

TABLAS DE RIESGO DE ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR ISQUÉMICA PARA LA POBLACIÓN ESPAÑOLA

Trabajo Fin de Máster: Iniciación a la Investigación en
Medicina

Marta Marin Gracia (MIR Neurología HCU Lozano Blesa)

**TABLAS DE RIESGO DE ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR
ISQUÉMICA PARA LA POBLACIÓN ESPAÑOLA**

ÍNDICE	Nº Página
1. RESUMEN	3
2. INTRODUCCIÓN. ANTECEDENTES Y RESULTADOS PREVIOS	4
3. HIPÓTESIS	9
4. OBJETIVOS	9
5. MATERIAL Y MÉTODOS	10
6. RESULTADOS	15
6.1. PIRÁMIDE DE POBLACIÓN MUESTRAL	
6.2. VARIABLES CUALITATIVAS	
6.3. VARIABLES CUANTITATIVAS	
6.4. ICTUS ISQUÉMICO ATERTROMBÓTICO INSTAURADO	
6.5. VARIABLES CUANTITATIVAS ASOCIADAS AL EVENTO ISQUÉMICO	
6.6. VARIABLES CUALITATIVAS ASOCIADAS AL EVENTO ISQUÉMICO	
6.7. INDICE ATEROGÉNICO LDL/HDL E ICTUS	
6.8. INDICE ATEROGÉNICO Y FRECUENCIA DE ICTUS EN 5 AÑOS	
6.9. MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA	
7. DISCUSIÓN Y LIMITACIONES	23
8. CONCLUSIONES	26
9. BENEFICIARIOS, DIFUSIÓN Y EXPLOTACIÓN DE LOS RESULTADOS	27
10. BIBLIOGRAFÍA	28
11. AGRADECIMIENTOS	30

1. RESUMEN

Introducción: El ictus isquémico aterotrombótico es una de las principales causas de morbimortalidad en España generando un importante gasto socio-sanitario. Aunque los factores de riesgo están bien establecidos, no se dispone de tablas de riesgo específicas de uso cotidiano en nuestro medio para la prevención primaria.

Objetivos: Se pretende elaborar un algoritmo y una tabla predictivos en función de los factores de riesgo cardiovascular de mayor repercusión.

Material y métodos: Se realizó un estudio de cohortes con un seguimiento de 5 años, prospectivo y analítico, poblacional que incluía 1924 hombres y 2498 mujeres mayores de 40 años. Mediante regresión logística se elaboró una ecuación predictiva, así como una tabla de riesgo.

Resultados y discusión: Los factores de riesgo más significativos en nuestro estudio fueron la edad, el tabaquismo e índice aterogénico. La tensión arterial sistólica y la diabetes mellitus no obtuvieron suficiente significación probablemente debido a que principalmente, la variable índice aterogénico explica parte de la varianza de éstas, existiendo una correlación entre este índice y las cifras de tensión arterial sistólica y las de glucemia. La probabilidad de un evento isquémico aterotrombótico se explicó con un porcentaje de acierto del 98,3% con el algoritmo: $P = 1/1 + 2,7182818284 \wedge 11,1 + (0,087 \times \text{EDAD}) + (0,83 \text{ si es fumador}) + ((0,331 \times (\text{LDL}/\text{HDL}))$

Conclusiones: Presentamos una herramienta para la toma de decisiones preferentemente mediante el manejo de los lípidos, una vez controlados otros factores de riesgo, que puedan mejorar la incidencia de eventos. Creemos necesario continuar en la misma línea de generar nuevos algoritmos de predicción con muestras poblacionales más amplias para que puedan incorporarse más variables predictivas.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad cerebrovascular. Incidencia. Prevalencia. Ictus isquémico. Accidente isquémico transitorio. Factores de riesgo cardiovascular. Población española.

SUMMARY

Introduction: Atherothrombotic ischemic stroke is one of the main causes of morbidity and mortality in Spain, leading to an important socio-sanitary cost. Although risk factors are well established, there are no specific risk charts for daily use in our work environment for primary prevention.

Objectives: To elaborate a predictive algorithm and a risk chart based on the major cardiovascular risk factors.

Methods: a 5 year follow-up, prospective and analytic cohort study was done, including a primary care population (1924 men and 2498 women over 40 years) who accomplished the inclusion criteria. By logistic regression, a predictive equation and a risk chart were designed.

Results and discussion: the main risk factors within the studied population were age, smoking and atherogenic index. Blood pressure and diabetes were not significant likely owing to the fact that atherogenic index explains part of their variance, existing a correlation between them. The likelihood of ischemic atherogenic stroke was explained with a 98,3% of probability by the following equation: $P = 1/1 + 2,7182818284 \wedge 11,1 + (0,087 \times \text{EDAD}) + (0,83 \text{ si es fumador}) + ((0,331 \times (\text{LDL}/\text{HDL}))$

Conclusion: A tool for decision-making is presented, preferably by means of cholesterol management, once the rest of the factors are under control, in order to ameliorate the incidence of stroke. It is required to carry on with this line of research so as to achieve more predictive variables.

KEYWORDS: Cerebrovascular disease. Incidence. Prevalence. Ischemic cerebrovascular disease. Transient ischemic attack. Cardiovascular risk factors. Spanish population.

2. INTRODUCCIÓN. ANTECEDENTES Y RESULTADOS PREVIOS

La enfermedad cerebrovascular supone la segunda causa de muerte a nivel mundial, y tercera en el mundo occidental. La OMS sitúa la incidencia mundial en torno a los 200 casos nuevos por cada 100.000 habitantes. En España no se conoce con precisión dicha incidencia, pero, de acuerdo con extrapolaciones, se cree que puede oscilar entre 120-350 casos por 100.000 habitantes y año ¹⁻⁸

Es la primera causa de muerte en mujeres y tercera en varones ¹⁻⁷.

Un hecho a tener en cuenta es que la incidencia de ictus en varones es mayor hasta una edad avanzada, siendo superada por las mujeres a partir de los 85 años. Cada año, más mujeres que hombres mueren por ictus, suponiendo hasta un 61% de las muertes en Estados Unidos en 2004. Esta diferencia podría ser resultado de una combinación entre la mayor expectativa de vida de las mujeres y la mayor incidencia de ictus con la edad. Tras sufrir un ictus se ha observado aumento de severidad y mortalidad en las mujeres respecto a los hombres. De los pacientes con un primer episodio, el porcentaje de recurrencia a los 5 años es del mismo modo, mayor en mujeres que en hombres (22% frente a 13% entre 40-69 años y 28% vs 23% a partir de los 70 años). Asimismo, el resultado funcional tras ictus es peor en el sexo femenino ⁸.

La presentación atípica del ictus (dolor, cambios en el nivel de conciencia, no específicos o síntomas neurológicos difícilmente clasificables) se produce con mayor frecuencia en mujeres. Los hombres tienen mayor probabilidad de presentar hemiparesia o inestabilidad; debido a ello, el diagnóstico precoz de ictus en mujeres puede resultar más dificultoso ⁸.

No sólo afecta a la población de mayor edad; de hecho, entre un 10-15% de los eventos suceden en personas jóvenes, implicando elevada morbilidad y un gasto sociosanitario no despreciable. Existen datos acerca del progresivo aumento de la incidencia de ictus en pacientes jóvenes ⁹.

La naturaleza y etiología del ictus en los pacientes jóvenes es diferente de la de los ancianos y eso conlleva diferencias en la evaluación diagnóstica y en su tratamiento, por lo que no se pueden extrapolar los datos en ambas poblaciones. Comparado con los ancianos, los ictus en los jóvenes suponen un impacto económico mayor, por dejar como secuela personas discapacitadas durante sus años de mayor productividad ⁹.

Los factores de riesgo son los mismos para pacientes jóvenes (45-49 años) y >65; no obstante, la prevalencia de los mismos difiere. En los jóvenes, (según varios estudios en Finlandia, y otros países europeos) los factores más prevalentes son la dislipidemia, tabaquismo e hipertensión arterial ⁹.

Según las previsiones, España será una de las poblaciones más envejecidas del mundo en el año 2050, con un incremento de la incidencia y prevalencia de las enfermedades cerebrovasculares en la próxima década. Ésto conducirá a ser la primera causa de discapacidad física en las personas adultas, la segunda de demencia y la tercera de muerte en el mundo occidental ⁶.

