaje escogiéndose puntos de cortes posibles, así como su sensibilidad y especificidad asociadas para los mismos.
- E) Se describió mediante estadísticas simples (media, desviación estándar, valores máximos y mínimos y cuartiles) el comportamiento del puntaje en cada uno de los grupos (recurrentes y no recurrentes).
- F) A dichas variables se les asignó un sistema de puntaje mediante la amplificación de sus valores a partir de una ecuación de correlación oscilando el puntaje entre 1 y 10 pts. y un rango que osciló entre 0 y 33 pts. Este último paso permitió estratificar a los pacientes en tres categorías de riesgo de acuerdo a la posibilidad de presentar evento recurrente.

II.8. Ética y deontología médica

La investigación fue aprobada por el Comité Científico Institucional y de la Facultad en cuestión, así como por el Comité ético para las investigaciones médicas del centro base, en aval dirigido a la facultad Proyecto investigativo “Recurrencia de la enfermedad cerebro vascular. Factores pronósticos”. Aprobado además, por el CITMA y el MINSAP en carta dirigida a la dirección del centro con fecha marzo del 2004.

Los pacientes fueron debidamente informados sobre los aspectos básicos de la investigación, solicitándoseles su consentimiento expreso para participar en la misma. En los casos en que la toma de decisión estaba alterada por cualquier secuela, se le solicitaba al familiar más cercano o cuidador el consentimiento; en todos los casos se mantuvo confidencialidad de los datos y se respetó la decisión que tomase el paciente o familiar acerca de la no participación en la investigación. **(Anexo 1)**

CAPITULO III

RESULTADOS

III.1. Caracterización clínica epidemiológica de los pacientes estudiados

Durante la primera etapa del estudio (5 de enero del 2004 y el 10 de enero del 2005), se identificaron un total de 312 casos nuevos con diagnóstico de certeza de primer ictus, de ellos se logró corroborar etiología isquémica en 289 pacientes. Finalmente fue posible dar seguimiento durante un periodo de 54 meses (4,5 años) a un total de 269 pacientes, los cuales representaban el 86,2% del total de pacientes estudiados en la consulta municipal de ictus en dicho periodo. Los resultados expuestos en este documento tienen como base este número de pacientes.

Las tablas 1 y 2 resumen las características generales de los pacientes seguidos durante la investigación. Entre los resultados de la tabla 1, cabe destacar que el 82,3% de los pacientes estudiados eran mayores de 60 años, predominando el grupo etareo comprendido entre 65 a 74 años (29,3%).

Tabla 1: Distribución de la población por grupos etáreos y sexos.

Grupos de edades	Femenino		Masculino		Total	
	n	%	n	%	n	%
45-54	25	17,3	14	10,9	39	14,4
55-64	23	16,3	41	32	64	23,7
65-74	41	29	38	29,6	79	29,3
75-84	32	22,6	24	18,7	56	20,8
Más de 85	20	14,8	11	8,6	31	11,5
Total	141		128		269	

* El porcentaje se calculó tomando como 100% al total por sexos.

Se constató un discreto predominio del sexo femenino frente al masculino (52,4% vs 47,6%), encontrándose además que las féminas eran mayores que los hombres (edad media 74,1 años vs 67,6 años).

Tabla 2: Característica de los pacientes según edad, FRCV, topografía del ictus y recurrencia.

Pacientes n=269	Sexo femenino 141 (52.4%)	Sexo masculino 128 (47.6%)	Total
Edad media	74.1 DS. 11	67.6 DS. 9	
Factores de riesgo			
Hipertensión Arterial.	123 (51.7%)	115 (48.3%)	238 (100%)
Hábito de Fumar	80 (46,5%)	92 (53,5%)	172 (100%)
Cardiopatía Isquémica	88 (55,7%)	70 (44,3%)	158 (100%)
Hipercolesterolemia.	80 (52,3%)	73 (47,7%)	153 (100%)
Soplo Carotideo	59 (50,9%)	57(49,1%)	116 (100%)
Diabetes Mellitus	60(56,0%)	47(56,4%)	107 (100%)
Consumo de Bebidas Alcohólicas	33 (32,0%)	70 (68,0%)	103 (100%)
Insuficiencia Cardiaca	47 (49,0%)	49 (51,0%)	96 (100%)
ATI previo	46 (51,1%)	44(48,9%)	90 (100%)
APF de IMA	48(53,9%)	41(46,1%)	89 (100%)
Valvulopatía	51(57,3%)	38 (42,7%)	89 (100%)
Obesidad Central.	47(66,2%)	24(33,8%)	71 (100%)
Enfermedad arterial Periférica	32 (56,1%)	25 (43,9%)	57 (100%)
Hiperuricemia.	24(43,6%)	31(56,4%)	55 (100%)
Fibrilación Auricular	33 (62,3%)	20(37,7%)	53 (100%)
APF de Ictus	25 (58,1%)	18(41,9%)	43 (100%)
APP de IMA	22 (55,0%)	18 (45,0%)	40 (100%)
Clasificación clínica topográfica			
ITCA	39 (55,7%)	31(44,2%)	70 (100%)
IPCA	60 (51,7%)	56 (48,2%)	116 (100%)
IL	30 (53,5%)	26 (46,4%)	56 (100%)
ICP	13 (48,1%)	14 (51,8%)	27 (100%)
Recurrencia ictus			
Si	37(54,4%)	31(45,8%)	68 (100%)
No	104 (51,7%)	97 (48,2%)	201(100%)

En la tabla 2 se puede observar otros elementos incluidos en el proceso de caracterización de la muestra como la determinación de la proporción de factores de riesgo aterogénicos, la distribución de las formas clínicas del ictus y el porcentaje de ictus recurrentes por sexo.

Los factores más prevalentes fueron la Hipertensión arterial, el hábito de fumar, la cardiopatía isquémica y la hipercolesterolemia. Para todos excepto para el hábito de fumar, las mujeres presentaron una mayor proporción per cápita.

La distribución de la muestra según los subtipos clínicos de ictus de acuerdo con la clasificación clínica-topográfica de OSCP evidenció que el mayor porcentaje de casos se concentró en los IPCA con 116 casos para un 43,1 %. La forma clínica ITCA se constató en 70 pacientes lo que representó el 26,0 % del total mientras que 56 casos, es decir el 21,9% padecieron infarto lacunar (IL). El infarto de circulación posterior (ICP) fue el de menor incidencia registrándose solo en 27 pacientes lo que representó el 8,9 % del total.

Aunque en todas las formas clínicas del ictus isquémico las féminas resultaron ser las más afectadas, el análisis estadístico no evidenció asociación entre un subtipo clínico – topográfico específico y el sexo.

Al finalizar el periodo de seguimiento se constataron un total de 68 casos de recurrencia, lo que expresa un riesgo de 25,3 % y una incidencia acumulada (IA) de 0,25 %. El número de casos recurrentes también fue discretamente mayor en mujeres respecto a los hombres (37 vs 31).

Las tablas 3 y 4 exponen la distribución de los síndromes neurovasculares entre los pacientes con y sin recurrencias, así como su distribución del evento recurrente respecto al territorio vascular inicialmente afectado.

Tabla 3. Distribución de los ictus recurrentes según clasificación clínico topográfica de Bamford.

Clasificación Clínica topográfica	No recurrentes		Recurrentes		Total
	n	%	n	%	
ITCA	53	26,3	17	25	70
IPCA	81	40,2	35	51,4	116

IL	45	22,3	11	16,1	56
ICP	22	10,9	5	7,35	27
Total	201	-	68	-	269

*El porcentaje se calculó tomando como 100% al total de casos recurrentes y no recurrentes.

Tabla 4. Distribución de la recurrencia según síndrome neurovascular isquémico y localización del evento recurrente.

Ictus recurrentes/OSCP	Ipsilaterales		Contralaterales		Total
	n	%	n	%	
ITCA	11	64,7	6	35,3	17
IPCA	24	68,6	11	31,4	35
IL	7	63,6	4	36,4	11
ICP	4	80	1	20	5
Total	46	-	22	-	68

Como se puede observar en la tabla 3, la forma clínica de mayor prevalencia en ambos grupos de pacientes (recurrentes y no recurrentes) fue el IPCA. De un total de treinta y cinco casos recurrentes (51,4%), veintiséis recurrieron a igual forma clínica, es decir como IPCA y cinco, recurrieron a forma de ITCA. El 68,6% de estos pacientes recurrió en igual territorio vascular y el 31,4% en territorio contralateral respecto al ictus inicial. Tabla 4.

De cincuenta y tres pacientes afectados inicialmente por ITCA, se evidenció evento recurrente en diecisiete casos (25,0 %). Diez de estos pacientes recurrieron con igual forma clínica, tres casos recurrieron a forma de IPCA y uno, a forma de ICP. Once recurrieron ipsilateralmente y cuatro, en territorio contralateral.

Respecto a los IL, sólo recurrieron once casos (16,1%), tres recurrieron a igual forma clínica, cinco casos recurrieron a forma de IPCA, dos a forma de ITCA y un caso a forma de ICP. El 63,6% de estos casos recurrió en igual territorio vascular y el 36,4% en territorio contralateral.

De los veintisiete casos aportados por los infartos de circulación posterior (ICP) solo en cinco casos se evidenció recurrencia. De estos, uno recurrió a forma de ITCA y otro a forma de IPCA, los tres pacientes restantes recurrieron de igual forma clínica.

En esta forma clínica cuatro casos (80%) recurrió ipsilateralmente y un caso (20%) recurrió en territorio contra lateral.

Otro de los objetivos de la caracterización inicial de los pacientes evaluados consistió en la definición de los índices de discapacidad secuelar a un primer ictus isquémico, el cual se evaluó en esta investigación a través del índice de Katz (Ver Anexo 3).
Tabla 5.

Tabla 5. Relación entre niveles de independencia tras el primer ictus según índice de Katz y grupos de edades.

Grupos etáreos	Discapacidad post ictus								Total
	A	B	C	D	E	F	G	H	
45-54	1	3	7	4	5	0	0	0	20
55-64	4	6	12	7	9	1	0	0	39
65-74	4	13	22	28	28	2	0	0	97
75-84	6	14	18	29	13	1	0	0	81
Más de 85	3	2	8	11	7	1	0	0	32
Total	18	38	85	60	63	5	0	0	269

Como se puede apreciar en la tabla anterior el grupo etareo donde más casos se acumularon fue el de 65 a 74 años (36,05%), es decir un mayor compromiso funcional para la realización de las AVD. De los noventa y siete pacientes, un 28,8% se concentraron en los grupos D (Independiente para todas excepto bañarse, vestirse y otra función adicional) y E (Independiente para todas excepto bañarse, vestirse, uso del retrete y otra función adicional) respectivamente. El 22,6% de los pacientes comprendidos en este grupo etareo se acumuló en el grupo C (Independiente para todas excepto bañarse y otra función adicional).

Los pacientes comprendidos entre 75 y 84 años le siguieron en orden de frecuencia, el 35,8 % de estos se concentraron en el grupo D. El acumulo de los supervivientes en los grupos C y E resultó ser menor en este grupo etareo en comparación con el grupo etario anterior.

Los pacientes mayores de 85 años representaron solo el 11,8% del total y tuvieron un mayor acomodo en los grupos D y C. En este estudio no se logró clasificar a ningún paciente en los grupos G y H, lo cual posiblemente haya estado relacionado con las dificultades prácticas que enfrentan estos casos para trasladarse a consulta.

Tabla 6. Relación entre niveles de independencia según el índice de Katz y sexo.

Sexo	Discapacidad post ictus								Total
	A	B	C	D	E	F	G	H	
Masculino	10	20	37	27	31	3	0	0	128
Femenino	8	18	48	33	32	2	0	0	141
Total	18	38	85	60	63	5	0	0	269

La tabla anterior muestra la relación entre sexo y niveles de independencia para las AVD. Al igual que en aspectos previos, las mujeres resultaron ser las más afectadas tras un primer ictus, siendo mayor el acumulo de casos en los grupos C (34,0%), D (23,4%) y E (22,6%) respectivamente.

La tabla 7 muestra un aspecto poco evaluado en nuestro medio y es la relación entre casos recurrentes y no recurrentes respecto a la discapacidad.

Tabla 7. Valor de riesgo de la discapacidad post ictus según índice de Katz para la recurrencia.

Clasificación según índice de Katz	Ictus no recurrente		Ictus recurrente		Total
	n	%	n	%	
A	16	88,8%	2	11,1	18 (100%)
B	31	81,5	7	18,4	38 (100%)
C	57	68,6	26	31,3	83 (100%)
D	49	81,6	11	18,3	60 (100%)
E	43	68,2	20	31,7	63 (100%)
F	3	60,0	2	40,0	5 (100%)
G	2	100	0	0,0	2 (100%)
H	0	0,0	0	0,0	0 (0,0%)
Total	201		68		269 (100%)

De los veintiséis casos de ictus recurrentes pertenecientes al grupo C catorce pertenecían inicialmente al grupo B, tres al grupo A y solo nueve al grupo C.

De los veinte pacientes que recurrieron en el grupo E, diez pertenecían inicialmente al grupo C, ocho al D y dos, al mismo grupo E.

De los dos casos que al recurrir se ubicaron en el grupo F, uno pertenecía inicialmente al grupo E y el otro al grupo D. Por último, los casos que recurrieron en los grupos A y B pertenecían inicialmente a estos grupos.

A pesar de evidenciarse un mayor acúmulo de los episodios recurrentes en los grupos C y E no se logró evidenciar asociación estadísticamente significativa entre recurrencia y grupos específicos del índice de Katz.

La tabla 8 presenta la relación entre la proporción de casos según la localización del ictus recurrente respecto a los diferentes grupos del índice de Katz.

Tabla 8. Valor de la localización de la recurrencia respecto a la discapacidad residual.

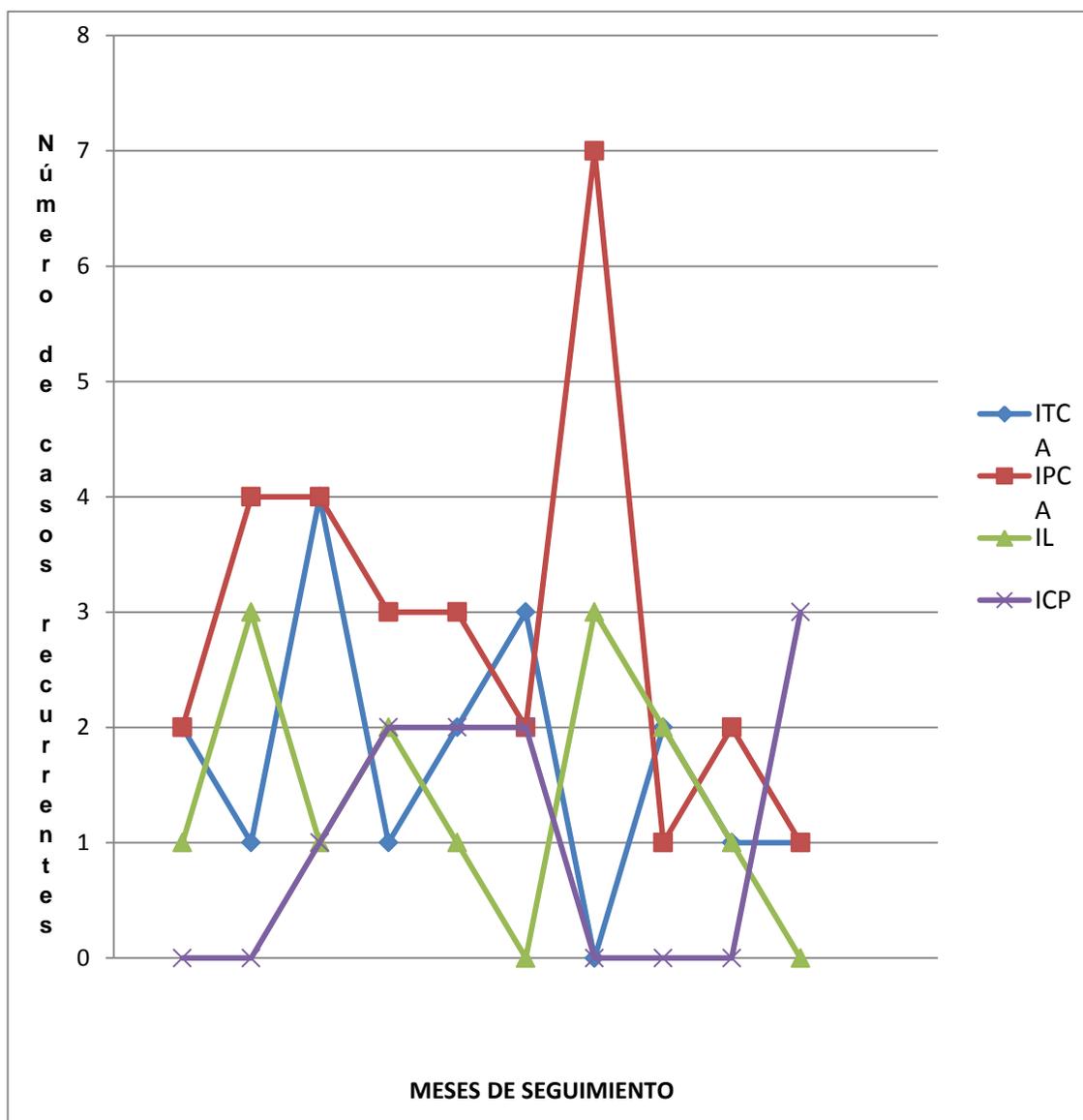
Clasificación Según índice de Katz	Recurrencia ipsilateral		Recurrencia contralateral		Total
	n	%	n	%	
A	2	100	0	0	2 (100%)
B	5	71,4	2	28,6	7 (100%)
C	15	57,7	11	42,3	26 (100%)
D	8	72,7	3	27,3	11 (100%)
E	15	75	5	25	20 (100%)
F	1	50	1	50	2 (100%)
G	0	0	0	0	0
H	0	0	0	0	0
Total	46		22	22	68

Del total de pacientes con recurrencia ipsilateral, el mayor porcentaje se acumuló en los grupos C, E y D respectivamente, a diferencia de lo que aconteció con los casos de recurrencia contralateral los cuales fueron más numerosos en el grupo C.

Pese a lo anterior el análisis posterior tampoco logró establecer asociación estadísticamente significativa entre la localización de la recurrencia y la capacidad funcional para las AVD según el índice utilizado.

En el gráfico 1 se ofrece un resumen de otro de los elementos evaluados en la investigación, y es el relativo a la asociación entre los intervalos de tiempo evaluados y la aparición del evento recurrente en relación con los subtipos clínicos de la clasificación de OSCP.

Gráfico 1. Relación entre intervalo de tiempo y recurrencia.



Fuente: Base de Datos estudio ICTUSC

Como se puede apreciar durante el primer trimestre se registraron un total de cinco casos recurrentes, dos IPCA, dos ITCA y un caso de IL.

El segundo semestre se evidenció un acumulo de diez casos, cuatro IPCA, tres IL, un ICP y un ITCA. En el segundo trimestre se registraron un total de ocho casos, cuatro IPCA, tres IL y solo un caso de ITCA, durante los primeros seis meses no se evidenció recurrencia de los ICP.

Durante el cuarto y quinto trimestre de seguimiento se registraron un total de 16 casos recurrentes (23,5%), cuatro ICP, tres IL y tres ITCA.

Hacia el 7mo trimestre de seguimiento evidencio un nuevo acumulo de casos recurrentes, diez casos (14,7%) predominando en este periodo los IPCA, seguidos de los IL con siete y tres casos respectivamente.

Aunque los mayores acúmulos de casos con recurrencia ocurrieron entre los 30 y los 36 meses de seguimiento, a partir del séptimo trimestre las cifras de casos recurrentes comenzaron a presentar una disminución paulatina estabilizándose sobre los tres o cuatro casos por trimestre.

III.2. Control de factores de riesgo y recurrencia

La relación entre el control de algunos factores modificables y su valor patogénico para el ictus recurrente formo parte de los objetivos de este estudio. Entre los criterios para su valoración se encontraba la factibilidad de medición de manera consecutiva y fidedigna durante las consultas de seguimiento a nivel de la APS, estos fueron: diabetes mellitus e hipertensión arterial.

