



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE  
MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E  
INVESTIGACION**

**SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO  
FEDERAL**

**DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION**

**SUBDIRECCION DE POSGRADO E  
INVESTIGACION**

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN**

**MEDICINA INTERNA**

**DETERMINACIÓN DE LA VALIDEZ DE ESCALAS DIAGNOSTICAS PARA LA  
DIFERENCIACIÓN ENTRE ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL HEMORRÁGICA E  
ISQUÉMICA**

**TRABAJO EN INVESTIGACION CLINICA**

**PRESENTADO POR EL DR. LOZADA PEREZ CARLOS ALBERTO**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**DIRECTORES DE TESIS: DR. JOSÉ JUAN LOZANO NUEVO**

**DR. EN C. ALBERTO FRANCISCO RUBIO GUERRA**





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**Determinación de la validez de escalas diagnosticas para la diferenciación entre enfermedad vascular cerebral hemorrágica e isquémica**

**Autor: Dr. Carlos Alberto Lozada Pérez**

**Vo. Bo.**

**Dr. José Juan Lozano Nuevo**

---

**Profesor titular del curso de especialización en Medicina Interna**

**Vo. Bo.**

**Dr. Antonio Fraga Mouret**

---

**Director de Educación e Investigación**

**Determinación de la validez de escalas diagnosticas para la diferenciación entre enfermedad vascular cerebral hemorrágica e isquémica**

**Autor: Dr. Carlos Alberto Lozada Pérez**

**Vo. Bo.**

**Dr. José Juan Lozano Nuevo**

-----

**Profesor titular del curso de especialización en Medicina Interna**

**Vo. Bo.**

**Dr. en C. Alberto Francisco Rubio Guerra**

-----

**Profesor adjunto al curso de especialización de Medicina Interna**

## **Dedicatoria**

A mi madre y mi padre por todo su amor y apoyo sin ellos no estaría aquí

A **Lili** por llegar a mi vida y es con ella con quien quiero vivirla y compartirla

A mis hermanas por su incondicional apoyo

A Alejandro y Spicy por llenar de felicidad y alegría mi vida

A mi mama Luz, que ha pesar del tiempo la extraño

A la banda (Aarón, Chucho, Enrique, Joasset, Juanito, Rafael, Richy y Saúl) por tantos momentos de alegría

A los Diablos Rojos del México un equipo lleno de pasión y coraje....Vamos Diablos

## **Agradecimientos**

A los Dres. Dr. César Iván Elizalde Barrera, Saúl Huerta Ramírez y Fausto Márquez por colaborar de forma importante con la realización de esta tesis.

## Índice

Resumen	6
Antecedentes	7
Planteamiento del problema	28
Pregunta de investigación	28
Justificación	28
Hipótesis	28
Objetivos	28
Metodología	29
Tamaño de la muestra	35
Análisis estadístico	35
Resultados	35
Discusión	39
Conclusiones	42
Bibliografía	43

## Resumen

Determinación de la validez de escalas diagnósticas para la diferenciación entre enfermedad vascular cerebral hemorrágica e isquémica

**Objetivo:** Determinar si el índice aterogénico a las escalas diagnósticas para EVC aumenta la certeza para diferenciar la enfermedad vascular cerebral hemorrágica de la isquémica.

**Material y métodos:** A todos los pacientes con déficit neurológico, ya sea con alteración de las funciones mentales o datos de focalización no reversible en las primeras 24 horas se les aplicaron en las primeras 24 horas tanto la escala de Siriraj y el Greek Stroke Score para diferenciar en EVC hemorrágica e isquémica. La comparación de las variables entre los grupos de pacientes con EVC isquémico y hemorrágico se inició con la descripción de medias y frecuencias para las variables numéricas y nominales respectivamente. La diferencia entre las medias se calculó con prueba t de Student cuando las variables fueron paramétricas y con prueba U de Mann Whitney cuando fueron no paramétricas. Las diferencias entre frecuencias se establecieron por medio de la prueba chi cuadrada o prueba exacta de Fisher cuando fue necesario. A las variables que resultaron significativas (es decir con asociación) se les calculó razones de momios (OR) con intervalos de confianza. Finalmente calculamos la validez de ambas escalas contra el estándar diagnóstico (TAC de cráneo) determinando la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, razón de verosimilitud positiva y razón de verosimilitud negativa.

**Resultados:** De un total de 118 pacientes, 91 (77%) presentaron EVC isquémica, mientras que 28 (23%) presentaron EVC hemorrágica. 25 (27%) pacientes con EVC isquémico presentaban FA y 2 (7%) pacientes con EVC hemorrágica la presentaron  $p=0.03$ . La TA sistólica de pacientes con EVC isquémico fue de 138.94 (DE  $\pm$  26.90) mientras que en los pacientes con EVC hemorrágico fue de 165.55 (DE  $\pm$  36.40)  $p=0.0007$ . La TA diastólica de los pacientes con EVC isquémico fue de 84.63 (DE  $\pm$  14.65) y para los pacientes con EVC hemorrágico fue de 96.81  $p=0.0008$ . 9 (10%) pacientes con EVC isquémico y 9 (33%) pacientes con EVC hemorrágico presentaron deterioro neurológico en las 3 primeras horas de su ingreso al hospital  $p=0.0031$ . 5 (5%) pacientes con EVC isquémico y 8 (30%) pacientes con EVC hemorrágico presentaron disminución del nivel de conciencia  $p=0.0005$ . El índice aterogénico en pacientes con EVC isquémico fue 4.52 (DE  $\pm$  1.52), en pacientes con EVC hemorrágico fue 4.84 (DE  $\pm$  2.01)  $p=0.87$ . La sensibilidad para EVC isquémica con la escala de Siriraj fue de 73.6% mientras que con el Greek fue 60.4%. La especificidad para EVC isquémica con la escala de Siriraj fue de 62.9% mientras que con el Greek fue 70.3%. La sensibilidad para EVC hemorrágica con la escala de Siriraj fue de 61.9% mientras que con el Greek fue 25.9%. La especificidad para EVC hemorrágica con la escala de Siriraj fue de 85.5% mientras que con el Greek fue 96.7%

**Conclusión:** No se puede agregar el índice aterogénico tanto a la escala de Siriraj como al Greek Stroke Score para mejorar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo + y valor predictivo - de dichas escalas diagnósticas. Cabe señalar que en el caso del Greek Stroke Score presenta alta especificidad para la EVC hemorrágica, sin embargo el número de pacientes en los cuales fue el score indeterminado fue de 44 pacientes (37.28%). Finalmente al analizar las variables de riesgo se encontró que la presencia de fibrilación auricular incrementa el riesgo de presentar EVC isquémica en 3.73 veces (OR 4.73  $p=0.03$ ), mientras que la TA sistólica incrementa 2.03 veces (OR 3.03,  $p=0.07$ ) el riesgo de presentar una EVC hemorrágica, esto último porque el valor de  $p$  marca una tendencia.

## **Antecedentes**

El término enfermedad vascular cerebral (EVC) engloba un conjunto de trastornos clínicos de manifestación casi siempre súbita debidos al aporte insuficiente de sangre al cerebro.

Se le denomina enfermedad vascular cerebral establecida cuando los síntomas persisten durante 24 horas o más y ataque isquémico transitorio si los síntomas remiten en menos de un día<sup>1</sup>

Es un grave problema de salud pública internacional porque representa la tercera causa de muerte en países industrializados, sólo precedida por las enfermedades cardíacas y los tumores malignos.

Su incidencia mundial es de 1.5 a 4 casos por cada 1,000 habitantes, y la prevalencia de 8-20 por cada 1,000 habitantes.

En Estados Unidos se registran cada año 700,000 casos de enfermedad vascular cerebral. Se considera que el enfermedad vascular cerebral es la tercera causa de muerte en ese país, donde aproximadamente 200,000 personas fallecen al año como consecuencia de este padecimiento.

Esta enfermedad implica gastos monetarios cuantiosos. Durante el año 2004 el costo por atención directa e indirecta de los 4.8 millones de pacientes estadounidenses con esta enfermedad fue de 53,600 millones de dólares. Se estima que aproximadamente 20% de los supervivientes requieren cuidados especiales durante tres meses después del evento y casi 30% quedan con una discapacidad grave permanente.

En Estados Unidos, la enfermedad vascular cerebral originan cada año alrededor de 200,000 muertes, de éstos 70% son isquémicos, 27% hemorrágicos y el resto de causa no establecida.

En México, durante el decenio de 1970 la enfermedad vascular cerebral se reportó como la séptima causa de muerte, con tasa de 24.7 defunciones por cada 100,000 habitantes. En el trascurso de los años 1990 a 2000 la enfermedad vascular cerebral estuvo entre las primeras ocho causas de muerte en el país y entre las primeras cinco causas de muerte en la Ciudad de México, superada por padecimientos cardíacos, tumores, diabetes mellitus, accidentes y enfermedades hepáticas. En ese mismo periodo fue la cuarta causa de muerte en personas mayores de 65 años y la séptima en individuos de 15 a 65 años de edad. En el año 2003 fue la sexta causa de muerte en hombres y la cuarta en mujeres (26,892 defunciones totales).

En el 2008, la prevalencia de enfermedad vascular cerebral fue de 11.15%, el 57.2% de los pacientes son masculinos, con una media de edad de presentación de 72 años. La distribución por grupos de edad es: 30-40: 0.30%, 41-50: 3.7%; 51-60: 15%, 61-70:

26.5%; 71-80: 30.6%; 81-90: 19.9% y mayores de 90 años, 3.7%. El porcentaje de tipo de EVC es: 72.94% isquémicos, 20.17% hemorrágicos y 6.8% con hemorragia subaracnoidea. La arteria cerebral afectada con más frecuencia es la cerebral media, 84.3% casos demostrados por clínica y tomografía, seguidos por 75 eventos en territorio de la arteria cerebral posterior (11.21%) y, por último, el territorio de la arteria cerebral anterior (4.48%)<sup>2</sup>

### **Clasificación de la EVC**

La EVC puede clasificarse en función de su perfil evolutivo, de las características obtenidas de la neuroimagen en relación con el territorio vascular afectado, en función del tamaño del vaso arterial afectado, en función de su mecanismo de producción y en función de su subtipo etiológico. Los métodos diagnósticos ayudaran a efectuar una correcta clasificación diagnóstica.

#### **Perfil evolutivo**

La anamnesis y el examen físico general y neurológico, asociado al uso de escalas de cuantificación del déficit y de la limitación funcional, son los pilares básicos del perfil evolutivo.

En función del perfil evolutivo, la EVC puede denominarse progresivo en evolución, cuando las manifestaciones clínicas iniciales evolucionan hacia el empeoramiento bien por el incremento de la focalidad neurológica, por la adición de nuevos síntomas y signos neurológicos o bien por ambas circunstancias.

Cuando la EVC sigue un curso regresivo y a las tres semanas del inicio de la sintomatología, la recuperación de la focalidad neurológica es igual o superior al 80% del total, se denomina EVC con tendencia a la mejoría o con secuelas mínimas.

Si la recuperación de la función neurológica es completa pueden denominarse EVC con un déficit neurológico reversible. Hablamos de EVC estable cuando el déficit neurológico inicial no se modifica.

En los infartos referidos al territorio vascular carotideo deben de transcurrir un mínimo de 24 horas sin modificación del cuadro clínico, para considerar que es estable, si se ha producido en el territorio vascular vertebrobasilar, deben de haber transcurrido un mínimo de 72 horas.

### **Características de la neuroimagen**

Teniendo en cuenta las características de la neuroimagen, el estudio tanto con tomografía axial computarizada cerebral (TAC) como resonancia magnética (RM), puede objetivar las siguientes anomalías:

a) EVC isquémico.

Generalmente se objetiva una imagen hipodensa en la tomografía, aunque inicialmente puede ser normal o mostrar solo signos indirectos de isquemia cerebral, como borramiento de los surcos corticales, presencia de hiperdensidad de la arteria cerebral media, entre otros.

b) EVC hemorrágico.

Cuando en el área de infarto se demuestra contenido hemático. Es más habitual en el infarto cardioembólico debido a la lisis del émbolo y en la trombosis venosa cerebral. En el infarto trombótico, aunque es menos frecuente puede observarse y estar ocasionado por el aporte sanguíneo al área necrótica procedente de la circulación anastomótica.

c) Infarto cerebral silente.