Por otra parte, una de las principales preocupaciones ante un paciente que ya ha padecido un ictus es la posibilidad de que sufra un nuevo episodio vascular cerebral, ya que su recurrencia se asocia a una alta incidencia de discapacidad y muerte. Así, la mortalidad pasa de un 20.1 a un 34.7% y la dependencia funcional de un 36.7 a un 51%. Diferentes estudios han mostrado que éste aumento del riesgo incluye igualmente enfermedad coronaria, dado que hasta un 20% de los pacientes con un episodio de ictus isquémico no cardioembólico o un ictus transitorio tiene una estenosis coronaria superior al 50% asintomática ⁶.

Debemos tener en cuenta que hasta el 80% de los ictus son de perfil isquémico (a diferencia de otras poblaciones como la asiática (China) donde predomina el ictus hemorrágico) ¹⁰ y por ende, comprende los mismos factores de riesgo que la cardiopatía isquémica. Dentro de los ictus isquémicos, la etiología aterotrombótica conforma el mayor porcentaje de casos.

Por un lado, en la literatura se han descrito los factores de riesgo no modificables o marcadores de riesgo (edad, sexo, genética) y por otro, factores de riesgo modificables; siendo algunos de ellos de mayor relevancia (tabaquismo ^{11,12}, dislipemia, sedentarismo, hipertensión arterial, diabetes mellitus ¹³).

El tabaquismo produce un elevado riesgo, siendo éste un agente modificable para ictus, de forma similar entre hombres y mujeres. El beneficio que reporta el cese de su consumo es equiparable también para ambos sexos. Las políticas de control de tabaquismo deberían ser prioritarias, particularmente en países de bajo y medio nivel de desarrollo donde hay elevada prevalencia de consumo de tabaco.

La diabetes mellitus es un factor de riesgo independiente bien establecido para ictus, y se asocia a elevada mortalidad. El aumento de riesgo ha sido atribuído a los cambios fisiopatológicos que ocurren en los vasos cerebrales de los pacientes diabéticos. En personas pluripatológicas (con enfermedad coronaria, hipertrofia de ventrículo izquierdo, fibrilación auricular o enfermedad vascular periférica etc.) la incidencia de ictus aumenta significativamente. Dos de cada 3 diabéticos mueren de enfermedad coronaria o ictus. La diabetes es uno de los factores más importantes, especialmente en pacientes menores de 65 años.

La mayoría de pacientes con ictus tienen hiperglucemia o desórdenes metabólicos, muchas veces no diagnosticados. La diabetes empeora los resultados de un ictus agudo, de hecho es el determinante más importante para el SCI (Silent Cerebral Infarction) en pacientes hipertensos. Por tanto, en una fase subaguda del ictus podría ser recomendable hacer un test de tolerancia oral a la glucosa con el fin de identificar aquellos pacientes susceptibles de iniciar tratamiento antidiabético.

Se ha descrito la hipertensión arterial como principal factor de riesgo en relación tanto con el ictus isquémico como el hemorrágico. No obstante, existen diferencias entre el resto de factores en dependencia del sexo.

Otros que han sido asociados a un aumento de riesgo, sin un nivel de evidencia tan consistente son el síndrome metabólico¹⁴, hipertrigliceridemia¹⁵, hiperhomocisteinemia, migraña, hiperglucemia o niveles elevados de fosfolipasa A2¹⁶.

El estudio ZACARIS, así como otros relacionados con el riesgo cardiovascular^{17,18,19} postulan que en la población española el principal riesgo atribuible cardiovascular es el sobrepeso, debido a su prevalencia, quedando en segundo lugar el tabaquismo (varones) o diabetes mellitus (mujeres).

El grupo de la Fundación de Alcorcón¹ en conjunto con la Fundación Jiménez Díaz llevaron a cabo un estudio para describir los factores de riesgo en los ictus isquémicos en función de edad, sexo y subtipo de ictus. Proponen algunas combinaciones de factores de riesgo que resultaron significativas: en primer lugar HTA y dislipemia, seguida de dislipemia y tabaquismo (principal en los pacientes jóvenes) y diabetes mellitus con HTA (en personas mayores de 65 años).

Grupos de trabajo como EBRICTUS⁶ o ICBAR⁴ apuntan la hipertensión arterial como principal factor de riesgo para todos los subtipos de ictus. Otros grupos implicados en su estudio son ICTUS-CARE, IMPACTO o ICTUS-OMI (todos ellos desde el ámbito de Atención Primaria).

Factores exógenos que han sido estudiados, a parte de los clásicos, son el consumo de drogas o sustancias tóxicas como alcohol³, cannabis²⁰ o cocaína²¹, encontrando una relación significativa entre su consumo y la aparición de eventos cerebrovasculares. No obstante, en lo referente al alcohol, para los ictus isquémicos, existe una curva en J (se considera beneficioso para la salud dos unidades de alcohol al día para hombres, una unidad para mujeres) en las que su consumo produce un efecto protector por sus propiedades antiinflamatorias y antiagregantes (especialmente si hablamos del vino tinto).

Sin embargo, para los ictus hemorrágicos esta relación adoptaría una relación lineal (a más consumo, más riesgo)³.

Varios estudios observacionales han encontrado una asociación entre la percepción psicosocial de estrés e ictus. No obstante, hay hallazgos polémicos e inconsistencias respecto a los diseños de los estudios. Se realizó un meta-análisis de 14 estudios (10 cohortes y 4 casos-control) con un total de 10130 ictus, encontrando una asociación positiva entre estrés y riesgo de padecer ictus en adultos (mujeres y hombres), sugiriéndolo como posible factor de riesgo independiente. Se estimó hasta un 33% más de riesgo en la incidencia de ictus en aquellos pacientes que percibían estrés moderado, siendo similar a la diabetes o depresión, comparado con otros de mayor peso como la hipertensión arterial, tabaquismo, obesidad, ingesta de alcohol y sedentarismo. Lo que todavía persiste como incógnita es el mecanismo fisiopatológico que conduciría a ello²².

También los turnos de trabajo de largas horas (a partir de > 41 horas semanales) se han asociado linealmente con la instauración de ictus de manera significativa. Y de la misma forma, la enfermedad coronaria aumenta en empleados que trabajan muchas horas en comparación con aquellos que trabajan un horario estándar. El riesgo atribuible es de 1.4, el cuál es sustancial, ya que trabajar largas horas es un hecho bastante común entre la población. Se incluyeron 25 estudios de 24 cohortes en Europa, Estados Unidos y Australia, realizando un meta-análisis de enfermedad coronaria comparando datos de 603838 hombres y mujeres que estaban libres de enfermedad coronaria al inicio. Tras el análisis estadístico se estimó un riesgo relativo de 1.1 para aquellos que trabajaban 41-48 horas, 1.27 para 49-54 horas y 1.33 para más de 55 horas comparando con horarios estándar²³.

Finalmente, se postula que la migraña pudiera tener algún tipo de asociación, considerándose un factor de riesgo independiente para ictus isquémico en un subgrupo particular de pacientes. La patogénesis sigue siendo desconocida a pesar de que muchos estudios comunican mecanismos bioquímicos en común entre las dos enfermedades. Una condición común muy interesante entre ictus y migraña es el foramen oval permeable, el cuál podría jugar un papel patogénico en ambas enfermedades. La evidencia radiológica de las lesiones subclínicas más típicas son en la sustancia blanca y en el territorio de la arteria posterior en pacientes con migraña²⁴.

La estrategia más plausible es abordar aquellos factores de riesgo exógenos, de la forma más contundente posible, adoptando la prevención primaria desde los Centros de Salud.

Ésto implica el control agresivo de los factores de riesgo clásicos modificables, sin embargo, la efectividad es limitada; lo cuál ha llevado a la búsqueda de nuevas vías en la fisiopatología de la aterosclerosis que permitan el desarrollo posterior de nuevos tratamientos.