En la tabla 9 se exponen los resultados comparativos entre ambos grupos de pacientes diabéticos, aquellos en los que se constató recurrencia y aquellos en los que no.

En este estudio predominaron los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo II frente a los diabéticos tipo I, sin embargo, aunque en ambos subtipos etiológicos de la DM se constataron episodios recurrentes, el mayor porcentaje de casos se evidenció en los diabéticos tipo II. También se pudo constatar que los diabéticos que sufrieron ictus recurrente eran discretamente mayores que los diabéticos libres de episodio (68 vs 74).

Tabla 9. Comparación de variables de riesgo y recurrencia entre pacientes diabéticos.

Diabéticos	No recurrencia (n= 70)	Recurrencia (n=37)	Total (n=107)
Edad media	68 DS: 6.3	74 DS 4.2	
Subtipo etiológico DM			
Tipo I	9 (56,2%)	7 (43,8%)	16 (100%)
Tipo II	61(67,0%)	30 (33,0%)	91 (100%)
Tratamiento base			
Ninguno	1 (100%)	0 (0.0%)	1(100%)
Dieta exclusiva	11 (68,7%)	5 (31,2%)	16 (100%)
Dieta e hipoglicemiantes orales	41(68,3%)	19 (31,6%)	60 (100%)
Insulina 1 dosis diaria	12 (55,4%)	10 (45,4%)	22 (100%)
Insulina 2 dosis diarias	4 (57,1%)	3 (42,8%)	7 (100%)
Insulina + hipoglicemiantes orales	1 (100 %)	0 (0.0%)	1 (100%)
Clasificación clínica topográfica			
ITCA	23(71,8%)	9 (28,1%)	32 (100%)
IPCA	25 (55,6%)	20 (44,4%)	45 (100%)
IL	15 (75,0%)	5 (25,0%)	20(100%)
ICP	7 (70,0%)	3 (30,0%)	10 (100%)
Control metabólico			
Buen control	23 (71,8%)	10 (31,2%)	32 (100%)
Control Intermedio	42 (64,6%)	23 (35,3%)	65 (100%)
Mal control	6 (60,0%)	4 (40,0%)	10 (100%)

En lo relativo al tratamiento de base se observó que el mayor por ciento de pacientes, específicamente el 56,07%, llevaba tratamiento con dieta e hipoglicemiantes orales, mientras que el 20,5% de los casos cumplían tratamiento con al menos, una dosis de insulina diaria.

Como se puede apreciar en la tabla anterior, en ambos grupos de pacientes diabéticos (recurrentes y no recurrentes) predominaron las formas clínicas más asociadas a daño de medianos y grandes vasos.

La forma clínica que más se asoció a recurrencia en los diabéticos fue el IPCA, sin embargo no se logró evidenciar asociación entre recurrencia y dicha forma clínica (OR: 0,54. IC 95%: 0,35-0,83).

La evaluación del control metabólico y su valor de riesgo para el evento recurrente fue el objetivo central de este análisis, y aunque se pudo constatar que el control metabólico intermedio predominó en ambos grupos de pacientes, no se logró establecer asociación entre dicho tipo de control y la recurrencia del ictus.

Otro de los aspectos evaluados como parte de este objetivo fue el control de la HTA y su valor para el desarrollo de ictus recurrente a partir de la alta prevalencia de la misma en el estudio. Este factor de riesgo se constató en el 88,4% de los pacientes estudiados, de los cuales, el 35,7% quedaron clasificados como Hipertensos grado I y el 66,2 % como grado II.

Tabla 10. Correlación de variables de riesgo y recurrencia entre pacientes hipertensos.

Hipertensos	No recurrencia (n= 174)	Recurrencia (n=64)	Total n=238
Edad media	67 DS 6,3	75 DS 4,2	
Clasificación HTA			
Grado I	65 (76,4%)	20 (23,5%)	85 (100%)
Grado II	109 (71,2%)	44 (28,7%)	153 (100%)
Tratamiento base			
Ninguno	2 (100%)	0 (0,0%)	2 (100%)
Diuréticos	17 (89,4%)	2 (10,5%)	19 (100%)
IECA	25 (83,3%)	5 (16,6%)	30 (100%)
Beta bloqueadores	9 (75%)	3 (25%)	12 (100%)
Bloqueadores recept. angiotensina	2 (100%)	0 (0,0 %)	2 (100%)
Anticálcicos	11 (84,6%)	2 (15,3%)	13 (100%)
Combinaciones	108 (67,5%)	52 (32,5%)	160 (100%)
Clasificación clínico-topográfica			
ITCA	46 (73,0%)	17 (26,9%)	63 (100%)
IPCA	68 (68,0%)	32 (32,0%)	100 (100%)
IL	40 (80,0%)	10 (20,0%)	50(100%)
ICP	20 (80,0%)	5 (20,0%)	25 (100%)
Control cifras de TA			
Buen control	35 (72,9%)	13 (27,0%)	48 (100%)
Control Parcial	72 (74,2%)	25 (25,7%)	97 (100%)
Mal control	67 (72,0%)	26 (27,9%)	93 (100%)

Como se aprecia en la tabla, los pacientes hipertensos que presentaron ictus recurrente también eran mayores respecto a los aquellos donde no se constató recurrencia (75 vs 67).

Del total de pacientes hipertensos solo dos pacientes arribaron a la consulta sin tratamiento farmacológico tras el alta hospitalaria. Aunque se pudo apreciar que existía una proporción de casos con monoterapia, específicamente tratamiento con diuréticos tiazídicos o inhibidores de la enzima convertasa, en ambos grupos de pacientes (con y sin recurrencia) predominó la combinación de varios antihipertensivos como esquema terapéutico.

La forma clínica topográfica que más recurrió fue el IPCA, seguido por la ITCA e IL. La evaluación del control de las cifras de tensión arterial y su valor para el evento recurrente no evidenció asociación.

III.3. Factores predictores de recurrencia y grupos de riesgo

En este estudio se evaluaron un total de diecisiete variables de las cuales solo cinco alcanzaron valores de asociación estadísticamente significativos respecto al evento recurrente, estos fueron: cardiopatía isquémica (C. Isq), hipercolesterolemia, diabetes mellitus (DM), ATI previo y enfermedad arterial periférica (EAP) Tabla 11.

Tabla 11. Valor de los factores de riesgo en la recurrencia del ictus.

Factores de riesgo	Ictus No recurrente N=201		Ictus Recurrente N=68		OR	IC 95 %	p
	No.	%	No.	%			
	HTA	174	86,5	64			
Hábito de Fumar	130	64,6	42	61,7	0,91	0,59-1,38	0,66
C. Isquémica	102	50,7	56	82,3	3,27	1,84-5,82	0,00
Hipercolesterolemia	102	50,7	51	75	2,27	1,38-3,72	0,00
Diabetes Mellitus	70	34,8	37	54,4	1,8	1,19-2,72	0,00
Soplo Carotídeo	85	42,2	31	45,5	1,1	0,73-1,66	0,67
Consumo de alcohol	80	39,8	23	33,8	0,82	0,53-1,27	0,47
ICC	70	34,8	26	38,2	1,11	0,73-1,69	0,66
ATI previo	56	27,8	34	50	1,98	1,33-2,97	0,00
APF de IMA	70	34,8	19	27,9	0,78	0,49-1,24	0,37
Valvulopatía	63	31,3	26	38,2	1,25	0,82-1,90	0,3

Obesidad Central.	54	26,8	17	25	0,93	0,57-1,49	0,87
EAP.	36	17,9	21	30,8	1,66	1,08-2,53	0,03
Hiperuricemia.	43	21,3	12	17,6	0,83	0,68-2,17	0,60
Fibrilación Auricular.	36	17,9	17	25	1,35	0,85-2,15	0,21
APF de Ictus	31	15,4	12	17,6	1,12	0,62-1,91	0,70
APP de IMA	25	12,4	15	22	1,62	1,01-2,57	0,07

*C. isquémica: Cardiopatía isquémica, ICC: Insuficiencia cardiaca, EAP: Enfermedad arterial periférica.

Como se puede observar, la C. Isq. fue el FRCV que mayor valor de asociación alcanzo para la recurrencia, lo que puede interpretarse como que el sobreviviente a un primer ictus de etiología isquémica donde se constate esta patología en algunas de las formas evaluadas en esta investigación tiene tres veces más posibilidades de desarrollar un evento cerebral recurrente que aquellos pacientes donde no se constate.

La C. Isq., se evidenció en cincuenta y seis pacientes de los sesenta y ocho que recurrieron con un segundo evento cerebro vascular. De estos, el 37 % tenía como diagnóstico angina estable y el 21 % restante tenía diagnosticado angina inestable.

La hipercolesterolemia evidenciada en cincuenta y uno de los sesenta y ocho casos con ictus recurrente alcanzó un valor de riesgo superior a dos. La lectura de este resultado sería que, el paciente afectado por ictus isquémico en el que se constaten cifras de colesterol elevadas tiene dos veces más posibilidades de presentar un evento recurrente respecto a aquellos pacientes en los que el colesterol se mantenga en cifras normales.

La DM, el ataque isquémico transitorio previo (ATI previo) y la enfermedad arterial periférica (EAP), fueron las otras variables que mostraron asociación positiva con el ictus recurrente.

Debe destacarse que pese a que algunas variables alcanzaron valores de asociación (OR) superiores a 1 expresando relación con el evento evaluado, el valor alcanzado

de la p no se consideró dentro del rango prefijado por la investigación. En este caso se encuentran las variables HTA y APP de IMA.

No obstante por su reconocido valor en la fisiopatología del ictus recurrente fueron incluidas en los pasos subsiguientes de la investigación.

Como paso siguiente se evaluó la condicionalidad de las variables independientes respecto al evento recurrente controlando las variables confusoras. Esto se realizó a través del análisis estratificado (prueba de Mantel-Haenszel). Tabla 12.

Tabla 12. Análisis multivariado de predictores respecto al evento recurrente.

Variables	Chi2	Mantel-Haenszel	Sig. Bilateral	ES*
C. Isquémica	20.943	19.586	0.000/0.000	0.348
DM*	8.137	7.312	0.004/0.007	0.285
hipercolesterolemia	12.186	11.176	0.000/0.001	0.314
ATI Previo	11.186	10.176	0.001/0.001	0.289
EAP*	5.120	4.356	0.02/0.03	0.321

*ES: Error Estándar. DM: Diabetes mellitus, EAP: Enf. Arterial periférica.

Los valores alcanzados en dicho análisis evidencian que el evento de interés (recurrencia del ictus isquémico) se asocia de manera significativa con las variables analizadas, lo cual los define como predictores del mismo.

Concluido este paso y con el fin de detectar los predictores relevantes respecto a la recurrencia y favorecer así una asignación jerárquica de los mismos, se ajustó un árbol de clasificación por el método CART, tomando a la variable dependiente binaria “recurrencia” como evento a predecir. Los predictores, codificados tal y como lo fueron en su introducción en la base de datos creada previamente en el SPSS fueron: edad, hábito de fumar, DM, HTA, C.isq., soplo carotídeo, EAP, insuficiencia cardiaca, fibrilación auricular, antecedente de infarto previo e hipercolesterolemia.

En el diagrama 1 se aprecia la expresión gráfica del árbol de decisión. El árbol define un algoritmo con seis nodos y selecciona los diferentes predictores elegidos por el

modelo y expone los valores de asociación de los predictores respecto al evento estudiado (p corregidos y de χ^2) así como su relación jerárquica.

De las variables evaluadas la que mejor partición generó, o sea, la más asociada al evento recurrente según este método fue la cardiopatía isquémica (C. Isq.). La partición generada por la misma alcanzo un valor corregido de $p= 0.00$ y de χ^2 de 20. 943.

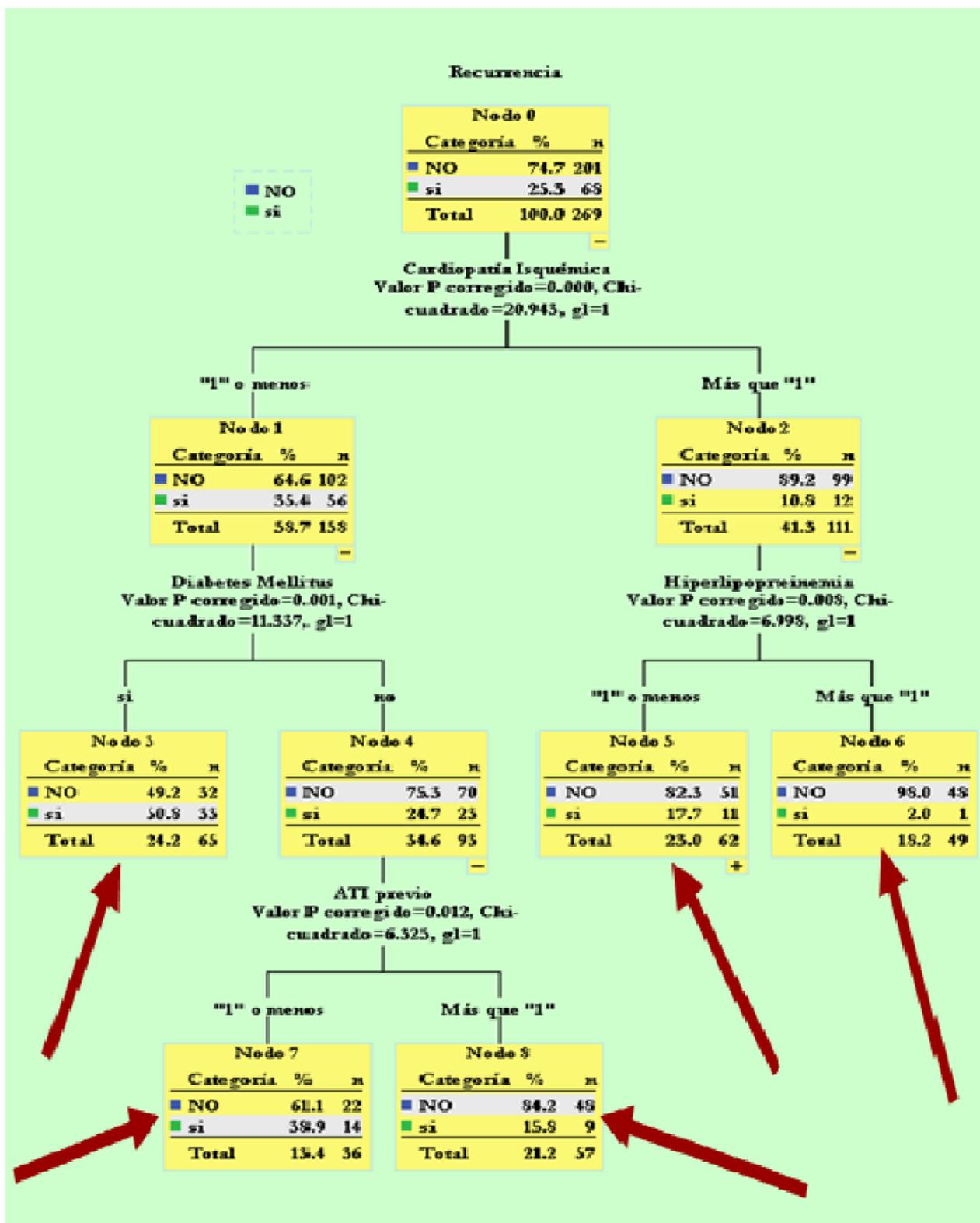
La DM fue la variable que en orden de frecuencia generó una partición de mayor peso específico para la recurrencia (valor corregido de $p=0,001$, $\chi^2= 11.33$), seguida por la hipercolesterolemia (valor corregido de $p=0.008$, $\chi^2=6.99$.) y ATI previo (valor corregido de $P= 0.012$ y $\chi^2= 6.32$).

A partir de la información que proporciona nuestra casuística, los pacientes incluidos en el estudio, tuvieron un riesgo de recurrencia de 25,3%. Sin embargo, como se puede apreciar en el nodo 1 del diagrama, del total de pacientes los que tienen el antecedente de C.isq. el riesgo de recurrencia es de 35,4% mientras que los que no se constata C. isq, el riesgo se reduce al 10,8%.

Así mismo, en el nodo 3 se aprecia que en los pacientes diabéticos con C. isq. el riesgo de recurrencia es de 0,51, mientras que en pacientes con C. isq. no diabéticos, pero con antecedentes de ATI previo, el riesgo de recurrencia es de 0,39.

A diferencia de lo anterior los pacientes sin C. Isq, pero con hipercolesterolemia (nodo 2) el riesgo es de 0,18, mientras que en aquellos sin C. isq. y sin hipercolesterolemia el riesgo es de solo 0,02.

Diagrama 1. Árbol de decisión.



Fuente: Base de Datos Estudio ICTUSCOM

Con el objetivo de evaluar la importancia relativa de los predictores elegidos y seleccionar una métrica óptima para la operacionalización de estos, es decir, asignarles un puntaje a las variables elegidas y con ello construir un puntaje global en el intervalo y utilizarlo para el desarrollo de un instrumento pronóstico para la recurrencia, se ajustó un modelo de regresión para variables categóricas con escalamiento óptimo.

Este procedimiento que se asemeja considerablemente a la regresión común y corriente, es especialmente apropiado cuando los predictores no son variables continuas. Y tiene la ventaja adicional (no muy importante en este caso, pues sólo se trabajó con variables binarias), que permite construir una codificación o escala óptima para las variables a partir de la escala original.

Las tablas 13 y 14 exponen el resumen del modelo aplicado. Según los resultados de este análisis los predictores seleccionados solo explicarían cerca del 9% de los casos recurrentes lo cual sustenta la hipótesis de la complejidad de la recurrencia y de la multiplicidad de factores que interactúan en el desarrollo de dicho evento.

Tabla 13. Resumen del modelo de regresión para variables de escalamiento óptimo.

R múltiple	R cuadrado	R cuadrado Corregida.
.356	.127	.093

Variable dependiente: Recurrencia.

Tabla 14. ANOVA.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Regresión	34,050	10	10,405	3,739	.000
Residual	234,950	269	.911		
Total	269,000	269			

Predictores: cardiopatía isquémica, hipercolesterolemia, HTA, APP de IMA, ATI previo, APF de ECV, diabetes mellitus, soplo carotideo, fibrilación auricular, APF de IMA.

Una de las bondades de los modelos de escalamiento óptimo para variables categóricas es que proporciona el valor de un estadístico de importancia, asignando un valor relativo a las variables en una escala que suma 1.

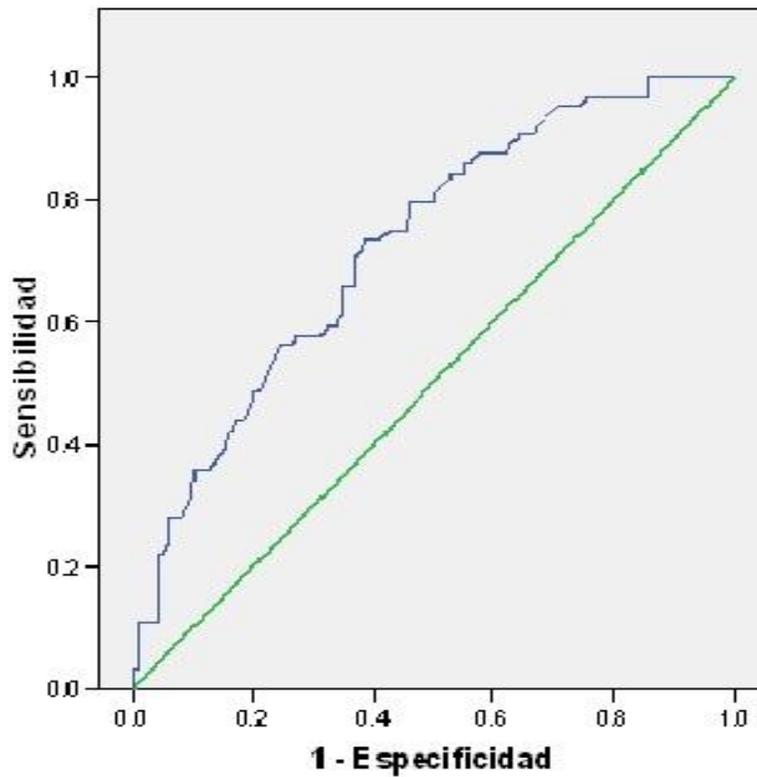
Esto se puede utilizar para construir un puntaje a partir de la presencia de las variables que aparecen en el modelo asignándoles, no el valor de la unidad si están presentes, sino el valor de su importancia, con lo cual se consigue un puntaje que se mueve entre 0 (si el paciente no tiene ningún factor de riesgo) y 1 (si lo tiene) razón por lo cual se decidió su utilización en este estudio. La optimalidad del análisis está dada, como se observa en la tabla 15, por las mayores diferencias entre los grupos de ictus recurrentes y no recurrentes.