Se observan en aquellos pacientes asintomáticos y sin historia conocida de ictus que tienen lesiones isquémicas en la TAC o RM. Aproximadamente una cuarta parte de los pacientes con EVC sintomático también presentan infartos cerebrales silentes en la tomografía, incrementándose la frecuencia cuando se utiliza RM. Su presencia refleja enfermedad vascular más avanzada y mayor riesgo de recurrencia.

d) Leucoaraiosis.

Significa rarefacción de la sustancia blanca del cerebro. Se ve como una hipodensidad en la TAC craneal y como una hiperintensidad en las secuencias potenciadas en T2 de la RM craneal. La valoración de la leucoaraiosis se realiza mejor mediante RM. En función de la localización de la leucoencefalopatía se pueden diferenciar lesiones periventriculares y lesiones subcorticales. La leucoaraiosis subcortical suele ser de naturaleza isquémica. La leucoaraiosis periventricular representa lesiones edad dependientes y tienen una histología y una etiología probablemente diferentes, en las que el mecanismo subyacente sería la entrada de LCR, debida a un fracaso del epéndimo. La leucoaraiosis puede ser un precursor de afectación cognitiva y puede interactuar con otros procesos, como la enfermedad de Alzheimer o la isquemia cerebral.

## **Territorio vascular**

Las técnicas de neuroimagen y la ultrasonografía o el estudio angiográfico convencional o por resonancia magnética permitirán efectuar el diagnóstico del territorio vascular (arterial o venoso) determinante de la isquemia vascular y de su topografía, pudiendo clasificarse como:

a) Infartos del territorio carotideo. Son de origen arterial situados en el territorio vascular carotideo o anterior.

b) Infartos de territorio vertebrobasilar. Son de origen arterial, situados en el territorio vertebrobasilar o posterior.

- c) Infartos de territorio frontera, de zona limítrofe o de último prado. Se sitúa en la zona frontera entre dos arterias principales, como la arteria cerebral anterior y la arteria cerebral media o la arteria cerebral media y la cerebral posterior o entre el territorio superficial y profundo de una arteria de gran calibre. Suelen ser debidos a un mecanismo hemodinámico por un descenso de la perfusión sanguínea por bajo gasto cardiaco o hipotensión arterial.

### **Tamaño del vaso arterial**

En función de dicho tamaño, pueden clasificarse como:

- a) De vaso arterial grande. Cuando se afectan las arterias carótidas, o vertebrobasilar y sus ramas principales.
- b) De vaso arterial pequeño. Cuando se afectan las arteriolas lenticuloestriadas, talamogeniculadas, talamperforantes o paramedianas pontinas

### **Mecanismo de producción (Isquemia cerebral )**

Es necesario el resultado de los diferentes métodos diagnósticos: Ultrasonograficos, cardiológicos de neuroimagen y de laboratorio. En función del mecanismo de producción de isquemia, este puede clasificarse en:

- a) Trombótico. Cuando es secundario a la estenosis u oclusión de una arteria intracraneal o extracraneal de los troncos supraaorticos y está producida por la alteración aterosclerótica de la pared de la arteria.
- b) Embólico. Cuando la oclusión de una arteria habitualmente intracraneal, está producida por un embolo, originado en otro punto del sistema vascular. El embolo puede ser:
- Arterial (embolismo arteria-arteria), de una arteria intracraneal, de un tronco arterial supraaortico o del cayado aórtico.
  - Cardiaco (embolo corazón-arteria).
  - Pulmonar.
  - De la circulación. Si existe un defecto del tabique auricular (embolia paradójica) Los émbolos pueden ser ateromatosos, plaquetarios, fibrinosos, de colesterol, de elementos sépticos o microbianos, de aire, de grasa, de material cartilaginoso y de células tumorales.
  - Hemodinámica. Cuando esta ocasionado por un bajo gasto cardiaco o por hipotensión arterial o bien durante una inversión de la dirección del flujo sanguíneo por un fenómeno de robo.
  - Por enfermedad hematológica. Secundario a un estado protrombótico.

### **Subtipos etiológicos (isquemia cerebral)**

El diagnóstico del infarto cerebral, en sus diferentes subtipos etiológicos, precisa del resultado de los métodos diagnósticos de neuroimagen, de laboratorio y del estudio de los vasos arteriales. Es importante clasificar la EVC en sus diferentes entidades nosológicas, puesto que ello conlleva implicaciones pronósticas y terapéuticas:

- a) Las EVC aterotrombóticas son generalmente de tamaño medio o grande, de topografía cortical o subcortical, con afección carotídea o vertebrobasilar, en un paciente con presencia de uno o varios factores de riesgo vascular cerebral. Es imprescindible, la presencia de arterioesclerosis, clínicamente generalizada (coexistencia de cardiopatía isquémica y/o enfermedad vascular periférica) o la demostración mediante técnicas no cruentas (ECO doppler o angi resonancia) o cruentas (angiografía) de oclusión o estenosis de arterias cerebrales (Más de 50%, correlacionable con la clínica del paciente).
- b) Las EVC de tipo lacunar o secundarios a arteriopatía de pequeño vaso son de pequeño tamaño lesional (menos de 15 mm de diámetro), localizadas en el territorio de distribución de las arteriolas perforantes cerebrales, que ocasiona clínicamente un síndrome lacunar, en un paciente con hipertensión arterial sistémica y/u otros factores de riesgo vascular cerebral. Aunque la microateromatosis y la lipohialinosis de las arteriolas perforantes cerebrales, constituyen el sustrato patológico más frecuentemente hallado en los infartos lacunares.
- c) La EVC cardioembólica. Generalmente es de tamaño medio (1.5 a 3 cm) o grande (Mas de 3 cm), de topografía habitualmente cortical, con un inicio frecuente de la sintomatología en vigilia, una instauración habitualmente instantánea (minutos) o aguda (horas) de la focalidad neurológica y generalmente con un máximo déficit neurológico al inicio de la enfermedad. Es imprescindible, la presencia de una cardiopatía embolígena demostrada.
- d) EVC de causa inusual. Se produce en un paciente sin factores de riesgo vascular cerebral, en el que se ha descartado el infarto cardioembólico, lacunar o aterotrombótico. Suele estar ocasionado por una arteriopatía distinta de la aterosclerótica o por una enfermedad sistémica o hematológica de base.
- e) EVC de etiología indeterminada. Pueden distinguirse, a su vez varias situaciones o subtipos:
  1. Por coexistencia de dos o más etiologías potenciales
  2. Por causa desconocida o criptogénico

### 3. Por estudio incompleto o insuficiente

#### **Importancia de los métodos diagnósticos en la clasificación de la EVC.**

En la enfermedad vascular cerebral el diagnóstico y el inicio del tratamiento debe de ser inmediato, ya que la tolerancia del tejido cerebral a la isquemia es más baja que en cualquier otro tejido.

El manejo óptimo depende en gran parte en saber si la EVC es isquémica o hemorrágica.

De acuerdo a la evidencia disponible, la aspirina debe de administrarse tan pronto como sea posible, inmediatamente después del inicio de los síntomas compatibles con un infarto cerebral<sup>3</sup>, pero está contraindicada en los casos de hemorragia intracerebral.

Las características clínicas como un inicio súbito, espasmo en descerebración, hipotermia, líquido cefalorraquídeo sanguinolento son criterios reconocidos e inequívocos de hemorragia intracerebral sin embargo generalmente están ausentes<sup>4,5</sup>. Por lo que la imagen cerebral con tomografía axial computarizada (TAC) permanece siendo la única manera clara de diferenciar entre la enfermedad vascular cerebral isquémica de la hemorrágica<sup>6</sup>.

Ya que el acceso rápido a una TAC es difícil para muchos pacientes con una EVC numerosos investigadores han intentado formular escalas para determinar en base a los datos clínicos la probabilidad de isquemia o hemorragia y así iniciar el tratamiento de la EVC. En particular, en estos estudios se han utilizado análisis de discriminación multivariado, para generar ecuaciones lineales que logren predecir la ocurrencia de isquemia o hemorragia.

A pesar de que el diagnóstico clínico hecho mediante estas escalas parece ser más certero en comparación al diagnóstico por los médicos en la práctica, las mencionadas escalas carecen de simplicidad y han fallado por no tener una alta sensibilidad ni especificidad en los estudios de validación. Por lo que es necesario desarrollar, una herramienta diagnóstica simple y viable para diferenciar los síndromes agudos producidos por ACV con el objetivo de ayudar a decidir a los médicos a dar o no aspirina en los pacientes en los cuales no es posible el acceso rápido a una TAC. Como ya se mencionó previamente, el manejo depende de la distinción entre isquemia y hemorragia, para lo cual la imagen mediante TAC sigue siendo el gold estándar para el diagnóstico diferencial.

No existe una certeza absoluta en los modelos de clasificación ni en los sistemas de puntaje que se encuentran disponibles. Actualmente se dispone de 3 escalas.

La escala de Allen ha sido validada en diferentes escenarios europeos y latinoamericanos<sup>7</sup> y se ha encontrado que tienen una certeza razonable cuando los puntos de cohorte sugeridos son utilizados, sin embargo, para llevarlo a cabo se requiere de numerosos detalles en la historia y manifestaciones clínicas, además de que es

necesaria una calculadora y no puede ser utilizado hasta las 24 horas de haber iniciado el evento

La escala de Siriraj<sup>8</sup> es mucho más fácil de determinar y puede ser utilizada inmediatamente después de iniciado la enfermedad vascular cerebral sin embargo ha fallado en obtener una alta sensibilidad y especificidad en los estudios de validación fuera de Tailandia, en donde la probabilidad de tener una hemorragia es mucho más alta que en Europa. Esta escala se calcula de la siguiente manera  $(2.5 \times \text{nivel de conciencia}) + (2 \times \text{vomito}) + (2 \times \text{cefalea}) + (0.1 \times \text{TA diastólica}) - (3 \times \text{marcadores aterogénicos}) - 12$  y toma como puntos de corte  $< -1$  para isquémico y  $> 1$  para hemorrágico.

Existe una escala mucho más reciente, que fue desarrollada por Besson et al<sup>9</sup>, que es aún más compleja de calcular ya que usa 8 variables, con sus respectivos coeficientes y ha demostrado ser insuficiente en proveer un umbral para diagnosticar hemorragia intracerebral con un valor predictivo alto.

Existe un cuarto estudio desarrollado por Efstathiou et al (Greek Stroke Score)<sup>10</sup>, en el cual se hace énfasis en otros predictores no tomados en cuenta en las escalas previamente descritas, por ejemplo el deterioro neurológico dentro de las primeras tres horas de iniciado el cuadro clínico, es altamente sugestivo de una hemorragia y el deterioro neurológico ocurrido dentro de las primeras 24 horas en pacientes que inicialmente están alerta es sugestiva de una hematoma. Por otra parte el deterioro secundario observado entre las 24 y las 48 horas después del inicio de una hemorragia se ha atribuido a un empeoramiento del edema cerebral. El Greek Stroke Score se calcula de la siguiente manera  $6 \times (\text{deterioro neurológico en las 3 primeras de estar en admisión}) + 4 \times (\text{vomito}) + 4 \times (\text{leucocitos} > 12\,000) + 3 \times (\text{disminución del nivel de conciencia})$  y toma como puntos de cohorte  $\leq 3$  para isquémico y mayor de  $\geq 11$  para hemorrágico).

Las escalas de Allen y Siriraj concuerdan en que el vomito es un síntoma bien establecido que se relaciona con hemorragia intracerebral, ya que es resultado de un incremento de la presión intracraneana y que el meningismo es resultado de sangre en los ventrículos<sup>11,12,13</sup>. La leucocitosis es un predictor independiente el cual representa un hallazgo inesperado y puede ser utilizado para la diferenciar el tipo de ACV. Montaner et al recientemente mostro que el incremento leucocitario es mayor en la hemorragia intracerebral que en la isquemia. Así, Neil-Dwyer y Cruickshank reportaron una elevación significativa del conteo leucocitario en la hemorragia intracerebral en asociación con deterioro del nivel de conciencia, vasoespasmo cerebral y muerte; mientras Parkinson y Stephensen sugirieron que una cuenta leucocitaria inicial mayor de 20 000 por ml predicen un pronóstico clínico en la hemorragia subaracnoidea.

Adicionalmente Suzuki et al demostraron que la extensión ventricular de una hematoma promueve un gran aumento en la cuenta leucocitaria, el cual refleja un hematoma de gran volumen. El incremento en el conteo leucocitario es atribuido a una liberación pronunciada de catecolaminas y corticoesteroides debido a la extensión de sangre en el espacio subaracnoideo y la respuesta inflamatoria cuando hay extensión ventricular (ventriculitis)

es un factor adicional que contribuye . La presencia de un nivel disminuido de conciencia se ha encontrado que tiene una importancia mínima en comparación con otros predictores independientes.