Se ha establecido que la inflamación es uno de los mecanismos asociados a todos los estadios de la aterosclerosis al estar implicada tanto en sus fases iniciales como durante su progresión, debido a la desestabilización de la placa. Actualmente se dispone de marcadores de inflamación determinables de forma relativamente sencilla en la práctica clínica habitual, como la PCR. Sin embargo, no se realiza un tratamiento específico del estado inflamatorio subyacente en los sujetos de riesgo, con la excepción de posibles efectos colaterales antiinflamatorios de fármacos como las estatinas. Uno de los marcadores de inflamación que se han vinculado recientemente al aumento del riesgo cardiovascular es la fosfolipasa A2 asociada a lipoproteínas FLA-Lp. Diferentes estudios en los que se ha determinado tanto su masa total como su actividad enzimática han demostrado su relación directa con el riesgo de muerte, de eventos coronarios y de ictus¹⁶.

Dado que el riesgo de presentar un ictus isquémico recurrente o de un nuevo evento vascular durante el primer año suele ser especialmente elevado (hasta el 8% durante el primer mes y hasta un 9.2% durante los primeros 90 días) urge mejorar la correcta cumplimentación de las medidas de prevención secundaria del ictus. Asimismo, debemos tener en cuenta que tras ser dados de alta, los pacientes con ictus, por lo general no presentan buena adherencia terapéutica ni modifican su estilo de vida cuando son evaluados al mes, 3, 6 meses y 4 años. Sólo uno de cada 5 afectados por ictus tiene bien controlada la tensión arterial, la glucemia y los lípidos al primer año del ictus. En estudios comparativos se ha observado que la prescripción de fármacos hipolipemiantes o antihipertensivos es más adecuada entre los facultativos de Cardiología. Los valores de LDL y el control de la presión arterial son significativamente peores en el grupo de pacientes que han sufrido ictus respecto a los que padecen cardiopatía isquémica. En cuanto a la antiagregación o anticoagulación, alcanza una cobertura prácticamente universal en ambos grupos, siendo igual de efectiva entre Cardiólogos y Neurólogos. El control de los factores de riesgo es claramente mejorable^{25,26}.

Hasta la fecha, sólo un trabajo publicado por el Hospital de Elche²⁷, en 2014, ha propuesto la escala CHADS2 (insuficiencia cardíaca, hipertensión, edad, diabetes, ictus) como predictor clínico de riesgo de ictus, más allá de su escenario original como herramienta de identificación de riesgo

cardioembólico en la fibrilación auricular no valvular. En el análisis multivariante el tabaquismo y un CHADS2 mayor o igual a 3 fueron predictores independientes de ictus o accidente isquémico transitorio. Presenta algunas ventajas sobre otras escalas como SCORE, dado que incluye pacientes de mayor edad y tiene menor complejidad en su utilización diaria. Se ha demostrado que el riesgo de padecer evento, así como el riesgo de mortalidad a los 5 años del evento cerebral, aumenta gradual y linealmente con la puntuación del CHADS2 tanto para pacientes con fibrilación auricular como en ritmo sinusal. Como conclusión, el CHADS2 puede ser una herramienta útil para identificar el riesgo de ictus o accidente isquémico transitorio de pacientes hipertensos sin fibrilación auricular conocida.

Partiendo de esta base epidemiológica y etiológica, se pretende realizar un estudio de la población española para identificar aquellos factores de riesgo cardiovascular más implicados en el desarrollo de eventos cerebrovasculares de perfil isquémico aterotrombótico con el objeto de desarrollar tablas o algoritmos predictivos desde la consulta de Atención Primaria.

3. HIPÓTESIS

Las tablas de riesgo utilizadas en la actualidad en prevención primaria del accidente cerebrovascular (SCORE) son las mismas que para el cálculo de los eventos de cardiopatía isquémica. El inconveniente que tiene esta tabla de decisión es que mide la mortalidad cardiovascular global para ambas patologías. Nuestra hipótesis consiste en que con los mismos factores de riesgo cardiovascular clásicos, podemos confeccionar un algoritmo que mejore la predicción de evento cerebrovascular (ictus instaurado).

4. OBJETIVOS

- Principal: elaborar un algoritmo predictivo de enfermedad cerebrovascular de perfil isquémico aterotrombótico para la población española mayor de 40 años así como una tabla de riesgo.
- Secundarios:
 - Describir las características epidemiológicas de cada uno de los factores de riesgo cardio-cerebrovasculares en función de haber tenido o no un evento a lo largo de 5 años.
 - Determinar la tasa de incidencia de ictus isquémico aterotrombótico en la población española adulta.
 - Calcular el riesgo relativo de los principales factores de riesgo cardiovascular para la población adulta española.

- Crear una herramienta pertinente, práctica, sencilla, adecuada y rigurosa que pueda aplicarse en prevención primaria de la enfermedad cerebrovascular isquémica dentro del ámbito de la atención primaria y especializada.

Utilidad

Las enfermedades cerebrovasculares aterotrombóticas son una causa de hospitalización y de muerte extremadamente frecuente en nuestro país, lo que las ha convertido en una prioridad de política sanitaria al más alto nivel, por sus repercusiones tanto económicas y sociales como de impacto en el sistema sanitario.

Y además, dado el progresivo envejecimiento de la población española es previsible que en los próximos años la patología cardiovascular continúe siendo uno de los mayores problemas sanitarios, por lo que el establecimiento de planes de salud cardiovascular continuará mereciendo prioridad. Pero es sin embargo paradójico que, a pesar de su relevancia sanitaria, la morbilidad, y no sólo la mortalidad, de estas enfermedades en España no sea tan conocida. Esta información sería imprescindible para evaluar la eficacia de planes específicos de prevención, para detectar poblaciones en alto riesgo a las que priorizar como objeto de establecer programas preventivos y asistenciales, así como para disponer de valores de referencia que identifiquen situaciones de alto riesgo en ámbitos de exposición ambiental, laboral u otras poblaciones específicas.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

Población

- *Población de referencia*: Población española adulta mayor de 40 años de ambos sexos sin antecedente cardiovascular o cerebrovascular previo.
- *Población de estudio (muestral)*: corresponde a 4422 pacientes, (1924 hombres y 2498 mujeres) mayores de 40 años de la población de Zaragoza, libres de evento isquémico o enfermedad cardio o cerebrovascular previa, que acuden espontáneamente a consultas de Atención Primaria (AP) del Sistema Nacional de Salud (SNS). Corresponden a ocho cupos médicos (tres rurales y cinco urbanos), con seguimiento anual durante cinco años, de sus factores de riesgo y de la posible eventualidad de accidente cerebrovascular.

Criterios de inclusión y exclusión:

- *Inclusión:*
 - Paciente sano sin evento isquémico previo de cualquier tipo. (Se considerará evento isquémico previo, cuando tenga antecedentes de angina de pecho, infarto de miocardio, infarto cerebral, ateromatosis de carótida diagnosticada previamente con estenosis de más del 50% de la luz y enfermedad vascular periférica clínica).
 - Historia Clínica informatizada con las variables de estudio correctamente registradas.
 - Consentimiento verbal, al tratarse de un estudio no experimental, se mantiene la confidencialidad de los datos del paciente.
- *Exclusión:*
 - No consentimiento verbal.
 - Enfermedad vascular periférica (claudicación intermitente).
 - Aneurisma de Aorta ascendente conocido.
 - Aneurisma de Aorta abdominal conocido, de más de 45 mm de diámetro.
 - Comorbilidad grave asociada (Insuficiencia cardíaca o hepática importantes, enfermedad renal crónica o neoplásica, fibrilación auricular o valvulopatías... etc).
 - Que el investigador no prevea posibilidad de seguimiento a 5 años.

Cálculo del tamaño muestral y procedimiento de muestreo

- *Muestra:* Totalidad de los pacientes registrados en Historia Clínica Informatizada adultos, mayores de 40 años, de ocho cupos médicos (tres centros rurales y cinco urbanos) de Zaragoza. N = 4422 pacientes.
- *Cálculo del tamaño muestral:* Para estimar el tamaño de muestra necesario se aplicará la siguiente fórmula: $n = (Z_{1-\alpha/2}/\epsilon)^2$. Donde: Z= Nivel de confianza, ϵ = Precisión relativa Considerando un nivel de confianza 95% serían necesarios 1537 pacientes, si añadimos un 10% de pérdidas serían 1690 pacientes mínimo.
- *Tipo de Muestreo:* Probabilístico por conglomerados polietápico.

Diseño del estudio: Estudio observacional, descriptivo, longitudinal, prospectivo de cohorte única seguida durante 5 años.

Variables del estudio:

- *Variable dependiente:* Evento isquémico cerebral aterotrombótico. Se registrará la fecha de aparición.

