

Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua
UNAN – León
Facultad de Ciencias Médicas
Carrera de Medicina



Tesis monográfica para optar al título de:
“Doctor en Medicina y Cirugía”

**Factores de riesgo asociados a evento cerebrovascular isquémico en
pacientes ingresados a la sala de medicina interna del Hospital Escuela Óscar
Danilo Rosales Argüello 2020-2022.**

Autor(es):

- Br. Luis Pablo Cárcamo Zapata.
- Br. Esteban Antonio Carvajal Suazo.
- Br. Esteban Bladimir Centeno Córdoba.

Tutor:

Dr. Guillermo Solís Zepeda.
Especialista en Medicina Interna.

León-Nicaragua, marzo, 2024

“2024: 45/19 ¡LA PATRIA, LA REVOLUCIÓN!”

Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua
UNAN – León
Facultad de Ciencias Médicas
Carrera de Medicina



Tesis monográfica para optar al título de:
“Doctor en Medicina y Cirugía”

**Factores de riesgo asociados a evento cerebrovascular isquémico en
pacientes ingresados a la sala de medicina interna del Hospital Escuela Óscar
Danilo Rosales Argüello 2020-2022.**

Autor(es):

- Br. Luis Pablo Cárcamo Zapata.
- Br. Esteban Antonio Carvajal Suazo.
- Br. Esteban Bladimir Centeno Córdoba.

Tutor:

Dr. Guillermo Solís Zepeda.
Especialista en Medicina Interna.

León-Nicaragua, marzo, 2024

“2024: 45/19 ¡LA PATRIA, LA REVOLUCIÓN!”

Agradecimientos

Primeramente, a Dios por darnos la sabiduría y fortaleza para vencer las debilidades y obstáculos que en el día a día fueron surgiendo durante este tiempo y así poder culminar esta investigación.

A nuestro tutor el Dr. Guillermo Solís Zepeda quien estuvo con nosotros en la realización de nuestra investigación, brindándonos sus conocimientos y su apoyo incondicional en todo momento.

A nuestros padres, por su apoyo incondicional tanto en lo económico como en lo emocional, que nos enseñaron los principios y valores que nos formaron como humanos y futuros profesionales, siendo ellos un ejemplo a seguir para cada uno de nosotros.

Dedicatoria

A Dios, Quien nos brindó la vida, quien nos abrió el camino del aprendizaje, siendo nuestra fortaleza día a día, y guía en nuestros pasos.

A nuestros padres por sus consejos, amistad incondicional y ser el principal pilar en nuestra educación y formación.

A cada uno de nuestros maestros que nos acompañaron durante el desarrollo de nuestra formación académica, que son motivo de admiración por su dedicación, valiosa enseñanza y modelo de superación, que nos servirán en el desempeño como futuros profesionales.

Índice

Introducción.....	1
Antecedentes	3
Justificación.....	5
Planteamiento del problema.....	6
Objetivos	7
Objetivo general	7
Objetivos específicos	7
Hipótesis.....	8
Marco teórico.....	9
1. Definición	9
2. Epidemiología del evento cerebrovascular isquémico	9
3. Factores de riesgo del ECV isquémico.	10
3.1. Factores de riesgo no modificables.	10
3.2. Factores de riesgo modificables	12
4. Manifestaciones clínicas	18
5. Clasificación de evento cerebrovascular isquémico.....	19
6. Fisiopatología de evento cerebrovascular isquémico.....	19
6.1. Principales mecanismos para la producción de una vasooclusión.	20
6.2. Procesos secundarios.....	22
7. Diagnóstico de evento cerebrovascular isquémico.	25
Material y Método.....	27
Resultados	35
Discusión.....	37
Conclusión.....	42
Recomendaciones.....	43
Bibliografía	44
Anexos	53

Abreviaturas:

- ❖ ECV: Evento cerebrovascular.
- ❖ NIHSS: National institute of health stroke scale.
- ❖ GBD: Global Burden of Diseases.
- ❖ AVAD: Años de vida ajustado por discapacidad.
- ❖ AHA: American Heart Association.
- ❖ ASA: American Stroke Association
- ❖ REGARDS: The Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke Study
- ❖ INTERSTROKE: International Study of Risk Factor for Acute Stroke
- ❖ FA: Fibrilación auricular.
- ❖ HUNT: Nord-Trøndelag Health Study
- ❖ OR: Odds ratio.
- ❖ TFGe: Tasa de filtración glomerular estimada.
- ❖ ERC: Enfermedad renal crónica.
- ❖ ILAC: Infarto lacunar.
- ❖ TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
- ❖ OCSP: Oxfordshire Community Stroke Project
- ❖ CE: Cardioembólico.
- ❖ ETI: Etiología de trazo indeterminado.
- ❖ BHE: Barrera hematoencefálica.
- ❖ NO: Óxido nítrico.
- ❖ NOS: Óxido nítrico sintasa.
- ❖ XO: Xantina oxidasa
- ❖ O₂: Oxígeno.
- ❖ O₂⁻: Superóxido
- ❖ ROS: Reactive oxygen species
- ❖ RNS: Reactive nitrous species
- ❖ NADPH: Nicotinamida-adenina dinucleotido fosfato
- ❖ H₂O₂: Peróxido de hidrogeno
- ❖ HO₂: Hidroperóxido

- ❖ OONO-: Peroxinitrito.
- ❖ 4-HNE: 4-hidroxinonenal.
- ❖ CAM: Molécula de adhesión celular.
- ❖ TGFB1: Factor de crecimiento transformante Beta 1.
- ❖ mAbs: Anticuerpo monoclonales.
- ❖ AIF: Factor inductor de apoptosis.
- ❖ TNFR: Receptor de factor de necrosis tumoral.
- ❖ LAPSS: Los Ángeles Prehospital Stroke Screen.
- ❖ TAC: Tomografía axial computarizada.
- ❖ INR: Índice internacional normalizado.
- ❖ TPT: Tiempo parcial de tromboplastina.
- ❖ SPSS: Statistical Package for the Social Sciences.
- ❖ AMM: Asociación Médica Mundial.
- ❖ HEODRA: Hospital Escuela Óscar Danilo Rosales Argüello.
- ❖ RM: Resonancia magnética.
- ❖ AA: Aminoácido.
- ❖ MGLU-R: Receptor de glutamato.
- ❖ ADN: Ácido desoxirribonucleico.
- ❖ NMDAR: Receptor de N-Metil de aspartato.
- ❖ HDL: Lipoproteínas de alta densidad.
- ❖ LDL: Lipoproteínas de baja densidad.

Resumen

Objetivo: Determinar los factores de riesgo asociados a evento cerebrovascular isquémico (ECV) en pacientes ingresados a la sala de Medicina Interna del Hospital Escuela Óscar Danilo Rosales Argüello (HEODRA), en el período comprendido entre enero del año 2020 y diciembre del 2022.

Método: Se realizó un estudio de casos y controles con los pacientes ingresados a la sala de medicina interna del HEODRA. La población era de 3582 pacientes y se calculó una muestra a través del programa OpenEpiV3.0, utilizando la fórmula de Fleiss con corrección; resultando un total de 240 y estableciendo un diseño de proporción 1:2 casos/controles pareados por edad y sexo, en el que los casos son aquellos pacientes diagnosticados con ECV isquémico y los controles los que presentan factores de riesgo, pero no desarrollaron la enfermedad. Los datos se obtuvieron a través de fuente secundaria por medio de una ficha de recolección, los cuales se analizaron en el programa SPSS STATISTICv.25, donde se realizaron análisis estadísticos de frecuencia y de asociación e impacto.

Resultados: Se evaluaron 240 pacientes, encontrando una mayor prevalencia en pacientes mayores de 50 años y del sexo femenino, además se encontró que los pacientes que tenían hipertensión arterial [OR 4.75; IC 95 % (1.76 - 12.79)], diabetes mellitus [OR 2.72; IC 95 % (1.44 - 5.16)], dislipidemia [OR 2.60; IC 95 % (1.14 - 5.91)], cardiopatía [OR 2.05 IC 95 % (1.06-3.96)], y disfunción renal [OR 2.27 IC 95 % (1.23-4.20)] tenían más posibilidades de desarrollar ECV isquémico que aquellos que no presentaban estos factores.

Conclusiones: Se demostró una asociación directa e independiente entre los factores hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, cardiopatía y disfunción renal con el desarrollo del ECV isquémico.

Palabras claves: Calidad de vida, evento cerebrovascular, hipertensión arterial, factores de riesgo, odds ratio.

Introducción

El evento cerebrovascular (ECV) es una emergencia médica que provoca compromiso de la función cerebral que puede conllevar a múltiples secuelas e incluso la muerte. Su etiología es multifactorial, donde cuyos principales factores son la presión arterial elevada, glucosa plasmática en ayunas elevada, IMC alto, dislipidemia y cardiopatías, entre otros; los cuales se encuentran presentes en altos índices en la mayoría de la población.¹⁻³

En los últimos años se ha hecho más notable que el patrón de enfermedad está cambiando de enfermedades transmisibles a no transmisibles, no solo en nuestro medio sino en la mayoría de los países en vías de desarrollo. El ECV isquémico, (una patología que ocurre debido a una isquemia cerebral), en las tres últimas décadas, ha figurado como una de las enfermedades debilitantes más comunes, situándose como la segunda causa de muerte y la tercera causa más común de años de vida perdidos ajustados por discapacidad (AVAD).¹

A pesar de los esfuerzos por generar literatura científica que describa los factores de riesgo del ECV isquémico para establecer las pautas de prevención y manejo, en general, el número absoluto de muertes debidas al ECV isquémico en todo el mundo aumentó de 2,04 millones en 1990 a 3,29 millones en 2019 y los análisis de predicción basados en la base de datos del estudio Global Burden of Diseases (GBD) indican que este número podría aumentar a 4,5 millones en 2030.⁴ De igual manera, las estadísticas de nuestro país muestran una tendencia al aumento en el número de casos del ECV, esto refleja la necesidad de continuar desarrollando evidencia aún más específica que muestre los principales factores asociados a esta patología, que ayude a mejorar las prácticas clínicas hospitalarias en la detección temprana, abordaje y seguimiento de la atención del ECV y así disminuir la morbimortalidad de la misma, puesto que, estas evidencias actuales sobre los factores de riesgo del ECV isquémico se han desarrollado en poblaciones generalmente internacionales que arrojan datos importantes, pero que no se

pueden extrapolar en su totalidad a nuestra población debido a sus características individuales.⁵

Ejemplo de estas investigaciones, es el estudio realizado por Sarfo et al., donde describen detalladamente los diferentes factores de riesgo del ECV isquémico en poblaciones africanas, afirmando que cada uno de ellos se asocia íntimamente en el desarrollo de la enfermedad. Entre estos factores se encontraban; hipertensión, dislipidemia, diabetes, bajo consumo de vegetales verdes, consumo de carne roja, cardiopatía, ingreso mensual \$100 o más y estrés psicosocial. Por otra parte, Lavados et al., sostienen que estos factores que se presentan son de alta incidencia al momento de evaluar a los pacientes e incluso de forma independientes, además, promueven mayor riesgo de recidivas y secuelas a corto y mediano plazo.

En nuestro país se ha avanzado en las investigaciones sobre los factores que promueven el desarrollo del ECV isquémico, sin embargo, estos estudios son mayoritariamente descriptivos, los cuales aportan información sustancial, pero no definitiva. En consecuencia, el propósito de esta investigación es determinar los factores de riesgo asociados al desarrollo del ECV isquémico que sean específicos para nuestra población, con el objetivo de que estos resultados no solo sean usados para generar nuevas líneas de investigación, sino que a su vez puedan servir para mejorar las prácticas clínicas hospitalarias en la planificación de atención al paciente con ECV isquémico y desarrollar e implementar estrategias de prevención en los demás centros asistenciales de la salud.

Antecedentes

A nivel nacional, el ECV representa una enfermedad de importancia clínica debido a sus altas tasas de incidencia y prevalencia.^{3,4} La causa de ello radica, principalmente, en la falta de medidas de promoción y prevención, lo que genera la necesidad de realizar nuevas estrategias para detectar de manera oportuna estos factores de riesgo e intervenir de forma eficaz y, en consecuencia, lograr reducir las elevadas cifras de esta enfermedad. Mundialmente, existe una amplia gama de evidencia científica que aporta información de gran relevancia respecto a los factores y mortalidad asociados a evento cerebrovascular isquémico.¹⁻³ Sin embargo, en el país se cuenta con un escaso aporte de investigaciones que muestren datos de esta patología que sean característicos de esta población.