A pesar de los avances en el cuidado médico únicamente pocos sujetos con ACV tienen acceso a centros especializados, ya que la mayoría de los pacientes de este tipo son manejados en hospitales generales locales. Un estudio prospectiva de 738 pacientes europeos con ACV mostro que el riesgo acumulado a los dos años causado por no realizar la TAC y dar aspirina a todos los pacientes fue realmente pequeño (0.6%) (34), mientras que el riesgo correspondiente causado por no dar aspirina a los pacientes que tienen isquemia fue mucho más alto (4.1%).

Un análisis combinado de 40 000 pacientes aleatorizados del CAST (Chinese Acute Stroke Trial) y el IST (International Stroke Trial)<sup>14</sup> demostraron que el uso temprano de la aspirina (dentro de las primeras 48 horas de iniciado el cuadro) entre 9 000 pacientes (22%) aleatorizados sin una TAC, resulto en un beneficio neto sin causar un mayor riesgo de hemorragia. Además, incluso entre los 800 sujetos (2%) que presentaron enfermedad vascular cerebral a quienes se les administro aspirina y posteriormente se demostró hemorragia, no existió evidencia de un efecto deletéreo de las aspirina (OR de 0.86 para un posterior ACV o muerte, 63 para la aspirina vs para el control). Ya que en los estudios CAST e IST la incidencia de EVC hemorrágico o con transformación hemorrágica fue menor durante el primer día del evento, la recurrencia de EVC isquémico fue relativamente mayor, por lo que el uso temprano de la aspirina fue justificado cuando se sospecha un EVC isquémico y no se dispone de TAC. Los estudios realizados en la población de Albeit han mostrado que más del 25% de los pacientes con EVC son manejados en casa o en instituciones de cuidados a largo plazo en las que no se realiza una TAC. La TAC añade significancia a la predicción del pronostico ya que los signos visibles en la TAC correlacionan con el grado de discapacidad neurológica y son indicadores pronósticos de adversidad incluso después del ajuste hecho para la severidad de la EVC y el tiempo transcurrido entre la toma de la TAC y el evento. El valor de una TAC realizada después de dos semanas de que ocurrió el evento es cuestionable, ya que el diagnostico es imposible de realizar en un tercio de las hemorragias cerebrales, las anomalías son no específicas y algunas ha desaparecido por completo; por lo tanto puede recomendarse que en los pacientes con ACV se realice una TAC como sea posible, especialmente si son candidatos para terapia trombolítica en unidades especializadas y en cualquier caso la TAC no debe de ser realizadas después de 10 días de la EVC.

Como ya se menciona, no existe una escala que ofrezca certeza diagnóstica entre un ACV hemorrágico o isquémico, por lo cual en el presente estudio, se propone añadir a las escalas preexistentes otros predictores no tomados en cuenta en las escalas previamente descritas, para lo cual se tomarán en cuenta factores de riesgo para cada tipo de ictus.

## **Factores de riesgo**

Los factores de riesgo más comunes son:

- Edad
- Hipertensión arterial
- Diabetes mellitus tipo 2
- Fibrilación auricular
- Tabaquismo

### **Edad**

En estudios previos se demuestra que la incidencia de enfermedad vascular cerebral se relaciona estrechamente con la edad. Está reportado que la incidencia es de 22 por cada 10,000 en individuos de 45 a 54 años de edad y aumenta a 83 por cada 10,000 de 65 a 74 años de edad. Otras publicaciones reportan que, aproximadamente, 30% de estos eventos suceden en personas menores de 65 años y el resto (70%) en mayores de 65 años de edad.

En la Ciudad de México, se reporta que el 57.1% de los casos suceden en individuos de 60 a 80 años de edad.

Hace poco, Seshadri y colaboradores reportaron una cohorte de 4,897 pacientes del estudio Framingham libres de enfermedad vascular cerebral al cumplir 55 años de edad y que tuvieron un seguimiento bianual durante 51 años. Uno de los objetivos fue evaluar el riesgo de padecer enfermedad vascular cerebral relacionada con la edad. Durante el tiempo de seguimiento 18% (875 personas) de los participantes tuvo un evento vascular cerebral. La edad con mayor riesgo fue entre 55 y 75 años.

Mientras la incidencia de enfermedad vascular cerebral aumenta con la edad, la expectativa de fallecer lo hace más rápido, por lo que suponemos que suceden menos eventos después de los 80 años de edad<sup>15</sup>.

### **Hipertensión arterial sistémica**

La hipertensión arterial sistémica constituye el factor de riesgo más importante para eventos isquémicos y hemorrágicos; de hecho, se reporta que la hipertensión incrementa el riesgo relativo de enfermedad vascular cerebral 3.1 en hombres y 2.9 en mujeres, en comparación con pacientes normotensos. Además, el riesgo atribuible para enfermedad vascular cerebral es de 56% para hipertensos hombres y 66% para mujeres hipertensas<sup>16</sup>.

La hipertensión arterial participa, de manera relevante, en la fisiopatogenia de la enfermedad vascular cerebral porque aumenta la posibilidad de embolismo arteria-arteria, acelera la cardiopatía por insuficiencia, agrava la aterosclerosis en arterias cerebrales y produce lipohialinosis en arterias penetrantes, lo que favorece la oclusión arterial y la hemorragia por rotura.

Aunque diversos factores de riesgo se han correlacionado con la EVC, la hipertensión arterial (HAS) es la que más se asocia con éste, de hecho, el factor de riesgo de EVC más importante.

Se calcula que entre los 40 y 69 años, cada incremento de 20 o 10 mm Hg en la presión arterial sistólica (PAS) o diastólica (PAD), respectivamente, por encima de su valor habitual, duplica la tasa de mortalidad por EVC.

*El riesgo de EVC se puede determinar de acuerdo con el Framingham Stroke Risk Profile, que permite calcular la probabilidad de EVC a 10 años. El modelo incorpora los factores de riesgos cardiovasculares más importantes como variables independientes y un sistema de puntaje para ponderarlos adecuadamente<sup>17,18,19</sup>.*

Según los autores, cerca del 70% de todos los EVC se producen en pacientes hipertensos, aunque la mayoría de los pacientes tienen múltiples factores de riesgo de EVC, y la multiplicidad de factores de riesgo se asocia con muy alta probabilidad de este trastorno (1 de 4 pacientes presentarán un EVC en 10 años).

En el estudio Hypertension and Diabetes Screening Awareness (HYDRA)<sup>20</sup>, la TA promedio fue de 145/85 mm Hg y el porcentaje de pacientes con HAS sin otro factor de riesgo fue de 17%, mientras que el porcentaje con 2 o más factores de riesgo fue de 59%.

Por otro lado, el riesgo de EVC aumenta considerablemente al poseer más de un factor de riesgo. En la actualidad, la única herramienta validada en uso de forma extensa para pronosticar el riesgo de EVC es el Framingham Stroke Risk Score. A diferencia de los otros sistemas, este puntaje se ha utilizado de manera fiable en una población distinta para la cual fue realizado.

En el estudio *Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study* (PROGRESS)<sup>21</sup> se ha demostrado que el tratamiento antihipertensivo con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y un diurético reduce la recurrencia de EVC, mientras que en el estudio *Heart Outcomes Prevention Evaluation* (HOPE) se comprobó que el tratamiento con IECA reduciría la incidencia de EVC y su recurrencia en pacientes de alto riesgo, como aquellos con antecedentes de enfermedad cardiovascular y los diabéticos.

En investigaciones anteriores, entre ellos el PROGRESS, se demostró que la reducción de la HAS se asocia a la disminución de la recurrencia de EVC.

## Diabetes mellitus

La diabetes mellitus es otro factor que incrementa el riesgo de enfermedades cardio-cerebro-vasculares. Hace más de dos décadas se identificó que la enfermedad vascular cerebral es 2.5 a 4 veces más frecuente en diabéticos que en personas sin trastornos en el metabolismo de la glucosa<sup>22</sup>.

En México, la diabetes se registra en el 42.6% de los pacientes con EVC, lo que significa que es el segundo factor de riesgo más importante.

Los diabéticos tienen mayor susceptibilidad a la aterosclerosis, además de mayor coexistencia con factores aterogénicos.

Los diabéticos, particularmente aquellos con diabetes tipo 2 o con proteinuria, experimentan mayor riesgo de morbilidad y mortalidad asociadas a enfermedad vascular cerebral y vascular periférica productoras de infarto miocárdico (IAM), ictus y amputaciones.

La diabetes duplica el riesgo de enfermedad cardiovascular; la hiperglucemia es un factor de riesgo independiente. Los elementos que incrementan las probabilidades de enfermedad coronaria (EC) en diabéticos comprenden tabaquismo, hipertensión, resistencia a la insulina asociada a obesidad, origen asiático, microalbuminuria, nefropatía diabética, control deficiente de la glucemia e hiperlipidemia.

Los adultos diabéticos experimentan una tasa de mortalidad anual de aproximadamente 5.4%, con una expectativa de vida que disminuye entre 5 y 10 años. El incremento de la mortalidad se debe principalmente a enfermedad cardiovascular. El diagnóstico de esta patología acrecienta automáticamente el riesgo de desarrollar varias complicaciones clínicas irreversibles provocadas por el compromiso microvascular y macrovascular. Existe una relación constante entre el control glucémico y la incidencia y progresión de las complicaciones microvasculares.

Se estima que por cada reducción del 1% en los niveles de la hemoglobina glucosilada disminuye un 35% el riesgo de enfermedad microvascular.

La enfermedad aterosclerótica es la principal causa de mortalidad en los diabéticos. Un estudio prospectivo reveló que los eventos cardiovasculares mortales fueron 70 veces más frecuentes que las muertes por complicaciones microvasculares.

La relación entre glucemia y eventos macrovasculares es menos significativa que para la enfermedad microvascular.

El tabaquismo, la presión arterial, la proteinuria y la concentración de colesterol son los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de aterosclerosis.

La diabetes tipo 2 está asociada con un perfil lipídico aterogénico, con bajas concentraciones de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad y elevados niveles de lipoproteínas de baja densidad.

La hipertensión afecta a la mitad de los diabéticos y su control reduce de manera significativa el riesgo de ictus, insuficiencia cardíaca y muertes asociadas con la diabetes y las complicaciones microvasculares.

El riesgo de ictus aterotrombótico es 3 veces superior en los diabéticos. Por lo general, el daño cerebral es irreversible y se presenta con mayor frecuencia de pequeños infartos lacunares, tasa de mortalidad superior y peor evolución neurológica con mayor discapacidad. El tratamiento antihipertensivo es eficaz y está indicado para evitar el ictus.

### **Fibrilación auricular**

La fibrilación auricular la principal causa de enfermedad vascular cerebral cardioembólica. En México, la fibrilación auricular la padecen 15.24% de los pacientes, cifra semejante a la reportada por Foulkes y su grupo en el NINCDS, y cardioembolismo 14%.

La fibrilación auricular (FA) es una condición en la que el corazón late rápida y erráticamente y predispone a la formación de trombos que pueden provocar EVC al impactar sobre las arterias cerebrales<sup>23,24</sup>.

La tasa anual de EVC en los pacientes con FA no valvular es de aproximadamente 5%. De no mediar tratamiento, uno de cada tres pacientes con FA no valvular sufrirá EVC.

### **Tabaquismo**

El tabaquismo es un importante factor de riesgo modificable. En un metaanálisis de 32 estudios, el riesgo relativo de enfermedad vascular cerebral en pacientes fumadores fue de 1.5, con relación estrecha entre infarto aterotrombótico e índice tabáquico<sup>25</sup>.

En nuestro medio sólo 4.33% de los pacientes afectados por enfermedad vascular cerebral son fumadores, 49% de ellos tienen un evento isquémico y 51% uno hemorrágico, datos semejantes a los del estudio MRFIT, donde la enfermedad vascular cerebral tuvo igual frecuencia en todas sus formas clínicas.

## **Factores de riesgo para enfermedad vascular aterosclerótica**

### **Fibrinogeno**

La enfermedad vascular aterosclerótica (EVA) que engloba las patologías coronaria, cerebrovascular y arterial periférica, es responsable de la mayoría de los casos de EVC tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo.

En las últimas tres décadas se realizaron avances trascendentales en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de la aterosclerosis; uno de los más importantes fue la identificación de factores de riesgo para EVC mediante estudios prospectivos grandes. Los factores de riesgo modificables incluyen: hipertensión arterial, dislipidemia, tabaquismo y diabetes mellitus. Las evidencias indican que su reducción se asocia con una disminución en la morbimortalidad asociada con EVA. Sin embargo, hay una proporción sustancial de eventos cardiovasculares en individuos sin estos factores de riesgo.