Tabla 15. Correlaciones y tolerancia de las variables seleccionadas por el modelo de escalamiento óptimo.

Variables	Correlaciones			Importancia	Tolerancia	
	Orden cero	Parcial	Semi parcial		Después de la transformación	Antes de la transformación
C. isq.	.238	.214	.204	.394	.949	.949
Hipercol.	.187	.197	.188	.283	.960	.960
HTA	.110	.081	.076	.068	.937	.937
APP IMA	.110	.107	.100	.088	.970	.970
ATI Previo	.103	.070	.065	.054	.969	.969
EAP	.103	.069	.056	.052	.967	.967
APF ECV	.066	.091	.086	.047	.915	.915
DM	.045	.017	.016	.006	.958	.958
Soplo carotideo	-.028	-.049	-.046	.010	.972	.972
Fibrilación auricular	.052	.074	.069	.030	.938	.938
APF IMA	-.040	-.063	-.059	.020	.931	.931

La curva ROC que aparece en la Fig. 1, describe y mide la capacidad discriminatoria que tiene el puntaje construido entre los pacientes con y sin recurrencia. En la tabla 16 se presenta además el resumen de los aspectos más significativos de la curva.

Fig. 2. Curva ROC.



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Como se puede apreciar el área bajo la curva alcanzó un valor de 0.725 el cual es muy superior al que podría esperarse por simple azar (0.5).

Los estadísticos pueden estar sesgados en relación con el tamaño muestral.

- a. Bajo el supuesto no paramétrico.
- b. Hipótesis nula: $\text{área verdadera} = 0.5$.

Tabla 16. Resumen del área bajo la curva de ROC.

	Error	Sig.	Intervalo de confianza asintótico		
	Típico ^a	Asintótica ^b	Límite inferior	Límite superior	
	.725	.035	.000	.658	.793

En el anexo 6 se exponen además los valores de sensibilidad y especificidad que tendría el puntaje como recurso de predicción (la especificidad se obtiene restando de uno el puntaje de la tercera columna).

Por ejemplo, con un puntaje de 0.5 se obtiene una sensibilidad de 73% y una especificidad de 39%. Si se baja un poco el punto de corte, hasta 0.47, la sensibilidad se incrementa hasta casi 80%, mientras que la especificidad baja a 45%

Las tablas 17 y 18 describen mediante estadística simple, el comportamiento del puntaje en cada uno de los dos grupos (recurrentes y no recurrentes).

Tablas 17 y 18. Comportamiento del puntaje entre ambos grupos de pacientes (pacientes con ictus recurrente y no recurrente).

N. Válidos	68
Perdidos	0
Media	.687.
Desv. Tip.	.2037
Mínimo	.14
Máximo	.95
Percentiles 25	.4815
50	.74
75	.818

N. Válidos	201
Perdidos	0
Media	.4651
Desv. Tip.	.2497
Mínimo	.00
Máximo	.91
Percentiles 25	.3030
50	.4680
75	.7340

Finalmente y con el objetivo de facilitar la comprensión de dichos resultados y su introducción en la práctica médica, a las variables retenidas se les asignó un sistema de puntaje mediante la amplificación de sus valores de correlación a partir de una ecuación de correlación oscilando el puntaje entre 1 y 10 puntos.

La ecuación utilizada fue la siguiente:

$$Y = MX + N.$$

Dónde:

Y= Escala nueva.

X= valor (importancia en el modelo de correlación)

M=22,606
N=0.9394

} Valores del ajuste de la pendiente para hacer corresponder a los valores de la variable entre 1 y 10.

En la siguiente tabla se exponen los resultados de la transformación de la ecuación, la correlación entre ambos puntajes y la relación entre factores de riesgo y el puntaje asignado. El rango que se obtuvo va de 0 hasta 33 pts.

Tabla 19. Escala de conversión.

Predictores	Vi	Wi	Valores de la nueva escala		
C. isquémica	0,394	10,00	9,97	9,97	10
Hipercolesterolemia	0,283	7,18	7,41	7,40629442	7
APP IMA	0,088	2,23	2,90	2,90248731	3
HTA	0,068	1,73	2,44	2,44055838	2
ATI previo	0,054	1,37	2,12	2,11720812	2
EAP	0,052	1,36	2,11	2,11720812	2
APF ECV	0,047	1,19	1,96	1,95553299	2
Fibrilación auricular	0,030	0,76	1,56	1,5628934	2
APF IMA	0,020	0,51	1,33	1,33192893	1
Soplo Carotideo	0,010	0,25	1,10	1,10096447	1
Diabetes Mellitus	0,006	0,15	1,01	1,00857868	1
Rango de puntaje					0- 33

La exposición de los resultados culmina con la tabla 20. En la misma se expone la agrupación de los pacientes por categorías de riesgo a partir del puntaje anterior. La primera categoría o de bajo riesgo con rangos entre 0 y 2 puntos, no incluyó a ningún paciente.

En la segunda categoría o de riesgo intermedio con rangos entre 3 y 6 pts, se concentró el 23,5% de los pacientes y la tercera categoría o de alto riesgo con un rango ≥ 7 pts. incluyó al 76, 4% de los casos con ictus recurrente.

Tabla 20. Agrupamiento de los pacientes por grupos o categorías de riesgo.

Categorías de riesgo	# de pacientes por categorías	Recurrencia en los 4,5 años %.
Categoría I o de bajo riesgo (0- 2 pts.)	0	0.0 %
Categoría II o de riesgo intermedio (3-6 pts.)	16	23.5 %
Categoría III o de alto riesgo (≥ 7 pts.)	52	76.4 %
Total de pacientes con recurrencia.	68	100%

3.4. Conclusión de capítulo III.

Los resultados de este capítulo permiten concluir que más del 80% de los pacientes superviviente a un primer ictus de etiología isquémica son mayores de 60 años, que en los mismos confluyen un importante número de factores de riesgo vascular, lo cual favorece una mayor prevalencia de formas clínicas más severas así como mayor discapacidad residual tras el primer evento.

De igual forma se demuestra que la recurrencia es un evento frecuente en nuestro medio, complejo y multifactorial. Que las formas clínicas que se asocian a mayor daño arterial son más frecuentes y que provocan mayor discapacidad. También que es más frecuente la localización ipsilateral del evento recurrente. Que la integración conjunta de variables predictoras sustentadas estadísticamente con las de reconocido valor fisiopatológico para la clasificación por grupos de riesgo propuesta, favorece una mayor identificación de pacientes con riesgo de recurrencia.

CAPITULO IV
DISCUSIÓN

IV.1. Caracterización clínica epidemiológica de los supervivientes a primer ictus isquémico

La investigación actual surge como respuesta a un problema práctico detectado en el municipio de salud La Lisa, La Habana hacia finales del año 2003 y principios del 2004. En este periodo la tasa de incidencia de la enfermedad cerebro vascular reportada por el departamento municipal de estadísticas era inferior a 0,3 por cada 1000 habitantes y no existían reportes sobre eventos recurrentes en este grupo de pacientes (Estudio piloto, no publicado).

Esta información sugería un subregistro de la enfermedad, a la vez que evidenciaba una caracterización y seguimiento nulo en un grupo de pacientes cuyo perfil de riesgo favorece el desarrollo de nuevos eventos vasculares, los cuales suelen aparecer en un tiempo relativamente corto tras el ictus inicial y son causa directa de complicaciones, aumento de la discapacidad residual o muerte (8, 21) y donde la adopción de medidas encaminadas al control de algunos factores de riesgo, se ha evidenciado útil para la reducción del riesgo de eventos vasculares recurrentes y para la disminución de las tasas de morbimortalidad (25, 28, 99, 101,105, 132).

Aunque en Cuba el ictus tiene un comportamiento epidemiológico similar al descrito en países del primer mundo y estudios nacionales previos han demostrado que la recurrencia es frecuente en el superviviente a primer ictus (30,31), hasta el momento de exponer estos resultados, no existen antecedentes de estudios analíticos de base comunitaria centrados en la caracterización de este grupo de pacientes, ni en la determinación de las tasas de recurrencia o de los factores con carácter predictor para la aparición de un segundo evento, razones por lo cual, los datos expuestos suponen un aporte al curso clínico de este aspecto de la enfermedad en nuestro medio.

En esta investigación se realizaron cuatro cortes evaluativos encaminados a definir el número de eventos recurrentes y las tasas de incidencia acumulada (IA). Dichos cortes evaluativos se realizaron a los 12, 24, 50 y 54 meses respectivamente.

Durante el primer corte se constató recurrencia en un total de 23 pacientes para un 7,9% y una IA de 0,07. A partir de los veinticuatro meses de seguimiento, el número de casos con recurrencia ascendió a 39 para 13,4% y una IA de 0,13 (133).

A partir de este corte el número total de pacientes en seguimiento disminuyó, de un número inicial de 289 pacientes descendió, por varias razones, como veremos más adelante a 269. El análisis realizado a los 50 meses de seguimiento, permitió detectar un total de 65 pacientes afectados por ictus recurrente para un 24,1 % y una IA de 0,24.

Al concluir el estudio, cuatro meses más tarde, se habían registrado un total de 68 pacientes con recurrencia lo que representó el 25,3% y una tasa de IA del 0,25% en dicha cohorte.

Aunque con diferencias discretas, el porcentaje de casos obtenidos durante el corte del primer año de seguimiento son similares a los obtenidos en estudios foráneos como el South London (76), el de Lisboa, Portugal (77) y el Northern Manhattan, EE.UU (80), e inferiores a los obtenidos en los dos estudios nacionales previamente referenciados.

Sin embargo, al evaluar estudios con similar tiempo de seguimiento se pudo evidenciar mayor variabilidad de las tasas. Por ejemplo, en el South London (76), el riesgo acumulado de recurrencia a los cinco años fue de 16,0%, en el estudio Español de Bajo Aragón, se alcanzó un total de 26,0% (81), 32 % en el Perth, Australia (78), 29,5% en el Oxfordshire, Reino Unido (43) y 35,3 % en el estudio japonés de Hisayama (82).

Las diferencias entre las tasas de recurrencia cerebrovascular en las diferentes series se relacionan como expusimos en el capítulo I, con aspectos metodológicos específicos entre los que cabe señalar el concepto de evento recurrente, tipo de ictus evaluado y el total de casos incluidos entre otros (37). Se señalan además otros que aunque no fueron evaluados en este estudio se han relacionado con la variabilidad geográfica de la recurrencia entre los que se destacan la distribución, tipo y severidad de los factores de riesgo cardiovasculares (51,134), el valor agregado de la comorbilidad (135), diferencias socioeconómicas y la adherencia a los esquemas terapéuticos (136, 137).

La caracterización clínica de los pacientes incluidos en el estudio, permitió constatar una mayor proporción de mujeres afectadas por un primer ictus, lo cual, pese a tratarse de una muestra relativamente pequeña concuerda con las tendencias nacionales reportadas (18,19) y con los resultados de algunos estudios foráneos donde también las féminas son predominantes (138,139).

En lo relativo al sexo y el ictus incidente, estudios previos señalan que mientras la incidencia del ictus es mayor en hombres y en edades relativamente más tempranas, la prevalencia y la letalidad global es mayor en mujeres, excepto para la hemorragia intraparenquimatosa (140,141), hecho que se ha relacionado entre otros aspectos con una mayor esperanza de vida, con los cambios hormonales que acontecen tras el climaterio, con una mayor confluencia y severidad de factores de riesgo aterogénicos los cuales favorecen en alguna medida, la aparición de formas clínicas más severas y discapacitantes (141, 142).

En este estudio la proporción superior de mujeres se relaciona con una mayor inclusión de las mismas durante la primera etapa y mayor permanencia durante el periodo de seguimiento, pues durante los últimos 28 meses se constató mayor salida de pacientes masculinos. A saber de los nueve pacientes fallecidos durante el estudio, seis eran hombres así mismo, de los ocho pacientes en los que no fue posible dar seguimiento, siete eran hombres.

Las mujeres incluidas en el estudio también eran discretamente mayores en comparación con los hombres (74,1 años vs 67,6 años), tenían una mayor proporción per cápita de factores de riesgo, lo cual pudo haber condicionado no solo una mayor prevalencia de las formas clínicas más severas de ictus, sino también, mayor discapacidad residual tras el primer ictus y el evento recurrente, aspecto coincidente con lo reportado en otras series (139, 143, 144).

A pesar de que el ictus tiene particularidades entre ambos sexos en cuanto a incidencia, letalidad, severidad, adherencia terapéutica, discapacidad y recuperación funcional, en lo relativo a la recurrencia su valor como predictor es contradictorio, pues en algunas investigaciones se ha asociado la recurrencia con el sexo masculino (139,142), en otras con el sexo femenino (143) mientras que en otros estudios no se ha logrado establecer dicha relación (144,145).

Al igual que en los estudios nacionales previos, en esta investigación y pese a una proporción discretamente mayor de féminas incluidas, el sexo tampoco resulto predictor para el evento recurrente.

Respecto a la edad se conoce que es un factor de riesgo independiente para el desarrollo del ictus y que su incidencia aumenta exponencialmente por cada década superior a los 55 años, registrándose las mayores tasas en personas mayores de 65 años (92, 146).

Investigaciones foráneas destacan que en pacientes con edades entre 75 - 80 años y superiores se constatan un mayor número de FRCV, comorbilidades y una situación económica generalmente deficitaria elementos que favorecen de conjunto no solo la incidencia de formas clínicas más severas las cuales se asocian a mayor discapacidad residual y peor recuperación funcional así como a un mayor número y tipo de complicaciones las cuales incrementan las tasas de mortalidad tardía (147-153).

Aunque los resultados obtenidos en este estudio son congruentes con las tendencias nacionales reportadas para la incidencia del ictus pues más del 80% del total de pacientes estudiados eran mayores de 65 años (17), ya en un corte previo (154) se logró evidenciar que más del 70% de los pacientes tenían dos o más FRCV lo cual puede explicar en parte, la elevada proporción en nuestros pacientes de formas clínicas más asociadas a daño vascular severo.

En lo relativo a la discapacidad secundaria a primer ictus y la edad nuestros resultados muestran solo coincidencia parcial con lo reportado por otros autores (147-150) pues los mayores acúmulos de discapacidad post ictus se evidenciaron en el grupo de 65 y 74 años, es decir, en pacientes casi diez años más jóvenes lo cual pudiera estar en relación con una distribución diferente en nuestro medio de los FRCV y con la prevalencia de otras condiciones que aunque no evaluadas en este estudio se han relacionado con formas clínicas más severas y peor pronóstico (147-153).

A pesar del reconocido papel de la edad en el incremento de la incidencia del ictus, mayor discapacidad, peor recuperación funcional y mayores tasas de mortalidad, en lo relativo al evento recurrente, el valor predictor de la misma es contradictorio pues

mientras ha sido identificada como predictor en algunas series (59,76), en otras no (43, 49).

Partiendo de que la recurrencia cerebrovascular es un predictor de mortalidad temprana ya que el paciente afectado por un segundo ictus tiene casi dos veces más probabilidades de fallecer a consecuencia del mismo que el afectado por un primer evento (21,143) y sabiendo, que en estudios previos se ha logrado establecer la relación entre mecanismos etiopatogénicos básicos y subtipo clínico topográficos específicos con diferentes patrones de recurrencia y mortalidad (38, 40, 62), la determinación del porcentaje de pacientes que recurren según el subtipo clínico es de vital importancia, pues permite entre otras razones, un acercamiento más individualizado a la terapéutica preventiva.

Ya en la década de los 90, Bamford y cols demostraron que los IPCA se relacionan más frecuentemente con las etiologías aterotrombótica y cardioembólica, presentan índices intermedios de mortalidad respecto a los ITCA, recurren más tempranamente y el riesgo acumulado de recurrencia durante el primer año es aproximadamente del 17% (38).

También evidenciaron que los IL se asocian más frecuentemente con microateromas e hipohialinosis, presentan bajas tasas de letalidad y el riesgo de recurrencia durante el primer año es cercano al 9 % (155,156).

En ambos extremos se encuentran los ICP y los ITCA. Ambas formas clínicas se relacionan etiológicamente con aterotrombosis y cardioembolismo, sin embargo, los primeros se destacan por presentar índices de letalidad intermedios y un riesgo de recurrencia cercano al 20% durante el primer año de sobrevida mientras que los ITCA, son los que mayores tasas de letalidad presentan y tasas de recurrencia bastante menores en igual periodo de tiempo, es decir, cercanas al 6%(38).

Aunque el valor predictor de los síndromes clínicos respecto al evento recurrente es contradictorio (35, 37, 83,130), los resultados alcanzados en esta investigación evidencian similitud con lo reportado en otras investigaciones que sustentan que las formas clínicas relacionadas con daño arterial más severo tienen tasas de recurrencia mayores pues fue el IPCA, la forma clínica que presentó el mayor acumulo de

recurrencia en detrimento incluso de otras formas como los ITCA y los ICP (41, 66, 155).

También en relación con los ictus por enfermedad de pequeños vasos (IL) nuestros resultados son similares a los reportados por otros investigadores los cuales han evidenciado que estos recurren en más del 40% de las veces a formas clínicas diferentes lo cual se ha relacionado con la coexistencia de múltiples causas en el mismo paciente (35, 51,156).

En este sentido Mead y cols (157), ya desde finales de la década del 90 evidenciaron que en los paciente afectados por ictus isquémico no siempre es posible establecer un mecanismo etiopatogénico único, pues entre un 10 a un 20% de los pacientes con síndrome lacunar presentan evidencia tomográfica de infarto cortical y entre un 10 y un 20% de los afectados por síndromes corticales presentaban lesiones subcorticales de tipo lacunar en los estudios de neuroimagen (66, 68).

La variabilidad en este aspecto de la recurrencia se ha relacionado además con elementos metodológicos específicos pues los infartos lacunares al tener un bajo índice de letalidad los estudios de correlación clínico –anatomopatológico son escasos y el valor del control de las variables confusoras se hace más difícil de discernir (158).

La clasificación clínica utilizada también resultó de utilidad para la evaluación de la capacidad funcional en los pacientes supervivientes a primer ictus, el cual permite establecer a su vez (aunque no fue objeto de investigación), el pronóstico de recuperación funcional (RF).

El proceso de RF varía en dependencia de la etapa evaluada y se ha relacionado más con aspectos como la gravedad inicial del ictus (a mayor gravedad, menor recuperación y más lenta), la edad, el sexo y otras variables socioeconómicas, que con elementos como la etiopatogenia o el tamaño de la lesión (159, 160)

En este contexto el síndrome clínico y la localización inicial del ictus cobran particular relevancia pues el paciente que sufre un segundo ictus suele presentar mayor compromiso para la realización de las AVD y peor recuperación, la cual acontece de manera más lenta aún bajo régimen adecuado de rehabilitación (158,159).

La RF en el paciente con ictus recurrente se relaciona con la localización topográfica del evento recurrente (ipsilateral o contralateral), nivel de recuperación alcanzado tras un primer ictus y el tipo de las comorbilidades asociadas entre otras variables (159-160).

En los pacientes que sufren ictus recurrente en igual territorio vascular, el déficit neurológico residual aumenta aunque discretamente, lo cual se ha relacionado con una mayor capacidad adaptativa del hemisferio no afectado o plasticidad cerebral (fenómeno reconocido como el conjunto de mecanismos adaptativos del sistema nervioso central encaminados a minimizar los efectos de las alteraciones estructurales o fisiológicas) dentro de los cuales se mencionan el papel de las vías motoras y sensitivas suplementarias y el rol de las zonas silentes entre otros (161).

Sin embargo, cuando la lesión recurrente acontece en el hemisferio contralateral respecto al ictus inicial el déficit neurológico es mayor básicamente por una disminución de los fenómenos adaptativos de plasticidad cerebral (161, 162).