Criterios para el diagnóstico del evento (Manual Merck 19ª edición Castellano) ²⁸:

Ictus isquémico: Pacientes diagnosticados de ictus isquémico por neurólogo o médico de Urgencias (Hospital o Consultas especializadas) con TAC cerebral libre de sangrado en las primeras 24 horas o con signos incipientes de isquemia aguda, TAC con hipodensidad intraparenquimatosa pasadas 24 horas del comienzo de la clínica, RM cerebral compatible; o al menos: criterios de sospecha de enfermedad cerebrovascular: Focalidad neurológica de instauración súbita: entumecimiento, debilidad o parálisis de las extremidades contralaterales y del rostro, afasia, confusión, trastornos visuales en uno o ambos ojos, mareos o pérdida de equilibrio y coordinación y cefalea:

- Déficits neurológicos súbitos compatibles con daño encefálico en un territorio arterial.
- Cefalea intensa especialmente repentina
- Coma de instauración brusca sin ninguna otra explicación
- El deterioro súbito de la consciencia.
- Pacientes con muerte consecuencia de ictus isquémico documentado por Certificado de Defunción en Atención Primaria basado en la Historia Clínica previa o mediante informe hospitalario.

- *Variables independientes:*

- Sexo (mujer 0; varón 1) [cualitativa].
- Edad al inicio del seguimiento [cuantitativa].
- Lugar de residencia (urbano 0; rural 1) [cualitativa].
- Tensión Arterial Sistólica (en mmHg) [Cuantitativa] (Se utilizará la media aritmética de todas las determinaciones de los 5 años de seguimiento).
- Tensión Arterial Diastólica (mmHg) [Cuantitativa] (Se utilizará la media aritmética de todas las determinaciones de los 5 años de seguimiento).
- Frecuencia de pulso (latidos/minuto) [Cuantitativa] (Se utilizará la media aritmética de todas las determinaciones de los 5 años de seguimiento).

- Colesterol total (mg/dL)[Cuantitativa](Se utilizará la media aritmética de todas las determinaciones de los 5 años de seguimiento).
- HDL (mg/dl)][Cuantitativa](Se utilizará la media aritmética de todas las determinaciones de los 5 años de seguimiento).
- LDL (mg/dL) [Cuantitativa](Se utilizará la media aritmética de todas las determinaciones de los 5 años de seguimiento). Triglicéridos (mg/dL) [Cuantitativa](Se utilizará la media aritmética de todas las determinaciones de los 5 años de seguimiento).
- Diabetes (No 0, Si 1) [cualitativa de 2 categorías]
- Glucemia Basal (mg/dL) [Cuantitativa] (Se utilizará la media aritmética de todas las determinaciones de los 5 años de seguimiento).
- Hábito tabáquico en el momento de la inclusión en el seguimiento (no fumador 0; exfumador (ha dejado hábito tabáquico completamente al menos 2 años antes) 1; fumador de menos de 10 cig/d 2; fumador entre 10-20 cig/d 3; fumador de > 20 cig/d 4) [Ordinal politómica].

De cada zona básica de salud se designó un médico investigador. Los participantes fueron reclutados de todos aquellos que solicitaron atención médica por cualquier motivo. Los individuos seleccionados fueron incluidos tras consentimiento verbal informado. Se recogieron las variables en el momento de la inclusión y anualmente hasta completar 5 años de seguimiento o sufrir un evento isquémico. Se implementó un seguimiento telefónico anual a todos los individuos que no tenían el registro anual correspondiente. Para conseguir homogeneidad en el registro se utilizó el Software Hipócrates versión 1994 ó 1995 de la Sociedad Española de Medicina General y de Familia (SEMG).

La variable LDL-c se determinó mediante la fórmula de Friedewald. La presión arterial fue determinada en 3 ocasiones consecutivas siguiendo las recomendaciones de [Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Blood pressure studies in 14 communities: a two-stage screen for hypertension. JAMA 1977; 237:2385-91].

Análisis de los datos:

- Las variables numéricas con distribución normal se expresaron como media y desviación estándar y se compararon con la prueba t de Student para datos no apareados.

- Las variables dicotómicas se expresaron como porcentajes y se compararon con la prueba de χ^2 . Como índice de asociación se empleó el riesgo relativo (RR= incidencia acumulada en expuestos/incidencia acumulada en no expuestos) con su intervalo de confianza del 95%.
- Para el cálculo probabilístico y la elaboración de la tabla de riesgo por colores, se realizó análisis multivariante mediante regresión logística binaria. En primer lugar, hicimos una regresión múltiple, tomando como variable dependiente el hecho de haber desarrollado o no “ACV INSTAURADO” durante el período de seguimiento. Como variables independientes: la edad, el índice aterogénico LDL/HDL y el hecho de ser fumador o no. En la regresión no es correcto utilizar variables categóricas, sino cuantitativas; en especial la variable dependiente. Sin embargo, se utilizó como método para obtener los datos de los dos supuestos que necesitamos confirmar, que son la prueba de independencia de errores y la prueba de multicolinealidad (para lo que sí está permitido).

Se hizo por tanto, la prueba de multicolinealidad y la de Durbin-Watson (independencia de errores) con un valor de 2,003 (rango de normalidad entre 1-3). Concluimos por ello, que se cumple el supuesto de independencia de errores. El FIV en las tres variables independientes fue de 1,0, llegando a la conclusión de que no hay multicolinealidad.

En segundo lugar, se calculó la bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow. La variable independiente “fumador” no se calificó de categórica al no precisarse para el cálculo, debido a no ser politómica, sino dicotómica (fuma o no fuma en la actualidad).

Mediante la prueba del Ji cuadrado se confirmó que las variables que proponemos para nuestro modelo (prueba de eficiencia estadística de ROA), mejoran significativamente la predicción de la variable dependiente. Tanto el “paso” como el “bloque” como el “modelo”, tuvieron la misma puntuación de Ji cuadrado (37,782) con una significación $p < 0.0001$ (Bondad de ajuste del modelo).

El R cuadrado de Negelkerke (0.096) indica que el modelo explica un 9,6% de la varianza de la variable dependiente. La prueba de Hosmer-Lemeshow obtuvo un Ji cuadrado de 6,4936 sin significación estadística ($p = 0.5921$).

Para el análisis de regresión logística, el bloque 1 indica que hay un **98,31% de probabilidad de acierto en el resultado de predicción de "ACV"** cuando se conoce la edad, el índice aterogénico y si fuma o no el individuo.

En la tabla de las variables de la ecuación (*Tabla 4*) el Exp (B) es mayor de 1 para todas las variables (si aumentan los valores de cualquier variable independiente, aumenta el valor de la dependiente; es decir, la probabilidad de evento (ACV).

Los valores del estadístico de Wald de nuestro modelo indican que las variables independientes aportan de forma significativa certidumbre a la predicción de la variable dependiente y los resultados obtenidos con este modelo se pueden generalizar a la población.

Un valor bilateral de $p < 0,05$ se considerará indicativo de significación estadística.

Se utilizó el programa informático SPSS versión 8.0 para Windows.

6. RESULTADOS

6.1. PIRÁMIDE DE POBLACIÓN MUESTRAL

En primer lugar mostramos en la *Tabla 1* el porcentaje de mujeres y hombres de nuestra muestra así como pirámide de población muestral en la *Imagen 1*. Contamos con 1924 hombres y 2498 mujeres, predominando las edades medias (40-69). A destacar la diferencia muestral a partir de dicha edad, con claro predominio del sexo femenino, especialmente en edades iguales o por encima de los 90 años.