Recientemente se han propuesto nuevos factores o marcadores de riesgo capaces de predecir EVA y sus complicaciones.

Entre éstos se mencionan marcadores inflamatorios (como la proteína C reactiva) o de hemostasis/trombosis (como el fibrinógeno), factores relacionados con las plaquetas o con los lípidos -como la lipoproteína (a)- y otros como homocisteína, lipoproteína asociada a fosfolipasa A2, microalbuminuria, resistencia a la insulina, agentes infecciosos y factores psicosociales.

El fibrinógeno es una glicoproteína circulante que actúa en el paso final de la coagulación en respuesta a la lesión vascular y tisular. Además, posee otras funciones que tornan plausible su participación en la enfermedad vascular, como la regulación de las células de adhesión, quimiotaxis y proliferación, vasoconstricción en los sitios de lesión de la pared de los vasos, estimulación de la agregación plaquetaria y viscosidad sanguínea<sup>26, 27</sup>.

El fibrinógeno, al igual que la PCR, es un reactante de fase aguda y su síntesis hepática puede aumentar hasta en 4 veces en respuesta a desencadenantes inflamatorios o infecciosos. Los datos epidemiológicos avalan una asociación independiente entre los niveles elevados de fibrinógeno y la morbimortalidad cardiovascular.

Diversos factores además de la inflamación son capaces de modular las concentraciones de fibrinógeno. El hábito de fumar y su abandono se asociaron con el incremento y la disminución, respectivamente, de aproximadamente 0.15 g/l en los niveles de fibrinógeno

plasmático. Es más, hay una relación dosis respuesta entre el número de cigarrillos fumados y las concentraciones de fibrinógeno.

Los valores de fibrinógeno tienden a ser más elevados en los pacientes con diabetes, hipertensión, obesidad y estilo de vida sedentario. Los fibratos y la niacina disminuyen los niveles de fibrinógeno mientras que no lo hacen ni la aspirina ni las estatinas.

### **Proteína c reactiva**

La PCR es un reactante circulante de fase aguda que aumenta en varias veces durante la respuesta inflamatoria a la lesión tisular o a la infección. Se sintetiza principalmente en el hígado y su liberación es estimulada por la interleucina 6 (IL-6) y otras citocinas inflamatorias. No está aclarado si es un marcador o un mediador de la inflamación.

Hay evidencias acerca de que la PCR cumple una función directa en la patogénesis de la aterosclerosis desde la iniciación a la progresión de la placa ateromatosa. En efecto, esta proteína presenta una regulación positiva en las placas, donde promueve la captación de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc) por los macrófagos, un paso clave en la aterogénesis. También puede inducir la expresión de moléculas de adhesión intercelular por las células endoteliales (que facilita el reclutamiento de monocitos circulantes hacia la placa) y puede ligarse y activar el complemento.

En particular, el proceso inflamatorio local es capaz de desencadenar la aparición de eventos vasculares mediante la inestabilidad de la placa ateromatosa.

Diversos estudios sugirieron que aun pequeños incrementos en los valores de PCR dentro del espectro normal son factores predictivos de incidentes cardiovasculares en sujetos asintomáticos y aparentemente sanos. Según varios ensayos prospectivos, estas capacidades predictivas se extienden a pacientes con enfermedad vascular preexistente, ya que es posible anticipar la aparición de eventos recurrentes o de aumento en la mortalidad en patología isquémica, síndromes coronarios agudos, angina crónica estable y enfermedad vascular periférica<sup>28</sup>.

También presagia mal pronóstico una elevación de los niveles de PCR antes de la implantación de una prótesis endovascular (stent) o de la realización de un puente aortocoronario.

La PCR se correlaciona con la presencia de obesidad abdominal y su ascenso podría indicar la aparición de diabetes tipo 2. Su valor predictivo es aditivo a diversos marcadores secundarios de aterosclerosis tales como el engrosamiento de la íntima y media carotídeas, el puntaje de calcio coronario cuantitativo y el síndrome metabólico.

Además, la PCR se correlaciona fuertemente con otros factores de riesgo cardiovasculares como el fibrinógeno, aunque diversos estudios no han podido demostrar su independencia.

La utilidad de la PCR tiene limitaciones, como la baja especificidad en presencia de estados inflamatorios coexistentes y la escasa información acerca de las poblaciones de raza no blanca.

Por último, varios análisis retrospectivos sugirieron la posibilidad de que las estatinas y la aspirina pueden reducir los eventos cardiovasculares en pacientes sin hiperlipidemia evidente al disminuir los niveles de PCR.

### **Lipoproteína (a)**

La Lp(a) es una partícula tipo LDL, sintetizada en el hígado, en la cual una molécula de apolipoproteína(a) [apo(a)] se une por medio de un puente disulfuro a la apoB-100. Las concentraciones de Lp(a) están bajo control genético y varían sustancialmente entre los individuos de acuerdo con el tamaño de la isoforma presente de apo(a); por el contrario, varía escasamente con la dieta o el ejercicio, a diferencia de otras lipoproteínas como LDL y HDL.

La amplia variación en las concentraciones plasmáticas de Lp(a) dentro de una población se debe en gran parte al número variable de repeticiones *kringle IV* tipo plasminógeno y existe una correlación inversa entre el número de repeticiones *kringle* tipo 2 en el gen apo(a) y las concentraciones plasmáticas.

La función biológica de Lp(a) aún no se ha aclarado, pero hay evidencias de que sus funciones filogenéticas pudieron haber sido la respuesta a las lesiones tisular y vascular, evitar que los patógenos infecciosos invadan las células y promover la curación de las heridas.

La Lp(a) es un reactante de fase aguda, que duplica sus concentraciones en más del doble en respuesta a la citocina proinflamatoria Il-6. La Lp(a) se liga ávidamente a las células endoteliales, macrófagos, fibroblastos, plaquetas y a la matriz subendotelial, donde promueve la proliferación de las células del músculo liso vascular y la quimiotaxis de monocitos. Sin embargo, su función presunta más importante en la aterotrombosis parece ser la inhibición de la fibrinólisis del coágulo en los sitios de lesión tisular.

Debido a su homología estructural única con el plasminógeno, se cree que puede competir con este último por los receptores de plasminógeno, fibrinógeno y fibrina. Además, la Lp(a) es capaz de inducir la producción de inhibidor del activador de plasminógeno 1 (el principal inhibidor del sistema fibrinolítico) y suprimir la secreción de activador del plasminógeno tisular por las células endoteliales.

Sobre la base de estas propiedades y de su capacidad para liberar colesterol en los sitios de lesión vascular se ha postulado que la Lp(a) es una lipoproteína altamente aterotrombótica. Las evidencias epidemiológicas avalan esta hipótesis aunque hay algunas excepciones. Además, un nivel elevado de Lp(a) puede ser particularmente perjudicial en presencia de aumento de los valores de LDL, diabetes, bajos niveles de HDL, hipertensión, hiperhomocisteinemia o concentraciones elevadas de fibrinógeno. Sin embargo, la utilización de Lp(a) como herramienta de pesquisa tiene algunas limitaciones ya que no hay un método estandarizado, universalmente aceptado para su determinación.

Las concentraciones de Lp(a) no son afectadas por las terapias hipolipemiantes existentes, con excepción de altas dosis de ácido nicotínico que a menudo no son toleradas. Esto hace dificultosa la demostración del papel directo de la Lp(a) en la enfermedad vascular, debido a que no se han realizado estudios controlados de intervención a gran escala que evidencien que su reducción disminuye el riesgo cardiovascular. Tampoco se ha estudiado si el valor predictivo de la medición de Lp(a) es aditivo a los métodos de pesquisa tradicionales. Smolders reporta que niveles elevados de Lp(a) es un factor de riesgo para presentar la EVC<sup>29</sup>

## **Homocisteína**

La homocisteína es un aminoácido muy reactivo que contiene sulfuro y es producto del metabolismo del aminoácido esencial metionina. Las células remetabolizan la homocisteína mediante numerosas vías que involucran diferentes enzimas que utilizan vitaminas del complejo B como sustratos o cofactores, principalmente folato, cobalamina (vitamina B12) y piridoxina (vitamina B6).

Se ha postulado que elevaciones leves a moderadas de homocisteína en la población general predisponen a aterosclerosis en una manera semejante a los factores de riesgo clásico. Los estudios mecanicistas demostraron que la homocisteína puede provocar daño vascular al promover activación plaquetaria, estrés oxidativo, disfunción endotelial, hipercoagulabilidad, proliferación de las células del músculo liso vascular y estrés del retículo endoplásmico.

Numerosos estudios de observación informaron una asociación entre los niveles de homocisteína y el riesgo vascular, tanto en la población general como en aquellas con patología vascular preexistente<sup>30</sup>.

En general, los ensayos prospectivos longitudinales en individuos sanos proveyeron un apoyo débil al vínculo entre las concentraciones de homocisteína y EVA con respecto a los estudios de casos y controles y transversales. Sin embargo, los metaanálisis más recientes, que recogieron un número mayor de ensayos prospectivos y se corrigieron por

el sesgo que implican las variaciones intraindividuales en los niveles de homocisteína durante el seguimiento, demostraron una asociación significativa.

La determinación de si la homocisteína ejerce un papel causal en la patogénesis de la aterosclerosis se relaciona con otros factores de riesgo cardiovascular o si es un marcador de patología vascular existente requiere la culminación de diversos ensayos grandes, aleatorizados y controlados que estudian el efecto de las vitaminas sobre la disminución de homocisteína y los criterios de valoración cardiovasculares.

Diversas investigaciones sugieren la importancia de la concentración de homocisteína en plasma (HC) como un fuerte factor de riesgo, potencialmente modificable.

Entre los factores de riesgo cardiovascular se consideró la presión arterial sistólica, el empleo de drogas antihipertensivas, diabetes, cigarrillos fumados por año y uso de vitaminas. Las placas en la carótida, el espesor de la íntima y media arterial de la carótida común y la existencia de enfermedad vascular periférica son considerados marcadores no invasivos de enfermedad arteriosclerótica.

La concentración promedio de HC en pacientes que sufren de una EVC es de 11.5  $\mu\text{mol/l}$ , la cual se elevó considerablemente con la edad. El nivel es superior en hombres y en sujetos medicados con drogas antihipertensivas, e inferior en pacientes que reciben vitaminas. La concentración de HC no se asocia con el espesor de la íntima y media arterial, ni con la existencia de enfermedad vascular periférica.

Las EVC son 2.5 veces más frecuentes en sujetos con HC en el quintilo más alto; la relación no se modificó una vez efectuado el ajuste por otras variables de confusión.

La gravedad del ictus también se relaciona con la concentración de HC. La gravedad de las lesiones periventriculares y la extensión de las lesiones subcorticales son parámetros significativamente asociados con la concentración de HC.

La concentración de HC muestra una asociación significativa con lesiones de la sustancia blanca periventriculares y subcorticales.

## **Obesidad**

La obesidad tiene un amplio impacto sobre la enfermedad vascular ya que es la causa principal del síndrome metabólico y además es un factor de riesgo de insuficiencia cardíaca, enfermedad vascular cerebral, otras alteraciones vasculares y declinación de la función cognitiva<sup>31</sup>.

## Síndrome metabólico

Se considera síndrome metabólico a la suma de factores de riesgo coronario, aparentemente relacionados por un proceso fisiopatológico en común, entre los que se incluyen la intolerancia a la glucosa, la dislipidemia y la hipertensión arterial. Quienes lo padecen pueden presentar estos factores en distinto orden, con diferente intensidad y a diversas edades, pero se sabe que el aumento de peso favorece su aparición.

La resistencia periférica a la insulina coadyuva con todos estos factores de riesgo y con otros como la obesidad, particularmente la acumulación de grasa intraabdominal, de la que se considera la principal causa. Asimismo, contribuye la exposición ambiental a lo largo de la vida a dietas ricas en grasas, escasa actividad física tanto en la niñez como en la edad adulta y otros factores relacionados con un escaso desarrollo intrauterino.

Puesto que tanto la Organización Mundial de la Salud como el *American Treatment Panel III* y la *International Diabetes Federation* han elaborado diferentes definiciones del síndrome metabólico, su diagnóstico para identificar aquellas personas que se beneficiarían con intervenciones tendientes a mejorar su salud cardiovascular resulta problemático. Esto se debe a que las distintas definiciones utilizan umbrales arbitrarios para los factores de riesgo que, además, en su mayoría se asocian linealmente con la enfermedad cardiovascular<sup>32</sup>.