Pese a lo anterior el valor clínico de este dato es innegable y deja un espacio para investigaciones futuras encaminadas a evaluar el valor de riesgo en nuestros pacientes del tipo de ictus y su severidad respecto a la recuperación funcional tras un primer ictus.

IV.2. Factores de riesgo cardiovascular, valor de su control para el desarrollo de ictus recurrente

Entre los aportes más significativos del Framingham a la práctica clínica, se encuentran la evidencia entre la asociación de algunos factores de riesgo con diferentes patologías vasculares y la estimación del tiempo de sobrevida en los pacientes afectados por estas estableciendo, que el paciente afectado por infarto miocárdico agudo (IMA) tiene una sobrevida aproximada de 14 años, el afectado por ictus 9 años y el afectado por EAP tiene una sobrevida aproximada de 16 años, lo cual sumado a otros aspectos (163,164).

La afectación polivascular en el superviviente a ictus y su relación patogénica con la aparición de nuevos eventos vasculares, es un hecho que ha sido previamente demostrado (105, 147, 163,164), razón por la cual, el gran reto para el médico respecto al superviviente a un primer ictus consiste precisamente en evitar o retrasar

al máximo la aparición de nuevos episodios vasculares y disminuir las tasas de mortalidad.

Tras un primer ictus los cambios sistémicos asociados a la respuesta inflamatoria sistémica relacionados con algunos FRCV se exacerbaban lo cual empeora el pronóstico de supervivencia en este grupo de pacientes (126, 165). Sin embargo, aunque la presencia de múltiples FRCV en el superviviente a ictus indica un riesgo mayor que los valores elevados de un factor aislado, el establecimiento del paradigma de un control estricto de los factores de riesgo y su impacto para el pronóstico suele ser en alguna medida controversial (25, 28, 35, 92,132, 165,166).

En este estudio, se evaluó el control de dos FRCV la HTA y la DM escogidos entre otras razones por su relevancia fisiológica para la progresión del daño vascular y por la factibilidad de su evaluación en una consulta estándar en la APS.

Los estudios epidemiológicos señalan que la HTA y la DM tipo II no solo presentan una elevada incidencia sino que además son dos condiciones comúnmente asociadas (167, 168). La HTA afecta a más del 40% de los diabéticos y dada su alta prevalencia, es considerada como un factor predictor independiente para la incidencia y mortalidad por ictus en los mismos (168,169).

Aunque el beneficio potencial de todo tratamiento antihipertensivo es prevenir o modificar la evolución natural de los cambios que acontecen a nivel de los vasos sanguíneos cerebrales del paciente hipertenso crónico (168) y el control de las cifras de TA ha demostrado valor para la progresión del daño vascular en pacientes con diabetes, enfermedad coronaria, insuficiencia renal y EAP, el descenso de las cifras de tensión arterial como parte de la prevención secundaria del ictus ha sido controversial, especialmente, desde que se demostró que el descenso por debajo de ciertos límites, podría empeorar la perfusión sanguínea cerebral especialmente en pacientes hipertensos crónicos donde los mecanismos de autorregulación están severamente dañados (170).

Aunque se conoce que el control de las cifras de presión arterial en pacientes con antecedentes de ATI, ictus menor y cardiopatía isquémica reduce el riesgo de evento recurrente cerebrovascular en un 24 % (90, 170-173), IMA en un 21% (174) y otros eventos vasculares potencialmente letales en un 21% (175), las cifras objetivo en

cada grupo de riesgo y las posibles consecuencias tanto para la reducción del riesgo como para la evolución de otros procesos subclínicos asociados a la hipertensión crónica, son objeto de debates, básicamente porque no existen evidencias firmes provenientes de estudios de intervención terapéutica que avalen cifras de control inferiores a 140/90 mmHg, razón por la cual, se preconiza el reajuste terapéutico a partir del perfil de riesgo individual y la comorbilidad asociada (176-177).

La no existencia de asociación estadística entre el grado de control de la tensión arterial y la recurrencia del ictus y la ausencia de características distintivas entre los pacientes con buen y mal control en esta investigación puede obedecer a varias causas que son difíciles de precisar en un estudio epidemiológico como el que se presenta.

Aspectos metodológicos como la inclusión exclusiva de pacientes con ictus isquémico (en el que se supone daño arterial previo), y la forma en que se operacionalizó la variable HTA, pueden haber condicionado estos resultados. Una mayor profundidad del análisis clínico y fisiopatológico que escapa a las posibilidades de esta investigación exige en el futuro nuevas aproximaciones encaminadas a verificar diferentes parámetros entre los pacientes con buen y mal control de las cifras de presión arterial.

En los pacientes diabéticos por su parte, el riesgo de ictus y mortalidad secundaria al mismo es 1,5 veces superior respecto a los que no padecen la enfermedad lo que se asocia al incremento del riesgo aterogénico relacionado con un perfil lipídico anormal, con control inadecuado de las cifras de TA y glicemia sanguínea (178).

Aunque el control de algunos FRCV en el diabético adquiere valor distintivo según la etapa evaluada, el control inadecuado de las cifras de glicemia es el que más se ha relacionado con el aumento de las complicaciones micro y macrovasculares e indirectamente con el incremento de las tasas de morbimortalidad (167,178-179).

Aunque los resultados de varios ensayos clínicos han demostrado que el riesgo de complicaciones microvasculares en diabéticos tipo 1 y tipo 2 son causa de morbimortalidad y que estas tienden a disminuir con un control intensivo de las cifras de las cifras de hemoglobina glicosilada (HbA1c) (179), no existen suficientes evidencias clínicas que relacionen el control intensivo de las concentraciones de

glicemia sanguínea basal con la disminución de los daños macrovasculares a pesar de que la hiperglicemia es un predictor de mortalidad durante la fase aguda del ictus (179 -180).

El debate se centra entonces, en los valores de glicemia basal y de HbA1c a obtener y su impacto sobre las complicaciones micro y macrovasculares (179). En lo relativo a las cifras de glicemia por ejemplo, la guía española de práctica clínica sobre Diabetes y Prediabetes (181) sugiere mantener cifras en ayunas igual o superior a 110 mg/dl o 6,1 mmol/l, y cifras de glicemia postprandial superiores o iguales a 135 mg/dl o 7,5 mmol/l en todos los casos, pero especialmente en los diabéticos de alto riesgo (en aquellos pacientes con dos o más factores de riesgo o con antecedentes de enfermedad vascular previa) insistiendo, en evitar los episodios de hipoglicemia, pues se ha comprobado que esta aumenta el riesgo de complicaciones cardiovasculares (182).

En cuanto a las cifras de HbA1c estos autores proponen que mantener sus cifras entre 6,5% y 6% disminuye el número de complicaciones micro y macrovasculares (181). La Asociación Norteamericana de Diabetes (ADA) por su parte, propone mantener el nivel de HbA1c sobre el 7%, las cuales se asocian además a menores episodios de hipoglicemia (167).

En este sentido, el estudio ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group*) (182), ensayo clínico encaminado a evaluar si el control intensivo para lograr cifras normales de HbA1c se asociaba o no a una disminución del riesgo de complicaciones vasculares en diabéticos tipo II con enfermedad cardiovascular establecida o factores de riesgo asociados, demostró disminución del riesgo de complicaciones en pacientes diabéticos sin enfermedad previa cuyos valores de HbA1c basales estuviesen cercanos al 8%. Este estudio evidenció además que los diabéticos sometidos a control metabólico más estricto presentaban mayor número de complicaciones, incluida hipoglicemia, aumento de peso y mayor mortalidad.

También los resultados del ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease*) (182), ensayo clínico con objetivos muy similares al anterior exponían, que las complicaciones vasculares fueron menores tras cinco años de seguimiento entre los

pacientes sometidos a tratamiento intensivo (Glicazida de liberación sostenida más otros hipoglicemiantes orales de ser necesario y cifras de HbA1c \leq 6,5%), frente a los que recibieron tratamiento convencional y que lograban un control de HbA1c de 7,2%. En este estudio, también la hipoglicemia fue la complicación más frecuente en el grupo de control intensivo de HbA1c.

Sin embargo, aunque en el grupo de tratamiento intensivo se observó una disminución del número de complicaciones microvasculares, específicamente nefropatía la cual alcanzo, una disminución del 21 %, no se observaron diferencias en cuanto a las complicaciones macrovasculares entre ambos grupos. Lo anterior llevó a los autores a la conclusión de que el control intensivo podría tener un rol decisivo en la disminución de la nefropatía diabética sin incrementar el riesgo de otras complicaciones cardiovasculares conclusión que resalta, el papel del abordaje multifactorial en dicho grupo de pacientes.

Finalmente los resultados del VADT (*Veterans Affairs Diabetes Trial*) lograron disminuir las complicaciones vasculares, el control glicémico intenso se asoció (aunque tampoco demostraron asociación significativa entre ambas variables), a mayor mortalidad (184).

En los diabéticos tipo 2, forma etiopatogénica más frecuente, la prevalencia de otros FRCV que favorecen la progresión del daño vascular es mayor lo cual hace difícil establecer el valor de un control glicémico intenso.

En la actual investigación el control metabólico de la DM se definió como el control de los niveles de las cifras de glicemia basal entre consultas y fue evaluado a través determinaciones de la glicemia basal en condiciones de ayuna, y a través del método de Benedict.

Otros elementos preconizados por la ADA (*American Diabetes Association*) como medidores estándares de control en el perfil metabólico del diabético como los niveles de HbA1c, fructosamina, HDL y LDL (167) investigaciones, que permiten evaluar de manera indirecta la progresión del daño no fueron utilizados básicamente, por su no disponibilidad a nivel de la APS.

Aunque los resultados de esta investigación sugieren que un control inadecuado de las cifras de glicemia se relacionan con la aparición de ictus recurrente, deben

tomarse con cautela básicamente porque la hipótesis fundamental del estudio estaba encaminada solo a definir la frecuencia de la recurrencia en pacientes diabéticos de alto riesgo.

IV.3. Predictores de recurrencia, grupos de riesgo y su valor para la toma de decisiones clínicas en el sobreviviente a un primer ictus

Se conoce que el paciente superviviente a ictus tiene un elevado riesgo de sufrir un nuevo evento vascular cerebral respecto a sus congéneres. Sin embargo, el conocimiento de las variables que pueden determinar el desarrollo de un segundo ictus en nuestro medio es aún incompleto, o en el mejor de los casos, no uniforme.

Y aunque la heterogeneidad del fenómeno recurrente es un elemento previamente demostrado (35,45,51,76), la necesidad de identificar entre los pacientes supervivientes a primer ictus aquellos con mayor probabilidad de presentar un segundo evento vascular cerebral, es un elemento que reviste vital importancia pues a diferencia de lo que ocurre con el ictus incidente, cuyas tasas tienden a elevarse a medida que envejece la población, las tasas de ictus recurrente son más susceptibles de modificación tras la aplicación de regímenes terapéuticos específicos (132,185).

Del total de factores evaluados en este estudio, la cardiopatía isquémica, uno de los FRCV con mayores implicaciones para el pronóstico en el paciente superviviente a ictus pues es una de las principales causas de morbimortalidad (186), fue la que mayor valor de asociación alcanzo respecto al ictus recurrente.

La relación entre ictus y C. isq., es compleja y variable. El termino de compleja se ajusta al hecho de que aunque ambas comparten factores de riesgo y aspectos fisiopatológicos comunes, los mecanismos patogénicos implicados en el desarrollo de los diferentes subtipos de ictus son más heterogéneos comparados con los síndromes coronarios, donde más del 97% de los casos se asocia etiopatogénicamente con la enfermedad aterosclerótica y sus complicaciones.

Lo de variable descansa sobre el valor de riesgo independiente que adquiere cada FRCV para el desarrollo de cada tipo de enfermedad, sus complicaciones y el pronóstico.

Por ejemplo, el riesgo de cardiopatía aguda en el paciente afectado por ictus isquémico se estima cerca del 6 % durante el primer año de sobrevivida cifra que

desciende posteriormente hasta un 4,6 % anual (80). Así mismo, la cardiopatía isquémica asintomática, es más frecuente en pacientes afectados por ictus que en pacientes afectados por otras entidades neurológicas, lo cual es expresión del daño vascular extenso en este grupo de enfermos (89,166).

A su vez, el ictus es una de las primeras causas de mortalidad en pacientes con IMA aunque sus tasas varían de acuerdo con la topografía del infarto, extensión y tiempo de evaluación (80). Entre el 2% y el 4% de los pacientes con IMA sufren ictus durante la primera semana. Ya en las cuatro semanas subsiguientes al IMA el riesgo se mantiene entre el 1,5 y 3% siendo mayor en los infartos localizados en cara anterior. Una vez superada esta etapa, el riesgo anual se sitúa cerca del 12 % (80, 186-188).

En lo relativo a la recurrencia esta no solo es más frecuente que los eventos cardiovasculares durante la etapa aguda sino que es más letal (80, 187). Sin embargo, en periodos de seguimientos de hasta cinco años esta relación tiende a invertirse y la mortalidad por eventos cardiovasculares es casi el doble respecto al ictus recurrente (23,52, 187,188).

Aunque la c.isq., resultó ser el predictor más consistente para el ictus recurrente en esta investigación, lo cual es evidencia de un patrón de daño vascular severo en este grupo de pacientes y coincide con lo refrendado por otros autores (98,189-193), aunque contrasta con otros (81,143, 191).

Otros trastornos cardiovasculares clasificados como cardiopatías embolígenas, específicamente fibrilación auricular y valvulopatía no presentaron en este estudio asociación con el evento recurrente, sin embargo estos, al conformar parte de la comorbilidad pudieron haber contribuido a la aparición de un segundo evento vascular cerebral elementos pendientes de evaluación en investigaciones futuras.

Otro de los predictores de recurrencia en este estudio fue la hipercolesterolemia. Y aunque las cifras elevadas de colesterol se asocian de manera incontrovertible al desarrollo y progresión de la enfermedad aterosclerótica, enfermedad cardiovascular en general y con la incidencia el ictus isquémico en particular, su relación con la recurrencia cerebrovascular es menos clara (194-197).

Respecto a la incidencia del ictus, Zhang y cols encontraron que el incremento de 1mmol/l de las cifras de colesterol total por encima de los valores basales se asoció

con un riesgo del 25% para el desarrollo de ictus isquémico, tras haber sido ajustado para variables como la edad, la hipertensión arterial sistólica y el hábito de fumar (196).

Engström y cols por su parte, evidenciaron además una asociación positiva entre cifras elevadas de colesterol total, ictus isquémico y altos niveles séricos de proteínas pro inflamatorias como el fibrinógeno que asociados a otros factores de riesgo aterogénicos y el sistema de respuesta inflamatoria crónica se relacionan con mayor riesgo vascular (197).

La evidencia de la disminución del riesgo de eventos recurrentes vasculares tras tratamiento con estatinas evidencia el papel fisiopatológico del colesterol y los mecanismos inflamatorios asociados a las altas concentraciones del mismo en plasma en la aparición de eventos vasculares recurrentes en pacientes con ATI o ictus menor, donde confluyen otros FRCV (197-200).

Los resultados alcanzados sugieren que los supervivientes a primer ictus de etiología isquémica con hipercolesterolemia, tienen casi dos veces más riesgo de desarrollar otro ictus que aquellos pacientes cuyas cifras de colesterol total se encuentren dentro de límites normales resultado que muestra coincidencia parcial con algunos estudios previamente referenciados (195,196).

No obstante estos resultados, opino que la evaluación del riesgo de dicho factor y el valor del control de sus cifras en la recurrencia del ictus isquémico requiere futuras investigaciones en nuestro medio que permitan arribar a conclusiones más definitivas.

Entre los efectos negativos relacionados con la transición epidemiológica, los cambios socioeconómicos y políticos a nivel global se encuentra la adquisición de estilos de vida poco saludables los cuales aunados a factores socio ambientales y genéticos han favorecido el incremento de las tasas de enfermedades como la obesidad y diabetes mellitus, especialmente en pacientes cada vez más jóvenes (167).

A nivel mundial, las dos últimas décadas se han caracterizado por un incremento progresivo de las tasas de la diabetes mellitus, lo que ha permitido considerarla como

una epidemia en progresión que afecta a más del diez por ciento de la población mundial adulta, con costos que superan los 174 billones de dólares por año (167).

El paciente diabético que sufre ictus tiene peor pronóstico que sus coetáneos no diabéticos que sufren ECV, pues como ya expusimos, el ictus en el diabético se asocia a formas más graves, mayor severidad del déficit neurológico y mayor número de complicaciones aspectos que le confieren valor predictor positivo para la mortalidad intrahospitalaria temprana (180, 184).

Al igual que en otras investigaciones, la forma etiopatogénica tipo II fue la más prevalente entre los pacientes con recurrencia (32, 96, 178-179). La mayor incidencia de recurrencia en esta forma clínica de la DM puede estar asociado al hecho de que a la misma se asocian con mayor frecuencia entidades como la obesidad, la hiperlipemia y la HTA las cuales incrementan por varios mecanismos la progresión de enfermedad aterosclerótica y sus complicaciones aterotrombóticas.

La alta incidencia de recurrencia en este grupo de pacientes puede relacionarse además con los cambios fisiopatológicos que caracterizan el medio interno del diabético y que se enmarcan básicamente en cuatro mecanismos bioquímicos los cuales tienden a perpetuar el daño e incrementan el riesgo de complicaciones micro y macrovasculares estos son: a) Incremento del estrés oxidativo y del número de radicales libres, b) Formación de productos avanzados de la glicosilación, c) aumento del metabolismo de la aldolasa reductasa, d) activación de una o más isoenzimas de la protein kinasa C y reducción secundaria del flujo sanguíneo (201).

Otros mecanismos invocados en las complicaciones vasculares, entre las cuales, la recurrencia tiene primacía, son la glicosilación de proteínas tisulares, la resistencia insulínica, la trombosis por descenso de la actividad fibrinolítica plasmática, el aumento de la adhesividad plaquetaria, así como incremento del fibrinógeno y otros factores de la coagulación tales como el factor VII y VIII, entre otros aspectos (183, 201, 202).

Como avalan los resultados de este estudio en el paciente diabético sobreviviente a un primer ictus el riesgo de recurrir con otro evento vascular se incrementa casi al doble que en sus congéneres no diabéticos. Sin embargo, como se evidencia en el estudio de Giorda y cols (202), y que coincide con nuestros hallazgos, si en el

paciente confluyen otros factores de riesgo aterogénicos, tratados o no, controlados o no, el riesgo de recurrencia, es proporcionalmente mayor.

El ATI, otra de las variables clínicas que alcanza carácter predictor, constituye con frecuencia la primera manifestación clínica de enfermedad cerebro vascular y un síntoma premonitorio de infarto cerebral establecido. El paciente que sufre ATI tiene un elevado riesgo de sufrir ictus isquémico, aproximadamente 5% a los siete días, 15% a los noventa días y entre un 12 y 13% durante el primer año (109,112) elementos que justifican, la implementación de terapias preventivas que han demostrado reducción significativa del riesgo (109,112, 113,202).

Sin embargo, algunas características de estos pacientes como la elevación en sangre de LDL-C, HDL-C, apolipoproteína B, hipertrigliceridemia y estenosis arterial intracraneal se relaciona con un elevado riesgo de recurrencia aun cuando sean sometidos a esquemas terapéuticos de probada eficacia (203,204).

A pesar de lo anterior y de ser considerado el ATI como una verdadera urgencia médica, similar en riesgo a los síndromes coronarios agudos, las tasas de diagnóstico positivo y el número de casos ingresados con sospecha de ATI para estudio continúan siendo muy bajos lo cual está en relación, con el hecho de que el diagnóstico presuntivo se realiza la mayoría de las veces por anamnesis remota, por especialistas no neurólogos y generalmente en un periodo en el cual el paciente se encuentra clínicamente asintomático (109, 125, 206).

Los resultados alcanzados en este estudio propugnan al ATI no solo como predictor de ictus incidente sino además como predictor de recurrencia, pues del total de pacientes con ictus recurrentes en el 50% se evidenció el antecedente de ATI previo al ictus inicial.

Igualmente, en este grupo de pacientes se pudo corroborar una asociación entre el antecedente de ATI previo y otros factores de riesgo que evidencian daño arterial a varios niveles del árbol arterial como HTA, c isq., fibrilación auricular, soplo carotideo, hipercolesterolemia y diabetes mellitus lo cual coincide con los reportes foráneos previamente referenciados (203, 204) y podrían explicar el incremento del riesgo de ictus recurrentes en los mismos.