Sarfo et al., (2022) en Ghana y Nigeria, publicaron un estudio sobre la caracterización de los factores de riesgo de los subtipos del ECV isquémico entre los africanos occidentales. Los resultados mostraron ocho factores de riesgo dominantes del ECV isquémico en los que se encontraron hipertensión, dislipidemia, diabetes, bajo consumo de vegetales verdes, consumo de carne roja, cardiopatía, ingreso mensual \$100 o más y estrés psicosocial.⁶

Lavados et al., (2021) en Ñuble, Chile, estudiaron la incidencia, factores de riesgo, pronóstico y calidad de vida relacionada con la salud después de un ECV, mostraron una incidencia anual del ECV de 229,4 por 100,000 habitantes. Los pacientes con ECV isquémico tenían mayor prevalencia de hipercolesterolemia y cardiopatías y en especial fibrilación auricular (FA), con gran presencia de sedentarismo y obesidad. Las principales causas de muerte en el primer mes se debieron a complicaciones neurológicas directas de ECV.⁷

Salazar G. y Sandoval R. (2020) en León, Nicaragua, estudiaron la prevalencia y factores asociados del ECV isquémico, encontrando como resultados que el sexo femenino, el grupo etario de 60-74 años, la procedencia del área urbana,

educación primaria, estado civil casado(a), estado laboral (trabajaba) fueron los datos que presentaron mayor prevalencia asociados a ECV isquémico y los factores como hipertensión arterial, seguida de la diabetes mellitus, dislipidemia, tabaquismo, alcoholismo, enfermedad renal crónica, sedentarismo, entre otros, revelaron significancia estadística como factores asociados al desarrollo de ECV.⁸

Reetta Kivioja et al., (2018) en Helsinki, Finlandia, estudiaron los factores de riesgo de ECV isquémico de aparición temprana, demostraron que los factores: FA, ambos tipos de diabetes mellitus, hipertensión arterial, tabaquismo, colesterol HDL-C bajo y antecedentes familiares de ECV, emergían como factores de riesgo en los pacientes jóvenes. Además, tabaquismo y diabetes tipo 1 mostraron asociación más consistente en todos los grupos demográficos y etiológicos.⁹

Vega P. et al., (2017) en Tunja, Colombia, estudiaron factores asociados al ECV isquémico entre los años 2013 a 2016, encontrando asociación significativa en diversos factores como: antecedente de ECV isquémico, tabaquismo, dislipidemia, edad igual o mayor a 70 años e hipertensión arterial.¹⁰

González C. et al., (2016) en Matagalpa, Nicaragua, estudiaron los factores predominantes en la enfermedad cerebrovascular donde demostraron que los factores: edad > 50 años, ser del sexo masculino, hipertensión arterial crónica, diabetes mellitus, cardiopatías, tabaquismo y alcoholismo tenían mayores posibilidades de desarrollar enfermedad cerebrovascular y eran estadísticamente significativos.¹¹

Justificación

En los últimos años se ha reportado un incremento en la incidencia de casos de ECV isquémico a nivel mundial, lo que genera un aumento considerable en los costos por atención médica y pérdida de ingresos por discapacidad, especialmente en los países de bajos ingresos, pese a que la mayoría de sus factores de riesgos son modificables.^{1, 2}

El aumento de la incidencia de ECV isquémico en nuestra población, amerita generar evidencia que demuestre los principales factores que están asociados a esta patología, de manera que ayude a mejorar las prácticas clínicas hospitalarias en la planificación y abordaje de la atención de ECV, además sentar las bases para la implementación de estrategias de prevención primaria.¹² El abordaje integral basado en la evidencia contribuirá a la disminución de muertes por ECV isquémico, que es una de las principales causas de muerte prevenible. De igual manera, a través de los datos proporcionados por esta investigación se logrará promover la detección oportuna de los factores de riesgo de ECV isquémico en cada paciente y desarrollar medidas que aseguren la participación social para fortalecer los conocimientos de la población sobre esta patología, con el fin de reducir su morbilidad, de ahí la importancia de proveer datos característicos de esta población.

Planteamiento del problema

El ECV isquémico es una alteración provocada por una disfunción neurológica de origen vascular que se debe a un infarto focal en sitios únicos o múltiples del cerebro.¹³ A nivel global constituye el 62.4 % de los ECV y en Estados Unidos se presenta en el 87 % de los casos, el cual se asemeja a las estadísticas de nuestra población.^{1-3, 14}

Las estimaciones más recientes del estudio GBD mostraron que, a nivel mundial, el ECV sigue siendo la segunda causa principal de muerte y la tercera causa principal de muerte y discapacidad combinadas (expresados en AVAD), encontrándose un incremento del 85 % de la prevalencia de ECV desde 1990 a 2019. Estos datos reflejan el aumento sustancial tanto del número anual de casos como de muertes debidas a ECV.¹

En Nicaragua, según los reportes estadísticos actualizados del Mapa Nacional de la Salud, en el año 2021 murieron 1,626 personas por ECV, posicionándose en ese año como la séptima causa de muerte. En el año 2022, el ECV figuró como la sexta causa de muerte, lo que demuestra que las muertes causadas por ECV han aumentado.⁵ En consecuencia, nos hemos planteado la siguiente interrogante: ¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a ECV isquémico en los pacientes ingresados a la sala de medicina interna del Hospital Escuela Óscar Danilo Rosales Argüello en el período comprendido 2020-2022?

Objetivos

Objetivo general

Determinar los factores de riesgo asociados a evento cerebrovascular isquémico en pacientes ingresados a la sala de Medicina Interna del HEODRA, en el período comprendido entre enero del año 2020 y diciembre del 2022.

Objetivos específicos

1. Describir las características sociodemográficas de la población en estudio
2. Identificar los factores de riesgo asociados a evento cerebrovascular isquémico en la población en estudio.
3. Establecer el porcentaje de riesgo atribuible a los factores de riesgo en la población expuesta.
4. Determinar la fuerza de asociación que existe entre los factores de riesgo y evento cerebrovascular isquémico estratificando por edad y sexo.
5. Medir la tasa de letalidad del evento cerebrovascular isquémico.

Hipótesis

Ho: los pacientes que presentan hipertensión arterial y diabetes mellitus y disfunción renal no tienen 2 veces más posibilidades de desarrollar un ECV isquémico que aquellos que no tienen estos factores.

Ha: los pacientes que presentan hipertensión arterial, diabetes mellitus y disfunción renal tienen 2 veces más posibilidades de desarrollar un ECV isquémico que aquellos que no tienen estos factores.

Marco teórico

1. Definición

El ECV se caracteriza clásicamente como un déficit neurológico atribuido a una lesión focal aguda del sistema nervioso central por una causa vascular, que incluye infarto cerebral, hemorragia intracerebral y hemorragia subaracnoidea.¹⁵

El ECV isquémico se define como un episodio de disfunción neurológica causado por un infarto focal cerebral, espinal o retiniano. Esta definición es la contemplada por la American Heart Association (AHA) y la American Stroke Association (ASA).¹⁶

2. Epidemiología del evento cerebrovascular isquémico

En el 2019, el ECV fue la segunda causa principal de muerte de nivel tres alrededor del mundo (11,6 % [10,8–12,2] del total de muertes) después de la cardiopatía isquémica y la tercera causa principal de muerte y discapacidad combinados (5,7 % [5,1–6,2] del total de AVADs).^{1, 8, 17}

Las estimaciones de incidencia y prevalencia pueden diferir considerablemente entre cada estudio, en dependencia de los parámetros considerados para su cálculo (p. ej. edad, región o país). La incidencia publicada de ECV isquémico en adultos jóvenes varía de 5 a 15 por 100,000 personas-años en muchos estudios europeos, de 20 por 100,000 personas-años en la mayoría de los estudios de América del Norte, Australia y Asia, y hasta 40 por 100,000 personas-años en algunos países africanos e Irán.^{1, 18-20} Diversos estudios reportan una mayor incidencia de ECV isquémico en mujeres que en hombres. En una revisión sistemática sobre la diferencia del sexo en la incidencia de ECV isquémico se encontró que hubo 44 % más de mujeres ≤ 35 años con ECV isquémico que de hombres.^{21, 22}

En Estados Unidos, la prevalencia de ECV en adultos es de 3,2 %. Cada año ≈795,000 de personas experimentan un ECV, de los cuales 76,73 % son primeros o nuevos y el resto recurrentes. De todos los ECV, el 87 % son de origen isquémico, y el 13 % hemorrágico (10 % son intracraneales y 3 %

subaracnoideos), estos datos son similares a los reportados en estudios realizados en Chile y República Checa (83,4 % isquémicos, 14,7 % intracraneales y 3,4 % subaracnoideos).^{3,22-26} Según los resultados publicados del estudio GBD, el riesgo global estimado de ECV a lo largo de la vida a partir de los 25 años fue del 24,9 % (IC 95 % 23,5–26,2); siendo el riesgo de las mujeres más alto que el de los hombres (25,1 % vs 24,7 %). El riesgo de por vida del ECV isquémico fue aproximadamente el doble que el del ECV hemorrágico entre hombres y mujeres en diferentes regiones.²⁶

3. Factores de riesgo del ECV isquémico.

El ECV isquémico es una enfermedad heterogénea y regulada por múltiples factores de riesgo que pueden clasificarse como no modificables y modificables; dentro de los factores no modificables se encuentran la edad, el sexo, la etnia y antecedentes familiares. Los factores modificables explican el 90 % del riesgo de ECV y están constituidos por la hipertensión, diabetes, dislipidemia, fibrilación auricular, obesidad, síndrome metabólico, tabaquismo, la disfunción renal, poca actividad física y la dieta.^{2,3,16, 24-26}

3.1. Factores de riesgo no modificables.

3.1.1 Edad

La incidencia de ECV aumenta con la edad, y se duplica por cada década después de los 55 años.²² La edad media de ECV isquémico incidente es de 65 años. La evidencia reciente sugiere, sin embargo, que la incidencia y la prevalencia del ECV isquémico ha aumentado en ≈50 % en el grupo de edad de 20 a 54 años, del 12,9 % en 1993 al 18,6 % en los últimos años.²⁷

Con el envejecimiento, tanto la micro como la macrocirculación cerebral sufren alteraciones estructurales y funcionales. Los cambios microcirculatorios relacionados con la edad probablemente están mediados por disfunción endotelial y alteraciones en la autorregulación cerebral y el acoplamiento neurovascular. Mientras que la disfunción endotelial promueve la neuroinflamación, la alteración de la autorregulación cerebral puede conducir a una lesión microvascular y la

alteración del acoplamiento neurovascular fomenta una disminución de la función cortical.²⁸

3.1.2 Sexo

La relación del sexo con el riesgo de ECV depende de la edad. A edades jóvenes, las mujeres tienen un riesgo de ECV tan alto o más alto que los hombres, aunque a edades más avanzadas el riesgo relativo es ligeramente mayor para los hombres.^{20, 29} En general, ocurren más ECV en mujeres que en hombres, debido a que la vida de las mujeres es más larga que la de los hombres.^{21, 22, 30} Un estudio realizado en ocho países europeos diferentes, encontró que el riesgo de ECV aumentaba un 9 % por año en hombres y un 10 % por año en mujeres.³¹

Las hormonas esteroideas sexuales (como el estrógeno, la progesterona y la testosterona) son la explicación más común de las discrepancias sexuales referentes al ECV. Estas hormonas, influyen en el estado fisiológico (como la flexibilidad cerebrovascular, el flujo sanguíneo cerebral y la función de la barrera hematoencefálica) y patológico (como la aterosclerosis) del sistema de circulación cerebral.³²

3.1.3 Etnia

Existen disparidades raciales bien documentadas en el ECV.³³ Los afrodescendientes tienen el doble de riesgo de sufrir un ECV incidente en comparación con sus homólogos blancos, y tienen una mayor mortalidad asociada. Los latinoamericanos también tienen un mayor riesgo de ECV en algunas cohortes.³⁴⁻³⁶

Como lo ilustró el estudio REGARDS, una de las razones de las disparidades raciales podría ser la mayor prevalencia de factores de riesgo como hipertensión, obesidad y diabetes mellitus, entre los negros.³⁵⁻³⁷ Sin embargo, estos factores de riesgo adicionales no explican completamente el mayor riesgo observado en estos grupos raciales y étnicos.^{26, 37, 38}

3.1.4 Historia familiar

Los antecedentes familiares de ECV aumentan su riesgo en un 30 %. Los gemelos monocigóticos tienen un riesgo de ECV 1,65 veces mayor que los gemelos dicigóticos.³⁹

La edad, el sexo y el subtipo de ECV afectan aún más la heredabilidad del ECV isquémico.⁴⁰ Las personas más jóvenes tienen más posibilidades de tener un familiar de primer grado con ECV, y las mujeres con ECV tienen más posibilidades de tener antecedentes en los padres que los hombres. Sin embargo, las medidas de imágenes de resonancia magnética de ECV isquémico de vasos pequeños tienen tasas de concordancia de 0,61 para gemelos monocigóticos y 0,38 para gemelos dicigóticos, lo que sugiere una susceptibilidad genética de este subtipo de ECV isquémico.^{41,42}

3.2. Factores de riesgo modificables

3.2.1. Hipertensión arterial

Es el factor modificable más importante para ECV isquémico; con una relación fuerte, directa, lineal y continua entre la presión arterial y el riesgo de ECV.^{7,22,23,25,43} En el estudio INTERSTROKE (hasta ahora el estudio de cohorte más importante sobre factores de riesgo de ECV) la hipertensión fue el factor más fuertemente asociado con ECV isquémico (OR 2,27; IC 99 % 2,50-3,10), atribuyendo el 45,7 % de los casos a este factor (fracción atribuible poblacional [FAP] 45,7 % (IC 99 % 42,4-49,0)).⁴⁴ Aun en personas no diagnosticadas con hipertensión se ha encontrado que entre más elevada es la presión arterial mayor es el riesgo de ECV.^{45,46}

Se ha declarado consistentemente una relación lineal entre la presión arterial y el riesgo de ECV. En estudios prospectivos, cada 10 mmHg de reducción de la presión arterial se asoció con un descenso del 31 % del riesgo de ECV en prevención primaria.⁴⁶

A través de estudios experimentales se ha logrado demostrar el papel de la hipertensión en el desarrollo de ECV isquémico. El impacto negativo de la

hipertensión en la autorregulación cerebrovascular se explica por la interacción de múltiples mecanismos que incluyen una combinación de cambios en las características mecánicas de los vasos sanguíneos cerebrales inducidos por una remodelación estructural, endurecimiento y alteración en el tono miogénico que a su vez aumentan la resistencia vascular cerebral, generando así un estado de hipoperfusión.⁴⁷⁻⁴⁹

3.2.2. Diabetes mellitus

Es un factor de riesgo establecido e independiente para ECV isquémico y está asociado con un incremento del riesgo de 2 a 6 veces comparado con las personas no diabéticas.⁵⁰ Hasta el 30 % de los ECV isquémicos ocurren en pacientes con diabetes. La evidencia muestra que la diabetes empeora el resultado a largo plazo después de un evento de este tipo, y que muchos pacientes que presentan un ECV isquémico tienen diabetes previamente no reconocida.^{51, 52}

Desde el punto de vista fisiopatológico, la diabetes se asocia con un mayor nivel de factores de coagulación e hiperinsulinemia. Además, la hiperglucemia facilita la inflamación de la pared del vaso y, por tanto, la aterosclerosis. Las personas con diabetes tipo II tienen arterias más rígidas y menor elasticidad en comparación con las personas que tienen un nivel de glucosa normal. La diabetes tipo I se asocia más a menudo con un deterioro estructural temprano de la arteria carótida común, comúnmente reflejado como un aumento del grosor íntima-media, y se considera un signo temprano de aterosclerosis.^{51, 53}