RANGO EDAD	Mujeres		Hombres	
	N	%	N	%
40-49	653	14,8	581	13,1
50-59	588	13,3	489	11
60-69	660	14,9	537	12,1
70-79	431	9,7	249	5,6
80-89	149	3,4	63	1,4
>=90	17	0,4	5	0,1

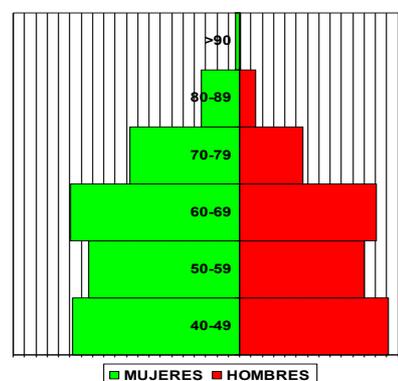


Tabla 1. Porcentaje de mujeres y hombres según edad

Imagen 1. Pirámide de población muestral

6.2. VARIABLES CUALITATIVAS

- De la población muestral, un 10,7% pertenecían al sector rural.
- Un 16,1% eran fumadores, mientras que un 80,3% nunca habían fumado, siendo exfumadores el 3,6%.
- En cuanto a las cifras de tensión arterial, se encontraban en el rango óptimo un 12,3%, en el normal el 18,7% y en el límite el 26,4%. Un 42,7% fueron diagnosticados de hipertensión arterial (Grado 1 36,2%; Grado 2 5,9%; Grado 3 0,6%).
- Respecto a niveles de glucosa, se situaron por encima o igual de 115 un 19% mientras que el 13,6% tenían el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2.
- Las cifras de LDL ≥ 160 alcanzaban más de la mitad de la muestra 51,3%, siendo asimismo el sobrepeso muy frecuente, con un 79,9%.
- Un 2,8% presentaron un evento isquémico cerebrovascular; de entre ellos AIT el 0,9% e ictus instaurado un 1,9% (Frente a angina de pecho: 2,1% e IAM: 1,3%).

6.3. VARIABLES CUANTITATIVAS

En la *Tabla 2* se describen las variables cuantitativas indicando el rango, media y desviación típica de las siguientes variables: edad (media de 59,4 años), glucosa (media 107 mg/dl), colesterol total (media 228 mg/dl), triglicéridos (media 228 mg/dl), HDL (media 55,2 mg/dl), LDL (media 160 mg/dl), índice aterogénico (media 3,1), tensión arterial sistólica (media 134 mmHg), tensión arterial diastólica (media 80 mmHg), tensión arterial diferencial (media 54 mmHg), IMC (media 28 kg/m²) y media de supervivencia de 1770 días.

Como podemos observar, se trata de una población con factores de riesgo cardiovascular bien controlados, destacando no obstante el importante número de personas con sobrepeso y colesterol total elevado.

	MINIMO	MAXIMO	MEDIA	D.E.
Edad al inicio	40	99	59,4	12
GLUCOSA	63,5	402	107	29
COLESTEROL	87	496	228	38,2
TRIGLICERID	28	1123	123,5	73,3
HDL	19	135	55,2	14
LDL	36,6	406	160,1	34,5
COL/HDL	1,78	11,2	4,42	1,24
LDL/HDL	0,6	8,34	3,1	1,1
TAS	67	192,1	134,4	15,9
TAD	20	125	80,4	8,9
TA DIFERENC	19,8	115,7	54,06	12,6
IMC	14,6	57,4	28,9	4,96
SUPERVIVENC	1	1825	1770	246

Tabla 2. Variables cuantitativas

6.4. ICTUS ISQUÉMICO ATERTROMBÓTICO INSTAURADO

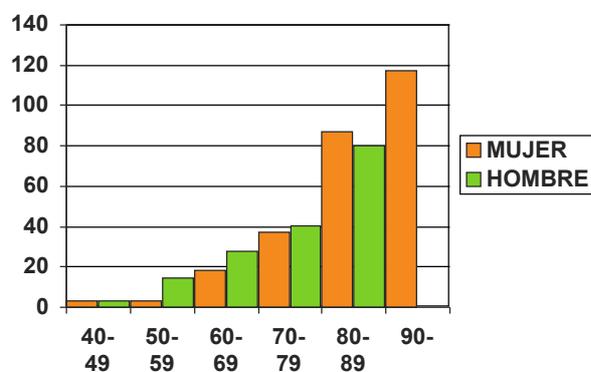


Imagen 2. Incidencia de ictus isquémico aterotrombótico

En la *imagen 2* se presenta la incidencia de ictus isquémico aterotrombótico instaurado distribuido por sexo y rango de edades. Se observa una relación lineal, ascendente, con importante realce a partir de los 80 años, predominando en todo momento en el grupo de mujeres y siendo más destacable entre los 80 y los 90 años de edad.

La tasa de incidencia, de forma global fue de 19,2 0/00.

6.5. VARIABLES CUANTITATIVAS ASOCIADAS AL EVENTO ISQUÉMICO

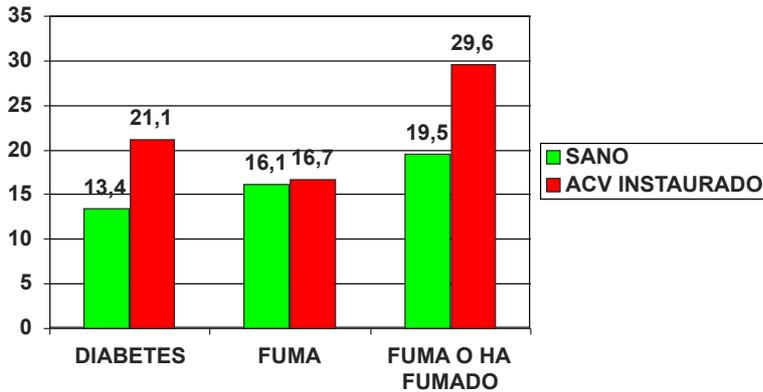
La media de edad de instauración de ictus isquémico fue de 71,4 años frente a 59 del grupo sano ($p < 0,001$) con HDL medio de 51 mg/dl para los enfermos y de 55,3 mg/dl para los sanos ($p = 0,026$). La media de tensión arterial sistólica fue de 137 mmHg en enfermos y 134 mmHg para sanos ($p = 0,06$ c.s.) y tensión arterial diferencial 58 mmHg y 54 mmHg respectivamente ($p = 0,001$).

Por otro lado, centrándonos en ictus instaurado (no AIT), la edad media de presentación fue de 71 frente a 59 en sanos ($p < 0,001$) con cifras de HDL 50,8 vs 50,3 ($p = 0,02$). El índice aterogénico en la muestra enferma era de 3,41 frente a 3,09 en la sana ($p = 0,03$) y las cifras de tensión arterial diferencial fueron de 58,4 vs 54 ($p = 0,02$).

		MEDIA ENFERMOS (ICTUS)	MEDIA SANOS (NO ICTUS)	P
PARA ICTUS TOTAL	EDAD	71,4 (10,5)	59 (11,8)	<0.001
	HDL	51,7 (14,1)	55,3 (14)	0.026
	TAS	137,1 (16,2)	134,3 (15,8)	0.06 (c.s)
	TADif	58 (11,7)	54 (12,6)	0.001
PARA ICTUS INSTAURADO	EDAD	71 (10,6)	59 (11,9)	<0.001
	HDL	50,8 (13)	55,3 (14)	0.02
	LDL/HDL	3,41 (1,2)	3,09 (1)	0.03
	TADif	58,4 (11,5)	54 (12,6)	0.02

Tabla 3. Variables cualitativas asociadas al evento isquémico

6.6. VARIABLES CUALITATIVAS ASOCIADAS AL EVENTO ISQUÉMICO INSTAURADO



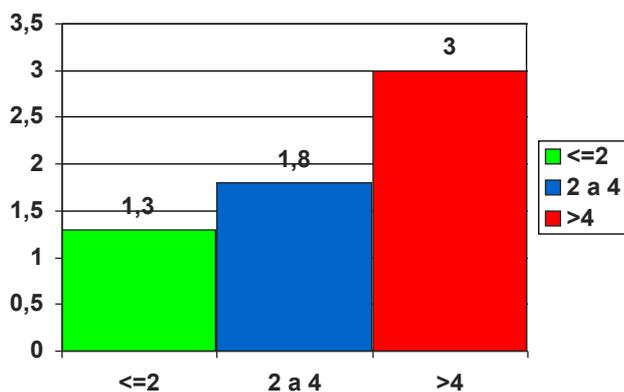
De entre los pacientes que presentaron ictus instaurado, un 21,1% eran diabéticos, un 16,7% fumaba y hasta casi un 30% fumaba o había fumado. Ver *Imagen 3*.

Imagen 3. Variables cuantitativas asociadas al evento isquémico instaurado

6.7. ÍNDICE ATEROGÉNICO LDL/HDL E ICTUS

- Se observa una correlación positiva y significativa ($p = 0.001$) entre la Tensión Arterial Sistólica y el Índice Aterogénico LDL/HDL (P de Pearson).
- Igualmente observamos una diferencia positiva y significativa ($p < 0.001$) del Índice Aterogénico entre los no diabéticos y los diabéticos (3 vs 3,7). (t de Student).