En relación con el déficit neurológico residual en pacientes con ATI previo al ictus, nuestros hallazgos no permiten plantear la hipótesis de la tolerancia isquémica, la cual sustenta que en los pacientes con dicho antecedente cuando sufren ictus en el mismo territorio vascular del ATI, el déficit neurológico focal es menos severo. En este sentido, en siete de los pacientes con este APP, se registraron dos episodios recurrentes y en dos, tres episodios tras los cuales aumentó la discapacidad residual en comparación con aquellos que no contaban con este antecedente.

Igualmente, se evidenció una asociación positiva aunque no significativa entre los intervalos de recurrencia y el antecedente de ATI. De nueve casos que recurrieron en el segundo trimestre, seis tenían entre sus APP el de ATI previo, de los once casos que recurrieron en el año y medio de seguimiento ocho tenían antecedentes de ATI.

Estos resultados demuestran no solo el valor de riesgo del ATI como predictor de ictus incidente sino además como factor predictor de recurrencia cerebral y justifica, la necesidad de un enfoque terapéutico más individualizado y agresivo encaminado a conseguir la disminución del riesgo.

La enfermedad arterial periférica (EAP), otro de los factores que alcanzó valor como predictor del ictus recurrente, es una entidad de alta incidencia ocasionada por una obstrucción del árbol arterial de los miembros inferiores. Es de curso clínico lento y progresivo con un amplio espectro de presentaciones que va desde las formas asintomáticas hasta cuadros de dolor en miembros inferiores, más evidente durante la realización de ejercicios o la bipedestación prolongada hasta episodios de claudicación intermitente, dependientes fisiopatológicamente con la disminución del flujo arterial y trastornos secundarios del metabolismo de los músculos esqueléticos (207).

La EAP, es una patología de alta incidencia y considerada por su valor de riesgo para los fenómenos trombóticos, como un equivalente a la cardiopatía isquémica. Y aunque su incidencia es más elevada en adultos mayores de 55 años, de los cuales afecta a cerca del 20 % no es infrecuente su diagnóstico en personas más jóvenes (207, 208).

De lo anterior se desprende que los pacientes con EAP presentan un perfil de riesgo muy elevado, pues incluso en aquellos sin antecedentes de enfermedad coronaria asintomática, IMA o ictus, la probabilidad de fallecer por causas vasculares es casi seis veces mayor en comparación con sus coetáneos sin dichos precedentes (208).

Los resultados de este estudio son congruentes con el planteamiento de que en los pacientes con diagnóstico de EAP e ictus isquémico el perfil de riesgo se incrementa exponencialmente y el pronóstico empeora a medida que confluyen en el mismo otros factores de riesgo vascular con reconocido valor predictor para la aparición de eventos vasculares recurrentes (208-209).

En esta investigación se logró establecer el diagnóstico de EAP en treinta y seis casos, de los cuales, veintiún pacientes presentaron recurrencia. En estos pacientes se evidenciaron características clínicas que favorecen la aparición de formas clínicas más severas como una mayor distribución particular de algunos FRCV. También se evidenciaron mayores índices de discapacidad post recurrencia resultados que muestran coincidencia con lo reportado en otros estudios (102,104, 208).

Los elementos hasta aquí expuestos evidencian tres aspectos de la recurrencia del ictus, el primero, que es un hecho frecuente y de amplias repercusiones. Segundo, que es un fenómeno complejo y multifactorial que depende de la confluencia de factores causales (etiopatogenia de la enfermedad, tipo y severidad de FRCV) y de factores contingentes (variabilidad clínica, severidad de la enfermedad y comorbilidades asociadas) no siempre factibles de cuantificar y tercero, que se hace imprescindible, por su impacto, identificar a pacientes de riesgo los cuales se beneficiarían con medidas de probada eficacia.

La piedra angular de las estrategias preventivas en los pacientes con enfermedades cardiovasculares ha sido la identificación de pacientes de riesgo intermedio a través del uso de escalas de riesgo y el manejo adecuado de FRCV. Los de bajo riesgo generalmente no necesitan tratamiento y en los de alto riesgo usualmente se imponen los tratamientos acordes a las guías de práctica clínica.

Sin embargo, la recurrencia del ictus isquémico desde su complejidad, incrementa la incertidumbre asociada a la práctica médica dificultando dos procesos inherentes al quehacer médico diario: el establecimiento del pronóstico y la toma de decisiones.

En nuestro medio la identificación de pacientes de riesgo intermedio y la implementación de medidas acordes a ese perfil se ve limitada entre otras causas por la inexistencia de escalas que faciliten la tarea del evaluador. También porque los scores o escalas foráneas creadas con tal finalidad son inexactas (incluso en las condiciones y en los pacientes donde fueron validadas) y por qué no todas han sido validadas en cohortes independientes, lo cual no permite un uso universal de las mismas.

La inexactitud de las escalas tiene su base fundamental en una selección de variables casi exclusiva en la significación estadística (SE), sin embargo, como quedó demostrado en esta investigación, en procesos tan complejos este método suele ser insuficiente, básicamente porque la asociación puede ser estadísticamente significativa y clínicamente irrelevante y viceversa, sin mencionar que la relación entre las diferentes variables puede no ser causal y depender en última instancia del tamaño de la muestra (210, 211).

A tenor de lo anterior, nuestros resultados evidencian que solo cerca del 10% de los casos con recurrencia eran explicables por los factores predictores seleccionados en el primer paso. A partir de esta realidad y con el objetivo de disminuir el nivel de incertidumbre que podía aportar el uso exclusivo de la significación estadística (SE) y cuidando además, de no excluir variables que el razonamiento clínico avala como esenciales en el proceso estudiado, se decidió combinar la misma con información objetiva obtenida a partir de otros dos criterios:

- a) Variables con valor fisiopatológico reconocido para la recurrencia del ictus.
- b) Variables con respaldo en la literatura especializada en el tema de la recurrencia del ictus.

La labor de clasificar a los pacientes por grupos de riesgo adquiere mayor relevancia si es la base de la actuación médica. Para este propósito son varios los procesos que se pueden utilizar, sin embargo, cualquiera de los métodos utilizados con este fin en la investigación médica debe "superar" cuatro barreras sucesivas. 1) La selección de las variables que se utilizarán como predictoras, 2) analizar el tipo de variables y su naturaleza (ej. si siguen patrones de normalidad), 3) valorar la posibilidad de interacciones entre variables y 4) plantearse si el modelo resultante será de utilidad en la práctica asistencial (212).

Dado el manifiesto margen de mejora de los modelos predictivos actuales para la recurrencia, nos postulamos complementar la estratificación de los pacientes mediante técnicas adicionales.

La utilización de metodologías precisas que ayudan a resolver los problemas que surgen a la hora de clasificar, estratificar o pronosticar a nuestros pacientes es cada vez más frecuente (210,212). Algunos de estos enfoques combinan elementos nuevos no contemplados en el modelo tradicional de práctica profesional con las habilidades clínicas clásicas con el objetivo de apoyar el pensamiento clínico mediante la utilización de reglas, funciones o algoritmos, entre los que se destacan los arboles de decisiones (212, 213).

Esta metodología no solo permite alcanzar una decisión óptima ante un problema determinado, sino también establecer un acercamiento legítimo en situaciones clínicas (en este caso terapéutica) donde existe incertidumbre por la falta de evidencia científica.

La agrupación de los pacientes por grupos de riesgo obtenida a partir de dicha metodología, está encaminada a facilitar el proceso de toma de decisiones en un grupo de pacientes de reconocido riesgo vascular. El médico que evalúa a un paciente sobreviviente a un ictus ya sea al momento del egreso hospitalario o a su arribo al área de salud puede ubicar al paciente en un grupo de riesgo determinado y establecer las estrategias de prevención individualizadas en función de dicho perfil.

La agrupación de los pacientes por grupos de riesgo con la finalidad de establecer el tratamiento y seguimiento individualizado, podría favorecer además la disminución del riesgo de recurrencia y las tasas de mortalidad tardía asociadas a la misma.

Su aplicación en investigaciones poblacionales posteriores, que como parte de las recomendaciones de este estudio se hace, definirá la utilidad del mismo en el proceso de toma de decisiones

LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

Entre los elementos que metodológicamente pudiesen ser una limitación al momento de generalizar los resultados de este estudio se encuentran:

1. Al ajustarnos a lo que de manera regular puede indicar el médico general y el especialista en MGI en un área de salud, a los individuos incluidos en el estudio sólo se les cuantificaron las cifras totales de colesterol asumiéndose como positivo sólo cuando presentara cifras totales superiores a las normales (3.6-6.5 mmol/l).
2. La operacionalización de algunas variables como dependientes nominales, no permitió evaluar el valor de riesgo de elementos clínicos específicos (ej. concentración de colesterol por subfracciones y cifras de tensión arterial, entre otras) para el ictus recurrente
3. La inclusión de ictus isquémico, criterio que descansa en una proporción mayor de las tasas de incidencia, no permitió realizar comparaciones entre ambos subtipos clínicos en lo relativo al comportamiento de la recurrencia, predictores y otras variables aquí evaluadas.
4. La dificultad para la realización de estudios encaminados a definir la etiología supone un sesgo en una patología donde se conoce que este aspecto tiene relevancia predictora.
5. La capacidad predictiva del modelo utilizado podría mejorarse agregando otras variables de laboratorio o de neuroimagen pero solo a expensas de complicar la comprensión y aplicabilidad del modelo.

CONCLUSIONES

1. En este estudio las mujeres respecto a los hombres, eran mayores, presentaban mayor proporción de factores de riesgo, formas clínicas más severas y mayor discapacidad residual tras un primer ictus.
2. En los ictus incidentes prevalecieron las formas clínico-topográficas que más se relacionan con daño vascular severo de medianos y grandes vasos.
3. Las tasas de recurrencia son coincidentes con las reportadas en algunos estudios internacionales, pese a las diferencias metodológicas.
4. Aunque se encontró que la recurrencia y discapacidad residual en las mujeres era mayor, no se pudo establecer el sexo femenino como factor predictor.
5. La recurrencia del ictus se asoció más a las formas clínicas asociadas a compromiso de grandes y medianos vasos de territorio anterior y fue más frecuente en la localización ipsilateral respecto al evento inicial.
6. Es muy importante establecer un buen control metabólico de la diabetes y cifras de HTA en pacientes tras un primer ictus con vistas a disminuir el riesgo de recurrencia, independientemente del tipo clínico topográfico de ictus.
7. Los factores de riesgo predictivos de recurrencia del ictus fueron en orden descendente de valor, cardiopatía isquémica, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, ATI previo y enfermedad arterial periférica.
8. Aunque la recurrencia es un evento complejo y multifactorial la integración de conjunta de variables predictoras sustentadas estadísticamente con las de reconocido valor fisiopatológico para la clasificación por grupos de riesgo propuesta, favorece una mayor identificación de pacientes con riesgo de recurrencia.
9. Aunque pendiente de evaluar su utilidad en estudios posteriores, la identificación de grupos de riesgo para la aparición de recurrencia podría ser útil en la implementación individualizada de medidas preventivas secundarias.

RECOMENDACIONES

Dada la dinámica del trabajo en el Sistema Nacional de Salud, en particular por la disponibilidad cambiante de recursos para el diagnóstico, se requerirán de análisis periódicos con vistas a la caracterización de algunas de las variables que aquí han sido medidas y otras pendientes de análisis y de las cuales, se desconoce su impacto para el ictus recurrente.

Se evidencia la necesidad de recursos sanitarios que mejoren la confiabilidad de los datos sobre el control de los factores de riesgo en APS.

Con el fin de continuar la validación de la clasificación de grupos de riesgo propuesta, cabe recomendar un estudio más amplio en cuanto a número de casos (extenderse al resto del municipio).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Antony KS, Clairborne JS. Global Variation in the Relative Burden of Stroke and Ischemic Heart Disease. *Circulation* 2011; 124(3):314-23.
2. Mathers CD, Boerma T, Ma Fat D. Global and regional causes of death. *British Medical Bulletin* 2009; 92: 7-32.
3. Roger LV, Go SA, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. On behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. AHA Statistical Update. Heart Disease and Stroke Statistics—2012 Update. A Report from the American Heart Association. *Circulation* 2012; 125: 2-220.
4. Sridharan SE, Unnikrishnan JP, Sukumaran S et al. Incidence, types, risk factors, and outcome of stroke in a developing country: the Trivandrum Stroke Registry. *Stroke* 2009; 40(4): 1212–1218.
5. Lavados PM, Hennis. AM, Fernández JG, T Medina M, Legetic B, Hoppe A, et al. Stroke epidemiology, prevention and management strategies at a regional level: the case of Latin America and the Caribbean. *Lancet Neurology* 2007. [Published online February 7, 2007 DOI: 10.1016/S1474-4422\(07\)70003-0.](#)
6. Feigin LV, Lawes CM, Bennet DA, Barker LS, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol* 2009; 8:355-369.
7. Donnan AG, Fischer M, Macleod M, David SM. Stroke. *Lancet* 2008; 371:162-23.
8. Dhamoon SM, Moon YP, Paik MC, Boden-Albala B, Rundek T, Sacco RL, et al. Long-term functional recovery after first ischemic stroke: The Northern Manhattan Study. *Stroke* 2009; 40 (8): 2805-2811.
9. Artal Carot FJ. Depresión postictus (I).Epidemiología, criterios diagnósticos y factores de riesgo. *Rev Neurol* 2006; 42: 169-75.
10. Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2009; 8: 1006–18.

11. Moorhouse P, Rockwood K. Vascular cognitive impairment: current concepts and clinical developments. *Lancet Neurol*. 2008; 7: 246-55.
12. Mar J, Arrospe A, Begiristain JM, Larrañaga I, Elosegui E and Moreno JO. The impact of acquired brain damage in terms of epidemiology, economics and loss in quality of life. *BMC Neurology* 2011, 11:46-57.
13. Braining M, Teuschl Y, Kalra L. Acute treatment and long-term management of stroke in developing countries. *Lancet Neurol* 2007; 6: 553-61.
14. Bogousslavsky J, Paciaroni M. The economics of treating stroke as an acute brain attack. *BMC Medicine* 2009, 7:51-54.
15. Mar J, Arrospe A, Begiristain JM, Larrañaga I, Elosegui E, Oliva-Moreno J. The impact of acquired damage in terms of epidemiology, economics and loss in quality of life. *BMC Neurology* 2011; 11: 46-51.
16. Buergo Zuaznábar MA, Fernández Concepción O, Coutín Marre G, Torres Vidal RM. Epidemiology of cerebrovascular disease in Cuba, 1970-2006. *MEDICC Review* 2008; 10: 33-38.
17. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud. Principales causas de muerte de todas las edades. 1970, 1981, 1983, 2006, 2007. Disponible en: URL: http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/dne/anuario_estadistico_de_salud_2007_e.pdf. Fecha de última revisión: diciembre 2008.
18. Ministerio de Salud Pública. Mortalidad por enfermedad cerebrovasculares. (1970-2005). Disponible en: <http://www.sld.cu/sitios/dne>. Fecha de última revisión: diciembre 2008.
19. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de salud 2010. Disponible en: <http://www.sld.cu/sitios/dne>. Fecha de última revisión mayo del 2011.
20. Fuentes B, Diez-Tejedor E. Stroke units: many questions, some answers. *Int J Stroke*. 2009; 4:28—37.
21. Lewsey J, Jhund, SP, Guillies M, Chalmers JWT, Redpath A, Briggs A, et al. Temporal trends in hospitalization for stroke recurrence following incident hospitalization for stroke in Scotland. *BMC Medicine* 2010; 8:23.
22. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324:71–86.

23. Soler EP, Ruiz VC. Epidemiology and Risk Factors of Cerebral Ischemia and Ischemic Heart Diseases: Similarities and Differences. *Current Cardiology Reviews* 2010; 6: 138-149.
24. Ministerio de Salud Pública. Proyecciones de la Salud pública en Cuba para el 2015. Disponible en: <http://salud2015.sld.cu/proyecciones-para-el-2015-1.pdf/view>. Fecha de última revisión. Marzo 2011.
25. Lip G YH, Kalra L. Stroke: secondary prevention. *Clinical Evidence* 2010; 03:207-52.
26. Fintel DJ. Oral antiplatelet therapy for atherothrombotic disease: overview of current and emerging treatment options. *Vascular Health and Risk Management* 2012; 8 77–89.
27. Ministerio de Salud Pública. Colectivo de autores. Programa Nacional de Prevención y Control de las Enfermedades Cerebro vasculares. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2000.
28. Davis MS, Donnan GA. Secondary Prevention after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2012; 366: 1914-22.
29. Diedler J, Ahmed N, Sykora M, Uyttenboogaart M, Overgaard K, Luijckx GJ, et al. Safety of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in patients receiving antiplatelet therapy at stroke onset. *Stroke*. 2010; 41:288 –294.
30. Pérez Nellar J, Beguería Santos R. Recurrencias del infarto cerebral. *Rev Cubana Med* 1996; 35(1): Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/med/vol35_1_96/med02196.htm.
31. Mesa Cabrera M, Fábrega Valdés, Blanco Aspiazu MA y Cols. Recurrencia del ictus y su relación con algunos factores de riesgo. *Rev Cubana Med milit* 2006; 35(1): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S013865572006000100006&lng=es.
32. Sacco RL, Shi T, Zamanillo MC, Kargman DE. Predictors of mortality and recurrence after hospitalized cerebral infarction in an urban community. The Northern Manhattan Stroke Study. *Neurology* 1994; 44:626–34.

33. Coutts SB, Hill MD, Eliasziw M, Fischer K and M Demchuk MA, for the VISION study group. Final 2 year results of the vascular imaging of acute stroke for identifying predictors of clinical outcome and recurrent ischemic events (VISION) study. *BMC Cardiovascular Disorders* 2011, 11:18-26.
34. Sheinart KF, Tuhim S, Horowitz DR, Weinberger J, Goldman M, Godbold JH. Stroke recurrence is more frequent in blacks and hispanics. *Neuroepidemiology*. 1998; 17: 188–198.
35. Egido JA. Benefits of modifying the predictive factors of stroke recurrence. *Cerebrovasc Dis* 2005; 20 (Suppl 2) 84-90.
36. Mohan MK, Wolfe Ch. DA, Rudd AG, Heuschmann PU, et al. Risk and cumulative risk of stroke recurrence. A systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2011; 42:1489-1494.
37. Coull JA, Rothwell PM. Underestimation of the early risk of recurrent stroke. Evidence of the need for a standard definition. *Stroke*. 2004; 35:1925-1929.
38. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Warlow C, Jones L, McPherson K, Vessey M, Fowler G, Molyneux A, Hughes T, et al. A prospective study of acute cerebrovascular disease in the community: the Oxfordshire Community Stroke Project 1981–86. 1. Methodology, demography and incident cases of first-ever stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988; 51: 1373–1380.
39. Coull AJ, Silver LE, Rothwell PM. Implications of rates of non-fatal acute cerebrovascular events versus acute coronary events for provision of acute clinical services: Oxford Vascular Study. *Cerebrovasc Dis*. 2003; 16 (suppl 4): 1–125.
40. Lovett JK, Coull A, Rothwell PM: on behalf of the Oxford Vascular Study. Early risk of recurrent stroke by aetiological subtype: implications for stroke prevention. *Neurology*. 2004; 62: 569–574.
41. Petty GW, Brown RD, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Ischemic stroke subtypes: a population-based study of functional outcome, survival and recurrence. *Stroke*. 2000; 31: 1062.
42. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence,

- recurrence and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke*. 2001; 32: 2735–2740.
43. Burn J, Dennis M, Bamford J, Sandercock P, Wade D, Warlow C. Long term risk of recurrent stroke after a first-ever stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke*. 1994; 25: 333–337.
 44. Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, Forbes S, Burvill PW, Anderson CS, Stewart-Wynne EG. Long-term risk of first recurrent stroke in the Perth Community Stroke Study. *Stroke*. 1998; 29: 2491–2500.
 45. McGovern R, Hajat C, Rudd A, Wolfe C. Aetiological subtypes of strokes: the relationship between the index stroke subtype and recurrence stroke subtype. *Cerebrovasc Dis*. 2003; 16 (suppl 4): 14.
 46. Cervera A, Chamorro A. Antithrombotic therapy in cardiac embolism. *Current Cardiology Reviews*. 2010; 6: 227–237.
 47. Sarti C, Stegmayr B, Tolonen H, Mahonen M, Tuomulehto J, Asplund K; for the WHO MONICA Project. Are changes in mortality from stroke caused by changes in stroke event rates or case fatality? Results from the WHO MONICA Project. *Stroke*. 2003; 34: 1833–1841.
 48. Bonita R, Anderson CS, Broad JB, Jamrozik KD, Stewart-Wynne EG, Anderson NE. Stroke incidence and case fatality in Australia. A comparison of the Auckland and Perth population-based stroke registers. *Stroke*. 1994; 25: 552–557.
 49. Elneihoum AM, Goransson M, Falke P, Janzon L. Three-year survival and recurrence after stroke in Malmö, Sweden: an analysis of Stroke registry data. *Stroke* 1998; 29: 2114–2117.
 50. Hardie K, Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, Anderson C: Ten-year risk of first recurrent stroke after a first-ever stroke in the Perth Community Stroke Study. *Stroke* 2004; 35: 731–735.
 51. Hillen Th, Coshall C, Tilling K, Rudd AG, Mc Govern R, Wolfe CDA. Cause of stroke recurrence is multifactorial. Patterns, risk factors and outcomes of stroke recurrence in the South London Stroke Register. *Stroke* 2003; 34: 1457–1463.