La combinación requerida de varios factores de riesgo conduciría a que no se realice el diagnóstico del síndrome en algunos individuos que se hallan en riesgo de enfermedad cardiovascular. Esto quedó ejemplificado en un estudio británico llevado a cabo en mujeres de 60 a 79 años, en el cual se observaron asociaciones débiles y similares de las 3 definiciones de síndrome metabólico con la enfermedad coronaria, pero una mucho más fuerte con la hipertensión. Debido a que esta última es frecuente en este grupo de edad, su efecto absoluto sobre la enfermedad coronaria resulta elevado, no así el del síndrome metabólico. Sin embargo, en este estudio la obesidad no resultó un factor predictivo importante.

Otras investigaciones no encontraron una relación entre el índice de masa corporal y la enfermedad coronaria en ancianos, probablemente debido a que estos individuos presentan mayor pérdida de tejido muscular magro que de grasa a medida que avanzan en edad. Por lo tanto, la reducción en la incidencia de la enfermedad coronaria en las personas mayores se logra más bien con un buen control y manejo de la hipertensión arterial que a través del diagnóstico y tratamiento del síndrome metabólico.

No obstante, este síndrome puede ser un potente factor predictivo en individuos más jóvenes (< 50 años) con enfermedad coronaria temprana. Por lo tanto, es necesario crear puntajes de predicción de riesgo más sofisticados para ser utilizados en la práctica clínica, si bien muchos médicos dedicados a la atención primaria ya utilizan programas de computación para estimar el puntaje de riesgo de Framingham.

Si bien la obesidad (fundamentalmente la acumulación de grasa intraabdominal), la resistencia a la insulina, los factores de riesgo de diabetes y de enfermedad cardiovascular están todos asociados entre sí, probablemente los modelos predictivos de enfermedad cardiovascular difieran de aquellos que predicen diabetes tipo 2, ya que algunos factores de riesgo son específicos para una enfermedad pero no para la otra. Por ejemplo, el nivel elevado de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad es un factor específico de riesgo cardiovascular, en tanto que el síndrome metabólico resulta un predictor más fuerte de diabetes tipo 2 y no tanto de enfermedad cardiovascular.

Existen 3 posibles fuentes de sesgo que podrían subestimar el efecto de la obesidad sobre la aparición de la enfermedad vascular. En primer término, dado que los individuos con enfermedad cardiovascular empiezan a perder peso antes de que se produzca el diagnóstico, la causalidad inversa podría explicar los hallazgos sin validez o poco convincentes. Segundo, debido a que el hábito de fumar se asocia con un menor índice de masa corporal, las personas categorizadas como de bajo peso o con peso normal serán sobrerrepresentadas por los individuos que fuman. Fumar incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular y puede enmascarar el efecto del sobrepeso y la obesidad sobre la evolución de la enfermedad cardiovascular. Por último, los pacientes con elevado riesgo de enfermedad cardiovascular pueden perder peso en forma intencional, lo que debiera ser tenido en cuenta al momento de diseñar el estudio ya que puede resultar en una subestimación del verdadero efecto de la obesidad sobre el riesgo de enfermedad.

Varios estudios prospectivos de cohorte demostraron una significativa asociación entre los índices de masa corporal elevados y el riesgo de accidentes cerebrovasculares isquémicos moderados o graves. El efecto se ve atenuado cuando se realiza el ajuste por factores de riesgo como hipertensión, hipercolesterolemia e intolerancia a la glucosa, aunque esto no debe interpretarse como que la obesidad no se halla relacionada en forma causal con el riesgo de accidente cardiovascular<sup>33</sup>.

Se tiene menor conocimiento acerca del efecto de la obesidad sobre la enfermedad vascular cerebral hemorrágica, si bien un estudio prospectivo de cohorte coreano realizado en hombres demostró una asociación lineal entre el índice de masa corporal y la enfermedad vascular cerebral isquémica y una asociación en forma de "J" con los enfermedad vascular cerebral hemorrágicas. Por lo tanto, los individuos con un índice de masa corporal por encima de 22 o 23 se encuentran en riesgo de padecer las diferentes formas clínicas de EVC.

Existe información clara que señala que la obesidad tiene un amplio impacto sobre el aparato cardiovascular que excede la enfermedad coronaria; los adultos jóvenes obesos se hallan en riesgo aumentado de insuficiencia cardíaca y EVC probablemente, de demencia.

## **Proteinuria**

En décadas recientes, comentan los autores, se han acumulado evidencias de que las funciones cardiovasculares y del riñón se influyen en forma recíproca. Los trastornos o enfermedades que afectan un componente del eje cardiovascular-renal desencadenan respuestas compensatorias del sistema y, en última instancia, llevan a disfunción cardiovascular y renal. La situación se ve complicada por el hecho de que muchos trastornos afectan a ambos órganos al mismo tiempo y, frecuentemente, causan disfunción de ambos en forma simultánea.

En pacientes hipertensos, comentan, el daño renal suele interpretarse como secundario a la elevación de la presión sanguínea. La hipertensión severa o acelerada lleva a insuficiencia renal crónica (IRC), caracterizada por proteinuria significativa, hematuria, leucocituria y cilindruria intensa. El 48% de los pacientes con hipertensión esencial grave desarrollan proteinuria, lo cual lleva a enfermedad renal terminal (ERT) en el 18% de los casos. Actualmente, señalan, el tratamiento de las formas más leves de hipertensión previene el desarrollo de hipertensión más grave y ha hecho que la hipertensión severa sea infrecuente.

En pacientes con hipertensión leve a moderada, la terapia antihipertensiva revierte el riesgo de enfermedad vascular cerebral y de enfermedad coronaria. En cambio, advierten, es menos clara la posibilidad de revertir el riesgo de enfermedad renal asociado a la hipertensión. Una posible explicación es que el daño nefroesclerótico secundario a la hipertensión tiene un desarrollo demasiado lento como para ser detectado en los estudios farmacológicos.

Se ha demostrado que el grado de excreción urinaria de albúmina es un predictor de la morbilidad cardiovascular, inclusive en pacientes hipertensos bajo tratamiento.

La microalbuminuria, aclaran, se asocia también con el aumento de la morbilidad y la mortalidad cardiovascular en personas no diabéticas y no hipertensas. Por lo tanto, los hallazgos clínicos relacionados con función renal anormal, tales como el aumento de la creatinemia o de la albuminuria, son factores independientes de riesgo cardiovascular.

La microangiopatía es la causa principal del incremento de la eliminación de albúmina en orina en pacientes con diabetes. En estos enfermos la microalbuminuria podría considerarse un marcador de macroangiopatía difusa.

La microangiopatía diseminada, que ocasiona alteraciones anatómicas y funcionales de pequeños vasos, especialmente en la vasculatura de riñón y de retina, es un hallazgo característico de la diabetes tipo 2. La macroangiopatía sistémica que también afecta a estos pacientes induce lesiones ateroscleróticas en grandes vasos. Sin embargo, no puede excluirse cierta participación del proceso aterosclerótico en las complicaciones microvasculares.

Toda la microvasculatura está involucrada en la microangiopatía diabética, caracterizada por un engrosamiento de la membrana basal en el sistema vascular y alteraciones funcionales de las células vasculares, en grado variable según los tejidos. En los pequeños vasos, dichas alteraciones se asocian con incremento de la resistencia del flujo sanguíneo, posiblemente con daño arteriolar fijo, reducción de la elasticidad (RE) y reactividad vasomotora (RV).

El incremento de la resistencia del flujo en carótida y riñón están estrechamente relacionados con los índices de reactividad vasomotora en riñón y cerebro, expresados como RE y RV.

La albuminuria diaria, estrechamente asociada con todos los parámetros de microangiopatía, se relaciona con el índice de flujo sanguíneo CC/CI y, por lo tanto, con la macroangiopatía.

Hallazgos de estudios recientes que sugieren que la microalbuminuria se asocia con la retinopatía microangiopática y la enfermedad vascular periférica macroangiopática.

Varias investigaciones retrospectivas y prospectivas demostraron que la albuminuria, además de predecir nefropatía diabética, es un marcador de mayor riesgo de accidentes cardiovasculares y de mortalidad.

Una explicación posible señala que varios factores de riesgo vascular, entre ellos hipertrigliceridemia, elevación del colesterol de lipoproteínas de baja densidad, hiperhomocisteinemia y aumento de la concentración de fibrinógeno, entre otros, a menudo están presentes en pacientes con diabetes y microalbuminuria.

Varios trabajos sugirieron la naturaleza sistémica del proceso aterosclerótico: aunque las arterias carótidas y de riñón difieren en tamaño y localización, la magnitud y gravedad de la macroangiopatía se correlaciona en vasos de distinto calibre y ubicados en diversas partes del cuerpo.

Desde el punto de vista clínico, los resultados del estudio actual indican que el albuminuria no sólo es el parámetro más precoz de nefropatía diabética, sino que también se lo puede considerar un elemento predictivo de daño cerebrovascular y de alteración carotídea macroangiopática. Por ende, los pacientes con microalbuminuria deberían ser correctamente evaluados con pruebas morfológicas y funcionales que permitan diagnosticar anomalías vasculares<sup>34</sup>.

## **Planteamiento del problema**

La presentación clínica permite un diagnóstico relativamente certero de la enfermedad vascular cerebral (EVC); sin embargo, ésta es insuficiente para determinar el tipo de EVC, ya sea isquémica o hemorrágica. Su diferenciación constituye un paso fundamental e inicial en la toma de decisiones para el manejo del paciente. Se han elaborado múltiples escalas, con este propósito sin embargo los parámetros de validez no son suficientes para este propósito.

## **Pregunta de investigación**

¿Agregar el índice aterogénico a las escalas de Siriraj y el Greek Stroke Score mejora la sensibilidad, especificidad, valor predictivo + y valor predictivo – ?

## **Justificación**

Es necesario establecer que otros parámetros pueden aumentar la certeza diagnóstica de las escalas para diferenciar entre enfermedad vascular cerebral hemorrágica e isquémica y con ello, en sitios donde la disponibilidad de estudios de imagen es escasa, priorizando la sensibilidad para disminuir el número de falsos negativos, los cuales implicarían un retraso en el tratamiento y por ende, un peor pronóstico.

## **Hipótesis**

Agregar el índice aterogénico a las escalas diagnósticas para EVC aumenta la certeza para diferenciar la enfermedad vascular cerebral hemorrágica de la isquémica.

## **Objetivos**

### **General**

Determinar si el índice aterogénico a las escalas diagnósticas para EVC aumenta la certeza para diferenciar la enfermedad vascular cerebral hemorrágica de la isquémica.

### **Específicos**

Determinar que variables se encuentran asociadas a los dos tipos de EVC y la magnitud de esta asociación.

Comparar la capacidad diagnóstica de la escala de Siriraj contra el Greek Stroke Score.