6.8. ÍNDICE ATEROGÉNICO LDL/HDL Y FRECUENCIA DE ICTUS A 5 AÑOS



Se observa una relación lineal entre el nivel de LDL/HDL y la frecuencia de ictus a los 5 años.

Un índice aterogénico ≤ 2 cuenta con un 1,3% de incidencia de ictus, un índice entre 2 y 4, del 1,8% y el grupo con IA >4 alcanza un 3% de incidencia. Ver *Imagen 4*.

Imagen 4. Índice aterogénico LDL/HDL y frecuencia de ictus a los 5 años.

6.9. MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA

Variable	B	S.E.	Wald	df	Sig.	R	Exp B
Edad	,0870	,0156	31,2399	1	,0000	,2620	1,0909
Fumador	,8305	,2299	13,0494	1	,0003	,1611	2,2945
LDL/HDL	,3309	,1332	6,1702	1	,0130	,0990	1,3922
Cte	-11,1064	1,2530	76,5711	1	,0000		

Tabla 4. Modelo de regresión logística

Aplicando el modelo de regresión logística (*Tabla 4*) conseguimos obtener una ecuación predictiva estadísticamente significativa con la combinación de variables: edad, fumador y LDL/HDL.

APLICAMOS LA FÓRMULA:

$$p = 1 / 1 + e^{-c}$$

Siendo: $e = 2,71828182845904$

$$c = \text{constante} + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_kx_k$$

$$P = 1 / 1 + 2,7182818284^{11,1 + (0,087 \times \text{EDAD}) + (0,83 \text{ si es fumador}) + ((0,331 \times (\text{LDL/HDL}))}$$

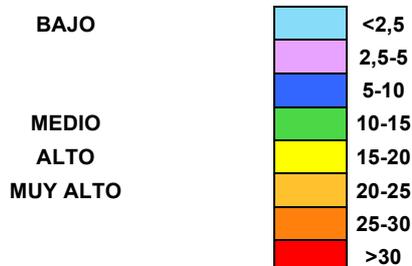
Y mediante su cálculo elaboramos las siguientes tablas de riesgo:

NO FUMADORES

EDAD	LDL/HDL															
	0,5	1	1,50	2,00	2,50	3,00	3,50	4,00	4,50	5,00	5,50	6,00	6,50	7,00	7,50	8,00
40	0,06	0,07	0,08	0,10	0,11	0,13	0,16	0,18	0,22	0,26	0,30	0,36	0,42	0,50	0,58	0,69
45	0,09	0,11	0,12	0,15	0,17	0,2	0,24	0,28	0,33	0,4	0,47	0,55	0,65	0,76	1,06	1,06
50	0,14	0,16	0,19	0,23	0,27	0,32	0,37	0,44	0,52	0,61	0,72	0,85	1	1,17	1,63	1,63
55	0,21	0,25	0,3	0,35	0,41	0,49	0,57	0,68	0,8	0,94	1,1	1,3	1,53	1,8	2,49	2,49
60	0,33	0,39	0,46	0,54	0,64	0,75	0,88	1,04	1,22	1,44	1,7	2	2,35	2,76	3,8	3,8
65	0,51	0,6	0,7	0,83	0,98	1,15	1,36	1,6	1,88	2,21	2,6	3,05	3,58	4,2	5,75	5,75
70	0,78	0,92	1,08	1,28	1,5	1,77	2,08	2,45	2,87	3,37	3,96	4,64	5,42	6,34	8,61	8,61
75	1,2	1,41	1,67	1,96	2,3	2,71	3,18	3,73	4,37	5,12	5,98	6,98	8,14	9,47	12,71	12,71
80	1,84	2,17	2,55	2,99	3,5	4,12	4,83	5,65	6,6	7,69	8,95	10,4	12,04	13,91	18,36	18,36
85	2,82	3,31	3,88	4,55	5,33	6,23	7,27	8,46	9,84	11,41	13,19	15,2	17,46	19,97	25,79	25,79
90	4,29	5,03	5,88	6,86	8	9,3	10,8	12,5	14,42	16,59	19,01	21,69	24,63	27,83	34,93	34,94

FUMADORES

EDAD	LDL/HDL															
	0,5	1	1,50	2,00	2,50	3,00	3,50	4,00	4,50	5,00	5,50	6,00	6,50	7,00	7,50	8,00
40	0,13	0,16	0,18	0,22	0,26	0,30	0,36	0,42	0,50	0,59	0,69	0,81	0,96	1,13	1,33	1,56
45	0,2	0,24	0,28	0,34	0,4	0,47	0,55	0,65	0,76	0,9	1,06	1,25	1,47	1,73	2,04	2,4
50	0,32	0,37	0,44	0,52	0,61	0,72	0,85	1	1,18	1,39	1,63	1,92	2,26	2,65	3,11	3,65
55	0,49	0,57	0,68	0,8	0,94	1,11	1,3	1,54	1,81	2,12	2,5	2,5	3,44	4,04	4,73	5,54
60	0,75	0,88	1,04	1,23	1,45	1,7	2	2,35	2,76	2,76	3,81	4,46	5,22	6,11	7,13	8,3
65	1,15	1,36	1,6	1,88	2,22	2,6	3,06	3,59	4,21	4,93	5,76	6,73	7,85	9,13	10,6	12,27
70	1,77	2,09	2,45	2,88	3,38	3,97	4,65	5,44	6,35	7,41	8,63	10,03	11,62	13,44	15,48	17,77
75	2,71	3,19	3,74	4,38	5,13	6	7	8,16	9,49	11,01	12,74	14,69	16,89	19,34	22,65	25,03
80	4,13	4,84	5,66	6,61	7,71	8,97	10,42	12,07	13,94	16,04	18,4	21,02	23,89	27,03	30,42	34,03
85	6,24	7,28	8,48	9,86	11,43	13,22	15,23	17,49	20,01	22,79	25,84	29,13	32,66	36,4	40,31	44,35
90	9,33	10,82	12,53	14,46	16,62	19,05	21,73	24,68	27,88	31,32	34,99	38,84	42,84	46,93	48,92	44,82

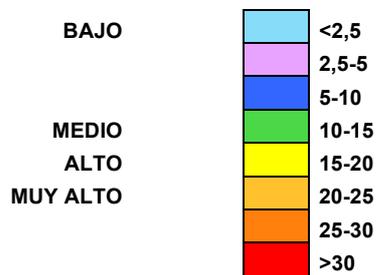


NO FUMADORES

EDAD	LDL/HDL															
	0,5	1	1,50	2,00	2,50	3,00	3,50	4,00	4,50	5,00	5,50	6,00	6,50	7,00	7,50	8,00
40	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO
45	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO
50	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO
55	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO
60	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	MEDIO	MEDIO	MEDIO
65	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	MEDIO	MEDIO	MEDIO	MEDIO
70	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	MEDIO	MEDIO	MEDIO	MEDIO
75	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	MEDIO	MEDIO	MEDIO	MEDIO
80	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	MEDIO	MEDIO	MEDIO	MEDIO
85	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	MEDIO	MEDIO	MEDIO	MEDIO
90	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	MEDIO	MEDIO	MEDIO	MEDIO

FUMADORES

EDAD	LDL/HDL															
	0,5	1	1,50	2,00	2,50	3,00	3,50	4,00	4,50	5,00	5,50	6,00	6,50	7,00	7,50	8,00
40	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO
45	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO
50	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO
55	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO
60	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO
65	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO
70	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO
75	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO
80	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO
85	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO
90	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO



7. DISCUSIÓN

Se decidió eliminar parte de la muestra original (pacientes menores a 40 años) dado que la incidencia de ictus aterotrombótico esperable era menos relevante. Además, la etiología predominante en este subgrupo de pacientes suele ser genética, secundario a trombofilias u otras causas infeccioso-inflamatorias.

La incidencia de ictus fue mayor para las mujeres (aunque no llegó a ser significativo) en todos los rangos de edad, lo cuál coincide con algunas observaciones de otros estudios⁸.

Clásicamente han sido descritos como factores causales de los accidentes cerebrovasculares la hipertensión arterial sistólica y la diabetes mellitus entre otros.