52. Petty GW, Brown RD Jr, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Survival and recurrence after first cerebral infarction: a population- based study in Rochester, Minnesota 1975 through 1989. *Neurology* 1998; 50: 208–216.
53. Whisnant JP, Basford JR, Bernstein EF, Cooper SE, Dyken ML, Easton DJ et al. Special Report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases III. *Stroke*. 1990; 21: 637–676.
54. Millikan CH, Bauer R, Goldschmidt J, Goldstein M et al. A classification and outline of cerebrovascular diseases, II. *Stroke*. 1975; 6: 564–616.
55. Kidwell. SC, Warach. S. Acute Ischemic cerebrovascular syndrome. Diagnostic Criteria. *Stroke*. 2003; 34:2995-2998.
56. Jeffrey L.S. Proposal for a universal definition of cerebral infarction. *Stroke* 2008; 39 (11): 3110-3115.
57. Díez Tejedor E, Del Bruto O, Álvarez Sabin J, Muñoz M, Abiusí G. Clasificación de las enfermedades cerebro vasculares. *Acta Neurol Coloma* 2001; 17 (4):334-346.
58. Adams PH, Bendixen B. Kappelle J, Biller J. Lovess, Gordon D, Marsh R. TOAST Investigator. Classification of subtypes of acute ischemic stroke. *Stroke* 1993; 24: 35-41.
59. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. The Lausanne Stroke Register: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. *Stroke* 1988; 19: 1083-1092.
60. Castillo V, Bogousslavsky J. Today classification of stroke. *Cerebrovascular disease* 1997; 7: 5-11.
61. Díez-Tejedor E, Del Brutto O, Álvarez-Sabín J, Muñoz M, Abiusi G. Clasificación de las enfermedades cerebrovasculares. Sociedad Iberoamericana de Enfermedades Cerebrovasculares. *Rev Neurol* 2001; 33 (5): 455-464.
62. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, et al. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991; 337: 1521-1526.
63. Anderson CS, Taylor, BV, Hankey, GJ, Stewart-Wynne, EG, Jamrozik KD. Validation of a clinical classification for subtypes of acute cerebral infarction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 1173-79.

64. Islam MS, Anderson CS, Hankey GJ, Hardie K, Carter K, Broadhurst R, Jamrozik K. Trends in incidence and outcome of stroke in Perth, Western Australia during 1989 to 2001: the Perth Community Stroke Study. *Stroke*. 2008; (3):776-82.
65. Aerden L, Luijckx GJ, Ricci S, Hilton A, Kessels F, Lodder J. Validation of the Oxfordshire Community Stroke Project syndrome diagnosis derived from a standard symptom list in acute stroke. *J Neurol. Sci* 2004; 220 (1-2):55-58.
66. Mead G E, O'Neill PA, Murray II, Farrell A, Mc Collum CN. Does the Oxfordshire community Stroke Project classification predict the site of cerebral infarction? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 6:155-160.
67. Lindley RL, Warlow CP, Wardlaw JM, Dennis MS, Slatetery J, Sandercock PA. Interobserver reliability of a clinical classification of acute cerebral infarction. *Stroke* 1993, 24:1801-1804.
68. Mead GE, Lewis SC, Warlow JM, Dennis MMS, Warlow CP. How well does the Oxfordshire Community Stroke Project classification predict the site and size of the infarct on brain imaging? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 558-562.
69. Wlodek A , Dlugosz- Sarzynska I, Sandercock PA, Czlonkowska A. Agreement between the clinical Oxfordshire Community Stroke Project classification and CT findings in Poland. *European Journal of Neurology* 2004; 11:91-96.
70. Kobayashi A, Wardlaw J, Lindley R I. Oxfordshire Community Stroke Project Clinical Stroke Syndrome and Appearances of Tissue and Vascular Lesions on Pretreatment CT in Hyperacute Ischemic Stroke Among the First 510 Patients in the Third International Stroke Trial (IST-3) *Stroke* 2009;40(3):743-748.
71. Hand PJ, Kwan J, Lindley RI, Dennis MS, Wardlaw JM. Distinguishing between stroke and mimic at the bedside: The brain attack study. *Stroke* 2002; 37: 769-775.
72. Bamford JM. The role of the clinical examination in the subclassification of stroke. *Cerebrovasc Dis* 2000; (10):2-4.
73. Coull AJ, Lovett JK, Rothwell PM: Oxford Vascular Study. Population based study of early risk of stroke after transient ischaemic attack or minor stroke: implications for public education and organization of services. *BMJ*. 2004; 328: 326–328.
74. Goldstein LB. Improving the clinical diagnosis of stroke. *Stroke* 2006; 37:754-755.
75. Yew SK, Cheng E. Acute stroke Diagnosis. *Am Physician*. 2009; 80 (1): 33-40.

76. Mohan KM, Crichton SL, Grieve AP, Rudd AG, Wolfe CD, Heuchmann PU. Frequency and predictors for the risk for the risk of stroke recurrence up to 10 years after stroke: The South London Stroke Register. *J Neurol Neurosurg Psych.* 2009;80:1012-1018.
77. Salgado AV, Ferro JM, Gouveia-Oliveira A. Long-term prognosis of first-ever lacunar strokes. A hospital-based study. *Stroke.* 1996; 27: 661–666.
78. Hardie K, Jamrozik K, Hankey GJ, Broadhurst RJ, Anderson C. Trends in five-year survival and risk of recurrent stroke after first – ever stroke in the Perth Community Stroke Study. *Cerebrovasc dis.* 2005; 19:179-185.
79. Xu G, Liu X, Wu W, Zhang R, Yin Q. Recurrence after ischemic stroke in chinese patients: impact of uncontrolled modifiable risk factors. *Cerebrovasc Dis.* 2007; 23: 117–120.
80. Dhamoon MS, Sciacca RR, Rundek T, Sacco RL, Elkind MS. Recurrent stroke and cardiac risks after first ischemic stroke: the Northern Manhattan Study. *Neurology.* 2006; 66: 641–646.
81. Modrego PJ, Mainar R, Turull L. Recurrence and survival after first-ever stroke in the area of Bajo Aragon, Spain A prospective cohort study *J Neurol Sci.* 2004; 224:49–55.
82. Hata J, Tanizaki Y, Kiyohara Y, Kato I, Kubo M, Tanaka K, Okubo K, Nakamura H, Oishi Y, Ibayashi S, Iida M. Ten year recurrence after first ever stroke in a Japanese community: The Hisayama study. *J Neurol Neurosurg Psych.* 2005; 76: 368 –337.
83. Purroy F, Montaner J, Molina CA, Delgado P, Ribo M, Álvarez-Sabín J. Patterns and predictors of early risk of recurrence following transient ischemic attack regarding etiological subtypes. *Stroke.* 2007; 38:3225-9.
84. Bailey RD, Hart RG, Benavente O, Pearce LA. Recurrent brain hemorrhage is more frequent than ischemic stroke after intracranial hemorrhage. *Neurology* 2001; 56:773-777.
85. Wang HC, Lin WC, YANG tm, Lin YJ, Chen WF, Tsai NW, et al. Risk factors for acute symptomatic cerebral infarctions after spontaneous supratentorial intra-cerebral hemorrhage. *J Neurol.* 2009; 256:1281-7.
86. Lovett JK, Coull AJ, Rotwell PM. Early risk of recurrence by subtype of ischemic Stroke in population based incidence studies. *Neurology* 2004;62; 569-573.

87. Arboix A, Massons J, García-Eroles L, Comes E, Balcells M, Oliveres M. Infartos cerebrales recurrentes: estudio de 605 pacientes. *Med Clin (Barc)*. 2011; 137 (12):541-45.
88. Arboix A, García-Eroles L, Oliveres M, Targa C, Comes E, Balcells M. Mortalidad hospitalaria en los infartos de la arteria cerebral media: estudio de 1,355 pacientes. *Med Clin (Barc)*. 2010; 135:109-14.
89. Feng W, Hendry RM, Adams RJ. Risk recurrent stroke, myocardial infarction, or death in hospital stroke patients. *Neurology*. 2010;74: 588-93.
90. Wang HC, Lin WC, YANG tm, Lin YJ, Chen WF, Tsai NW, et al. Risk factors for acute symptomatic cerebral infarctions after spontaneous supratentorial intra-cerebral hemorrhage. *J Neurol*. 2009; 256:1281-7.
91. Yamamoto H, Bogousslavsky J. Mechanisms of seconds and further strokes. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1998; 64; 771-776.
92. Espinosa ML, Yebra-Yebra M, Moreno FJ. Tratamiento integral individualizado de los factores de riesgo vascular. *Medicine* 2010; 10 (69):4700-7.
93. Weimar C, Roth MP, Zillessen G et al. Complications following acute ischemic stroke. *Eur Neurol* 2002; 48: 133-140.
94. Hankey GJ. Long term outcome after ischemic Stroke/transient ischemic attack. *Cerebrovasc. Dis.* 2003;16 (Suppl 1); 14-19.
95. Sacco RL, Foulkes MA, Mohr JP, Wolf PA, Hier DB, Price TR. Determinants of early recurrence of cerebral infarction. The stroke Data Bank. *Stroke* 1989; 20: 983-989.
96. Hier DB, Foulkes MA, Swiontoniowski M, et al. Stroke recurrence withing 2 years after ischemic infarction. *Stroke* 1991;22; 155-161.
97. Soda T, Nakayasu H, Maeda M, et al. Stroke recurrence within the first year following cerebral infarction –Tottori University Lacunar Infarction Prognosis Study (TUPLIS). *Acta Neurol. Scand.*2004; 110:343-349.
98. Appelros P, Nydevick I, Viittanen M. Poor outcome after first ever stroke: predictors for death, dependency, and recurrent stroke within first year. *Stroke* 2003; 34:122-126.
99. Weber R, Weimar C, Wanke I, Moller-Hartmann C et al. Risk of Recurrent Stroke in Patients With Silent Brain Infarction in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PRoFESS) Imaging Substudy. *Stroke*. 2012;43:350-355.

100. Diener HC, Weimar C, Katsarava Z. Patent foramen ovale: paradoxical connection to migraine and stroke. *Curr. Opin. Neurol.* 2005; 18:299-304.
101. Meier B, Frank B, Wahl A, Diener HC. Secondary stroke prevention: patent foramen ovale, aortic plaque, and carotid stenosis. *European Heart Journal.* 2012; 33: 705–713.
102. Dippel DW, Koudstaal PJ, and the Dutch TIA Trail Study Group. We need stronger predictors of major vascular events in patients with a recent ischemic attack or nondisabling stroke. *Stroke* 1997; 28:774-776.
103. Hill MD, Yiannakoulias N, Jeerakathil T, et al. The high risk of stroke immediately after transient ischemic attack: a population-based study. *Neurology.* 2004; 62:2015-2020.
104. Van Wijk I, Kappelle LJ, Van Gjin J et al. Long term survival and vascular event risk after transient ischemic attack or minor ischemic stroke: a cohort study. *Lancet* 2005; 365:2098-2104.
105. Adams PH. Secondary Prevention of Atherothrombotic Events After Ischemic Stroke. *Mayo Clin Proc.* 2009; 84(1):43-51.
106. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet.* 2000; 355: 865-72.
107. Brophy MT, Snyder KE, Gaehde S, Ives C, Gagnon D, Fiore LD. Anticoagulant use for atrial fibrillation in the elderly. *J Am Geriatr Soc.* 2004; 52:1151-6.
108. Jamieson DA. Secondary prevention of ischemic stroke: Evolution from a stepwise to a risk stratification approach to care. *Dis Manag.* 2007; 10: 273-284.
109. Johnston SC, Gress DR, Browner WS, Sidney S. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *JAMA.* 2000; 284(22):2901-6.
110. Rothwell PM, Giles MF, Flossmann E, Lovelock CE, Redgrave JN, Warlow CP, et al. A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischaemic attack. *Lancet.* 2005; 366:29-36.

111. Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, Giles MF, Elkins JS, Bernstein AL, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet*. 2007; 369:283-92.
112. Giles MF, Albers GW, Amarenco P, Arsava MM, Asimos A, et al. Additions of brain infarction to the ABCD2 score (ABCD2-1): A collaborative analysis unpublished data on 4,574 patients. *Stroke* 2010; 41: 1907-13.
113. Merwick A, Albers GW, Amarenco P, Arsava EM, Ay H, Calvet D, Coutts SB, Cuchiarara BL, et al. Addition of brain and carotid imaging to the ABCD2 score to identify patients at early risk of stroke to identify patients at early risk of stroke after transient ischemic attack: a multicenter observational study. *Lancet Neurol* 2010; 9: 1060-69.
114. Weimar C, Goertler M, Röther J, Ringelstein EB, Darius H, Nabavi DG, et al on behalf of the SCALA Study Group. Predictive value of the Essen Stroke Risk Score and Ankle Brachial index in acute ischaemic stroke patients from 85 German stroke units. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79:1339-1343.
115. Kernan WN, Horwitz RI, Brass LM, Viscoli CM, Taylor KJW. A prognostic system for transient ischemia or minor stroke. *Ann Internal Med*. 1991; 114:552-557.
116. Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM, Makuch RW, Sarrel PM, et al. The Stroke Prognosis Instrument II. A clinical prediction instrument for patients with transient ischemia and non-disabling ischemic stroke. *Stroke* 2000; 31:456-462.
117. Kernan WN, Horwitz RI, Brass LM, Viscoli CM, Taylor KJW. A prognostic system for transient ischemia or minor stroke. *Ann Internal Med*. 1991; 114:552-557
118. Hankey GJ, Slattery JM, Warlow CP. Transient ischaemic attacks: which patients are at high (and low) risk of serious vascular events? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992; 55: 640–652.
119. Justice AC, Covinsky KE, Berlin JA. Assessing the generalizability of prognostic information. *Ann Intern Med*. 1999;130:515–524

120. Kernan WN, Brass LM, Viscoli CM, Sarrel PM, Makuch R, Horwitz RI. Estrogen after ischemic stroke: clinical basis and design of the Women's Estrogen for Stroke Trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 1998;7: 85–95.
121. UK-TIA Study Group. The United Kingdom Transient Ischaemic Attack (UK-TIA) Aspirin Trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1991;54:1044–1054
122. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events (CAPRIE). *Lancet.* 1996; 348:1329–1339.
123. Diener HC, Cuhna L, Forbes C et al. European Stroke Prevention Study 2: Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of Stroke. *J. Neurol. Sci.* 1996; 143:1-13.
124. Weimar C, Goertler M, Röther J, Ringelstein EB, Darius H, Nabavi DG, et al on behalf of the SCALA Study Group. Predictive value of the Essen Stroke Risk Score and Ankle Brakial index in acute ischaemic stroke patients from 85 German stroke units. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79:1339-1343.
125. German Stroke Study Collaboration. Predicting outcome after acute ischemic stroke: an external validation of prognostic models. *Neurology* 2004; 62: 581–5.
126. Weimar C, Diener HC, Alberts MJ, Steg G, et al on behalf of the REACH Registry investigators. The Essen Stroke Risk Score Predicts Recurrent Cardiovascular Events. A Validation Within the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Stroke* 2009; 40:350-354.
127. Weimar C, Benemann J, Michalski D, Muller M, Luckner K, Katarava Z, et al. Prediction of recurrent stroke and vascular death in patients with transient ischemic attack or nondisabling stroke: a prospective comparison of validated prognosis scores. *Stroke.* 2010; 41:487-93.
128. Navi BB, Kamel H, Sidney S, Klingman JG, Nguyen Huyng MN, Johnston C. Validation of the stroke prognostic instrument –II in a large, modern, community-based cohort of ischemic stroke survivors. *Stroke.* 2011; 42: 3392-96.

129. Ay. H, Gungor L, Arsava E.M, Rosand M, Vangel M, Benner T, et al. A score to predict early risk of recurrence after ischemic stroke. *Neurology* 2010; 74:128–135.
130. Purroy F, Caballero Jiménez P.E, Gorospe A, Torres M.J, Álvarez Sabin J, Santamarina E, Martínez Sánchez P, Cánovas D, et al. Prediction of early Stroke recurrence in transient ischemic attack patients from PROMAPA Study: A comparison of prognostic Risk Scores. *Cerebrovasc Dis* 2012;33:182-189.
131. Chobaniam AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Roccella EJ, and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289:2560-2572.
132. Hong K-S, Yegiaian S, Lee M, Lee J, Saver J.L. Declining Stroke and Vascular Event Recurrence Rates in Secondary Prevention Trials over the Past 50 Years and Consequences for Current Trial Design. *Circulation*. 2011; 123(19): 2111–2119.
133. Morales González H.A, Blanco Aspiazu M.A, Morales Morales E.J. Factores predictores de recurrencia ictal. Estudio Comunitario. *Rev haban cienc méd* 2009; 8: 34-44.
134. Ovbiagele B, Nguyen-Huynh N.M. Stroke Epidemiology: Advancing Our Understanding of Disease Mechanism and Therapy. *Neurotherapeutics* 2011; 8:319–329.
135. Bushnell C.D, Lee J, Duncan P.W, Newby K, Goldstein L.B. Impact of Comorbidities on Ischemic Stroke Outcomes in Women. *Stroke* 2008; 39 (7): 2138–2145.
136. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (The Interstroke Study): a case-control study. *Lancet* 2010; 376:112–123.
137. Allen N.B, Holford R.T, Bracken MB, Goldstein LB, Howard G, Wang Y, Lichtman JH. Geographic Variation in One-Year Recurrent Ischemic Stroke Rates for Elderly Medicare Beneficiaries in the USA. *Neuroepidemiology*. 2010; 34:123–129.