3.2.3. Dislipidemia

La asociación entre dislipidemia y ECV es complicada y parece variar según el subtipo de ECV, los niveles de colesterol y los parámetros de lípidos. El colesterol total se asocia con el riesgo de ECV isquémico, mientras que las lipoproteínas de alta densidad (HDL) disminuyen su incidencia. En algunos estudios, la prevalencia de dislipidemia en pacientes con ECV isquémico fue de 39,42 %, por otro lado, los niveles bajos de HDL (<0,90 mmol/L), los niveles altos de triglicéridos totales (>2,30 mmol/L) y la hipertensión se asociaron con un aumento del doble en el

riesgo de muerte relacionada con un ECV en la población.⁵⁴⁻⁵⁶ En un metaanálisis se encontró que una reducción del 50 % o más en el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-c) redujo significativamente el riesgo de recurrencia de ECV isquémico (OR: 0,15 [IC 95 %: 0,11–0,20]).⁵⁷

Los mecanismos propuestos para sus efectos proateroscleróticos asociados a ECV isquémico incluyen un papel en la formación de células espumosas, la promoción del depósito de colesterol en las placas ateroscleróticas y alteraciones en las respuestas inmunogénicas.^{58, 59}

3.2.4. Fibrilación auricular (FA)

La FA es por sí misma un factor de riesgo independiente de ECV, cuya relación se ve influenciada por variables como la edad, el sexo, el tipo y duración de FA, los cuales determinan la fuerza de asociación y grado de severidad del ECV isquémico. Una cohorte reportó un aumento de aproximadamente cinco veces el riesgo de ECV en presencia de FA, el cual aumenta a edades mayores.⁶⁰ En presencia de esta patología, la mortalidad de ECV isquémico se duplica.⁶¹

Las interacciones entre FA y ECV isquémico se explican con el modelo actualizado de ECV tromboembólico propuesto por Kamel H. et al. En este modelo, el envejecimiento y los factores de riesgo vasculares sistémicos provocan un sustrato de tejido auricular anormal, o cardiopatía auricular, que puede provocar fibrilación auricular y tromboembolismo. Una vez que se desarrolla la FA, la disritmia provoca disfunción contráctil y estasis, lo que incrementa el riesgo existente de tromboembolismo. Además, con el tiempo, la disritmia provoca una remodelación estructural de la aurícula, lo que empeora la cardiopatía auricular y aumenta aún más el riesgo de tromboembolismo.⁶²⁻⁶⁵

3.2.5. Obesidad

La obesidad se ha descrito como uno de los factores modificables más prevalentes para el riesgo de ECV isquémico. Sin embargo, muchos estudios discrepan sobre si la obesidad por sí misma o las anomalías metabólicas debidas a la obesidad incrementan el riesgo de ECV isquémico.⁶⁶⁻⁶⁸ En el estudio HUNT se comparó a los participantes con obesidad metabólicamente saludables (no

asociada a anomalías metabólicas) con los metabólicamente poco saludables (asociada a hipertensión, diabetes, disminución del HDL y aumento de triglicéridos), se demostró que los participantes obesos metabólicamente poco saludables tenían un riesgo 30 % mayor en comparación con los participantes metabólicamente saludables. Se concluyó que la obesidad no fue un factor de riesgo de ECV isquémico independiente y que el riesgo de ECV isquémico dependía más de las consecuencias metabólicas de la obesidad.⁶⁹

3.2.6. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Existe suficiente evidencia que sugiere que la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) incrementa el riesgo de enfermedades cardiovasculares de tipo isquémicas, especialmente el infarto agudo al miocardio. Sin embargo, el papel de la EPOC en la enfermedad cerebrovascular es menos seguro. Aunque estudios anteriores han sugerido que el riesgo de sufrir un ECV también aumenta en la EPOC, investigaciones más recientes han generado resultados mixtos.⁷⁰ En una revisión sistemática y metaanálisis se observó un riesgo significativamente mayor de ECV entre los pacientes con la EPOC (HR, 1,30; IC 95 %, 1,18-1,43; $p < 0,001$). De igual manera, el estudio Rotterdam, un estudio de cohorte, demostró un mayor riesgo de ECV isquémico y hemorrágico en sujetos con EPOC.⁷¹

Los vínculos fisiopatológicos entre la EPOC y el ECV aún no se comprenden completamente y es probable que estén interconectados. Los factores clave que promueven cambios fisiopatológicos en la EPOC son la inflamación sistémica, la hipoxia, la hipercapnia y el estrés oxidativo.

La inflamación sistémica parece desempeñar un papel importante en el desarrollo y los resultados del ECV. Los mecanismos por los que la inflamación sistémica influye en el ECV incluyen, el aumento de la infiltración de neutrófilos en la corteza cerebral, alteración de la barrera hematoencefálica, edema cerebral, alteración de la perfusión tisular, aumento de la activación plaquetaria, coagulación microvascular y contribución de mediadores proinflamatorios. Por lo tanto, la EPOC, al caracterizarse por una inflamación sistémica crónica de bajo grado, podría ser un factor predisponente directo para el desarrollo de un ECV.^{72,73}

Por otra parte, la EPOC se asocia con un aumento de la rigidez arterial independientemente de la exposición al humo del cigarrillo y esta anomalía no se explica por la disfunción endotelial sistémica.⁷⁴

3.2.7. Tabaquismo

Fumar cigarrillos sigue siendo un factor de riesgo importante para el ECV, casi duplicando el riesgo con una relación dosis-respuesta entre los paquetes-año y el riesgo de ECV y tiene una fuerte asociación con el proceso aterotrombótico. El tabaquismo contribuye al 15 % de la mortalidad relacionada con el ECV. Estudios sugieren que una persona que deja de fumar reduce el riesgo relativo de ECV, mientras que el tabaquismo pasivo prolongado confiere un aumento del 30 %.⁷⁵⁻⁷⁷

En un estudio de casos y controles se comparó un grupo de fumadores actuales y anteriores en comparación con los que nunca habían fumado, el odds ratio (OR) fue de 1,88. Además, cuando el grupo de fumadores actuales se estratificó por el número de cigarrillos fumados, hubo una relación dosis-respuesta para el OR, que varió de 1,46 para los que fumaban <11 cigarrillos al día a 5,66 para los que fumaban más de 40 cigarrillos al día.⁷⁸

Fumar cigarrillos se asocia con un estado de hipercoagulabilidad. Esto se caracteriza por una mayor liberación de tromboxanos, lo que conduce a una mayor activación plaquetaria y degeneración del endotelio vascular y promueve la formación de placas productoras de trombos. La nicotina no parece ser directamente responsable de estos cambios. Por lo tanto, es probable que los productos de combustión del humo del cigarrillo, y no la nicotina, conduzcan a la formación de tromboémbolos en la periferia, cuya translocación al cerebro puede causar un ECV isquémico.^{58,79}

3.2.8. Consumo de alcohol

El abuso de alcohol es un importante problema de salud pública en todo el mundo y causa una amplia gama de morbilidad y mortalidad evitables. La relación y los efectos directos entre el consumo de alcohol como factor independiente y el ECV isquémico están bien documentados en la literatura. En un estudio reciente de cohorte retrospectivo basado en la población se encontró que aquellos pacientes

con consumo elevado (>14 tragos para mujeres o >21 tragos para hombres) y consumo excesivo episódico de alcohol (>5 tragos en 1 día al menos una vez al mes durante los 12 meses anteriores) tenían mayor riesgo de desarrollar ECV isquémico que los pacientes con consumo leve a moderado de alcohol, resultado que refleja que no la cantidad de alcohol sino el patrón de consumo el que tiene un mayor impacto en esta patología.⁸⁰

Según se informa, el alcohol tiene efectos bastante diferentes en el ECV según su subtipo, no obstante, los siguientes son los más relevantes en el ECV isquémico: 1) la exposición crónica al alcohol induce una desregulación en los receptores NMDA, lo cual deja a las neuronas en un estado vulnerable a la excitotoxicidad por el influjo de Ca^{2+} .⁸¹ 2) Por otro lado, también induce un estado inflamatorio neurovascular mediado por los macrófagos perivasculares cerebrales cuyo efecto se prolonga en relación con el patrón de consumo.⁸²

3.2.9. Disfunción renal

La función renal, según lo determinado por la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe), demuestra una relación inversa paso a paso con un riesgo de ECV isquémico incidente que aumenta en 3, 4.1, 5.4 y 7.1 veces para la ERC en estadio 3 a 5 y la diálisis en comparación con la población general. Un ECV isquémico en la ERC avanzada (etapa 4 o 5) se asocia con un riesgo excesivamente alto de insuficiencia renal a los 30 días (ERC etapa 4: 6,8 %, etapa 5: 25,7 %) o muerte (ERC etapa 4: 22,4 %, etapa 5: 21,2%). En un metaanálisis se informó que los pacientes con una TFGe de <60 ml/min/1,73 m² tenían un 43 % más riesgo de ECV tanto isquémico como hemorrágico.⁸³

El papel de la enfermedad renal crónica en el desarrollo del ECV isquémico se ha descrito a través de la hipótesis de los "vasos de tensión", que hace referencia a la susceptibilidad a la lesión renal hipertensiva de las arteriolas aferentes yuxtamedulares (que resulta en una alteración de la autorregulación renal) y las perforantes profundas que surgen directamente de grandes arterias de alta presión, como las arterias cerebrales anterior, media o posterior, y luego penetran en los tejidos cerebrales.⁸⁴

Al igual que las arteriolas aferentes yuxtamedulares, estas arterias perforantes también están expuestas a altas presiones, por lo tanto, tienen que transmitir grandes gradientes de presión desde sus arterias originales hasta los capilares del tejido cerebral. De manera análoga a la arteriosclerosis renal, la lipohialinosis puede formarse en estos vasos de tensión como resultado de la hipertensión crónica en el contexto de la disfunción renal, y esto también es un hallazgo característico en el ECV lacunar. La lipohialinosis puede afectar la autorregulación cerebral y disminuir el flujo sanguíneo cerebral regional, lo que resulta en tasas más altas de ECV isquémico en las áreas irrigadas por estas arterias perforantes subcorticales.^{84, 85}

4. Manifestaciones clínicas

Los signos y síntomas de ECV isquémico se manifiestan según la localización y extensión de la lesión donde pueden afectar arteria cerebral anterior, arteria coroidea anterior, arteria cerebelosa anteroinferior, arteria lenticuloestriada, arteria cerebral media, arteria cerebral posterior, arteria cerebelosa posteroinferior, arteria cerebelosa superior.⁸⁶ (anexo figura 1) Pero los principales territorios vasculares que pueden verse alterados son:

4.1 La circulación anterior:

- **Arteria cerebral anterior:** presentará hemiparesia e hipoestesia contralateral de predominio crural, disartria, incontinencia urinaria, apatía, abulia, desinhibición y mutismo acinético en caso de daño bilateral.⁸⁷
- **Arteria cerebral media** en su porción más proximal (M1) presentará hemiplejía e hipoestesia contralateral, hemianopsia homónima, desviación forzada de la mirada, alteración del estado de conciencia y afasia si se afecta el hemisferio dominante. Las porciones M2-M3 se presentarán con hemiparesia e hipoestesia contralateral, disartria, afasia si se afecta el hemisferio dominante, y hemianopsia homónima en compromiso de M2. Si el daño es en la porción M4, presentará los mismos signos y síntomas, pero de forma menos severa, y presentará más afectación de funciones

corticales como el lenguaje, así como disgrafía, discalculia, agrafoesia, apraxias o debutar con crisis.⁸⁷

4.2 Circulación posterior:

- **Arteria cerebral posterior:** afectación del campo visual contralateral, agnosia visual, o ceguera cortical o crisis visuales.⁸⁷
- **Territorio vertebro-basilar:** Se puede presentar compromiso cerebeloso o tronco encefálico de acuerdo con la arteria afectada. Existe daño de la punta de la basilar, que se presentará con compromiso del estado de conciencia, alteraciones pupilares u oculomotoras, cerebelosa, y compromiso motor de las cuatro extremidades.⁸⁷

5. Clasificación de evento cerebrovascular isquémico

Existen diversas clasificaciones de ECV isquémico, pero actualmente son dos las más utilizadas; la primera, basada en el proyecto de eventos cerebrovasculares de la comunidad de Oxfordshire (OCSP) clasificación desarrollada por un estudio epidemiológico en Oxfordshire, Inglaterra que incluye: Infarto lacunar (ILAC), Infarto anterior por déficit de circulación total, infarto anterior por circulación parcial, infarto de circulación posterior (anexos, tabla 1). Y la clasificación por subtipos del ensayo del tratamiento de evento cerebrovascular agudo Org 10172 (TOAST) donde se describe el mecanismo de producción de vaso-oclusión los cuales pueden ser: aterosclerosis de grandes vasos, oclusión de vasos pequeños, cardioembolismo (CE), evento causado por otra etiología y etiología del trazo indeterminado (ETI).⁸⁸ (anexos, tabla 2)

6. Fisiopatología de evento cerebrovascular isquémico

Para garantizar un suministro suficiente de oxígeno y glucosa al tejido cerebral, es necesario un flujo de perfusión sanguínea constante y suficiente, por este motivo, el rango de presión de perfusión debe mantenerse entre 60 y 150 mmHg, debajo de estos valores se desencadena una isquemia por hipoperfusión que puede ser producto de una oclusión vascular. Cuando las presiones descienden, pero son mayores de 17 mmHg, se produce una zona oligohémica benigna de carácter

reversible, así mismo, con presiones entre 10-17 mmHg da lugar a la formación de un área penumbra, en la cual la membrana celular neuronal está intacta pero la célula predispone a sufrir apoptosis y por debajo de 10 mmHg hay desequilibrio hidroelectrolítico con aumento de calcio intracelular y potasio extracelular y posteriormente, la necrosis, que forma el núcleo de un infarto cerebral.⁸⁶⁻⁸⁹

6.1. Principales mecanismos para la producción de una vasooclusión.

6.1.1. Mecanismo trombótico: ocurre generalmente cuando un trombo crece sobre una placa aterosclerótica u otra lesión vascular o bien por el estado de hipercoagulación de otras alteraciones. Se asocia principalmente con disección arterial, arteritis, vasculopatías no inflamatorias, síndrome de moyamoya, displasia fibromuscular, aterosclerosis, etc. La oclusión puede ocurrir tanto en vasos pequeños como en vasos grandes.⁹⁰

6.1.1.1. Oclusión de vasos pequeños: se produce debido al bloqueo mecánico de los vasos sanguíneos por células vasculares degeneradas que forman las paredes desnaturalizadas por lipohianolisis.⁹¹

6.1.1.2. Oclusión de vasos grandes: es producto de la formación de un trombo en una placa aterosclerótica. La aterosclerosis es una enfermedad crónica desarrollada por la inmunidad innata y adaptativa con los lípidos en la pared arteriolar.⁸⁵ En un principio se acompaña de disfunción en las células endoteliales vasculares donde la exposición a lipoproteínas de baja densidad (LDL) comienzan a acumularse debajo de la íntima; cuando el paciente se expone a los factores asociados, el daño endotelial aumenta y se acumula más colesterol en la matriz extracelular favoreciendo el aumento de la oxidación y descomposición enzimática, esta modificación activa respuestas inflamatorias donde el principal mecanismo es la infiltración de monocitos y células T auxiliares que dan lugar a una expansión aterosclerótica.⁹¹

Como producto, las células espumosas empiezan a secretar citoquinas y factores de crecimiento que genera un progreso de la lesión. Las células del musculo liso vascular pasan de la media a la capa íntima e inicia la formación de una cubierta

fibrosa a partir de la cual se puede formar trombos adheridos a la superficie. A medida que se infiltra más lipoproteínas en el vaso este se torna de menor diámetro aumentando las probabilidades de oclusión.^{89, 91}

6.1.2. Mecanismo Cardioembólico: asociado comúnmente con fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, válvulas cardíacas protésicas, infecciones como endocarditis, infarto agudo al miocardio, foramen oval persistente permeable, segmento miocárdico acinético, aneurisma etc.⁹⁰

Este mecanismo se desarrolla cuando una enfermedad de origen cardíaca causa estasis de la sangre, producto de una lesión en la pared de las cavidades del corazón, principalmente ventrículo izquierdo; la acumulación de la sangre provoca expansión progresiva de la aurícula dando lugar a la formación de un trombo, el cual puede tomar forma de coágulo que se desprende y viaja en forma de émbolo, este se aloja en las arterias cerebrales bloqueando el riego sanguíneo a ese nivel, provocando hipoperfusión sanguínea, es decir, cuando la propia degeneración de las paredes del corazón o de los vasos bloquea repentinamente el flujo de sangre.