## Metodología

Estudio transversal analítico

Definición de variables y medición de las mismas

Variable	Fuente	Escala de medición	Definición operacional	Calificación
<b>EVC</b>	TAC	Cualitativa	Presencia de un síndrome clínico de rápido desarrollo caracterizado por disfunción cerebral focal o global, presumiblemente de origen vascular	Hemorrágica o Isquémica
<b>Edad</b>	Interrogatorio	Cualitativa	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Años
<b>Genero</b>	Interrogatorio	Cualitativa	Masculino o femenino	Femenino o masculino
<b>Fibrilación auricular previa</b>	Interrogatorio	Cualitativa	FA diagnosticada previamente	Presente o ausente
<b>Enfermedad coronaria Previa</b>	Interrogatorio	Cualitativa	IAM previo	Presente o ausente
<b>EVC previo</b>	Interrogatorio	Cualitativa	Antecedente de EVC previo	Presente o ausente
<b>AIT previo</b>	Interrogatorio	Cualitativa	Episodio breve de disfunción focal originado por isquemia cerebral o retiniana, cuyos síntomas suelen durar menos de una hora y sin evidencia de infarto cerebral	Presente o ausente
<b>Dislipidemia</b>	Interrogatorio	Cuantitativa	Incremento de alguno o varios lípidos del plasma, debido a un trastorno metabólico multifactorial previamente conocido	Presente o ausente
<b>Alcoholismo</b>	Interrogatorio	Cualitativa	Trastorno de conducta crónico, manifestado por un estado psíquico y físico, que conduce compulsivamente a ingestas excesivas de alcohol con respecto a las normas sociales y dietéticas de la comunidad, de manera	Presente o ausente

			repetida, continua o periódica con objeto de experimentar efectos psíquicos y que acaban interfiriendo en la salud y en las funciones económicas y sociales del bebedor	
<b>Tabaquismo</b>	Interrogatorio	Cualitativa	Adicción al tabaco, provocada principalmente por uno de sus componentes activos, la nicotina; la acción de dicha sustancia acaba condicionando el abuso de su consumo	Presente o ausente
<b>Uso de AH</b>	Interrogatorio	Cualitativa	Administración habitual de preparados hormonales aportados en diferentes presentaciones (pastilla, inyección o implante)	Presente o ausente y tipo de anticonceptivo hormonal
<b>DM2</b>	Interrogatorio	Cualitativa	Enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia, a consecuencia de defectos en la secreción de insulina, en la acción de la insulina o ambos.	Presente o ausente
<b>HAS</b>	Interrogatorio	Cualitativa	Enfermedad crónica, controlable de etiología multifactorial, que se caracteriza por un aumento sostenido en las cifras de la presión arterial sistólica (PS) por arriba de 140 mmHg , y/o de la presión arterial diastólica (PD) igual o mayor a 90 mmHg	Presente o ausente
<b>IT</b>	Interrogatorio	Cuantitativa	(Número de cigarrillos x número de años) / 20	Paquetes/año
<b>Cefalea</b>	Interrogatorio y Expediente	Cualitativa	Dolor o molestia localizada en cualquier parte de la cabeza, ya sea en los tejidos de la cavidad craneana, estructuras que lo une a la base del cráneo a los	Presente o ausente

			músculos o vasos sanguíneos que lo rodean	
<b>Emesis</b>	Interrogatorio y Expediente	Cualitativa	Expulsión violenta y espasmódica del contenido del estomago a través de la boca	Presente o ausente
<b>TAS</b>	Expediente y EF	Cuantitativa	Presión ejercida por la sangre circulante sobre las paredes de los vasos sanguíneos, se define como sistólica cuando se obtiene el máximo de la curva de presión en las arterias y que ocurre al principio del ciclo cardiaco durante la sístole o contracción ventricular	Medición en mmHg
<b>TAD</b>	Expediente y EF	Cuantitativa	Valor mínimo de la curva de presión (en la fase de diástole o relajación ventricular del ciclo cardiaco)	Medición en mmHg
<b>Glasgow</b>	Expediente y EF	Cuantitativa	Escala neurológica diseñada para evaluar el nivel de consciencia de los pacientes que han sufrido un trauma craneoencefálico (TCE) durante las primeras 24 horas postrauma, al valorar tres parámetros: apertura ocular, respuesta motora y respuesta verbal.	Escala de 15 a 3 puntos
<b>Trastorno Pupilar</b>	Expediente y EF	Cualitativa	Alteración en el tamaño de la apertura pupilar que denota disfunciones oculares y/o neurológicas	Presente o ausente
<b>Respuesta Plantar Anormal</b>	Expediente y EF	Cualitativa	Circunstancia patológica en la que la estimulación del borde lateral del pie produce una respuesta de extensión del primer dedo acompañada en ocasiones de la separación en abanico de los otros 4 dedos	Presente o ausente
<b>Signo de Kerning</b>	Expediente y EF	Cualitativa	Signo debido a la hipertonia muscular, que se hace evidente por el dolor o resistencia a la	Presente o ausente

				extensión completa de las rodillas estando los muslos en ángulo recto con el cuerpo	
<b>Signo de Brudzinski</b>	Expediente y EF	Cualitativa		Si se dobla la cabeza del paciente, se produce un movimiento de flexión de los muslos y piernas	Presente o ausente
<b>Ridgidez de Nuca</b>	Expediente y EF	Cualitativa		La rigidez de nuca impide la completa movilidad del cuello debido a la rigidez de los músculos en la nuca	Presente o ausente
<b>Disminución del nivel de Conciencia</b>	Expediente y EF	Cualitativa		Disminución del score a < 4 puntos en la subescala de Glasgow respecto a la apertura ocular	Presente o ausente
<b>Deterioro neurológico dentro de las 3 primeras horas</b>	Expediente y EF	Cualitativa		Disminución del score de coma de Glasgow > 4 puntos, partiendo de un score inicial > 12 puntos.	Presente o ausente
<b>FA en EKG de Admisión</b>	Expediente y EF	Cualitativa		Presencia de FA en EKG	Presente o ausente
<b>Plaquetas</b>	Laboratorio	Cuantitativa		Son células pequeñas, irregulares y carentes de núcleo, de 2-3 $\mu\text{m}$ de diámetro, <sup>1</sup> las cuales derivan de la fragmentación de los megacariocitos precursores; la vida media de una plaqueta oscila entre 8 y 12 días.	microlitro (mCL
<b>VPM</b>	Laboratorio	Cuantitativa		Es una magnitud calculada por el analizador, que expresa el tamaño promedio de las plaquetas	Femtolitros
<b>Leucocitos</b>	Laboratorio	Cuantitativa		Son un conjunto heterogéneo de células sanguíneas que son los efectores celulares de la respuesta inmune, así intervienen en la defensa del organismo contra sustancias extrañas o agentes infecciosos	Micrómetro
<b>LDL</b>	Laboratorio	Cuantitativa		Son macromoléculas circulantes derivadas del	mg/dL

			procesamiento lipolítico de las VLDL por acción de diversas lipasas extracelulares, principalmente la lipasa lipoproteica	
<b>HDL</b>	Laboratorio	Cuantitativa	Son aquellas lipoproteínas que transportan el colesterol desde los tejidos del cuerpo hasta el hígado	mg/dL
<b>Triglicéridos</b>	Laboratorio	Cuantitativa	Son acilgliceroles, un tipo de lípidos, formados por una molécula de glicerol, que tiene esterificados sus tres grupos hidroxilo por tres ácidos grasos, saturados o insaturados	mg/dL
<b>Colesterol total</b>	Laboratorio	Cuantitativa	Es un lípido esteroide, molécula de ciclopentanoperhidrofenantreno (o esterano), constituida por cuatro carboxilos condensados o fundidos, denominados A, B, C y D, que presentan varias sustituciones	mg/dL
<b>Índice Aterogénico</b>	Laboratorio	Cuantitativa	Proporción resultante del cálculo entre colesterol total/ colesterol HDL utilizado para valorar el riesgo cardiovascular	No estandarizado
<b>Índice de Sokolow</b>	EKG	Cuantitativa	Criterio utilizado para el diagnóstico de hipertrofia ventricular izquierda por medio de un electrocardiograma. El valor de este índice, se obtiene al sumar el voltaje de S en V1 o V2 más el de R en V6, un resultado de 35 o mayor confirma el diagnóstico de hipertrofia ventricular izquierda	

### Población

Todos los pacientes con déficit neurológico, ya sea con alteración de las funciones mentales o datos de focalización no reversible en las primeras 24 horas que ingresaron a

los hospitales de la SSDF (Balbuena, Ticoman o Xoco) del 1° de marzo al 31 de diciembre de 2010.

### **Procedimiento**

A todos los pacientes con déficit neurológico, ya sea con alteración de las funciones mentales o datos de focalización no reversible en las primeras 24 horas que ingresaron a los hospitales de la SSDF en el servicio de urgencias o bien en Medicina Interna.

A todos estos pacientes se les aplicara en las primeras 24 horas tanto la escala de Siriraj y el Greek Stroke Score para diferenciar en EVC hemorrágica e isquémica, esto es mediante un puntaje de  $< -1$  para isquémica y  $> 1$  para hemorrágica en la escala de Siriraj y de  $\leq 3$  para isquémica y  $\geq 11$  para hemorrágica en el Greek Stroke Score

A todos los pacientes se les determino biometría hemática, perfil de lípidos y electrocardiograma. A las 48 horas de su ingreso se tomo TAC simple de cráneo (gold estándar) para el diagnostico de EVC hemorrágica e isquémica.

### **Criterios de inclusión**

- Mayores de 18 años.
- Género masculino o femenino.
- Presencia de un síndrome clínico de rápido desarrollo caracterizado por disfunción cerebral focal o global, presumiblemente de origen vascular.
- Que cuenten con TAC de cráneo que confirme el diagnostico de la EVC hemorrágica o isquémica.

### **Criterios de exclusión**

- Pacientes con ataque isquémico transitorio.
- Hematoma subdural o extradural, o bien tumor cerebral.
- Pacientes con más de 24 horas de iniciada la sintomatología.

### **Criterios de eliminación**

- Defunción sin poderse comprobar tipo de accidente vascular cerebral mediante tomografía axial computarizada o pacientes con incapacidad para corroborar diagnostico mediante tomografía axial computarizada independientemente de su evolución.

## Tipo de muestreo

Por cuota

## Tamaño de la muestra

Para el cálculo de la muestra se utilizó una fórmula para establecer diferencia entre proporciones, la  $n$  poblacional se fijó en 669 pacientes de acuerdo a la literatura local (Distrito Federal), el nivel de confianza ( $1-\alpha$ ) se fijó en 90%, la mínima diferencia entre proporciones a establecer es 3% y una proporción del 5%. Obteniéndose como  $n=118$  pacientes

## Análisis estadístico

El análisis de los datos se realizó con el programa Stata 11.1. La comparación de las variables entre los grupos de pacientes con EVC isquémico y hemorrágico se inició con la descripción de medias y frecuencias para las variables numéricas y nominales respectivamente. La diferencia entre las medias se calculó con prueba  $t$  de Student cuando las variables fueron paramétricas y con prueba  $U$  de Mann Whitney cuando fueron no paramétricas. Las diferencias entre frecuencias se establecieron por medio de la prueba  $\chi^2$  cuadrada o prueba exacta de Fisher cuando fue necesario.

A las variables que resultaron significativas (es decir con asociación) se les calculó razones de momios (OR) con intervalos de confianza.

Finalmente calculamos la validez de ambas escalas contra el estándar diagnóstico (TAC de cráneo) determinando la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, razón de verosimilitud positiva y razón de verosimilitud negativa

## Resultados

De los 118 pacientes, 88 ingresaron en el Hospital General de Xoco, 26 en el Hospital General Balbuena y 4 en el Hospital General Ticoman. Mostraron las siguientes características demográficas

Características	Isquémico Total 91	Hemorrágico Total 27	Valor de p
Edad	60.21 ( $\pm 17.8$ )	54 ( $\pm 17.87$ )	0.11
Genero	Masculino 51 (56%) Femenino 40 (44%)	Masculino 15 (56%) Femenino 12 (44%)	0.96
<b>Antecedentes</b>			
Alcoholismo	Positivo 42 (46%) Negativo 49 (54%)	Positivo 10 (37%) Negativo 17 (63%)	0.40
Tabaquismo	Positivo 42 (46%) Negativo 49 (54%)	Positivo 10 (37%) Negativo 17 (63%)	0.40

DM2	Positivo 42 (46%) Negativo 49(54%)	Positivo 10 (37%) Negativo 17 (63%)	0.40
HAS	Positivo 51 (56%) Negativo 40(44%)	Positivo 16 (59%) Negativo 11(41%)	0.76
Dislipidemia	Positivo 4 (4%) Negativo 87(96%)	Positivo 2 (7%) Negativo 25(93%)	0.61
EVC previo	Positivo 7 (8%) Negativo 84(92%)	Positivo 2 (8%) Negativo 25(92%)	1.0
AIT previo	Positivo 2 (3%) Negativo 89(97%)	Positivo 1 (4%) Negativo 26(96%)	0.54
Enfermedad coronaria	Positivo 5 (6%) Negativo 86(94%)	Negativo 27(100%)	0.58
Fibrilación auricular	Positivo 25 (27%) Negativo 66(73%)	Positivo 2 (7%) Negativo 25(93%)	0.03
<b>Evaluación clínica</b>			
Tiempo de evolución	10.46 (±8.76)	8.22 (±8.41)	0.22
Glasgow	13 (±4)	11 (±3)	0.0081
Cefalea	Positivo 18 (20%) Negativo 73(80%)	Positivo 12 (44%) Negativo 15(56%)	0.01
Emesis	Positivo 14 (15%) Negativo 77(85%)	Positivo 11 (41%) Negativo 16(59%)	0.0048
TA sistólica	138.94 (±26.90)	165.55 (±36.40)	0.0007
TA diastólica	84,63 (±14.65)	96.81 (±20.39)	0.0008
Respuesta plantar	Positivo 62 (68%) Negativo 29(32%)	Positivo 18 (67%) Negativo 7(33%)	0.68
Signo de Kerning	Positivo 1 (1%) Negativo 90(99%)	Positivo 2 (7%) Negativo 25(93%)	0.06
Signo de Brudzinski	Positivo 1 (1%) Negativo 90(99%)	Positivo 2 (7%) Negativo 25(93%)	0.68
Rigidez de nuca	Positivo 1 (1%) Negativo 90(99%)	Positivo 2 (7%) Negativo 25(93%)	0.35
Deterioro neurológico*	Positivo 9 (10%) Negativo 82(92%)	Positivo 8 (30%) Negativo 19(70%)	0.0031
Disminución del nivel de conciencia	Positivo 5 (5%) Negativo 86(95%)	Positivo 8 (30%) Negativo 19(70%)	0.0005
<b>Laboratorio y gabinete</b>			
Índice de Sokolow	21 (± 7)	18 (±6)	0.05
Leucocitos	10.13 (±3.12)	12 (±6.88)	0.0182
VPM	10.50 (±6.6)	11.84 (±12.57)	0.42
Plaquetas	225.55 (±59.78)	230.37 (±62.54)	0.71
LDL	102.93 (±39.02)	109.51 (±48.66)	0.46
HDL	41.71 (±11.99)	40.53 (±11.73)	0.81
Triglicéridos	139.79 (±87.09)	133.81 (±70.78)	0.75
Colesterol total	178.24 (±49.03)	180.85 (±54.71)	0.91
Índice aterogenico	4.52 (±1.52)	4.84 (±2.01)	0.87