La muestra poblacional de nuestro estudio contaba con los factores de riesgo cardiovascular clásicos; no obstante, destacaban en prevalencia el sobrepeso y la dislipidemia por encima de otros factores. A diferencia de otros estudios ^{1, 4, 6, 13, 26} donde la HTA prevalece como principal factor de riesgo para ambos tipos de ictus, en nuestro estudio los riesgos relativos de muchos de los factores de riesgo obtenidos no llegan a la significación estadística óptima (excepto edad, índice aterogénico, hábito tabáquico). En el estudio MANRESA ²⁹ se objetivaron algunos resultados similares, siendo al igual que en nuestro estudio, tabaquismo y dislipemia significativos para el aumento de incidencia, encontrando la edad como factor independiente. Parte de las diferencias encontradas con los estudios revisados podrían ser debidas a que no se trata de una población *naive* sino de la población actual, que está tratada habitualmente con fármacos que modifican estas variables (antihipertensivos, hipolipemiantes, antiagregantes...etc). Posiblemente aumentando la muestra estos riesgos relativos llegarían a ser significativos, como sería lo esperado.

Hemos encontrado una correlación significativa entre índice aterogénico y tensión arterial sistólica y unos niveles superiores en índice aterogénico en los diabéticos, respecto a no diabéticos.

Igualmente al estudio hemos hallado un mayor nivel del índice aterogénico y altamente significativo entre los individuos que desarrollaron ictus instaurado frente a los que no. De estos resultados podría deducirse que parte de la varianza entre los pacientes que sufrieron ictus durante el seguimiento y su relación con la diabetes y la HTA, fuera explicada por el valor de su Índice Aterogénico.

Recientemente, el estudio Fourier³⁰ ha marcado en base a los resultados en más de 27.000 pacientes con arteriosclerosis cardiovascular, la importancia de la teoría lipídica y del control del índice aterogénico en la disminución de la incidencia de cardiopatía isquémica.

Dado que la génesis de la placa de ateroma es la misma en los vasos cerebrales que de extremidades o cardíacos y basándonos en los datos obtenidos en nuestro estudio, todas las medidas sobre el control de los lípidos que se aplican desde hace tiempo en la patología cardiovascular deberían de extrapolarse a la patología aterotrombótica cerebral.

El ictus es una urgencia neurológica debido a que los mecanismos lesionales que se desencadenan una vez ocurrida la isquemia o hemorragia, progresan muy rápidamente y es corto el período durante el que los tratamientos aplicados pueden tener eficacia³⁰. Dado que la posibilidad de que vuelva a sufrir un nuevo episodio vascular cerebral es muy elevada, como queda reflejado en algunos trabajos⁶ y que la disponibilidad de tratamientos específicos tienen un margen riesgo/beneficio estrecho es prioritario evitar, en la medida de lo posible su recurrencia, siendo estrictos a la hora de tratar a nuestros pacientes³¹. Estos eventos asocian mayor mortalidad (pasando de un 20% a un 35%) y dependencia funcional (36,5% a 51%).

El riesgo de presentar un ictus isquémico recurrente o nuevo episodio vascular durante el primer año es de especial preocupación (entre un 8% el primer mes y 9% en los 3 primeros meses), por ello, como ya hemos mencionado, es fundamental instaurar o mejorar la correcta cumplimentación de las medidas de prevención secundaria, teniendo en cuenta el control de otros factores de riesgo cardiovascular asociados que pueden ensombrecer el pronóstico.

En lo que a la dislipemia concierne, se trata de unos de los factores modificables más importantes, siendo preciso su tratamiento incluso en casos incidentes o pacientes pluripatológicos con cifras de LDL considerados en la actualidad como normales, debido a que estas terapias pueden frenar y en algunos casos, revertir la progresión de las placas de aterosclerosis²⁶.

Asimismo, diferentes estudios han demostrado que este aumento del riesgo incluye igualmente la enfermedad coronaria o la muerte de causa vascular, dado que hasta un 20% de los pacientes con un episodio de ictus isquémico no cardioembólico o un AIT tienen una estenosis coronaria superior al 50% asintomática.

De ésta forma podemos hablar de “cerebropatía isquémica” de forma paralela a la cardiopatía isquémica. La frecuencia con la que aparece angina de pecho o infarto de miocardio se asemeja a la de AIT o ictus instaurado (AIT 0,9% vs angina de pecho 2,1%) e (ictus 1,9% vs IAM 1,3%) aunque apareciendo esta última de forma más tardía debido a que las arterias implicadas son de mayor calibre que las coronarias. Ejemplo de ello es el trabajo de Ciria de Pablo et al ²⁵ donde comparan el perfil de riesgo vascular y tratamiento prescrito según patología cardiovascular (IAM con edad media de 63 años, frente a ictus con edad media de 68 años).

Hemos confeccionado un algoritmo predictivo y unas tablas de riesgo para la prevención primaria, que deben considerarse como unos mínimos exigidos en el control del riesgo cerebrovascular en la población general, ya que se trata de una población sin ninguna lesión de órgano diana (enfermedad cerebrovascular o cardiovascular previa, fibrilación auricular, aneurisma de aorta, claudicación intermitente, etc).

El modelo de nuestra ecuación con tres variables ha sido elegido después de investigar la significación, la no multicolinealidad y la independencia de errores con todas las posibles combinaciones de las variables registradas.

Nos parece que aporta más, siempre que sea posible, utilizar variables continuas que categóricas en tablas de riesgo o algoritmos predictivos, como se plasma en otros trabajos ⁷. En nuestra tabla hemos utilizado edad y LDL/HDL de forma numérica, dejando sólo como categórica el hábito tabáquico.

En el estudio ICBAR⁴ utilizan una muestra de 473 pacientes de Atención Primaria con una cohorte de seguimiento de entre 8 y 10 meses. Entre sus resultados destacan elevadas incidencias de AIT 32% e ictus isquémico aterotrombótico 26,6% (muy superiores a las nuestras). Probablemente estas cifras se deban a los escasos criterios de exclusión, abogando por un estudio más pragmático y de mayor validez externa para la población general, donde los pacientes tienen patologías asociadas como insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, IRC, anemia, miocardiopatía hipertrófica, fibrilación auricular...los cuales se consideran predictores independientes de muerte o ingreso hospitalario mediante análisis multivariante y que se asocian de forma significativa a la incidencia de ictus isquémicos ²⁶. Por otra parte, nuestro trabajo cuenta con un enfoque más explicativo y quizá de mayor validez interna pero menos extrapolable a la población general pluripatológica aunque más enfocada a la prevención primaria.

LIMITACIONES

Una de las limitaciones de nuestro estudio es la muestra de la que disponemos, que aunque a priori no se trata de una muestra poblacional muy escasa, la incidencia que buscamos es de un subtipo de ictus muy concreto. Además, aumentado el tamaño muestral obtendríamos mayor poder estadístico y podríamos incluir mas variables predictivas.

Otro aspecto a tener en cuenta es que no se ha estudiado mediante análisis multivariante el AIT; debido a su dificultad a la hora de definir criterios diagnósticos fiables. De hecho, probablemente muchos de estos eventos, al igual que ictus de tipo lacunar, pasaran desapercibidos mediante clínica silente o diagnósticos alternativos erróneos (crisis epilépticas, síncope...) dificultando una correcta recogida de datos.

Los pacientes con otras patologías predisponentes como fibrilación auricular (paroxística o no), aneurismas o cardiopatía isquémica no fueron incluidos en la muestra, minimizando de esta manera la probabilidad de evento en la población global.

8. CONCLUSIONES

- Los principales factores de riesgo de padecer un ictus isquémico aterotrombótico son la edad, hipertensión arterial, dislipemia, tabaquismo, obesidad y diabetes mellitus.
- La hipertensión arterial parece estar más controlada que otros factores de riesgo en la población actual.
- Actualmente, el índice aterogénico debe ser tratado de forma más intensiva en las consultas de Atención Primaria y Servicios Hospitalarios.
- Debemos enfatizar la teoría lipídica, especialmente en aquellos subgrupos de riesgo aplicando las tablas elaboradas mediante regresión logística en nuestro estudio.

9. BENEFICIARIOS, DIFUSIÓN Y EXPLOTACIÓN DE LOS RESULTADOS

La principal beneficiaria de este estudio será la población adulta española, pero en última instancia, también el Sistema Nacional de Salud.