^{88, 91, 92}

Luego de la oclusión, ocurren numerosos procesos secundarios a la disminución de la perfusión incluyendo: falla de energía, pérdida de homeostasis iónica celular, acidosis, aumento de los niveles de calcio intracelular, excitotoxicidad, toxicidad mediada por radicales libres, generación de productos de ácido araquidónico, activación del complemento, alteración de la barrera hematoencefálica (BHE), activación de células gliales e infiltración de leucocitos. (Anexos, figura 2 y esquema 1)^{86,92, 94}

Estos procesos están interrelacionados y pueden conducir a necrosis isquémica en regiones del núcleo de la lesión a los pocos minutos. La necrosis se caracteriza morfológicamente por edema inicialmente en las células y orgánulos, interrupción posterior de membrana nuclear y orgánulo, desintegración de estructura nuclear y organelos citoplasmáticos con extrusión del contenido celular al espacio extracelular. En contraste con la necrosis, la apoptosis parece ser un proceso

relativamente ordenado de la célula, que se programa a través de energía para deshacerse de todo elemento significativo que ya no cuenta con un funcionamiento adecuado o vital.⁹⁵

6.2. Procesos secundarios

6.2.1. Excitotoxicidad del glutamato: Una porción significativa de la isquemia neuronal inducida está mediada por la acumulación excesiva de glutamato, lo que conduce a un aumento tóxico de calcio intracelular. Aunque se trata de una respuesta para proteger contra la isquemia mediante la activación de una reacción al estrés celular severo, paradójicamente este aumento en el calcio intracelular activa múltiples vías de señalización que finalmente conducen a la muerte celular.⁹⁶

Los iones de calcio (Ca^{2+}) ingresan a la célula a través de canales iónicos dependientes de voltaje y activados por ligando, dando como resultado la activación de una serie de proteasas, quinasas, lipasas, y endonucleasas, que desencadenan la apoptosis por vía intrínseca.⁹⁴ El glutamato que es el principal neurotransmisor excitatorio en el cerebro, se acumula en el espacio extracelular y activa sus receptores. La activación de sus receptores induce alteraciones en la concentración de iones intracelulares, sobre todo Ca^{2+} e iones sodio (Na^+).⁹⁸

6.2.2. Estrés oxidativo: El estrés oxidativo ocurre cuando la producción de radicales libres como las especies reactivas de oxígeno/nitrógeno (ROS/ RNS) domina la capacidad de eliminación endógena de antioxidantes. El exceso de ROS tiene efectos celulares sustanciales, causando devastación tisular y muerte celular por procesos que incluyen daño al ADN, destrucción de proteínas, peroxidación lipídica, liberación de Ca^{2+} de almacenes intracelulares, lesión estructural citoesquelética y quimiotaxis.⁹⁹

Después de un ECV isquémico, el agotamiento de energía produce ácido láctico que al acumularse conduce a una acidosis neuronal. La acidosis tiene un efecto prooxidante al aumentar las concentraciones de hidrógeno, aumenta la tasa de

conversión del anión superóxido (O_2^-) al peróxido de hidrógeno (H_2O_2), y al radical hidroperoxilo (HO_2).⁹⁷

Los factores de riesgo de ECV y la isquemia conducen a la activación de varios sistemas enzimáticos generadores de ROS, incluidos NADPH oxidasa, despolarización mitocondrial, xantina oxidasa (XO) y óxido nítrico sintasa (NOS).⁹⁴

La NADPH oxidasa produce la mayor parte del superóxido. El NO se difunde libremente a través de las membranas y puede reaccionar con superóxido en su punto de generación para producir peroxinitrito ($ONOO^-$), otra especie de oxígeno altamente reactiva. El mecanismo por el que la peroxidación lipídica de la membrana induce apoptosis, implica la generación de un aldehído llamado 4-hidroxinonenal (4-HNE) que modifica covalentemente transportadores de membrana como el sodio/potasio ATPasa, transportadores de glucosa y transportadores de glutamato.⁹⁴

6.2.3. Inflamación: las células endoteliales, astrocitos, microglía y neuronas que forman parte del tejido cerebral, son capaces de secretar mediadores proinflamatorios después de un insulto isquémico.¹⁰⁰ La activación de los factores de transcripción da como resultado un aumento de los niveles de proteína y el aumento de la expresión de moléculas de adhesión celular (CAM) en el tejido cerebral después del evento; Estas células pueden producir tanto citocinas proinflamatorias como factores neuroprotectores, como eritropoyetina, TGF β 1 y metalotioneína-2.¹⁰¹

6.2.4. Disfunción de la barrera hematoencefálica (BHE): el endotelio cerebral es bastante distintivo en comparación con otros órganos, como lo demuestra la BHE, sin embargo, responde a la lesión por ECV con aumento de la permeabilidad y disminución de la función de barrera junto con la degradación de la lámina basal de la pared del vaso. El resultado neto de estas respuestas al ECV es que la vasculatura cerebral asume los siguientes fenotipos: 1) mala perfusión capilar de tejido cerebral, 2) fenotipo proadhesivo para circulación de células proinflamatorias y protrombogénicas y 3) disminución de la función de barrera endotelial.¹⁰²

6.2.5. Infiltración de leucocitos: en el tejido de la lesión y/o disfunción vascular, se produce una reacción leucocitaria dada por: 1) acumulación de leucocitos en tejidos posisquémicos antes de la aparición de la lesión tisular y 2) prevención de la adhesión leucocitaria-célula endotelial con anticuerpos monoclonales (mAbs) dirigidos contra leucocitos o CAM endoteliales.¹⁰³ Los neutrófilos se infiltran en parénquima y se adhieren a la vasculatura cerebral isquémica endotelial en la fase aguda después de un ECV.¹⁰⁴

Todos los procesos anteriores son responsables de la necrosis de la membrana celular y apoptosis neuronal, pero podemos describirlos también a través de 2 mecanismos.

1. Mecanismo intrínseco: en este camino iónico, el desequilibrio después de la isquemia es el paso inicial que conduce a un alto nivel de iones de Ca^{2++} intracelularmente que activa una reacción mitocondrial que provoca la liberación de proteínas proapoptóticas principalmente citocromo C en el citosol. El citocromo C da lugar a la activación de la caspasa-3 a través de la activación de caspasa 9 y finalmente, esta caspasa-3 escinde el ADN celular y de las proteínas, provocando esto la apoptosis celular. Otras proteínas proapoptóticas de la mitocondria como son el factor inductor de apoptosis (AIF) y endonucleasa G, también causan apoptosis, pero son independientes de la caspasa.¹⁰⁵

2. Mecanismo extrínseco: Esto también se conoce como la “vía del receptor de la muerte”. El receptor del factor de necrosis tumoral (TNFR) presente en la membrana plasmática estimula el ligando Fas que se une al receptor Fas en la membrana plasmática donde se inician generaciones de caspasa 9 a través de la activación de la procaspasa 9, la cual finalmente activa la caspasa 3 que escinde la materia nuclear y la célula expresa un proceso de apoptosis o muerte programada.¹⁰⁵

7. Diagnóstico de evento cerebrovascular isquémico.

El abordaje diagnóstico de un ECV isquémico requiere de la identificación temprana de las manifestaciones clínicas que presenta el paciente, las cuales implican la aparición repentina de un déficit neurológico focal, que generalmente son atribuibles a lesiones vasculares que dependen de la localización y la extensión de la lesión. De forma general, los síntomas más comúnmente observados son hemiparesia, hemianopsia y afasia. Uno de los aspectos clínicos en los que se debe tomar especial atención es el tiempo de inicio de los síntomas, ya que este aporta un valor pronóstico y determina el tratamiento trombolítico temprano.^{86, 106, 107.}

Todo paciente con sospecha de ECV debe someterse a un examen neurológico exhaustivo, valorando el nivel de conciencia por medio de la escala de Glasgow. Existen escalas de valoración de un posible ECV; la más recomendada por la AHA en el ámbito intrahospitalario es la escala de NIHSS estructurada para cuantificar la gravedad del déficit neurológico (anexos, tabla No. 3). Existen otras escalas como la de Cincinnati o LAPSS utilizadas en ámbito prehospitalario, pero no son específicas para ECV isquémico.^{89, 108}

Aunque algunos síntomas se presenten con regularidad en el ECV isquémico, tiende a confundirse con otras patologías simuladoras como la migraña con aura, convulsiones, hipoglucemia e hiperglicemia y de manera puntual con el ECV de tipo hemorrágico de la cual no hay un medio clínico que pueda diferenciarlas de manera certera y confiable, por lo tanto, se deben realizar pruebas de neuroimagen de carácter urgente que confirmen la sospecha diagnóstica isquémica.¹⁰⁸ El inconveniente de estas pruebas es la posibilidad de poder acceder a ellas, la tomografía axial computarizada simple sin medio de contraste (TAC) es la recomendada por la AHA por disponibilidad y rentabilidad, se recomienda realizarla en los primeros 20 minutos posteriores a la llegada al servicio de urgencia con el objetivo de diferenciar entre ECV isquémico y hemorrágico, debido a que en este último está contraindicado el tratamiento trombolítico.¹⁰⁹⁻¹¹¹

La resonancia magnética nuclear tiene mayor sensibilidad que cualquier otra técnica de imagen para detectar ECV isquémico, pero no siempre se encuentra disponible en los centros de atención y es necesario un tiempo más prolongado para obtener una imagen, por lo que se utilizan como prueba de seguimiento, llegando incluso a diferenciar infartos lacunares.¹¹⁰ La utilización de angiografía por tomografía computarizada, permite la visualización de la anatomía vascular arterial, identificar y medir la presencia de estenosis aterosclerótica, es también de gran utilidad para descartar la oclusión de grandes vasos, así como definir la morfología del trombo, se recomienda para aquellos pacientes que sean candidatos a tratamiento endovascular.⁸⁶

Otras pruebas diagnósticas que se deben tener en cuenta son la evaluación de glucosa sérica, electrocardiografía; pruebas hematológicas como INR, TPT y recuento de plaquetas. La glucosa sérica es la única prueba que se debe realizar antes del tratamiento con alteplasa, las demás se pueden realizar, pero estas no deben retrasar el tratamiento.¹¹¹

Material y Método

Tipo de estudio

Estudio analítico de tipo casos y controles pareados.

Área de estudio

Sala de medicina interna, que se encuentra el 4to piso del Hospital Escuela Óscar Danilo Rosales Argüello, hospital público de referencia tanto departamental como nacional, que se ubica al costado oeste de la Basílica Catedral de León, una cuadra al sur, en la ciudad de León, Nicaragua.

Periodo de estudio

El estudio se realizó en el año 2023 recolectando información del periodo comprendido entre enero del año 2020 al mes de diciembre del año 2022.

Unidad de análisis

Pacientes que han desarrollado un evento cerebrovascular de tipo isquémico y han sido ingresados a la sala de medicina interna del Hospital Escuela Óscar Danilo Rosales Argüello (HEODRA) en el periodo de estudio.

Universo

Todos los pacientes que presentaban factores asociados a ECV y fueron ingresados a la sala de medicina interna del Hospital Escuela Óscar Danilo Rosales Argüello (HEODRA) un total de 3941.

Muestra (tamaño muestral y selección de los individuos):

El cálculo probabilístico del tamaño de la muestra se obtuvo tras realizar una prueba piloto de 25 casos y 50 controles con una razón 1:2, los datos obtenidos tras el análisis en contraste de la hipótesis (HTA), se ingresaron al programa estadístico OpenEpi v 3.01 el cual utiliza la fórmula de Fleiss con corrección de continuidad, adecuada para el tipo de estudio; de acuerdo con este proceso la

muestra está constituida de 80 casos y 160 controles, para un total de 240 pacientes.

Tamaño de la muestra para estudios de casos-contrroles en contraste de hipótesis (HTA)			
Nivel de confianza de dos lados (1-alpha)	95%		
Potencia (% de probabilidad de detección)	80		
Razón de controles por caso	2		
Proporción hipotética de controles con exposición	50 %		
Proporción hipotética de casos con exposición:	69.7 %		
Odds Ratios menos extremas a ser detectadas	2.30		
	Kelsey	Fleiss	Fleiss con CC
Tamaño de la muestra – Casos	75	73	80
Tamaño de la muestra – Controles	150	146	160
Tamaño total de la muestra	225	219	240

Casos: Todos aquellos pacientes que ingresaron de la sala de medicina interna del HEODRA con diagnóstico de ECV isquémico en el período de estudio.

Controles: Todos aquellos pacientes que ingresaron a la sala de medicina interna del HEODRA con factores de riesgo de ECV isquémico, pero que no desarrollaron el evento.