138. Appelros P, Stegmayr B, Terén A. Sex differences in stroke epidemiology. A systematic review. *Stroke*. 2009; 40:1082-1090.
139. Egido JA, Alonso de Leciñana M. Peculiarities of strokes risk in women. *Cerebrovasc Dis*. 2007; 24:76:83.
140. Turtzo CL, McCullough LD. Sex differences in stroke. *Cerebrovasc Dis* 2008; 26:462-74.
141. Reeves JR, Bushnell CD, Howard G, Gargajo JW, et al. Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes. *Lancet Neurol* 2008; 7 (10):915-926.
142. Meyer DM, Eastwood JA, Compton MP, Gylys K, A Zivin JA, Ovbiagele B. Sex differences in antiplatelet response in ischemic stroke. *Womens Health*. 2011; 7(4): 465–474.
143. Jorgensen H.S, Nakayama S, Reith J, Raaschou H.O, Olsen T.S. Stroke recurrence: predictors, severity, and prognosis. The Copenhagen Stroke Study. *Neurology*. 1997; 48(4):891-5.
144. Eilertsen G, Kirkevold M, Bjørk TI. Recovering from a stroke: a longitudinal, qualitative study of older Norwegian women. *Journal of Clinic Nurs*. 2009; 19: 2004–13.
145. Sacco RL, Foulkes MA, Mohr JP, Wolf PA, Hier DB, Price TR. Determinants of early recurrence of cerebral infarction. The stroke Data Bank. *Stroke* 1989; 20: 983-989.
146. Sacco RL, Shi T, Zamanillo MC, Kargman DE. Predictors of mortality and recurrence after hospitalized cerebral infarction in an urban community. The Northern Manhattan Stroke Study. *Neurology* 1994; 44:626–34.
147. Moreno V.P, García – Raso A, García – Bueno M.J, Sánchez-Sánchez C, Meseguer E, Mata R, Llamas P. Factores de riesgo vascular en pacientes con ictus

- isquémico. Distribución según edad, sexo y subtipo de ictus. *Rev Neurol* 2008; 46: 593-8.
148. Baztán. J.J, Pérez- Martínez. D.A, Fernández-Alonso. M, Aguado-Ortego. R, Bellando-Álvarez. G, de la Fuente-González A.M. Factores pronósticos de recuperación funcional en pacientes muy ancianos con ictus. Estudio de seguimiento al año. *Rev Neurol* 2007; 44:577-83.
149. Bagg S, Pombo AP, Hopman W. Effect of age on functional outcomes after stroke rehabilitation. *Stroke* 2002; 33: 179-85.
150. Marini C, Baldassarre M, Russo T, DeSantis F, Saco S, Ciancarelli I, et al. Burden of first-ever ischemic stroke in the oldest old: evidence from a population-based study. *Neurology* 2004; 62: 77-81.
151. Patel MD, Tilling K, Lawrence E, Rudd AG, Wolfe CD, McKeivitt C. Relationships between long-term stroke disability, handicap and health-related quality of life. *Age Ageing*. 2006; 35(3):273-279.
152. Ones K, Yalc EY, Banu C I, Toklua E, aglarb NC. Effects of age, gender, and cognitive, functional and motor status on functional outcomes of stroke rehabilitation. *Neuro Rehabilitation* 2009; 25: 241–249.
153. Kaplan RC, Tirschwell DL, Longstreth WT, Manolio TA, Heckbert SR, Lefkowitz D, et al. Vascular events, mortality, and preventive therapy following ischemic stroke in the elderly. *Neurology* 2005; 65:835-842.
154. Morales González H.A, Blanco Aspiazu M.A, Morales Morales E. J. Caracterización de factores de riesgo en sobrevivientes a un primer ictus isquémico en un área de salud. *Rev haban cienc méd* 2009;8(5)34-44.
155. Schulz U.G.R, Rothwell P.M, Differences in vascular risk factors between aetiological subtypes of ischemic stroke: the importance of population-based studies. *Stroke*. 2003; 34:2050-59.

156. Hirayama T, Nakamura Y, Yoshii Y, Ikeda K. Clinicoradiological features of recurrent ischemic stroke: healthcare for poststroke patients. *J Multidiscip Healthc* 2010;3 97–101.
157. Mead GE, Lewis SC, Wardlaw JM, Dennis MS, Warlow CP. Should computed tomography appearance of lacunar stroke influence patient management? *J Neurosurg Physiatry*. 1999;76: 682-684.
158. Jackson C, Sudlow C. Comparing risk of death and recurrent vascular events between lacunar and non-lacunar infarction. *Brain* 2005; 128: 2507-17.
159. Arboix A, Martí-Vilalta JLL. Lacunar stroke. *Expert Rev. Neurothe*. 2009; 9 (2):179-196.
160. Murie-Fernández M, Ortega-Cubero. S, Carmona-Abellán M, Meyer M, Teasell R. «Tiempo es cerebro», ¿solo en la fase aguda del ictus? *Neurología*. 2012; 27(4):197—201.
161. Young JA, Tolentino M. Neuroplasticity and Its Applications for Rehabilitation. *Am J Ther*. 2010; 29:29-33.
162. Cramer S.C, Riley J.D. Neuroplasticity and brain repair after stroke. *Curr Opin Neurol* 2008; 21:76-82.
163. Kannel WB, Dawber TR, Cohen ME, McNamara PM: Vascular disease of the brain — epidemiologic aspects: The Framingham Study. *Am J Public Health* 1965; 55:1355-1366.
164. Ovbiagele B, Liebenskind D.S, Kim D, Ali L.K, Pineda S, Saver J.L. Prognostic Value of Framingham Cardiovascular Risk Score in Hospitalized Stroke Patients. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2011; 20 (3): 222-226.
165. Whiteley W, Chong WL, Sengupta A, Sandercock P. Blood markers for the prognosis of ischemic stroke: a systematic review. *Stroke* 2009; 40:380–89.

166. Aoki J, Uchino K. Treatment of Risk Factors to Prevent Stroke. *Neurotherapeutics*. 2011; 8:463–474.
167. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2011. *Diabetes Care*. 2011; 34 (suppl 1): 11- 61.
168. Vijan S. Diabetes: treating hypertension. *Clinical Evidence* 2009; 11:608-42.
169. Hu G, Sarti C, Jousilahti P, Peltonen M, Quiao Q, Antikainen R, Tuomilehto J. The Impact of History of Hypertension and Type 2 Diabetes at Baseline on the Incidence of Stroke and Stroke Mortality. *Stroke*. 2005; 36:2538-43.
170. Dorresteijn. J.A.N, Van der Graaf. Y, Spiering. W, Grobbee. D.E, Bots M.L, Visseren F.R.J. Relation Between Blood Pressure and Vascular Events and Mortality in Patients With Manifest Vascular Disease: J-Curve Revisited. *Hypertension*. 2012; 59:14-21.
171. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009; 338:1665 -71.
172. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42:227–276.
173. Friday G, Alter M, Lai S-M. Control of Hypertension and Risk of Stroke Recurrence. *Stroke*. 2002; 33: 2652-2657.
174. Volpe M, Tocci G. Redefining blood pressure targets in high-risk patients?: Lessons from coronary endpoints in recent randomized clinical trials. *Am J Hypertens*. 2011; 24:1060-68.

175. Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of Stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke* 2003;34 (11): 2741-8.
176. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al; the PROFESS Study Group. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2008; 359:1225-37.
177. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Brunner M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on Hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J. Hypertens*. 2009; 27:2121-58.
178. Sander D, Sander K, Poppert H. Stroke in type 2 diabetes. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2008; 8: 222–229.
179. Skyler J.S; Bergenstal. R; Bonow,R.O; Buse J; Deedwania P; Gale A.M.E; Howard V.B; Kirkman M.S; Kosiborod M; Reaven P; Sherwin S.R. Intensive Glycemic Control and the Prevention of Cardiovascular Events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials. A Position Statement of the American Diabetes Association and a Scientific Statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association.*Circulation*. 2009; 119:351-357.
180. O’Keeffe J.H, Abuannadi M, Lavie C.J, Bell. D.H.D. Strategies for Optimizing Glycemic Control and Cardiovascular Prognosis in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(2):128-138.
181. Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van der Berghe G, Betteridge J, De Boer MJ, et al. Guías de práctica clínica sobre diabetes, prediabetes y enfermedades cardiovasculares. *Rev Esp Cardiol*. 2007; 60:525.e1-64.
182. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358:2545-59.
183. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358:2560-72.

184. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis NS, Hayward R, et al for the VADT Investigators. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360:129-39.
185. Dhamoon MS, Moon PY, Paik MC, Sacco RL, Elkind MSV. The inclusion of stroke in risk stratification for primary prevention of vascular events: the Northern Manhattan Study. *Stroke* 2011; 42(10): 2878–82.
186. Calvet D, Touzé E, Varenne O, Sablayrolles J-L, Weber S, Mas J-L. Prevalence of Asymptomatic Coronary Artery Disease in Ischemic Stroke Patients The PRECORIS Study. *Circulation*. 2010; 121:1623-1629.
187. Dhamoon SM, Tai W, Albala BB, Rundek T, Paik M et al. Risk of myocardial infarction or vascular death after first ischemic stroke. The Northern Manhattan Study. *Stroke* 2007; 38: 1752-1758.
188. Bronnum-Hansen H, Davidsen M, Thorvaldsen P. Long-term survival and causes of death after stroke. *Stroke* 2001; 32:2131–2136.
189. Lee, A.H.; Somerford,P.J.; Yau,K.K. Risk factors for ischaemic stroke recurrence after hospitalisation. *Med. J. Aust.* 2004; (181):244-246.
190. Yokota. C, Minematsu. K, Hasegawa.Y, Yamaguchi.T, et al. Long-term prognosis, by stroke subtypes, after a first-ever stroke: a hospital-based study over a 20-year period. *Cerebrovasc. Dis.*2004;(18):111-116.
191. Sandercock PAG, Warlow CP, Jones LN, Starkey IR: Predisposing factors for cerebral infarction: The Oxfordshire Community Stroke Project. *BMJ* 1989; 298:75-80.
192. Broderick JP, Phillips JS, O'Fallon M, et al. Relationship of cardiac disease to stroke, occurrence, recurrence, and mortality. *Stroke* 1992; 23; 1250-1256.

193. Kovacik. M, Madarasz. S, Kral. M, Veverka.T, Herzig.R, Kanovsky. P, et al. Coronary artery disease is not associated with stroke recurrence. *Neuro- endocrinol.* 2012; (33):294-97.
194. Chen Z, Ichetovkin M, Kurtz M, Zycband E, Kawka D, Woods J, et al. Cholesterol in human atherosclerotic plaque is a marker for underlying disease state and plaque vulnerability. *Lipids in Health and Disease* 2010, 9:61-67.
195. Zhang Y, Tuomilehto J, Jousilahti P, Wang Y, Antikainen R, Hu G.Total and High-Density Lipoprotein Cholesterol and Stroke Risk. *Stroke.* 2012; 43:1768-1774.
196. Zhang X, Patel A, Horibe H, Wu Z, Barzi F, Rodgers A, MacMahon S, Woodward M. Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region. *Int J Epidemiol.* 2003; 32: 563–572.
197. Engström G, Lind P, Hedblad B, Stabenow L, Janzon L, Lindgärde F. Effects of cholesterol and inflammation-sensitive plasma proteins on incidence of myocardial infarction and stroke in men. *Circulation.* 2002; 105: 2632–2637.
198. Chaturvedi S, Zivin J, Breazna A, Amarenco P, Callahan A, Goldstein LB, Hennerici M, Sillesen H, Rudolph A, Welch MA. Effect of atorvastatin in elderly patients with a recent stroke or transient ischemic attack. *Neurology.* 2009; 72:688–694.
199. Manktelow B.N, Potter J.F, Graeme H.J. Interventions in the Management of Serum Lipids for Preventing Stroke Recurrence. *Stroke* 2009; 40(11): 622-626.
200. Hennerici M, Sillesen H, Rudolph A, Welch MA. Effect of atorvastatin in elderly patients with a recent stroke or transient ischemic attack. *Neurology.* 2009; 72:688–694.
201. DeFronzo R.A. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009. *Diabetologia* 2010; 53:1270–87.
202. Giorda CB, Avogaro A, Maggini M, Lombardo F, et al. Recurrence of cardiovascular events in patients with type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31: 2154-2159.

203. Chatzikonstantinou A, Willmann O, Jäger T, K. Szabo, Hennerici G.M. Transient Ischemic Attack Patients with Fluctuations Are at Highest Risk for Early Stroke. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27:594–598.
204. Sirimarco G, Deplanque D, Lavalleye P.C, Labreuche J, Meseguer E, Cabrejo L, Guidoux C, Olivot JM, MD, Abboud H, Lapergue B, Klein I.F, Mazighi M, Touboul JM, Bruckert E, Amarenco P. Atherogenic Dyslipidemia in Patients With Transient Ischemic Attack. *Stroke*. 2011; 42:2131-2137.
205. Labreuche J, Touboul PJ, Amarenco P. Plasma triglyceride levels and risk of stroke and carotid atherosclerosis: a systematic review of the epidemiological studies. *Atherosclerosis*. 2009; 203:331–345.
206. Prabhakaran S, Silver AJ, Warrior L, et al. Misdiagnosis of transient ischemic attacks in the emergency room. *Cerebrovascu. Dis*. 2008; 26: 630-635.
207. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *J. Vasc Surg*. 2007; 45: 5-67.
208. Vaartjes I, Van Dis I, Grobbee DE, Bots ML. The dynamics of mortality in follow-up time after an acute myocardial infarction, lower extremity arterial disease and ischemic stroke. *BMC Cardiovasc Dis*. 2010; 10:57-66.
209. Shamoun F, Sural N, Abela G. Peripheral artery disease: therapeutic advances. *Expert rev cardiovasc ther*. 2008; 6, (8): 539-553.
210. Vickers AJ, Kattan MW, Sargent D. Method for evaluating prediction models that apply the results of randomized trials to individual patients. *Trials* 2007, 8:14-25.
211. Sarria Castro M, Silva Ayçaguer LC. Las pruebas de significación estadística en tres revistas biomédicas: una revisión crítica. *Pan Am J Public Health* 2004;15(5): 301-306.

212. Trujillanoa JB, Santamerac AS, Esquerdac A, Badiac M, Palmac M, Marchb J. Aproximación a la metodología basada en árboles de decisión (CART). Mortalidad hospitalaria del infarto agudo de miocardio. *Gac Sanit.* 2008;22(1):65-72.
213. Lee A, Joynt GM, Ho AM, Keitz S, McGinn T, Wyer PC. Tips for teachers of evidence-based medicine: making sense of decision analysis using a decision tree. *Med Teach.* 2011; 33(1):27-33.

ANEXOS

ANEXO 1. PLANILLA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Estoy completamente de acuerdo en participar en la investigación denominada: **Recurrencia de la Enfermedad Cerebro Vascular Isquémica. Factores Pronósticos y grupos de riesgo** de los autores de esta investigación: Dr. Héctor Andrés Morales González y Dr.C. Miguel Blanco Aspiazu para lo cual he sido oportunamente informado (a) de que:

1. El estudio que se conduce no es ni doloroso, ni molesto, ni compromete en modo alguno mi dignidad, estado emocional o el tratamiento de mi enfermedad.
2. Se trata de un estudio que permitirá evaluar algunos factores de riesgo vascular y el efecto de su control en la evolución de la enfermedad cerebro vascular con el objetivo de evitar padecer en la medida de lo posible un segundo evento.
3. Este estudio es útil porque puede aportar nuevos conocimientos sobre el efecto del control de los factores de riesgo para esta enfermedad, lo cual es trascendente para un mejor manejo futuro de la misma y un mejor conocimiento de los mecanismos que pudieran influir en el pronóstico a largo plazo.
4. Puedo abandonar el estudio siempre que lo desee.
5. Se tomarán todas las medidas de protección para proteger mi integridad y que la información relacionada con mi identificación será tratada confidencialmente.
6. Notifico también que recibí información que me explicaba los detalles de la investigación y obtuve respuesta a cada una de mis preguntas.

- Acepto que la información que se derive de mis evaluaciones y de los procedimientos médicos puedan ser utilizadas por los investigadores mencionados para garantizar la culminación de la información derivada de la misma y su publicación.

Nombre del Participante: _____

Fecha: _____

Firma del Participante: _____.

ANEXO 2. ENCUESTA

<u>I.1. Datos generales</u>		
<u>Nombre y apellidos:</u>		
<u>Edad:</u>	<u>Sexo:</u>	
<u>Dirección particular:</u>		<u>Teléfono:</u>
<u>CMF:</u>	<u>Policlínico:</u>	
<u>II. FACTORES DE RIESGO</u>		
<u>APF de ictus:</u> si: ____ No: ____	<u>APF de C. isq:</u> si: ____ No: ____	<u>APP de IMA:</u> si: ____ No: ____
<u>Hábito de Fumar:</u> Si: ____ No: ____	<u>Tipo de fumador:</u> Leve: ____ Moderado: ____ Severo: ____ Ex fumador: ____	
<u>Bebedor:</u> Si: ____ No: ____	<u>Tipo de bebedor:</u> Ex bebedor Ocasional Frecuente Habitual	
<u>Diabetes Mellitus:</u> Si: ____ No: ____	<u>Tipo de Diabetes Mellitus:</u> Tipo I Tipo II	
<u>Tratamiento:</u> __ Ninguno. __ Dieta exclusiva __ Dieta e hipoglicemiantes orales. __ Insulina, 1 dosis/día. __ Insulina, 2 dosis/día __ Insulina, más de 2 dosis/día.		<u>Control metabólico:</u> Bueno __ Regular: ____ Malo: ____
<u>Hipertensión arterial:</u> Si: ____ No: ____	<u>Tratamiento:</u> Si ____ No ____	<u>Cual:</u>
<u>Control de las cifras de TA:</u> Bueno: ____ Regular: ____ Malo: ____		
<u>Cardiopatía Isquémica:</u> Si: ____ No: ____	<u>Insuficiencia Cardíaca:</u> Si: ____ No: ____	
<u>Fibrilación Auricular:</u> Si: ____ No: ____	<u>Soplo carotídeo:</u> Si: ____ No: ____	
<u>Valvulopatía:</u> Si: ____ No: ____	<u>ATI Previo:</u> Si: ____ No: ____	

Hipercolesterolemia: Si: ____ No: ____	
Subtipo Clínico topográfico del ictus isquémico	
ITCA: _____ IPCA: _____ ICP: _____ IL: _____	
TAC : Si ____ No: ____	Correlación clínica/TAC: Si: ____ No: ____
Índice de Katz: A:----, b----,c---,d----, e----. F----, g....., H-----	
Recurrencia: si: ____ No: ____	Intervalo de recurrencia: 1er mes y hasta 2 meses y 30 días----- meses y hasta 5 meses y 30 días:----- 6 meses y hasta 11 meses y 30 días:----- 12 meses y hasta 17 meses y 30 días:---- 18 meses y hasta 23 meses y 30 días:----- 24 meses y hasta 29 meses y 30 días:----- 30 meses y hasta 35 meses y 30 días:----- 36 meses y hasta 41 meses y 30 días:----- 42 meses y hasta 47 meses y 30 días:_____ 48 meses y hasta 53 meses y 30 días:_____
Localización del evento recurrente: Ipsilateral:_____ Contra lateral: _____	Subtipo etiológico del ictus recurrente Isquémico:_____ Hemorrágico: ____
Subtipo Clínico del Ictus isquémico ITCA: _____ IPCA: _____ ICP: _____ IL: _____	
Tac evento recurrente: Si: ____ No: ____	Correlación clínica/TAC/Recurrencia. Si: ____ No: ____
Observaciones:	
Compilo:	Fecha:

ANEXO 3. INDICE DE KATZ

- A. Independiente en alimentación, continencia, movilidad, uso del retrete, vestirse y bañarse.
- B. Independiente para todas las funciones anteriores excepto una.
- C. Independiente para todas excepto bañarse y otra función adicional.
- D. Independiente para todas excepto bañarse, vestirse y otra función adicional.
- E. Independiente para todas excepto bañarse, vestirse, uso del retrete y otra función adicional.
- F. Independiente para todas excepto bañarse, vestirse, uso del retrete y otra Función adicional.
- G. Dependiente en las seis funciones.
- H. Dependiente en al menos dos funciones, pero no clasificable como C, D, E o F.

Anexo 4. Operacionalización de variables.