De un total de 118 pacientes, 91 (77%) presentaron EVC isquémica, mientras que 28 (23%) presentaron EVC hemorrágica, de los paciente con EVC isquémico 51 (56%) fueron masculino y 40 (44%) fueron femeninos, en tanto que los pacientes con EVC hemorrágico 15 (56%) fueron masculinos y 12 (44%) fueron femeninos. 42 pacientes dentro del grupo de

La media de la edad en los pacientes con EVC isquémico fue de 60.21 (DE  $\pm$  17.8) y la edad media de los pacientes con EVC hemorrágico fue de 54 (DE  $\pm$  17.87) con una  $p=0.11$ . 42 (46%) pacientes con EVC isquémico y 10 (37%) con EVC hemorrágico presentaron tanto tabaquismo como alcoholismo. 42 (46%) pacientes con EVC isquémico y 10 (37%) con EVC hemorrágico fueron diabéticos tipo 2,  $p=0.40$ . 51 (56%) pacientes con EVC isquémico y 16 (59%) pacientes con EVC hemorrágico padecían hipertensión arterial sistémica  $p=0.76$ . 4 (4%) de los pacientes con EVC isquémico y 2 (7%) pacientes con EVC hemorrágico presentaron dislipidemia  $p=0.71$ . 7 (8%) paciente con EVC isquémico y 2 (8%) pacientes con EVC hemorrágico presentaron EVC previo  $p=1.0$ . 2 (3%) pacientes con EVC isquémico y 1 (4%) paciente con EVC hemorrágico tuvieron antecedente de AIT  $p=0.54$ . 5 (6%) pacientes con EVC isquémico presentaron enfermedad coronaria previa  $p=0.58$ . 25 (27%) pacientes con EVC isquémico presentaban FA y 2 (7%) con EVC hemorrágico la presentaron  $p=0.03$ . En cuanto a las características clínicas el tiempo de evolución del cuadro clínico de los pacientes al momento de llegar al hospital fue de 10.46 horas (DE  $\pm$  10.46) en pacientes con EVC isquémico, mientras que en pacientes con EVC hemorrágico fue de 8.22 horas (DE  $\pm$  8.41)  $p=0.22$ . El Glasgow con el cual se recibió a los pacientes con EVC isquémico fue de 11 (DE  $\pm$  4), mientras que los pacientes con EVC hemorrágico presentaron Glasgow de 13 (DE  $\pm$  3)  $p=0.0081$ . 18 (20%) pacientes con EVC isquémico y 12 (44%) pacientes con EVC hemorrágico presentaron cefalea  $p=0.01$ . 14 (15%) pacientes con EVC isquémico y 11 (41%) pacientes con EVC hemorrágico presentaron emesis  $p=0.0048$ . La TA sistólica de pacientes con EVC isquémico fue de 138.94 (DE  $\pm$  26.90) mientras que en los pacientes con EVC hemorrágico fue de 165.55 (DE  $\pm$  36.40)  $p=0.0007$ . La TA diastólica de los pacientes con EVC isquémico fue de 84.63 (DE  $\pm$  14.65) y para los pacientes con EVC hemorrágico fue de 96.81  $p=0.0008$ . 9 (10%) pacientes con EVC isquémico y 9 (33%) pacientes con EVC hemorrágico presentaron deterioro neurológico en las 3 primeras horas de su ingreso al hospital  $p=0.0031$ . 5 (5%) pacientes con EVC isquémico y 8 (30%) pacientes con EVC hemorrágico presentaron disminución del nivel de conciencia  $p=0.0005$ . 62 (68%) pacientes con EVC isquémico y 18 (67%) pacientes con EVC hemorrágico presentaron respuesta plantar positiva  $p=0.68$ . 1 (1%) pacientes con EVC isquémico y 2 (7%) pacientes con EVC hemorrágico presentaron Kerning y Brudzinski  $p=0.68$ . 1 (1%) paciente con EVC isquémico y 1(4%) paciente con EVC hemorrágico presentaron rigidez de nuca  $p=0.35$ . En cuanto a los laboratorios y gabinete, el índice de Sokolow en pacientes con EVC isquémico fue 21 (DE  $\pm$  7), en pacientes con EVC hemorrágico fue 18 (DE  $\pm$  6)  $p=0.05$ . En pacientes con EVC isquémico el valor de leucocitos fue 10.13 (DE  $\pm$  3.12) y en EVC hemorrágico fue 12 (DE  $\pm$  6.88)  $p=0.01$ , el volumen plaquetario medio en pacientes con EVC isquémico fue 10.50 (DE  $\pm$  6.66) y en pacientes con EVC hemorrágico fue 11.84 (DE  $\pm$  12.57)  $p=0.42$ . Las plaquetas en pacientes con EVC isquémico fue 225.55 (DE  $\pm$  59.78), mientras que en pacientes con

EVC hemorrágico fue 230.37 (DE ± 62.59) p=0.71. En pacientes con EVC isquémico los valores de LDL fueron 102.93 (DE ± 39.02) y en pacientes con EVC hemorrágico fue 109.51 (DE ± 48.66) p=0.46. HDL en pacientes con EVC isquémico fue 41.71 (DE ± 11.99, en pacientes con EVC hemorrágico fue 40.53 (DE ± 11.73) p= 0.81. Triglicéridos en pacientes con EVC isquémico fueron 139.79 (DE ± 87.09) y en pacientes con EVC hemorrágico fueron 133.81 (DE ± 70.78) p=0.75. El colesterol total en pacientes con EVC isquémico fueron 178.24 (DE ± 49.03), en pacientes con EVC hemorrágico 180.65 (DE ± 0.91) p=0.87. El índice aterogénico en pacientes con EVC isquémico fue 4.52 (DE ± 1.52), en pacientes con EVC hemorrágico fue 4.84 (DE ± 2.01) p=0.87.

En los 118 pacientes se determinaron ambas escalas, la escalas de Siriraj fue indeterminada (es decir valor entre -1 y 1) en 20 pacientes (16.94%), mientras que el Greek Stroke Score fue indeterminado en 44 (37.28%).

Para EVC isquémico y hemorrágico con la escala de Siriraj se obtuvo:

Escala de Siriraj (Isquémico)	
Sensibilidad	73.6%
Especificidad	62.9%
Valor predictivo +	87%
Valor predictivo -	41.4%
Razón de verosimilitud +	1.98
Razón de verosimilitud -	0.41

Escala de Siriraj (Hemorrágico)	
Sensibilidad	61.9%
Especificidad	85.5%
Valor predictivo +	48.1%
Valor predictivo -	91.2%
Razón de verosimilitud +	4.26
Razón de verosimilitud -	0.44

Para EVC isquémico y hemorrágico con la escala Greek Stroke Score se obtuvo:

Escala Greek Stroke Score (Isquémico)	
Sensibilidad	60.4%
Especificidad	70.3%
Valor predictivo +	87.3%
Valor predictivo -	34.5%
Razón de verosimilitud +	2.03
Razón de verosimilitud -	0.56

Escala Greek Stroke Score (Hemorrágico)	
Sensibilidad	25.9%
Especificidad	96.7%
Valor predictivo +	70%
Valor predictivo -	81.4%
Razón de verosimilitud +	7.84
Razón de verosimilitud -	0.76

## Variables de riesgo

Variables de riesgo	OR	IC	P
Fibrilación auricular †	4.73	1.03-43.76	0.03
Glasgow †	5	1.63-15.07	0.008
Emesis ‡	3.7	1.28-10.83	0.0048
Cefalea ‡	3.24	1.15-8.89	0.0097
TA sistólica ‡	3.02	0.80-16.95	0.07
TA diastólica ‡	2.66	1.00-7.44	0.02
Deterioro neurológico ‡	4.55	1.36-14.86	0.0031
Disminución de nivel de conciencia ‡	7.24	1.81-30.77	0.0004
Leucocitos ‡	2.32	0.86-6.12	0.05

† EVC Isquémica; ‡ EVC hemorrágica

## Discusión

La edad media de los pacientes de nuestro estudio fue menor en el grupo de pacientes con EVC hemorrágica (54 años DE  $\pm$  17.87) con respecto a la reportada por Rivera Salceda DA y col (67.3  $\pm$  13.6)<sup>35</sup>

Al comparar los pacientes con EVC hemorrágico e isquémico no se encontraron diferencias en la prevalencia de alcoholismo, tabaquismo, diabetes mellitus tipo 2 hipertensión arterial sistémica, dislipidemia, enfermedad vascular cerebral, ataque isquémico transitorio y enfermedad coronaria previas.

Como se sabe las dislipidemias forman parte de los factores de riesgo modificables de la EVC isquémica y esto ha quedado demostrado en diferentes estudios entre ellos el MRFIT el cual encontró que el riesgo de EVC isquémica se incrementa con la concentración de colesterol, de manera similar a lo encontrado en pacientes con enfermedad coronaria<sup>36</sup>. Por otra parte en el *Asia Pacific Cohort Studies Collaboration* se encontró que el riesgo de EVC aumentaba hasta el 25% por cada 38 mg/dl de incremento en los niveles de colesterol total<sup>37</sup>.

El índice aterogénico se obtiene de dividir colesterol total / HDL Total, dicho índice ha comprobado ser un predictor de riesgo cardiovascular por lo cual hemos considerado que agregarlo a escalas diagnosticas para diferenciar entre EVC hemorrágica e isquémica ayudaría para incrementar la sensibilidad, especificidad, valor predictiva positivo y negativo de las escalas de Siriraj y el Greek Stroke Score, sin embargo al momento de hacer el análisis univariado de este parámetro tanto en los pacientes con EVC isquémico

y hemorrágico se obtuvo una  $p=0.87$ , por lo cual no se pudo agregar como una variable más a las escalas antes mencionadas.

La variable fibrilación auricular se asocio al grupo de EVC isquémica presentándose en el 27% (25 pacientes) fue significativamente más alta en este grupo  $p=0.03$ . La presencia de esta variable aumentan el riesgo 3.73 veces (OR 4.73). Resalta que la presencia de FA a no es tomada en cuenta para predecir EVC isquémica en las escalas habituales aunque nosotros encontramos que puede ser de gran utilidad, como un factor que aumente la certeza diagnóstica de la escala de Siriraj o el Greek Stroke Score por lo que serían necesarios nuevos estudios para calcular la validez de esta variable.

El puntaje de la escala de coma de Glasgow  $\geq 11$  se asocio al grupo de EVC isquémica fue significativamente más alta en este grupo con  $p=0.008$ ; para calcular la magnitud del riesgo que esta variable representa para isquemia se dicotomizo con un punto de corte de 11; valores superiores a 11 aumentan el riesgo 4 veces (OR 5). Es por ello que las escalas de Siriraj o el Greek Stroke Score toman este parámetro para realizar la diferenciación entre EVC isquémica y hemorrágica.

La presencia de emesis sistólica se asocio al grupo de EVC hemorrágica su presencia fue significativamente más alta en este grupo con 41% contra 15% del grupo isquémico  $p=0.0048$ ; para calcular la magnitud del riesgo que esta variable representa para hemorragia se dicotomizo como presente a ausente; su presencia aumentan el riesgo 2.7 veces (OR 3.7). Es por ellos que ambas escalas incluyen esta variable.