Se ha optado por una relación 1:2 casos/controles respectivamente

Criterios de Inclusión de los casos.

1. Expedientes con la información pertinente al estudio.
2. Pacientes Mayores de 20 años con el diagnóstico de ECV isquémico.
3. Pacientes con diagnóstico confirmado a través de una TAC.
4. Pacientes ingresados por ECV en el período de estudio.

Criterios de exclusión de los casos.

1. Expedientes con diagnósticos de ECV hemorrágicos.
2. Expedientes con información incompleta.

3. Pacientes con antecedentes de un ataque isquémico transitorio o ECV isquémico previo al periodo de estudio.

Criterios de inclusión de los controles

1. Pacientes ingresados por factores de riesgo de ECV isquémico, que presenten +/- 3 años de diferencia y sexo de acuerdo con su respectivo caso.

Criterios de exclusión de los controles

1. Pacientes que poseen factores de riesgo de ECV isquémico, pero que hayan sido ingresados por una complicación ajena al factor.
2. Antecedentes de todo tipo de ECV.

Tipo de muestreo

Casos: se realizó un muestreo probabilístico en 2 etapas, primero se aplicó un muestreo estratificado simple en el que la unidad de estudio se dividió en tres estratos (2020, 2021 y 2022) en partes relativamente iguales, luego se continuó con un muestreo aleatorio simple donde se seleccionaron los expedientes de los pacientes hasta obtener la muestra estimada.

Controles: se realizó un muestreo probabilístico estratificado simple donde se dividió la población correspondiente en tres estratos similar a los casos, luego se escogió los controles según la relación de los casos pareados por edad y sexo hasta obtener la debida muestra. (Ver esquema 2)

Fuente de la información: Secundaria a través de revisión de expedientes clínicos

Instrumento de recolección de la información: Se implementó una ficha de recolección con validez tanto interna como externa que consta de 3 apartados en los que encontramos: el perfil sociodemográfico, los factores de riesgo asociados a ECV isquémico y por último el apartado de desarrollo de ECV y defunción de los pacientes con factores de riesgo que desarrollaron el evento.

En el acápite de perfil sociodemográfico de los pacientes a estudiar se incluyen datos como: edad, sexo, procedencia, escolaridad, ocupación, estado civil, religión, etnia, peso y talla. En el apartado de factores de riesgo encontramos todos aquellos que se asocian al desarrollo de un ECV, entre ellos: hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, cardiopatía, obesidad, tabaquismo, consumo de alcohol, EPOC y disfunción renal; y por último se puede apreciar si el paciente que desarrollo la enfermedad falleció por dicha causa.

Se implementó una prueba piloto que nos permitió analizar los márgenes del estudio para conocer el nivel de información que nos pueden brindar los archivos o expedientes de los pacientes a investigar.

Procedimientos para la recolección de información:

- 1) Se realizó coordinaciones con las autoridades hospitalarias correspondientes, solicitando autorización para acceder a la información pertinente.
- 2) Se revisaron los libros de ingresos/egresos para identificar los casos de pacientes que ingresaron al servicio de medicina interna y de igual forma los libros de pacientes que ingresaron por los mismos factores de riesgo y no desarrollaron el evento.
- 3) Se buscaron los expedientes y se seleccionaron aquellos con la información necesaria, los cuales se registraron en el cuestionario, obviando nombres y apellidos del paciente y del personal tratante.

Operacionalización de las variables:

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala
Edad	Años de vida transcurridos desde el nacimiento hasta el ingreso intrahospitalario.	Cuantitativa	➤ > 20 años
Sexo	Características físicas y biológicas del paciente del	Cualitativa nominal	➤ Femenino ➤ Masculino

	estudio	dicotómica	
Procedencia	Lugar de residencia del paciente	Cualitativa nominal dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Urbano ➤ Rural
Escolaridad	Último nivel educativo cursado	Cualitativa ordinal politómica	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Analfabeto ➤ Primaria incompleta ➤ Primaria completa ➤ Secundaria incompleta ➤ Secundaria completa ➤ Universitario
Ocupación	Trabajo que desempeña el paciente.	Cualitativa Nominal Politómica	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Ama de casa ➤ Desempleado ➤ Comerciante ➤ Obrero ➤ Profesional ➤ Otros
Estado civil	Situación personal o jurídica en la que se encuentra el paciente.	Cualitativa Nominal Politómica	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Soltero ➤ Unión estable ➤ Casado ➤ Divorciado/viudo
Religión	Creencia o cultura espiritual a la que pertenece el paciente.	Cualitativa nominal politómica	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Ninguna ➤ Católico ➤ Evangélico ➤ Adventista ➤ Testigo de jehová

			<ul style="list-style-type: none"> ➤ Mormón ➤ Otras
Etnia	Comunidad de personas que tienen una ascendencia común.	Cualitativa nominal politómica	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Mestizos ➤ Misquitos ➤ Sutiaba ➤ Otros
Peso corporal	Cantidad de masa que alberga el cuerpo de una persona	Cuantitativa continua	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Kilogramos
Talla	Tamaño de un individuo desde la coronilla de la cabeza hasta los pies (talones)	Cuantitativa continua	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Metros
Hipertensión arterial	Aumento de la presión arterial por encima de los límites establecidos como normales, que presenten los pacientes.	Cualitativa nominal dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Si ➤ No
Diabetes mellitus	Enfermedad metabólica crónica que se caracteriza por niveles elevados de glucosa en el paciente.	Cualitativa nominal dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Si ➤ no
Dislipidemia	Alteración de las concentraciones plasmáticas de los diferentes lípidos en los pacientes.	Cualitativa nominal dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Si ➤ no
Cardiopatía	Cualquier tipo de anomalía que afecte la estructura y funcionabilidad del corazón en los pacientes.	Cualitativa nominal dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Si ➤ No

Obesidad	Acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud.	Cualitativa nominal dicotómica	➤ Si ➤ No
EPOC	Enfermedad pulmonar inflamatoria crónica que obstruye o restringe el paso del aire a través de las vías aérea inferiores	Cualitativa nominal dicotómica	➤ Si ➤ No
Tabaquismo	Consumo o exposición al humo de tabaco al que estuvo expuesto el paciente.	Cualitativa nominal dicotómica	➤ Si ➤ No
Consumo de alcohol	Ingesta de cualquier tipo de bebida alcohólica.	Cualitativa nominal dicotómica	➤ Si ➤ No
Disfunción renal	Daño, enfermedad u otras anomalías del riñón que estén presentes de forma concomitante en el paciente.	Cualitativa nominal dicotómica	➤ Si ➤ No
Evento cerebrovascular	Episodio de disfunción neurológica causado por un infarto focal cerebral y/o espinal	Cualitativa nominal dicotómica	➤ Si ➤ No
Defunción	Desaparición de todo signo de vida, cualquiera que sea el tiempo transcurrido desde su nacimiento a causa de ECV isquémico	Cualitativa nominal dicotómica	➤ Si ➤ No

Plan de análisis: La información recolectada del expediente clínico se sometió a un análisis a través del software estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 25.0 para Windows, de los cuales los datos sociodemográficos se evaluaron mediante análisis estadísticos de frecuencia, los factores de riesgo a través de análisis bivariado, en el que se calcularán los OR, intervalos de confianza al 95 % y valores de p para determinar la asociación de estos con ECV isquémico, posteriormente se determinará una mayor fuerza de asociación de los resultados estadísticamente significativos por análisis multivariado por medio de regresión logística múltiple y OR ajustado, cálculo de porcentaje de riesgo atribuible y tasa de letalidad.

Aspectos éticos: La presente investigación está orientada a conseguir información actualizada de la población de estudio, por medio de una revisión sistemática de los expedientes clínicos, teniendo en cuenta las consideraciones éticas que rigen toda investigación científica, y siguiendo los principios éticos de bienestar, no maleficencia y justicia, por tanto:

- La identidad de los pacientes se mantendrá en el anonimato.
- Los datos recolectados se mantendrán en estricta confidencialidad.
- Los datos se utilizarán únicamente con fines investigativos.
- Se tendrán en cuenta la declaración de Helsinki de la asociación médica mundial (AMM) – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 2013.

Resultados

En un total de 3941 pacientes que fueron ingresados a la sala de medicina interna del HEODRA con factores de riesgo para la enfermedad, de los cuales 124 desarrollaron ECV isquémico confirmado por TAC entre enero 2020 y diciembre 2022 en el que se analizó una muestra de 240 pacientes, se encontró que tanto para casos como controles el 87 % eran mayores o igual de 50 años, el 66 % de ambos grupos eran del sexo femenino, el 56 % de los casos y el 62 % de los controles habitaban en el área urbana, el 39 % de los casos y el 40 % de los controles tenían un nivel académico bajo (primaria incompleta), en cuanto a la ocupación se encontró que un 44 % y 47 % de los casos y controles respectivamente eran ama de casa, el estado civil reflejó que el 35 % de los casos eran solteros y el 31 % de los controles estaban casados, el 75 % de los casos y el 72 % de los controles pertenecían a la religión católica, y el 100 % de su totalidad eran de etnia mestiza. (Ver tabla 3)

En la tabla 4 podemos observar que los factores: hipertensión arterial (92 %) seguido de obesidad (79 %) y diabetes mellitus (64 %) fueron los que se presentaban con mayor frecuencia en los pacientes con ECV isquémico. De igual forma los factores hipertensión arterial (74%), obesidad (71%) y diabetes mellitus (49%) fueron los más frecuentes en los controles. A través del análisis bivariado se encontró que los pacientes que padecían de hipertensión arterial [OR 4.24; IC 95% (1.72 - 10.49)], diabetes mellitus [OR 1.84; IC 95 % (1.06 - 3.20)], dislipidemia [OR 2.42; IC 95% (1.15 - 5.11)], cardiopatía [OR 1.83 IC 95 % (1.03-3.25)], tabaquismo [OR 2.96; IC 95% (1.19 - 7.35)], alcoholismo [OR 2.44; IC 95 % (1.18 – 5.05)] y disfunción renal [OR 1.87 IC 95 % (1.09-3.23)] tenían más posibilidades de desarrollar un ECV isquémico que aquellos que no presentaban estos factores y esto fue estadísticamente significativo.

Mediante el análisis de regresión logística binaria ajustada por edad, sexo y las demás covariables se comprobó que las variables asociadas estadísticamente significativas de forma independiente como dependiente con la aparición de ECV isquémico en la población de estudio, fueron: hipertensión arterial [OR 4.75; IC 95

% (1.76 - 12.79)], diabetes mellitus [OR 2.72; IC 95 % (1.44 - 5.16)], dislipidemia [OR 2.60; IC 95 % (1.14 - 5.91)], cardiopatía [OR 2.05; IC 95 % (1.06-3.96)], y disfunción renal [OR 2.27; IC 95 % (1.23-4.20)]. En el cálculo de proporción de riesgo atribuible en la población expuesta se encontró que los factores hipertensión arterial (73 %), diabetes mellitus (40 %) y disfunción renal (32%) fueron los factores a los que se les atribuyó en mayor porcentaje de adjudicación para el desarrollo de ECV isquémico en la población estudiada (Ver Tabla 5).

Se valoró una mayor fuerza de asociación estratificando los factores por grupos etarios y de acuerdo con el sexo. Se encontró que las variables hipertensión arterial crónica [OR 6.30; IC 95 % (1.41-27.99)] y disfunción renal [OR 2.23; IC 95 % (1.13-4.39)] eran estadísticamente significativos en el grupo de pacientes del sexo femenino y únicamente hipertensión arterial [OR 3.38; IC 95 % (1.02-11.19)] para el grupo del sexo masculino; (Ver tabla 6). Por otra parte, se constató que en los pacientes ≥ 50 años, los factores hipertensión arterial [OR 4.17; IC 95 % (1.55-11.20)], dislipidemia [OR 2.90; IC 95 % (1.27-6.62)], tabaquismo [OR 2.75 IC 95 % (1.03-7.31)], alcoholismo [OR 3.25 IC 95 % (1.36-7.75)] y disfunción renal [OR 1.83; IC 95 % (1.02-3.27)] eran estadísticamente significativos y en cambio en los < 50 años a excepción de dislipidemia y EPOC todos reflejaban como factores asociados, pero ninguno con significancia estadística. (Ver tabla 7).

De los tres años considerados en el estudio, se encontró que el mayor número de pacientes diagnosticados y confirmados por medio de una TAC con ECV isquémico (47) fue para el año 2021. Por otro lado, los datos registrados sobre el número de pacientes fallecidos y la tasa de letalidad se reflejaron con cifras mayores en el año 2020 (11; 25,5 %) en comparación con el resto de los años valorados. La tasa global de letalidad para los años de estudio fue del 15%. (Ver gráfico 1)

Discusión

Este estudio muestra la asociación de los principales factores de riesgo para el ECV isquémico en los pacientes ingresados a la sala de medicina interna del HEODRA en el periodo de estudio, por medio de un diseño de casos y controles pareados por edad y sexo.

Al realizar el análisis de los datos sociodemográficos, se demostró que la mayor parte de la población eran pacientes adultos mayores y ancianos, lo que corresponde con datos ya conocidos a nivel nacional como el estudio de (González C et al. 2016) y (Salazar GM, Sandoval RL. 2019) que muestran que el ECV isquémico es más frecuente en pacientes >50 años y que por cada década vivida se incrementa 2 veces más el riesgo de sufrir un evento, no obstante, las investigaciones no descartan la posibilidad de padecer ECV isquémico en edades mucho más tempranas.^{8,11}

Encontramos un predominio del sexo femenino, siendo esto similar a lo obtenido por el estudio nacional de (Salazar GM, Sandoval RL. 2019) que revela que las mujeres se mantienen como el grupo de mayor riesgo. Sin embargo, otros estudios tanto nacionales tal como (González C et al. 2016) e internacionales como el estudio SIREN, difieren con estos resultados, donde se muestra un mayor predominio del sexo masculino.^{6,8,11} Esta discrepancia suele ocurrir principalmente debido a las diferencias regionales, a los tipos de diseños implementados y las edades de la población estudiadas. El estrógeno y sus diferentes características fisiológicas funciona como factor protector de las mujeres en las diversas etapas de su vida y la disminución de este en edades avanzadas puede guardar relación con el predominio de ECV isquémico en este grupo.³²

Dentro de los factores analizados por regresión logística, se encontró que la mayoría presentaban una asociación estadísticamente significativa para el desarrollo de ECV isquémico, a excepción de alcoholismo, tabaquismo, EPOC y obesidad. No obstante, a pesar de que estos últimos factores no presentaban

significancia estadística en esta población son de importancia clínica y su implicación en el desarrollo del ECV isquémico debe ser motivo de estudio, utilizando parámetros y un diseño de estudio ideal que se acople a dicha investigación, esto con el objetivo de conocer más sobre la causalidad de esta patología y así implementar programas que ayuden a reducir su incidencia.