Como ya se ha mencionado previamente, la enfermedad cerebrovascular es la 3ª causa de mortalidad en varones en España y 1ª en mujeres, siendo la primera en causa de discapacidad. Todo ello genera un gasto socio-sanitario considerable. Por ello, elaborando tablas de riesgo se pueden implementar medidas preventivas y campañas de concienciación en la población expuesta con el fin de disminuir su incidencia a medio plazo y su prevalencia a largo plazo.

Del mismo modo, los recursos destinados a la rehabilitación de estos pacientes, así como los fármacos empleados en la prevención secundaria, terapias ocupacionales o retribuciones por incapacidad física etc, se verían a priori disminuidos, pudiendo invertir dichos recursos económicos para otros fines de interés sanitario.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Moreno VP, García-Raso A, García-Bueno MJ, Sánchez-Sánchez C, Meseguer E et al. Factores de riesgo vascular en pacientes con ictus isquémico. Distribución según edad, sexo y subtipo de ictus. *Rev Neurol* 2008; 46 (10): 593-598.
2. Fuentes B, Gallego J, Gil-Nuñez A et al. Guía de tratamiento preventivo del ictus isquémico y AIT(I). Actuación sobre los factores de riesgo y estilo de vida. *Rev Neurol*. 2012; 27(9): 560-574.
3. Rundek T, Sacco R. Risk factor management to prevent first stroke. *Neurol Clin*. 2008; 26(4): 1007-45.
4. Vidal-Pérez R, Otero-Raviña F, Domínguez-López J, Fabeiro-Romero D, Gómez-Vázquez JL, Blas-Abad P et al. Características clínicas y pronóstico de pacientes con enfermedad cerebrovascular crónica (estudio ICBAR). *Rev Neurol*. 2011; 53 (8): 449-456.
5. Kinlay S. Changes in stroke epidemiology, prevention and treatment. *Circulation*. 2011 November 8; 124(19): e494-96.
6. Clua-Espuny J, Piñol-Moresco J, Gil-Guillén V, Orozco-Beltrán D, Panisello-Tafalla A, Lucas-Noll J et al. Resultados de prevención cardiovascular primaria y secundaria en pacientes con ictus: riesgo de recurrencia y supervivencia asociada (estudio Ebrictus). *Rev Neurol* 2012; 54 (2): 81-92.
7. Sacco RL. Evolution from stroke risk factors to brain health determinants. *Cerebrovasc Dis* 2015; 40:102-113.
8. Turtzo C, McCullough L. Sex differences in stroke. *Cerebrovasc Dis* 2008; 26: 462-474
9. Smajlovic D. Strokes in young adults: epidemiology and prevention. *Vascular Health and Risk management* 2015; 11: 157-164.
10. Chung-Fen T, Niall A, Thomas B, Cathie LM. Comparing risk factor profiles between intracerebral hemorrhage and ischemic stroke in chinese and white populations: systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2016, 11(3): e0151743.
11. Shah RS, Cole JW. Smoking and stroke: there more you smoke the more you stroke. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010; 8(7): 917-932.
12. Peters S, Huxley R, Woodward M. Smoking as a risk factor for stroke in women compared with men. *Stroke* 2013; 44:2821-2828.
13. Karsito, Soeatmadji DW. Diabetes and Stroke. *Acta Med Indones-Indones J Intern Med*.2008; 40 (3):151-158.

14. Zhu S, McClure LA, Lau H, Romero JR, White CL, Babikian V et al. Recurrent vascular events in lacunar stroke patients with metabolic syndrome and/or diabetes. *Neurology* 2015; 85: 935-941.
15. Antonio N, Angiolillo DJ, Silliman S. Hypertriglyceridemia and ischemic stroke. *Eur Neurol* 2008; 60: 269-278.
16. Álvarez-Pérez FJ, Verde I. Fosfolipasa A2 asociada a lipoproteínas y patología vascular cerebral. *Rev Neurol* 2009; 49: 88-94.
17. Marín A, Bárcena M, Fustero M et al. Risk Factors for Cardiovascular and Ischaemic Heart Disease in a Mediterranean Country. Preliminary Report of the Zaragoza Study (ZACARIS-I). *Clin Drug Investig.* (2002); 20:241.
18. Marín A, Medrano MJ, González J, Pintado H, Compared V, Bárcena M et al. Risk of ischaemic heart disease and acute myocardial infarction in a Spanish population: observational prospective study in a primary-care setting. *BMC Public Health* 2006, 6:38. [En Red: <https://bmcpublihealth.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1471-2458-6-38?site=bmcpublihealth.biomedcentral.com>].
19. Medrano MJ, Pastor-Barriuso R, Boix R, Del Barrio JL, Damián J, Álvarez R, Marín A. Riesgo coronario atribuible a los factores de riesgo cardiovascular en población española. *Rev Esp Cardiol.* 2007; 60(12): 1250-6.
20. Hackman DG. MD, PhD. Cannabis and Stroke. *Stroke.* 2015; 46:852-856.
21. Treadwell SD, Robinson TG. Cocaine use and stroke. *Postgrad Med J* 2007; 83:389-394.
22. Booth J, Connelly L, Lawrence M, Chalmers C, Joice S, Becker C, Dougall N. Evidence of perceived psychosocial stress as a risk factor for stroke in adults: a metaanalysis. *BMC Neurology* 2015; 15:233.
23. Kivimäki M, Jokela M, Nyberg ST, Singh-Manoux A, Fransson EI, Alfredsson L, et al. Long working hours and risk of coronary heart disease and stroke: a systematic review and meta-analysis of published and unpublished data for 603.838 individuals. *Lancet* 2015; 386: 1739-46.
24. Spalice A, Del Balzo F, Papetti L, Zicari AM, Properzi E, Occasi F et al. Stroke and migraine is there a possible comorbidity?. *Italian Journal of Pediatrics* 2016; 42:41.
25. Ciria de Pablo C, Pizarro A, Moreno MA, Sánchez C, Ibáñez P, Suárez C. Evaluación a corto plazo del control de los factores de riesgo y de la prescripción terapéutica en prevención secundaria de enfermedad cardiovascular. *Rev Clin Esp.* 2005; 205(9): 425-9.

26. Sanclemente C, Pedragosa A, Rovira E, Vigil D. El ictus en manos del internista. Factores de riesgo cardiovascular. Rev Clin Esp. 2008; 208(7): 339-46.
27. Morillas P, Pallarés V, Fácila L, Llisterri JL, Sebastián ME, Gómez M. et al. La puntuación CHADS2 como predictor de riesgo de ictus en ausencia de fibrilación auricular en pacientes hipertensos de 65 o más años. Rev Esp Cardiol. 2015; 68(6): 485-491.
28. Porter R, Kaplan J. El Manual Merck de Diagnóstico y Terapéutica. Editorial Panamericana. 19ª ed. Madrid: Editorial Panamericana. 2013; 1410-1417.
29. Tomás Abadal L, Puig T, Balaguer Vintró I. Accidente vascular cerebral: incidencia, mortalidad y factores de riesgo en 28 años de seguimiento. Estudio Manresa. Rev Esp Cardiol. 2000; 53: 15-20.
30. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech C et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med 2017; 376: 1713-1722.
31. Alonso de Lecñena M, Egido JA, Casado I et al. Guía para el tratamiento del infarto cerebral agudo. Neurología. 2014; 29(2): 102-122.

11. AGRADECIMIENTOS

Al grupo del estudio ZACARIS por la cesión de la base de datos para llevar a cabo el trabajo fin de máster. La base de datos ha sido utilizada con anterioridad para estudios de riesgo cardiovascular (que ya han sido publicados en revistas como Revista de la Sociedad Española de Cardiología, como parte integrante del metaanálisis ERFC en JAMA, BMJ...) siendo validada por el Servicio de Epidemiología Cardiovascular del Instituto Carlos III (Medrano MJ) y por el Departamento de Epidemiología de la Universidad de Cambridge UK (Walker M, Danesh J).

En segundo lugar al Dr. Marín (Atención Primaria) y Dr. López del Val y Dr. Mauri (Departamento de Neurología), quienes coordinaron y prestaron colaboración en mi trabajo durante estos meses.

Finalmente, a la Universidad de Zaragoza por brindarnos la oportunidad de formarnos y trabajar con ellos desde la Facultad hasta el postgrado.