La variable cefalea se asocio con el grupo de pacientes con EVC hemorrágica su presencia fue significativamente más alta en este grupo 44% contra 20% en el grupo de EVC isquémica  $p=0.0097$ ; para calcular la magnitud del riesgo que esta variable representa para hemorragia se dicotomizo como presente a ausente; su presencia aumentan el riesgo 2.24 veces (OR 3.24). En este caso solo la escala de Siriraj incluye este parámetro.

La variable tensión arterial sistólica se asocio al grupo de EVC hemorrágico su media de 166 mmHg fue significativamente más alta en este grupo  $p=0.07$  (con este valor se encuentra una tendencia); para calcular la magnitud del riesgo que esta variable representa para hemorragia se dicotomizo con un punto de corte de 130 mmHg; valores superiores a 130 mmHg aumentan el riesgo 2 veces (OR 3.02): Llama la atención que la TA sistólica no es tomada en cuenta para predecir EVC hemorrágico en las escalas habituales aunque nosotros encontramos que puede ser de gran utilidad, como un factor que aumente la certeza diagnóstica de la escala de Siriraj o el Greek Stroke Score por lo que serían necesarios nuevos estudios para calcular la validez de esta variable.

La variable tensión arterial diastólica se asocio al grupo de EVC hemorrágica su media de 96 mmHg fue significativamente más alta en este grupo  $p=0.02$ , para calcular la magnitud del riesgo que esta variable representa para hemorragia se dicotomizo con un punto de corte de 80 mmHg; valores superiores a 80 mmHg aumentan el riesgo 1.66 veces (OR

2.66). La TA diastólica es tomada en cuenta para predecir EVC hemorrágico en la escala de Siriraj.

La variable deterioro neurológico se asocio con el grupo de pacientes con EVC hemorrágica su presencia fue significativamente más alta en este grupo 33% contra 10% en el grupo de EVC isquémica  $p=0.0031$ ; para calcular la magnitud del riesgo que esta variable representa para hemorragia se dicotomizo como presente a ausente; su presencia aumentan el riesgo 3.55 veces (OR 4.55). En este caso solo el Greek Stroke Score incluye este parámetro.

La variable disminución del nivel de conciencia se asocio con el grupo de pacientes con EVC hemorrágica su presencia fue significativamente más alta en este grupo 30% contra 5% en el grupo de EVC isquémica  $p=0.0004$ ; para calcular la magnitud del riesgo que esta variable representa para hemorragia se dicotomizo como presente a ausente; su presencia aumentan el riesgo 6.24 veces (OR 7.24). En este caso solo el Greek Stroke Score incluye este parámetro.

Por último la variable leucocitosis se asocio con el grupo de pacientes con EVC hemorrágica su media de 12 fue significativamente más alta en este grupo  $p=0.05$ , para calcular la magnitud del riesgo que esta variable representa para hemorragia se dicotomizo con un punto de corte de 11.5 micrometros; valores superiores a 11.5 micrometros aumentan el riesgo 1.32 veces (OR 2.32). La leucocitosis es tomada en cuenta para predecir EVC hemorrágica en el Greek Stroke Score únicamente.

Comparando la sensibilidad de las dos escalas analizadas se encontró que la escala de Siriraj muestra una mayor sensibilidad (73.6% vs 60.4%) para el diagnostico de la EVC isquémica, con respecto a el Greek Stroke Score, mostrando una sensibilidad similar a la reportada por S. P. Efstathiou et al ( ), mientras que la especificidad discretamente superior con el Greek Stroke Score (70.3% vs 62.9%) comparado con la escala de Siriraj.

Comparando la sensibilidad para la EVC hemorrágica se encontró una mayor sensibilidad con la escala de Siriraj (61.9 vs 25.9) comparada con el Greek Stroke Score, la especificidad fue mayor con el Greek Stroke Score (96.7% vs 85.5%) comparada con la escala de Siriraj.

En cuanto al valor predictivo + para diagnosticas EVC isquémica los valores fueron similares (87 vs 87.3%) para ambas escalas, mientras que el valor predictivo – fue mayor para la escala de Siriraj (41.4 vs 34.5%) comparado con el Greek Stroke Score. El valor predictivo + para EVC hemorrágica fue mayor en el Greek Stroke Score (96.7 vs 91.2%) comparado con la escala de Siriraj similar a lo reportado por S. P. Efstathiou .

Dentro de las limitaciones de nuestro estudio destaca que en 44 (37.28%) pacientes fue indeterminado el Greek Stroke Score.

## **Conclusiones**

No se puede agregar el índice aterogénico tanto a la escala de Siriraj como al Greek Stroke Score para mejorar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo + y valor predictivo - de dichas escalas diagnosticas. Cabe señalar que en el caso del Greek Stroke Score presenta alta especificidad para la EVC hemorrágica, sin embargo el número de pacientes en los cuales fue el score fue indeterminado fue de 44 pacientes (37.28%). Finalmente al analizar las variables de riesgo se encontró que la presencia de fibrilación auricular incrementa el riesgo de presentar EVC isquémica en 3.73 veces (OR 4.73  $p=0.03$ ), mientras que la TA sistólica incrementa 2.03 veces (OR 3.03,  $p= 0.07$ ) el riesgo de presentar una EVC hemorrágica, esto ultimo porque el valor de  $p$  marca una tendencia.

## Bibliografía

1. Grysiewicz R, Thomas K, Pandey D. Epidemiology of Ischemic and Hemorrhagic Stroke: Incidence, Prevalence, Mortality, and Risk Factors. *Neurol Clin* 2008;26:871-895.
2. Cabrera RA, Martínez OO, Laguna HG, Juárez OR y col. Epidemiología de la enfermedad vascular cerebral en hospitales de la Ciudad de México. Estudio multicéntrico. *Med Int Mex* 2008;24(2):98-103.
3. Jacqui Wise. New clinical guidelines for stroke published. *BMJ* 2000; 320: 823.
4. Bamford JM. The role of the clinical examination in the subclassification of stroke. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10 (Suppl. 4): 2-4.
5. Schaafsma S. On the differential diagnosis between cerebral haemorrhage and infarction. *J Neurol Sci* 1968; 7: 83-95.
6. Caplan LR. Intracerebral haemorrhage. *Lancet* 1992; 339: 656-8.
7. Allen CMC. Clinical diagnosis of the acute stroke syndrome. *QJ Med* 1983; 52: 515-23.
8. Pongavarin N, Viriyavejakul A, Kpomontric C. Siriraj-stroke and Validation study to distinguish supratentorial intracerebral haemorrhage from infarction. *BMJ* 1991;302:1565-1567.
9. Besson G, Robert C, Hommel M, Perret J. Is it clinically possible to distinguish nonhemorrhagic infarct from hemorrhagic stroke? *Stroke* 1995;26:1205-1209.
10. S.P.EFSTATHIOU et al. A new classification tool for clinical differentiation between haemorrhagic and ischaemic stroke. *Journal of Internal Medicine* 2002; 252: 121-129.
11. Ogun SA, Oluwole O, Fatade B, Ojini F, Oduote KA, Ogunseyinde AO. Accuracy of the Siriraj stroke score in differentiating cerebral haemorrhage and infarction in African Nigerians. *African J Neurological Sci* 2001;20:21-26.
12. Soman A, Joshi SR, Tarvade S, Jayaram S. Greek Stroke Score, Siriraj Score and Allen Score in clinical diagnosis of intracerebral hemorrhage and infarct: validation and comparison study. *Indian J Med Sci* 2004; 58(10).
13. Connor MD, Modi G, Warlow CP. Accuracy of the Siriraj and Guy's Hospital Stroke Scores in Urban South Africans. *Stroke* 2007;38:62-68.
14. Dippel DW. The results of CAPRIE, IST and CAST. Clopidogrel vs. Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events. *International Stroke Trial. Chinese Acute Stroke Trial. Thromb Res.* 1998 Sep 15;92(1 Suppl 1):S13-6.
15. Goldstein LB, Adams R, Becker K, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke.* 2001;32:280-299.
16. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002 Dec 14;360(9349):1903-13

17. Kannel WB, Wolf PA, Verter J, McNamara PM: Epidemiologic assessment of the role of blood pressure in stroke; the Framingham Study. *JAMA* 1996;276:1269-78.
18. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB: Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke* 1991, 22:312-8.
19. Kannel WB, Wolf PA, McGee DL, Dawber TR, McNamara P, Castelli WP: Systolic blood pressure, arterial rigidity and risk of stroke: The Framingham Study. *JAMA* 1981, 245:1225-9.
20. Wittchen, H.-U., Krause, P., Höfler, M., Pfister, H., Küpper, B., Pittrow, D., Bramlage, P., Unger, T., Sharma, A.M., Ritz, E., Göke, B., Lehnert, H., Tschöpe, D., Kirch, W.: Ziel, Design und Methodik der "Hypertension and Diabetes Risk Screening and Awareness" -(HYDRA)-Studie. *Fortschr. Med.*, 121, 2-11, 2003.
21. Czernichow S, Ninomiya T, Huxley R, Kengne AP, Batty GD, Grobbee DE, Woodward M, Neal B, Chalmers J. Impact of blood pressure lowering on cardiovascular outcomes in normal weight, overweight, and obese individuals: the Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study trial. *Hypertension*. 2010 May;55(5):1193-8.
22. Mancia G, Brown M, Castaigne A, de Leeuw P, Palmer CR, Rosenthal T et al. Outcomes with nifedipine GITS or coamilofide in hypertensive diabetics and nondiabetics in Intervention as a Goal in Hypertension (INSIGHT). *Hipertensi3n* 2003; 41: 431-436.
23. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991; 22:983-8.
24. Lip GYH, Lim HS. Atrial fibrillation and stroke prevention. *Lancet Neurol*. 2007; 6:981-93.
25. Wolf P, D'Agostino R, Kannel W, Bonita R, Belanger A. Cigarette smoking as a risk factor for stroke: The Framingham study. *JAMA* 1988;259:1025-1029.
26. Shinichi Sato, MD; Hiroyasu Iso, MD; Hiroyuki Noda, MD et al. Plasma Fibrinogen Concentrations and Risk of Stroke and Its Subtypes Among Japanese Men and Women. *Stroke*. 2006; 37: 2488-2492.
27. S.C. Kofoed, H.H. Wittrup, H. Sillesen and B.G. Nordestgaard. Fibrinogen predicts ischaemic stroke and advanced atherosclerosis but not echolucent, rupture-prone carotid plaques. *Eur Heart J* (2003) 24 (6): 567-576.
28. Rainer Dziewasa, Martin Rittera, Linn Krügera et al. C-Reactive Protein and Fibrinogen in Acute Stroke Patients with and without Sleep Apnea. *Cerebrovasc Dis* 2007;24:412-417.
29. Smolders B, Lemmens R, Thijs V. Lipoprotein (a) and stroke: a meta-analysis of observational studies. *Stroke*. 2007 Jun;38(6):1959-66.
30. Hankey GJ, Eikelboom JW. Homocysteine and stroke. *Curr Opin Neurol*. 2001 Feb;14(1):95-102.
31. Seung-Han Suk, MD, PhD; Ralph L. Sacco, MS, MD; Bernadette Boden-Albala, DrPH. Abdominal Obesity and Risk of Ischemic Stroke. The Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke*. 2003; 34: 1586-1592.
32. Amytis Towfighi and Bruce Ovbiagele. Metabolic syndrome and stroke. *Current Diabetes Reports* Volume 1 / 2001 - Volume 11 / 2011.

33. Juan F. Arenillas, María A. Moro and Antoni Dávalos. The Metabolic Syndrome and Stroke : Potential Treatment Approaches. *Stroke* 2007, 38:2196-2203.
34. Ninomiya T, Perkovic V, Verdon C et al. Proteinuria and stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Am J Kidney Dis.* 2009 Mar;53(3):417-25.
35. Rivera-Salcedo AD, Jiménez-Saab NG, Parra-Rojas JA. Escala de Siriraj vs escala modificada en el diagnóstico de enfermedad vascular cerebral. *Med Int Mex* 2010;26(6):544-551.
36. Iso, H., Jacobs Jr., D.J., Wentworth, D. and Neaton, J.D. 1989. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *New England Journal of Medicine.* 320: 904-910.
37. Zhang X, Patel A, Horibe H, et al. Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region. *Int J Epidemiol.* 2003 Aug;32(4):563-72.