Mucha de la evidencia que se presenta en los diversos estudios acerca de ECV isquémico refleja que la hipertensión arterial es uno de los factores que se mantienen constantes en la incidencia y desarrollo de esta enfermedad y nuestra investigación no fue la excepción, siendo la principal variable asociada a ECV isquémico. Otros estudios han reportado resultados similares, sin embargo, con una fuerza de asociación menor en comparación con otros factores encontrados en esa población como los descritos por (Vega P. et al. 2017).¹⁰

La diabetes mellitus se encontró en segundo lugar como factor asociado a ECV isquémico. En un estudio nacional, la diabetes fue el tercer factor con mayor asociación, dato que ha incrementado desde el 2019 hasta el 2022 en nuestra población. El estudio INTERSTROKE y el realizado por (Reetta Kivioja et al. 2018) revelan datos similares a los nuestros con variaciones un poco inferiores y con mayor fuerza de asociación para la diabetes mellitus de tipo 1 como la más asociada al desarrollo de este tipo de ECV.^{8, 9, 44}

La dislipidemia demuestra ser un factor de riesgo significativo en nuestra población, su contribución a las enfermedades cardiovasculares está bien documentada. Estudios han reportado que la dislipidemia y especialmente las concentraciones en sangre del LDL-c se relacionan con la mayor incidencia de ECV, lo que se demostró en otro estudio al encontrar que la disminución del LDL-c por medio de estatinas disminuye el riesgo de ECV isquémico, de manera que es un factor que debe tomarse en cuenta al momento de realizar estrategias de prevención contra esta patología.^{57, 79}

Entre las cardiopatías, la que se encontró con mayor frecuencia en nuestra población fue la fibrilación auricular, la cual presentó una asociación significativa

con el desarrollo de ECV isquémico. Otras investigaciones han demostrado resultados muy similares a los reflejados en este estudio.^{9, 60} La evidencia descrita por (Saposnik G, et al. 2013) resalta que existe mayor mortalidad y riesgo de presentar secuelas ya sea a corto o largo plazo en aquellos pacientes que presentan FA y que esto aumentaba con la edad. Si bien, no se logró determinar el tipo de FA que presentaron nuestros pacientes, es necesario una mayor vigilancia en aquellos pacientes con esta patología.⁶³

La obesidad es un factor que se comporta como riesgo, sin llegar a tener significancia estadística, estos datos son similares a fuentes internacionales, ejemplo de ello (Patel UK et al. 2021) que reflejan a la obesidad como un factor asociado principalmente en jóvenes y adultos jóvenes mas no en adultos mayores como lo es en nuestra población. Por otra parte, el estudio HUNT afirma que la obesidad en el ECV está meramente ligada al síndrome metabólico por un factor genético, sustentando de esta forma los datos obtenidos. Cabe resaltar que la obesidad no es sinónimo de dislipidemia.^{67, 69}

Los pacientes con EPOC presentaron un riesgo no significativo de sufrir un ECV isquémico, esto coinciden con lo mostrado en el estudio nacional de (González C et al. 2016). Contrariamente, el estudio internacional Rotterdam demostró que existe una asociación significativa con la aparición de ECV isquémico. La baja incidencia de esta patología en esta población de estudio podría ser un factor determinante en los resultados obtenidos.^{11,72}

El tabaquismo resultó no expresarse como un factor de riesgo estadísticamente significativo en el primer análisis multivariado datos que concuerdan con los obtenidos por el estudio SIREN. Sin embargo, a través del análisis por estratificación, se demostró asociación significativa para el desarrollo de ECV isquémico en los pacientes adultos mayores y ancianos, pero no para aquellos jóvenes o adultos jóvenes similar a los reportados por (Reetta Kivioja et al. 2018).^{6, 9} Otros estudios han encontrado resultados similares, destacando que existe una relación dosis-respuesta con el número de cigarrillos que el paciente consume, además de la relación que guarda entre ser un fumador activo y pasivo.^{44, 78}

En cuanto alcoholismo no presentó una asociación en la población estudiada de forma independiente, estos resultados son semejantes a los reportados por el estudio SIREN donde se analizó el alcoholismo en los diferentes tipos ECV, contrario a esto literaturas como el estudio nacional descrito por (Crithian González et al. 2016) y el internacional de (Patel UK et al. 2021) demostraron asociación significativamente estadística en el desarrollo de ECV. Estas diferencias entre las bibliografías están sujeta a la cronicidad del abuso de alcohol dentro de las poblaciones analizadas, no obstante, a través del análisis por estratificación, se demostró asociación significativa para su desarrollo. ^{6,11, 67}

La disfunción renal es un factor altamente asociado con el desarrollo de ECV de tipo isquémico, se demostró incluso tener 2 veces más posibilidades de desarrollarla que aquellos que no padecían de esta enfermedad, datos que resultan concordar con otras investigaciones dentro de las que forman parte las descritas por (Patel UK et al. 2021) y el estudio SIREN, esto comprueba que es de los principales factores a tomar en cuenta al momento de realizar una intervención prevencionista. ^{6, 67}

Teniendo en cuenta los resultados del análisis multivariado encontramos para toda la población que los factores a los cuales se les atribuye mayor porcentaje de riesgo fueron: hipertensión arterial, diabetes mellitus y disfunción renal, seguidos por cardiopatía y dislipidemia. No se encontraron estudios similares en nuestro país que investigaran acerca de las medidas de impacto potencial con la cual se puedan comparar nuestros resultados. Por otro lado, investigaciones internacionales tales como INTERSTROKE y SIREN han reportados estos mismos factores, no obstante, en orden de aparición variables. ^{6,9,44}

Se demostró por medio de estatificación que los factores se asocian más al sexo femenino y en pacientes adultos mayores, no se encontraron reportes similares a nivel nacional de análisis estratificados en la población para identificar qué factores predominan en función de la edad y del sexo. Por otro lado, el estudio de (Reetta Kivioja et al. 2018) analizó ciertas características similares, donde los

autores describieron que los factores estaban más asociados al sexo masculino, cabe destacar que la población que estudiaron eran adultos jóvenes.⁹

Con respecto a la letalidad causada por esta enfermedad, se encontró que aparentemente el número de fallecimiento debidos al ECV isquémico han disminuido desde 2020 al 2022, siendo todo lo contrario al reporte del mapa nacional del MINSA y el estudio internacional (Feigin VL et al. en 2021) donde las muertes van en ascenso. Cabe recalcar que estos resultados obtenidos en nuestra población se caracterizan por ser realizados en pacientes con diagnóstico confirmado por medio de una TAC, lo que es referente de que un mejor diagnóstico genera menor riesgo de muerte, de igual formas la tasa de letalidad fue considerable para el número de pacientes diagnosticados.^{1,5}

Conclusión

Después de realizar las evaluaciones correspondientes y el análisis de los datos a través de la información de los expedientes clínicos de los pacientes ingresados al servicio de medicina interna del HEODRA, en el periodo comprendido de enero 2020 a diciembre 2022, podemos concluir lo siguiente:

- 1) Se rechaza la hipótesis nula, por ende, se acepta la alternativa, donde los principales factores para el desarrollo para ECV isquémico en nuestra población fueron hipertensión arterial crónica, diabetes mellitus y disfunción renal.
- 2) Esta enfermedad es más frecuente en los pacientes del sexo femenino y adultos mayores y, ancianos. A pesar de los resultados mostrados, no se descarta la posibilidad de que pacientes en edades más jóvenes lleguen a desarrollar un ECV isquémico.
- 3) Los factores de riesgo asociados a ECV isquémico en esta población son hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, cardiopatía, tabaquismo, alcoholismo y disfunción renal estadísticamente significativos para el desarrollo de la enfermedad.
- 4) Los factores a los cuales se les atribuye el mayor porcentaje de riesgo para ECV isquémico, en orden de mayor a menor son hipertensión arterial, diabetes mellitus y disfunción renal.
- 5) La letalidad está sujeta al abordaje oportuno de esta patología, tras la confirmación de ECV isquémico por medio de una TAC, por lo que aparentemente se refleja un descenso en sus tasas.

Recomendaciones

Referente a lo antes mencionado se proporcionan las siguientes sugerencias:

Al Hospital Escuela Óscar Danilo Rosales Argüello

- 1) Realizar en medida de lo posible análisis tomográficos para el diagnóstico y pronóstico de ECV de manera temprana y de igual forma, plasmar en el expediente su debida interpretación.
- 2) Mejorar el sistema de clasificación en aquellos pacientes elevados con un diagnóstico de ECV indiferenciado.
- 3) Examinar el expediente clínico y verificar que contenga toda la información pertinente al correcto llenado de la historia clínica.

A los con pacientes con factores de riesgo.

- I. Cumplir de forma rigurosa con sus controles y seguimientos de exámenes como: glicemia, EKG, ecocardiograma, perfil lipídico y tasa de filtración glomerular, además de la toma de presión arterial constante, ya que estos influyen en el reconocimiento oportuno de los factores primarios y que juegan un papel importante para la presentación de la patología.
- II. Evitar en la medida de lo posible el consumo alimentos altos en grasa, consumo de tabaco y alcohol de manera crónica, ya que son factores secundarios en la fisiopatología del desarrollo de este padecimiento.

A los estudiantes de carreras relacionadas a la salud.

1. Seguir realizando este tipo de estudios los cuales permitan revelar con énfasis en la identificación de las diversas complicaciones de los factores de riesgo que con llevan al ingreso de los pacientes y desarrollan el ECV, que permitan revelar el abordaje correcto de estas y conocer su impacto en la población, en su estilo de vida.
2. Realizar un estudio, cuando se tenga los medios necesarios de tipo ensayo clínico que permita medir la exposición controlada al factor para minimizar el riesgo de sesgos de otros estudios, y así obtener información más fiable sobre la relación causal entre exposición y efecto.

Bibliografía

1. Feigin VL, Stark BA, Johnson CO, Roth GA, Bisignano C, Abady GG, et al. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2021;20(10):795-820.
2. Feigin VL, Brainin M, Norrving B, Martins S, Sacco RL, Hacke W, et al. World stroke organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022. *Int J Stroke.* 2022;17(1):18-29.
3. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Alonso A, Beaton AZ, Bittencourt MS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2022 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2022;145(8):e153-639.
4. Fan J, Li X, Yu X, Liu Z, Jiang Y, Fang Y, et al. Global Burden, Risk Factor Analysis, and Prediction Study of Ischemic Stroke, 1990–2030. *Neurology.* 2023;101(2):e137–50.
5. Ministerio de salud. Mapa nacional de la salud en Nicaragua. MINSA. <http://mapasalud.minsa.gob.ni/>
6. Sarfo FS, Ovbiagele B, Akpa O, Akpalu A, Wahab K, Obiako R, et al. Risk factor characterization of ischemic stroke subtypes among West Africans. *Stroke.* 2022;53(1):134–44.
7. Lavados PM, Hoffmeister L, Moraga AM, Vejar A, Vidal C, Gajardo C, et al. Incidence, risk factors, prognosis, and health-related quality of life after stroke in a low-resource community in Chile (ÑANDU): a prospective population-based study. *Lancet Glob Health.* 2021; 9(3):e340–51.
8. Salazar GM, Sandoval RL. Prevalencia y factores asociados de la enfermedad cerebrovascular isquémica en pacientes ingresados al servicio de medicina interna del HEODRA en el periodo comprendido de enero a diciembre del 2019 [Tesis de licenciatura]. León: Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua.
9. Kivioja R, Pietilä A, Martinez-Majander N, Gordin D, Havulinna AS, Salomaa V, et al. Risk Factors for Early-Onset Ischemic Stroke: A Case-Control Study. *Journal of the American Heart Association.* 2018;7(21):e009774.
10. Vega P. JD, Ramos S. ÁA, Ibáñez P. EA, Cobo M. EA. Factores asociados al ataque cerebrovascular isquémico entre los años 2013 a 2016: estudio de casos y controles. *Rev Colomb Cardiol.* 2017;24(6):574-82.
11. González C., Melgara A., Ferrufino C. Factores de riesgo predominantes en la enfermedad cerebro vascular en pacientes ingresados en la sala de medicina interna del Hospital Victoria Motta-Jinotega de enero a junio del año 2016 [tesis de licenciatura]. UNAN-CUR MATAGALPA

12. Organización Panamericana de la Salud. Agenda de salud sostenible para las Américas 2018-2030. Un llamado a la acción para la salud y el bienestar en la Región. Washington, DC: OPS; 2017.
13. World Health Organization. International Classification of Diseases and Related Health Problems. Eleventh Revision (ICD-11), World Health Organization (WHO) 2019/2021.
14. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, et al. Heart disease and stroke statistics-2021 update: A report from the American Heart Association: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(8):e254–743.
15. Coupland AP, Thapar A, Qureshi MI, Jenkins H, Davies AH. The definition of stroke. *J R Soc Med*. 2017;110(1):9–12.
16. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ (Buddy), Culebras A, et al. An Updated Definition of Stroke for the 21st Century. *Stroke*. 2013;44(7):2064–89.
17. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):2982–3021.
18. Boot E, Ekker MS, Putaala J, Kittner S, De Leeuw FE, Tuladhar AM. Ischaemic stroke in young adults: a global perspective. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(4):411–7.
19. Tsai CF, Thomas B, Sudlow CLM. Epidemiology of stroke and its subtypes in Chinese vs white populations: A systematic review. *Neurology*. 2013;81(3):264-72.
20. Potter, T.B., Tannous, J. & Vahidy, F.S. A Contemporary Review of Epidemiology, Risk Factors, Etiology, and Outcomes of Premature Stroke. *Curr Atheroscler Rep*. 2022;24(12):939-948
21. Rexrode KM, Madsen TE, Yu AYX, Carcel C, Lichtman JH, Miller EC. The Impact of Sex and Gender on Stroke. *Circ Res*. 2022;130(4):512–28.
22. Leppert MH, Burke JF, Lisabeth LD, Madsen TE, Kleindorfer DO, Sillau S, et al. Systematic Review of Sex Differences in Ischemic Strokes Among Young Adults: ¿Are Young Women Disproportionately at Risk? *Stroke*. 2022;53(2):319-27.
23. Saini V, Guada L, Yavagal DR. Global Epidemiology of Stroke and Access to Acute Ischemic Stroke Interventions. *Neurology*. 2021;97(20 Supplement 2):S6–16.
24. Sedova P, Brown RD, Zvolsky M, Belaskova S, Volna M, Baluchova J, et al. Incidence of Stroke and Ischemic Stroke Subtypes: A Community-Based Study in Brno, Czech Republic. *Cerebrovasc Dis*. 2021;50(1):54–61.