Variab Independientes	Tipo de variable	Concepto	Escala	Indicador
Edad	Nominal continua	Edad biológica expresada en años cumplidos según documento legal (carnet de identidad)	Menor de 45 años 46 a 54 años. 55 a 64 años. 65 a 74 años 75 a 84 años 85 y más.	Números absolutos y %
sexo	Nominal dicotómica	Sexo biológico según documento legal (Carnet de Identidad)	Femenino Masculino	Números absolutos y %
Antecedente patológico familiar de Ictus	Nominal dicotómica	Antecedentes de enfermedad cerebrovascular en familiares de primer orden.	Presente Ausente	Números absolutos y %
Antecedentes patológico familiar de IMA	Nominal dicotómica	Antecedentes de enfermedad cardiovascular isquémica en familiares de primer orden.	Presente Ausente	Números Absolutos y %
Antecedentes patológico personal de IMA	Nominal dicotómica	Antecedentes de ingreso por cuadro de insuficiencia coronaria, consumo de medicamentos antianginosos y/o presencia de onda Q en al menos dos de tres derivaciones (v1,v2,v3)	Presente Ausente	Números Absolutos y %
Hábito de fumar.	Nominal	Consumo diario de cigarro.	No fuma. Fumador	Números Absolutos y %
Consumo de bebidas Alcohólicas.	Nominal politómica.	Estado producido por el consumo repetido y continuado del alcohol.	No Bebe. Aquellos pacientes que no consumen ningún tipo de bebidas que contengan alcohol en ninguna circunstancia. Bebedor ocasional. Aquellos que beben más de una vez al	Números Absolutos y %

			<p>mes el equivalente a ¼ de botella de ron, una botella de vino, o 5 ½ botellas de cerveza de baja graduación.</p> <p>Bebedor habitual. Aquellos que beben mas de de una vez al mes, que beban menos de tres veces en la semana el equivalente a ¼ de botella de ron, una botella de vino, o 5 ½ botellas de cerveza de baja graduación o que alcancen estado de embriaguez más de doce veces al año.</p>	
--	--	--	--	--

Diabetes Mellitus.	Nominal Politómica.	Paciente que en presencia de síntomas y signos se constaten cifras de glicemia en ayuna >5,2 mmol/l o posprandial a las dos horas >7 mmol/l fuera de las dos primeras semanas de ocurrido el ictus.	<p>No Diabético.</p> <p>Diabetes Tipo I.</p> <p>Diabetes Tipo II.</p>	Números Absolutos y %
--------------------	---------------------	---	---	-----------------------

Antecedente patológico familiar de Ictus	Nominal dicotómica	Antecedentes de enfermedad cerebrovascular en familiares de primer orden.	<p>Presente</p> <p>Ausente</p> <p>Según información obtenida por entrevista al paciente y su familiar, así como la revisión de documentos personales de salud.</p> <p>*</p>	Números Absolutos y %
--	--------------------	---	---	-----------------------

Hipertensión Arterial.	nominal dicotómica	Se considera hipertenso a todo paciente con antecedentes patológicos personales de hipertensión arterial según los criterios de VII reporte del Comité Unido Nacional sobre HTA de Estados Unidos. Se clasificaran de acuerdo a esta clasificación (131).	No hipertenso. Hipertenso. Grado I Grado II	Números Absolutos y %
Hiperlipoproteí- emia.	Nominal Dicotómica	Concentración sanguínea elevada de colesterol total a partir de 5,2 mmol/L y triacilgliceridos por encima de 1,89 mmol/L.	Presente. Ausente.	Números Absolutos y %
Cardiopatía Isquémica.	Nominal Dicotómica.	Entidad expresada por manifestaciones Clínicas centradas por el dolor, secundarias a insuficiencia coronaria. Angina de pecho estable. Cuando hay crisis de dolor anginoso que no ha variado su frecuencia, intensidad, duración y forma de alivio en el último mes. Angina de pecho inestable. Cuando hay crisis de dolor anginoso con evidencias de progresión de la severidad en cuanto a duración, intensidad, frecuencia, factores desencadenantes y forma de alivio. También la aparición reciente de angina en el último mes en reposo. Infarto cardiaco. Cuando se compruebe la	Presente Ausente.	Números absolutos y %

		asociación de elementos Clínicos, enzimáticos y electrocardiográficos, en algún momento previo o en la fase aguda.		
Insuficiencia Cardíaca.	Nominal Dicotómica.	Síndrome clínico que expresa la ineficacia del corazón como bomba para expulsar todo el retorno venoso y satisfacer las necesidades de flujo del organismo.	Presente. Ausente.	Números absolutos y %
Fibrilación Auricular.	Nominal dicotómica	Trastorno electrocardiográfico consistente en ausencia de onda P con ondas f, e irregularidad en la frecuencia de los complejos QRS.	Presente. Ausente.	Números Absolutos y %
Valvulopatía.	Nominal Politómica.	Enfermedad expresada por la presencia de soplo al examen físico más otros signos que reflejen lesión de válvulas cardíacas.	Presente. Ausente.	Números absolutos y %
Estenosis carotídea	Nominal Politómica	Enfermedad expresada por la presencia al examen físico de soplo de la región anterior del cuello que sugiere oclusión de la luz arterial de diferentes grados, a corroborar con doppler carotídeo de estar disponible y según juicio clínico.	Presente Ausente.	Números absolutos y %
Síndrome neurovascular isquémico	Nominal Politómica	Agrupación de los signos clínicos que supone la afectación de uno de los territorios vasculares definidos según la clasificación clínica de Bamford (62).	Presente. Ausente.	Números absolutos y %

Discapacidad según Índice de Katz.	Ordinal Politémica	Pérdida de la habilidad para las actividades diarias de la manera acostumbrada evaluada según el índice de Katz (ver anexo 4)	Índice de Katz A,B,C,D,E,F.	Números absolutos y %
Control metabólico de la Diabetes mellitus	Ordinal politémica.	Grado de normalidad de las cifras de glicemia (en ayuna menores de 7 mmol/l) y resultado de los exámenes de Benedict entre consulta.	Mal control: aquel paciente en el que más del 80% de los Benedict y glicemias realizadas entre consulta estén alterados. Buen Control: aquel paciente en el que más del 80% de los Benedict y glicemias realizadas entre consulta estén normales. Control regular: aquellos excluidos de los dos grupos anteriores.	Números Absolutos y %
Grado de control de la hipertensión arterial	Ordinal politémica.	Grado de control de las cifras de tensión arterial entre consulta.	Buen control: paciente que entre consultas no presentó elevación de la tensión arterial superior al 10% de las cifras consideradas como normales. Control Parcial: Aquellos con elevaciones parciales de más de un 10% en las cifras de tensión arterial sobre las cifras normales. Mal control: Paciente con	Números absolutos y %

			elevación permanente de las cifras de tensión arterial a pesar de combinación de tres antihipertensivos o cifras en al menos dos consultas superiores al 20% de sus cifras normales.	
Variables dependientes.	Tipo de variable.	Concepto.	Escala	Indicador
Recurrencia del ictus.	Nominal dicotómica.	Repetición del ictus, evidenciado por la aparición de manifestaciones de déficit neurológico focal, después de la inclusión del paciente en la consulta en APS, independientemente del territorio vascular afectado.	Presente. Ausente.	Números absolutos y%
Intervalo de recurrencia.	Ordinal Politómica.	Periodo de tiempo entre un Primer ictus y el recurrente.	Un mes. Entre 31 días y Tres meses. Entre 91 días y Seis meses. Intervalos de seis meses hasta terminar el estudio a los 54 meses.	Números absolutos % %

FIGURAS Y TABLAS COMPLEMENTARIAS

TABLA COMPLEMENTARIA 1. Criterios de tratamiento para la prevención secundaria en el periodo de la investigación

- A) Selección de los términos o descriptores.(enfermedad cerebrovascular, ictus, prevención, tratamiento preventivo secundario) solos o en combinación.
- B) Motores de búsqueda: Medline, Pubmed, Cochrane, Otros.

No farmacológica	Farmacológica
Cambios en el estilo de vida	Terapia antihipertensiva
Dieta	Terapia hipolipemiente
Ejercicios	Terapia antiagregante
Manejo de hábitos tóxicos	Terapia antitrombótica
Manejo del sobrepeso y obesidad	Terapia que requieren procedimientos quirúrgicos

Bibliografía consultada:

- *Sacco R.L, Adams R, Albers G, Benavente O, Furie K, Goldstein LR, et al. Guidelines for Prevention of Stroke in Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack : A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke. Stroke. 2006; 37: 577-617.
- *Staessen J.A, Li Y, Thijs L, Wang JG. Blood Pressure Reduction and Cardiovascular Prevention: An Update Including the 2003–2004 Secondary Prevention Trials. Hypertension Research 2005; 28: 385–407.

TABLA COMPLEMENTARIA 2. Valores de sensibilidad y especificidad del puntaje como recurso de predicción La variable o variable(s) de resultado de contraste, Score o índice: tiene al menos un empate entre el grupo de estado real positivo (recurrencia), y el grupo de estado real negativo (recurrencia)

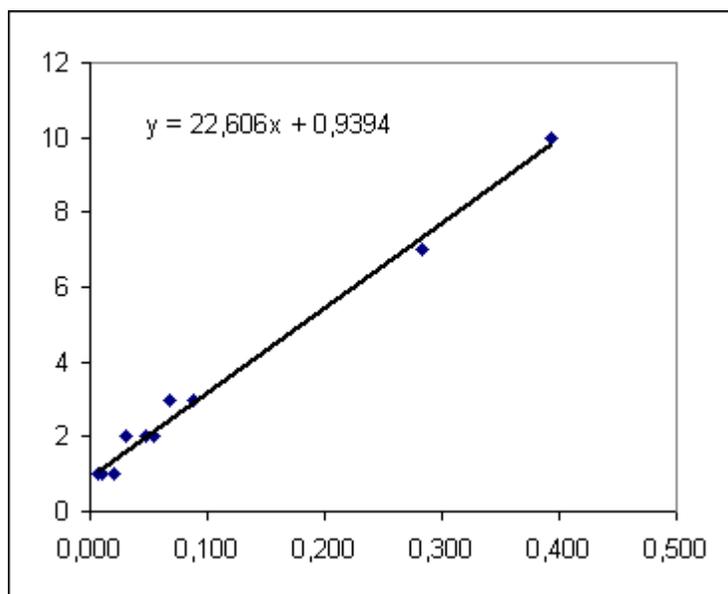
Coordenadas de la curva

Variables resultado de contraste: score		Coordenadas de la curva	
Positivo si es mayor o igual que	*	Sensibilidad	1 - Especificidad
	.2675	.969	.771
	.2910	.969	.761
	.2980	.969	.756
	.3110	.953	.741
	.3280	.953	.737
	.3420	.953	.732
	.3490	.953	.727
	.3540	.953	.707
	.3590	.922	.673
	.3640	.906	.668
	.3690	.906	.663
	.3740	.906	.654
	.3770	.906	.649
	.3790	.906	.644
	.3840	.891	.629
	.3890	.875	.624
	.3925	.875	.615
	.4700	.797	.483
	.4720	.797	.483
	.4750	.797	.459
	.4780	.797	.459
	.4815	.750	.454
	.4865	.750	.449
	.4870	.750	.444
	.4900	.750	.424
	.4950	.734	.410
	.5000	.734	.390
	.5070	.734	.385
	.5140	.719	.380
	.5190	.703	.366
	.5235	.688	.366
	.5255	.672	.366
	.5275	.656	.366
	.5305	.656	.361
	.5355	.656	.356
	.5425	.656	.351
	.5480	.656	.346
	.5510	.609	.346
	.5540	.609	.341
	.5580	.594	.337
	.5615	.594	.332
	.5645	.594	.327
	.5675	.594	.322
	.5695	.578	.312
	.5730	.578	.307
	.5810	.578	.302
	.5880	.578	.298
	.5915	.578	.293
	.5985	.578	.288
	.6135	.578	.283
	.6260	.578	.278
	.6580	.578	.273
	.6970	.563	.263

El menor valor de corte (sombreado) es el valor del contraste observado mínimo menos 1, mientras que el mayor valor de corte es el valor de contraste observado máximo más 1.

Todos los demás valores de corte son la media de dos valores de contraste observados ordenados y consecutivos.

Anexo 3. Grafico de concordancia derivada del modelo de correlación



Fuente: Tabla: 19.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA DEL AUTOR SOBRE EL TEMA DE LA TESIS

1. Artículos del autor relacionados con el tema de la tesis.

- Morales González, Héctor Andrés. Complicaciones intrahospitalarias del ictus. Rev Cub Med Int Emerg 2006; 6(4):561-570.
- Morales González, Héctor Andrés, Blanco Aspiazú, Miguel ángel. El ictus y su relevancia como problema socio-sanitario. Rev haban cienc méd, Mar 2009, vol.8, no.1, p.0-0. ISSN 1729-519X.
- Morales González, Héctor Andrés, Blanco Aspiazú, Miguel ángel and morales morales, ernesto Jesús. Caracterización de factores de riesgo en sobrevivientes a un primer ictus isquémico en un área de salud. Rev haban cienc méd, dic 2009, vol.8, suppl.5, p.0-0. ISSN 1729-519x.
- Blanco, Miguel Ángel, Morales González, Héctor Andrés and Suárez Bergado, Roberto. La propedéutica clínica y el aprendizaje de la clínica cerebro vascular. Rev haban Cienc Méd, Mar 2009, Vol.8, No.1, P.0-0. ISSN 1729-519X.
- Suárez Bergado, Roberto, Blanco Aspiazú, Miguel Ángel and Morales González, Héctor Andrés Contribución a la evaluación del conocimiento de médicos de familia en enfermedad cerebro vascular. Rev haban cienc méd, Mar 2009, vol.8, no.1, p.0-0. ISSN 1729-519X.
- Morales González, Héctor Andrés, Blanco Aspiazú, Miguel Ángel and Morales Morales, Ernesto Jesús. Factores predictores de recurrencia ictal. estudio comunitario. Rev haban cienc méd, Mar 2009, vol.8, no.1, p.0-0. ISSN 1729-519X.
- Morales-González HA, Blanco-Aspiazú MA, Morales-Morales EJ. Definición y control de factores de riesgo en el superviviente a un ictus [carta]. Rev Neurol 2012; 54: 192.

2. Artículos del autor no relacionados con el tema de la tesis.

- Morales González, Héctor Andrés. Claude Bernard, Padre de la fisiología Moderna. Rev. Electrónica Habanera. 2005; 4, (5).
- Morales González, Héctor Andrés. José Francois Babinsky. Acercamiento a su obra. Rev. Electrónica Habanera. 2006; 5, (1).

- Miguel Ángel Blanco Aspiazu; Héctor Andrés Morales González; Tomás Lázaro Rodríguez Collar. Actividad, acciones y operaciones en el proceso diagnóstico. Rev. Cubana de Educación Medica Superior.2010; 24(3)352-359.
- Miguel Ángel Blanco Aspiazu; Héctor Andrés Morales González; Tomás Lázaro Rodríguez Collar. Comunicación entre colegas en Medicina. Educación Médica Superior .2010; 24(4)566-572.
- Miguel Ángel Blanco Aspiazu, Héctor Andrés Morales González. Introducción al taller de sepsis de occidente. Revista Habanera de Ciencias Médicas 2010:9(4) 500-506.
- Miguel Ángel Blanco Aspiazu, Yohana Salazar Álvarez, Héctor Andrés Morales González, Roberto Suárez Bergado, Justo Ramírez Chávez. Ventajas y desventajas del modelo de historia clínica en medicina interna. Revista Habanera de Ciencias Médicas 2010:9(2) 211-18.
- Lázaro Gómez, Lilia Morales, Otto Trápaga, Marilín Zaldívar, Abel Sánchez, Elizabeth Padilla, Daymee Grass, Amado Díaz, Héctor Morales. Seizure induced by sub-threshold 10-Hz rTMS in a patient with multiple risk factors. Clinical Neurophysiology Volume 122 Number 5, 2011: 1057-1058.
- Morales-González HA, Blanco- Aspiazu MA, Morales-Morales EJ. Definición y control de factores de riesgo en el superviviente a un ictus [carta]. Rev Neurol 2012; 54: 192.

3. Eventos científicos donde el autor ha presentado resultados de este trabajo.

- **III Jornada de Investigaciones, II Jornada Pedagógica y II jornada de la APS.** 2005.
 - Ponencia: Factores predictores de recurrencia del ictus isquémico en una área de salud.
- **Simposio Internacional Urgencia-Emergencia Médica 2007.**
 - Trabajo en cartel. Complicaciones Intrahospitalarias del Ictus.
- **3ra Conferencia Científica Restauración Neurológica 2009.**
 - Factores pronósticos para la recurrencia ictal. Grupos de riesgo. Tema Libre.

- **III Congreso Caribeño de ictus 2009.**

- Recurrencia de la enfermedad cerebro vascular isquémica. Estudio comunitario de 54 meses. Póster.

- Recurrencia de la enfermedad cerebro vascular isquémica. Factores pronósticos y grupos de riesgo. Conferencia.

- **XVI Fórum de ciencia y técnica. Ciren.2010**

- Grupos de riesgo para la recurrencia del ictus isquémico. (Relevante).

- **X Congreso Nacional de Medicina Interna. Nov. 2010.**

- Recurrencia del ictus isquémico. Factores pronósticos. Estudio comunitario de 4,5 años de seguimiento. Ponencia en opción del premio “Dr. Luís Rodríguez Rivera”.

- Recurrencia del ictus isquémico. Factores pronósticos. Estudio comunitario de 4 años de seguimiento. Póster.

- Grupos de riesgo para la recurrencia del ictus isquémico. Resultados del estudio ICTUSCOM 2004-2008. Póster.

- **XVII Fórum de ciencia y técnica. Ciren.2011.**

- R-ICTUS. Versión 1.0- software para evaluación de recurrencia en el ictus isquémico.

- VERSIÓN 1.0 de Página Web- ICTUS- CIREN. Proyecto de propuesta para el desarrollo de alternativas educativas del postgrado.

- 2 trabajos enviados para presentación oral en el 8th World Stroke Congress (Brazil. 10-13 October 2012).

- Stroke recurrence in first-ever stroke survivor. 5 year stroke recurrence rates in a community –based cohort. ICTUSCOM.

- Risk groups of stroke recurrence. Results of ICTUSCOM a 5 year community-based cohort study.

4. Trabajos de tesis de maestría defendido por el autor con resultados parciales de este trabajo.

Maestría en Longevidad satisfactoria (2005-2007). Universidad de la Habana. Facultad de ciencias médicas “Finlay-Albarrán”

Titulo de la tesis: Caracterización clínica epidemiológica de la enfermedad cerebrovascular en un área de salud. (Defendida en febrero de 2007) Tutor: Dr.C. Miguel Ángel Blanco Aspiazu.

Maestría en Urgencias médicas (2006-2008). Universidad de la Habana. Facultad de ciencias médicas "Julio Trigo López".

Titulo de la tesis: Complicaciones intrahospitalarias de la enfermedad cerebrovascular. (Defendida en mayo de 2008) Tutor: Dr.C. Miguel Ángel Blanco Aspiazu.

5. TRABAJOS DE TERMINACIÓN DE RESIDENCIA TUTORADOS POR EL AUTOR, CON RESULTADOS PARCIALES DE ESTE TRABAJO

- Dr. Frank Ernesto Vargas. TTR Medicina General Integral. Tema: Cardiopatía Isquémica como factor de riesgo de la enfermedad cerebro vascular. **2004**
- Dra. Yali Adames Capdezuñer. TTR Medicina General Integral. Tema: Las dislipidemias como factor de riesgo de la enfermedad cerebro vascular. **2004**
- Dr. René Verdecia. TTR Medicina General Integral. Tema: El alcoholismo y su valor de riesgo en la enfermedad cerebro vascular. **2005**
- Dra. Ivelisse Margarita Pérez Fernández. TTR Medicina General Integral. Tema: Hipertensión Arterial como factor de riesgo determinante de la Enfermedad Cerebrovascular en pacientes del área del Policlínico 27 de noviembre en el período 2004-2005. **2005**
- Dr. Joel Otman Constante. TTR Medicina General Integral. Tema: Diabetes Mellitus, factor de riesgo de ictus en pacientes del Policlínico "Cristóbal Labra" periodo 2005-2006. **2006.**
- Dr. Raydel Jorge Ledesma. TTR Medicina General Integral. Tema: Hipertensión Arterial como factor de riesgo de ictus en 7 consultorios del Policlínico Cristóbal Labra período 2005-2006. **2006.**
- Dra. Nancy Naranjo Naranjo. TTR Medicina General Integral. Tema: Hipertensión Arterial como factor de riesgo del ictus en el Policlínico "Párraga". Periodo 2005 - **2006.**
- Dra. Irina Grizzle. TTR Medicina General Integral. Tema: Caracterización de mayores de pacientes mayores de 60 con primer evento ictal. Periodo 2007-2008. **2008.**

- Dra. Evelyn Alonso Llerena. TTR Medicina General Integral. Tema: Factores de riesgo asociados a la recurrencia del ictus isquémico en pacientes del PPU “Cristóbal Labra. Periodo 2009-2010. 2010

- Dra. Sonia Lugo Portuondo. TTR Medicina General Integral. Tema: Evaluación de la reincorporación al trabajo en pacientes afectados por un primer ictus PPU “Cristóbal Labra” periodo 2007-2009. **2010.**