25. Feigin VL, Nguyen G, Cercy K, Johnson CO, Alam T, Parmar PG, et al. Global, regional, and country-specific lifetime risk of stroke, 1990–2016. *N Engl J Med*. 2018;379(25):2429-37.
26. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MSV. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ Res*. 2017;120(3):472–95.
27. Li C, Baek J, Sanchez BN, Morgenstern LB, Lisabeth LD. Temporal Trends in Age at Ischemic Stroke Onset by Ethnicity. *Ann Epidemiol*. 2018 Oct;28(10):686-690.e2.
28. Yousufuddin M, Young N. Aging and ischemic stroke. *Aging (Albany NY)*. 2019;11(9):2542-2544.
29. Wu VCC, Wu M, Aboyans V, Chang SH, Chen SW, Chen MC, et al. Female sex as a risk factor for ischaemic stroke varies with age in patients with atrial fibrillation. *Heart*. 2020;106(7):534–40.
30. Ekker MS, de Leeuw FE. Higher Incidence of Ischemic Stroke in Young Women Than in Young Men. *Stroke*. 2020;51(11):3195–6.
31. Katan M, Luft A. Global Burden of Stroke. *Semin Neurol*. 2018;38(2):208–11.
32. Jiang M, Ma C, Li H, Shen H, Li X, Sun Q, et al. Sex Dimorphisms in Ischemic Stroke: From Experimental Studies to Clinic. *Front Neurol*. 2020;11:504.
33. Bailey ZD, Williams DR. Chapter 56 - Racial/ethnic health disparities. In: Zigmond MJ, Wiley CA, Chesselet MF, editors. *Neurobiology of Brain Disorders (Second Edition)*. Academic Press; 2023. p. 1009–23.
34. Gardener H, Sacco RL, Rundek T, Battistella V, Cheung YK, Elkind MSV. Race and Ethnic Disparities in Stroke Incidence in the Northern Manhattan Study. *Stroke*. 2020;51(4):1064-1069
35. Howard G, Safford MM, Moy CS, Howard VJ, Kleindorfer DO, Unverzagt FW, et al. Racial Differences in the Incidence of Cardiovascular Risk Factors in Older Black and White Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65(1):83–90.
36. Howard VJ, Madsen TE, Kleindorfer DO, Judd SE, Rhodes JD, Soliman EZ, et al. Sex and Race Differences in the Association of Incident Ischemic Stroke With Risk Factors. *JAMA Neurol*. 2019;76(2):179–86.
37. Feinstein M, Ning H, Kang J, Bertoni A, Carnethon M, Lloyd-Jones DM. Racial differences in risks for first cardiovascular events and noncardiovascular death: the Atherosclerosis Risk in Communities study, the Cardiovascular Health Study, and the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circulation*. 2012;126:50–59.
38. Ikeme S, Kottenmeier E, Uzochukwu G, Brinjikji W. Evidence-Based Disparities in Stroke Care Metrics and Outcomes in the United States: A Systematic Review. *Stroke*. 2022;53(3):670–9.

39. Bevan S, Traylor M, Adib-Samii P, Malik R, Paul NL, Jackson C, Farrall M, Rothwell PM, Sudlow C, Dichgans M, Markus HS. Genetic heritability of ischemic stroke and the contribution of previously reported candidate gene and genomewide associations. *Stroke*. 2012;43:3161–3167.
40. Blucher A, Devan WJ, Holliday EG, Nalls M, Parolo S, Bione S, et al. Heritability of young- and old-onset ischemic stroke. *Eur J Neurol Off J Eur Fed Neurol Soc*. 2015;22(11):1488–91.
41. Genetic and Inflammatory Mechanisms in Stroke: Factors in Atherosclerosis and Stroke, Atherogenesis: An Inflammatory Process, Risk Factors And Mechanisms Of Injury. 2021. https://emedicine.medscape.com/article/1163331overview?form=fpf&scode=msp&st=fpf&socialSite=google&icd=login_success_gg_match_fpf#showall
42. Pedersén A, Jern C. Heritability of Ischemic Stroke and Intracerebral Hemorrhage. In: Seshadri S, Debette S, editors. *Risk Factors for Cerebrovascular Disease and Stroke*. Oxford University Press; 2016. p. 0.
43. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults: Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311(5):507–20.
44. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *The Lancet*. 2016;388(10046):761–75.
45. Hörnsten C, Weidung B, Littbrand H, Carlberg B, Nordström P, Lövheim H, et al. High blood pressure as a risk factor for incident stroke among very old people: a population-based cohort study. *J Hypertens*. 2016;34(10):2059–65.
46. Gorgui J, Gorshkov M, Khan N, Daskalopoulou SS. Hypertension as a risk factor for ischemic stroke in women. *Can J Cardiol*. 2014 Jul;30(7):774–82.
47. Sadeq A, Baraka MA, Hamrouni A, Elnour AA. Retrospective cohort study on risk factors for developing ischemic stroke. *Pharm Pract*. 2022;20(3):01–7.
48. George MG. Risk Factors for Ischemic Stroke in Younger Adults. *Stroke*. 2020;51(3):729–35.
49. Cipolla MJ, Liebeskind DS, Chan SL. The importance of comorbidities in ischemic stroke: Impact of hypertension on the cerebral circulation. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2018;38(12):2129–49.
50. Gaillard T, Miller E. Guidelines for Stroke Survivors With Diabetes Mellitus. *Stroke*. 2018;49(6):e215–7.

51. Fadini GP, Cosentino F. Diabetes and ischaemic stroke: a deadly association. *Eur Heart J*. 2018;39(25):2387–9.
52. Lau L, Lew J, Borschmann K, Thijs V, Ekinci EI. Prevalence of diabetes and its effects on stroke outcomes: A meta-analysis and literature review. *J Diabetes Investig*. 2019;10(3):780–92.
53. Chen R, Ovbiagele B, Feng W. Diabetes and Stroke: Epidemiology, Pathophysiology, Pharmaceuticals and Outcomes. *Am J Med Sci*. 2016;351(4):380–6.
54. Vakilian A, Moghadam-Ahmadi A, Iranmanesh F, Shamsaddini M. A Study of Serum Lipid Profile in Ischemic and Hemorrhagic Stroke Patients. *Zahedan J Res Med Sci*. 2019;21(4):e87815
55. Khan RSU, Nawaz M, Khan S, Raza HA, Nazir T, Anwar MS, et al. Prevalence of Dyslipidemia in Ischemic Stroke Patients: A Single-Center Prospective Study From Pakistan. *Cureus*. 2022;14(6).
56. Gainey J, Blum B, Bowie B, Cooley K, Madeline L, Ervin EL, et al. Stroke and dyslipidemia: clinical risk factors in the telestroke versus non-telestroke. *Lipids Health Dis*. 2018;17(1):226.
57. Chen KN, He L, Zhong LM, Ran YQ, Liu Y. Meta-Analysis of Dyslipidemia Management for the Prevention of Ischemic Stroke Recurrence in China. *Front Neurol*. 2020;11:483570
58. Kuriakose D, Xiao Z. Pathophysiology and Treatment of Stroke: Present Status and Future Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2020;21(20):7609
59. Arora P, Kalra R, Callas PW, Alexander KS, Zakai NA, Wadley V, et al. Lipoprotein(a) and Risk of Ischemic Stroke in the REGARDS Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39(4):810–8.
60. Yaghi S, Kamel H. Stratifying Stroke Risk in Atrial Fibrillation. *Stroke*. 2017;48(10):2665–70.
61. Hagii J, Metoki N, Saito S, Shiroto H, Sasaki S, Takahashi K, et al. Persistent or permanent atrial fibrillation is associated with severe cardioembolic stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Thromb J*. 2021;19(1):22.
62. Migdady I, Russman A, Buletko AB. Atrial Fibrillation, and Ischemic Stroke: A Clinical Review. *Semin Neurol*. 2021;41(4):348–64.
63. Kamel H, Okin PM, Elkind MSV, Iadecola C. Atrial Fibrillation and Mechanisms of Stroke. *Stroke*. 2016;47(3):895–900.
64. Castellano JM, Chinitz J, Willner J, Fuster V. Mechanisms of Stroke in Atrial Fibrillation. *Card Electrophysiol Clin*. 2014;6(1):5–15.
65. Chaudhary D, Khan A, Gupta M, Hu Y, Li J, Abedi V, et al. Obesity and mortality after the first ischemic stroke: ¿Is obesity paradox real? *PLOS ONE*. 2021;16(2):e0246877.

66. Patel UK, Dave M, Lekshminarayanan A, Malik P, DeMasi M, Chandramohan S, et al. Risk Factors and Incidence of Acute Ischemic Stroke: A Comparative Study Between Young Adults and Older Adults. *Cureus*. 2021;13(4).
67. Jaakonmäki N, Zedde M, Sarkanen T, Martinez-Majander N, Tuohinen S, Sinisalo J, et al. Obesity and the Risk of Cryptogenic Ischemic Stroke in Young Adults. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2022;31(5):106380.
68. Horn JW, Feng T, Mørkedal B, Strand LB, Horn J, Mukamal K, et al. Obesity and Risk for First Ischemic Stroke Depends on Metabolic Syndrome: The HUNT Study. *Stroke*. 2021;52(11):3555–61.
69. Morgan AD, Sharma C, Rothnie KJ, Potts J, Smeeth L, Quint JK. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Risk of Stroke. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(5):754–65.
70. Kim YR, Hwang IC, Lee YJ, Ham EB, Park DK, Kim S. Stroke risk among patients with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *Clinics*. 2018;1;73:e177.
71. Portegies MLP, Lahousse L, Joos GF, Hofman A, Koudstaal PJ, Stricker BH, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Risk of Stroke. The Rotterdam Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(3):251–8.
72. Austin V, Crack PJ, Bozinovski S, Miller AA, Vlahos R. COPD and stroke: are systemic inflammation and oxidative stress the missing links? *Clin Sci (Lond)*. 2016;130(13):1039–50.
73. Piccari L, Pozo RD, Blanco I, García-Lucio J, Torralba Y, Tura-Ceide O, et al. Association Between Systemic and Pulmonary Vascular Dysfunction in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:2037–47.
74. Chen J, Li S, Zheng K, Wang H, Xie Y, Xu P, et al. Impact of Smoking Status on Stroke Recurrence. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(8):e011696.
75. Piccari L, Pozo RD, Blanco I, García-Lucio J, Torralba Y, Tura-Ceide O, et al. Association Between Systemic and Pulmonary Vascular Dysfunction in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:2037–47.
76. Chen J, Li S, Zheng K, Wang H, Xie Y, Xu P, et al. Impact of Smoking Status on Stroke Recurrence. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(8):e011696.
77. Pan B, Jin X, Jun L, Qiu S, Zheng Q, Pan M. The relationship between smoking and stroke: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(12):e14872.
78. Li B, Li D, Liu JF, Wang L, Li BZ, Yan XJ, et al. “Smoking paradox” is not true in patients with ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2021;268(6):2042–54.
79. Sharma S, Rahman Archie S, Kanchanwala V, Mimun K, Rahman MA, Zhang Y, et al. Effects of Nicotine Exposure from Tobacco Products and

- Electronic Cigarettes on the Pathogenesis of Neurological Diseases: Impact on CNS Drug Delivery. *Front Drug Deliv* 2022; 2.
80. Smyth A, O'Donnell M, Rangarajan S, Hankey GJ, Oveisgharan S, Canavan M, et al. Alcohol Intake as a Risk Factor for Acute Stroke. *Neurology*. 2023;100(2):e142–53.
 81. Rao R, Topiwala A. Alcohol use disorders and the brain. *Addict Abingdon Engl*. 2020;115(8):1580–9.
 82. Drieu A, Lanquetin A, Levard D, Glavan M, Campos F, Quenault A, et al. Alcohol exposure–induced neurovascular inflammatory priming impacts ischemic stroke and is linked with brain perivascular macrophages. *JCI Insight*. 2020; 5(4): e129226
 83. Kelly DM, Ademi Z, Doehner W, Lip GYH, Mark P, Toyoda K, et al. Chronic Kidney Disease and Cerebrovascular Disease. *Stroke*. 2021;52(7):e328–46.
 84. Kelly D, Rothwell PM. Disentangling the multiple links between renal dysfunction and cerebrovascular disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(1):88–97.
 85. Chelluboina B, Vemuganti R. Chronic kidney disease in the pathogenesis of acute ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2019;39(10):1893–905.
 86. Campbell BCV, De Silva DA, Macleod MR, Coutts SB, Schwamm LH, Davis SM, et al. Ischaemic stroke. *Nat Rev Dis Primers*. 2019; 5 (1):1-22.
 87. García Alfonso C, Martínez Reyes AE, García V, Ricaurte Fajardo A, Torres I, Coral Casas J. Actualización en diagnóstico y tratamiento del ataque cerebrovascular isquémico agudo. *Univ Med*. 2019;60(3):1-17.
 88. Lee SH. *Stroke Revisited: Pathophysiology of Stroke; Stroke Revisited*; 1st Ed.; Springer: Singapore, 2020.
 89. López Y, Leen G, Fonseca DC, Zamora AJC. Evento cerebro vascular isquémico agudo. *Revista Médica Sinergia*. 2020;5(5):e476-e476.
 90. Washington HH, Glaser KR, Ifejika NL. CE: Acute Ischemic Stroke. *Am J Nurs*. 2021;121(9):26–33.
 91. Feske SK. Ischemic Stroke. *The American Journal of Medicine*. 2021;134(12):1457-64
 92. Matamoros Cuadra. Pronóstico de la enfermedad cerebrovascular isquémica según factores de riesgo enero-noviembre 2018. Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua; 2019.
 93. Choreño-Parra JA, Carnalla-Cortés M, Guadarrama-Ortíz P. Enfermedad vascular cerebral isquémica: revisión extensa de la bibliografía para el médico de primer contacto. *Med Int Méx*. 2019;35(1):61-79.
 94. Khoshnam SE, Winlow W, Farzaneh M, Farbood Y, Moghaddam HF. Pathogenic mechanisms following ischemic stroke. *Neurol Sci*. 2017;38(7):1167-86.
 95. Radak D, Katsiki N, Resanovic I, Jovanovic A, Sudar-Milovanovic E, Zafirovic S, et al. Apoptosis and Acute Brain Ischemia in Ischemic Stroke. *Current Vascular Pharmacology*. 2017;15(2):115-22.

96. Lai TW, Zhang S, Wang YT. Excitotoxicity and stroke: Identifying novel targets for neuroprotection. *Progress in Neurobiology*. 2014;115:157-88.
97. Lizano Salas M, Mc Donald Molina C, Tully Sancho S. Fisiopatología de la cascada isquémica y su influencia en la isquemia cerebral. *Rev.méd.sinerg*. 2020;5(8):e555.
98. Qin C, Yang S, Chu YH, Zhang H, Pang XW, Chen L, et al. Signaling pathways involved in ischemic stroke: molecular mechanisms and therapeutic interventions. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):215.
99. Tewari D, Sah AN, Bawari S, Nabavi SF, Dehpour AR, Shirooie S, et al. Role of Nitric Oxide in Neurodegeneration: Function, Regulation, and Inhibition. *CN* 2021;19(2):114-26
100. Wu F, Liu Z, Zhou L, Ye D, Zhu Y, Huang K, et al. Systemic immune responses after ischemic stroke: From the center to the periphery *Front. immunol*. 2022;13:911661
101. Zhao H, Li Y, Zhang Y, He WY, Jin WN. Role of Immune and Inflammatory Mechanisms in Stroke: A Review of Current Advances. *Neuroimmunomodulation*. 2022;29(4):255-268.
102. Yang C, Hawkins KE, Doré S, Candelario-Jalil E. Neuroinflammatory mechanisms of blood-brain barrier damage in ischemic stroke. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2019;316(2):C135-53.
103. Kim JY, Park J, Chang JY, Kim SH, Lee JE. Inflammation after Ischemic Stroke: The Role of Leukocytes and Glial Cells. *Exp Neurobiol*. 2016;25(5):241-51.
104. Mülling K, Fischer AJ, Siakaeva E, Richter M, Bordbari S, Spyra I, et al. Neutrophil dynamics, plasticity and function in acute neurodegeneration following neonatal hypoxia–ischemia. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2021;92:232-42.
105. Girnar GA, Mahajan HS. Cerebral ischemic stroke and different approaches for treatment of stroke. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2021;7(1):134.
106. Yew KS, Cheng EM. Diagnosis of acute stroke. *Am Fam Physician*. 2015; 91(8):528–36.
107. Musuka TD, Wilton SB, Traboulsi M, Hill MD. Diagnosis and management of acute ischemic stroke: speed is critical. *Can Med Assoc J*. 2015;187(12):887–93.
108. Hasan TF, Rabinstein AA, Middlebrooks EH, Haranhalli N, Silliman SL, Meschia JF, et al. Diagnosis and Management of Acute Ischemic Stroke. *Mayo Clin Proc*. 2018; 93(4):523–38.
109. Alfonso CG, Reyes AEM, García V, Fajardo AR, Torres I, Casas JC. Actualización en diagnóstico y tratamiento del ataque cerebrovascular isquémico agudo. *Univ Med*. 2019;60(3):1–17

110. Patil S, Rossi R, Jabra D, Doyle K. Detection, Diagnosis and Treatment of Acute Ischemic Stroke: Current and Future Perspectives. *Front Med Technol.* 2022;4.
111. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2019;50(12): e344–418.

Anexos

Ficha de recolección de datos

Esta es una ficha que tiene el propósito de recolectar la información pertinente de forma esquemática y estratificada de cada uno de los pacientes a estudiar, información que se utilizará solo para fines investigativos manteniendo los datos personales en anonimato sobre la investigación que lleva por tema:

Factores de riesgo asociados a evento cerebrovascular isquémico en los pacientes ingresados en la sala de medicina interna del Hospital Escuela Óscar Danilo Rosales Argüello 2020-2022.

Número de ficha: _____

I. Datos sociodemográficos:

1. Edad: _____

2. Sexo. _____

a) Femenino. b) Masculino.

3. Procedencia

a) Rural b) Urbano

4. Escolaridad:

a) Analfabeto(a) b) Primaria incompleta. c) Primaria completa.

d) Secundaria incompleta e) Secundaria completa g) Universitario(a)

5. Ocupación:

a) Ama de casa b) Desempleado(a) c) Comerciante. d) Obrero

e) Profesional f) Otros

6. Estado civil:

a) Casado(a) b) Unión libre c) Soltero(a) d) Viudo/divorciado(a)

7. Religión:

- a) católica. b) Evangélica. c) mormón. d) Testigo de Jehová.
e) Otra. f) Ninguna.

8. Etnia:

- a) Mestizos b) Misquitos c) Sutiaba d) otros

9. Peso:

10. Talla:

II. Factores de riesgo

1. Hipertensión arterial Si No

2. Diabetes mellitus Si No

3. Dislipidemia Si No

4. Cardiopatía Si No

5. Obesidad Si No

6. EPOC Si No

7. Tabaquismo Si No

8. Alcoholismo Si No

9. Disfunción renal Si No

III. Defunción

1. ¿El paciente desarrollo ECV? Si No

2. ¿El paciente que desarrollo el evento falleció? Si No

Tabla 1. Clasificación OCSP.

Subtipo	Detalles
Infarto lacunar (ILAC)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Síndromes lacunares típicos. 2. Déficit faciobraquial o braquiocrurales
Infarto anterior por déficit de circulación total.	<p>Si los siguientes tres síntomas se presentan en conjunto:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Disfunción cortical superior (p. ej., disfasia, discalculia). 2. Defecto del campo visual homónimo. 3. Déficit motor y/o sensorial ipsilateral (2 o más partes del cuerpo entre cara, brazos o piernas).
Infarto anterior por circulación parcial	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dos de los tres síntomas de infartos anteriores totales son relevantes. 2. Solo disfunción cortical superior. 3. Déficit motor/sensorial focal.
Infarto de circulación posterior	<p>Dos de los tres síntomas de infartos anteriores totales son relevantes.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. parálisis del nervio craneal ipsilateral+ déficit sensorial y/o motor contralateral 2. déficit bilateral Motora y/o sensitiva 3. Ojo conjugado, movimiento deteriorado. 4. Disfunción cerebelosa sin signo del tracto largo ipsilateral. 5. defecto aislado del campo visual homónimo

Tomado y adaptado de: In Stroke Revisited: Pathophysiology of Stroke.⁸⁵

Tabla 2. Clasificación de TOAST.

Subtipo	Detalles
Aterosclerosis de vasos grandes	Evidencia clínica de afectación cortical, subcortical, tronco encefálico o disfunción cerebelosa con más del 50% de lesión u oclusión en un vaso extracraneal o intracraneal en la distribución de un infarto mayor de 1,5 cm por TAC o RM. .
Oclusión de vasos pequeños	Un síndrome lacunar (que se puede presentar como afectación motora puro, moto-sensorial, sensorial pura, ataxia hemiparesia, disartria-torpe) con TAC o RM normal o una lesión menor de 1,5 cm en la TAC o MRI en los territorios suministrados por vasos pequeños.
Cardioembolismo (CE)	Evidencia clínica de afectación cortical, subcortical, tronco encefálico o disfunción cerebelosa con una lesión tamaño superior a 1,5 cm en la TAC o resonancia magnética y la presencia de al menos uno de alto riesgo (p. ej., fibrilación auricular, válvula cardíaca mecánica, foramen oval permeable) patología cardíaca en el diagnóstico de estudios como (electrocardiograma, ritmo tira, monitoreo cardíaco las 24 horas, ecocardiografía transtorácica o transesofágica).
Evento causado por otra etiología	Evento cerebrovascular causado por enfermedad no aterosclerótica, Vasculopatías con estados hipercoagulables o trastornos hematológicos si no por otras causas raras de evento cerebrovascular después pruebas diagnósticas.
Etiología de trazo indeterminado (ETI)	Este diagnóstico se realiza si dos o más etiologías de evento cerebrovascular son posibles, cuando una evaluación completa no revela ninguna fuente posible, o la paciente tenía una evaluación diagnóstica incompleta.

Tomado y adaptado de: In Stroke Revisited: Pathophysiology of Stroke.⁸⁵

Tabla 3. Distribución porcentual de los datos sociodemográficos de la población de estudio ingresada al Hospital Escuela Óscar Danilo Rosales Argüello en el periodo comprendido entre enero 2020 y diciembre 2022.

Variable		Casos (n=80)		Controles (n=160)	
		n	%	n	%
Grupo edad	≥ 50 años	70	87	140	87
	< 50 años	10	13	20	13
Sexo	Femenino	53	66	106	66
	Masculino	27	34	54	34
Procedencia	Rural	35	44	61	38
	Urbano	45	56	99	62
Escolaridad	Analfabeto	18	23	26	16
	Primaria incompleta	31	39	64	40
	Primaria completa	18	23	20	13
	Secundaria incompleta	2	2	22	14
	Secundaria completa	5	6	15	9
	Universitario	6	8	13	8
Ocupación	Ama de casa	35	44	76	47
	Desempleado	6	7	20	13
	Comerciante	14	18	20	13
	Obrero	9	11	16	10
	Profesional	2	2	5	3
	Otros*	14	18	23	14
Estado civil	Casado (a)	24	30	52	33
	Unión libre	9	11	31	19
	Soltero (a)	28	35	50	31
	Viudo/divorciado (a)	19	24	27	17
Religión	Católico	60	75	116	72.5
	Evangélico	17	21	41	25
	Testigo de jehová	0	0	2	1
	Ninguna	3	4	1	0.5
Etnia	Mestizo	80	100	160	100

Fuente: Expediente clínico

*Otros: mecánico, carpintero, bombero, chofer.

Tabla 4. Factores de riesgo asociados a evento cerebrovascular isquémico en los pacientes ingresados a la sala de medicina interna del Hospital Escuela Óscar Danilo Rosales Argüello en el período comprendido entre 2020-2022.

Variables	ECV		OR	IC 95%	Valor de p
	n=80 Si (%)	n=160 No (%)			
Hipertensión arterial	74(92)	119(74)	4.24	1.72 - 10.49	0.001
Diabetes mellitus	51(64)	78(49)	1.84	1.06 - 3.20	0.02
Dislipidemia	17(21)	16(10)	2.42	1.15 - 5.11	0.01
Cardiopatía	31(43)	41(26)	1.83	1.03 - 3.25	0.03
Obesidad	63 (79)	113(71)	1.54	0.81 - 2.90	0.18
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	7 (9)	11(7)	1.29	0.48 - 3.48	0.60
Tabaquismo	12(15)	9(6)	2.96	1.19 - 7.35	0.01
Consumo de alcohol	18(23)	17(11)	2.44	1.18 - 5.05	0.01
Disfunción renal	46 (58)	67(42)	1.87	1.09 - 3.23	0.02

Fuente: Expediente clínico

*IC 95%: intervalo de confianza al 95%, OR: Odds ratio

Tabla 5. Factores de riesgo asociados a evento cerebrovascular isquémico mediante análisis multivariado (regresión logística) y proporción de riesgo atribuible en los pacientes ingresados a la sala de medicina interna del Hospital Escuela Óscar Danilo Rosales Argüello en el período comprendido entre 2020-2022 (N=240).

VARIABLES	OR	IC 95%	PRA %	IC 95%
Hipertensión arterial	4.75	1.76-12.79	73	[40 – 85]
Diabetes mellitus	2.72	1.44-5.16	40	[19 – 51]
Dislipidemia	2.60	1.14-5.91	13	[3 – 17]
Cardiopatía	2.05	1.06-3.96	20	[2 – 29]
Obesidad	1.30	0.62-2.71	18	[(-48) – 49]
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	1.63	0.48-5.51	3	[(-9) – 7]
Tabaquismo	1.82	0.55-5.96	7	[(-12) – 12]
Consumo de alcohol	2.03	0.78-5.23	11	[(-6) – 18]
Disfunción renal	2.27	1.23-4.20	32	[10 – 44]

Fuente: Expediente clínico

*IC 95%: intervalo de confianza al 95%, OR: Odds ratio, PRA%: proporción de riesgo atribuible.

Tabla 6. Factores de riesgo asociados a evento cerebrovascular isquémico estratificado por sexo mediante Mantel y Hanzel en los pacientes ingresados a la sala de medicina interna del Hospital Escuela Óscar Danilo Rosales Argüello en el período comprendido entre 2020-2022.

Variables	Mujeres n:159				Hombres n:81			
	ECV		OR	(IC 95%)	ECV		OR	(IC 95%)
	Si (%)	No (%)			Si (%)	No (%)		
Hipertensión arterial	51(96)	85(80)	6.30	(1.41-27.99)	23(85)	34(63)	3.38	(1.02-11.19)
Diabetes mellitus	35(66)	53(50)	1.94	(0.98-3.85)	16(59)	25(46)	1.68	(0.66-4.30)
Dislipidemia	10(19)	10(9)	2.23	(0.86-5.75)	7(26)	6(11)	2.80	(0.83-9.37)
Cardiopatía	21(40)	31(29)	1.58	(0.79-3.17)	10(37)	10(19)	2.58	(0.91-7.32)
Obesidad	43(81)	81(76)	1.32	(0.58-3.01)	20(74)	32(59)	1.96	(0.71-5.43)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	6(11)	6(6)	2.12	(0.65-6.94)	1(4)	5(9)	0.37	(0.04-3.39)
Tabaquismo	5(9)	3(3)	3.57	(0.82-15.58)	7(26)	6(11)	2.80	(0.83-9.37)
Consumo de alcohol	7(13)	6(6)	2.53	(0.80-7.97)	11(41)	11(20)	2.68	(0.97-7.40)
Disfunción renal	33(62)	45(43)	2.23	(1.13-4.39)	13(48)	22(41)	1.35	(0.53-3.42)

Fuente: Expediente clínico

*IC 95%: intervalo de confianza al 95%, OR: Odds ratio, OR_a: Odds ratio ajustado.

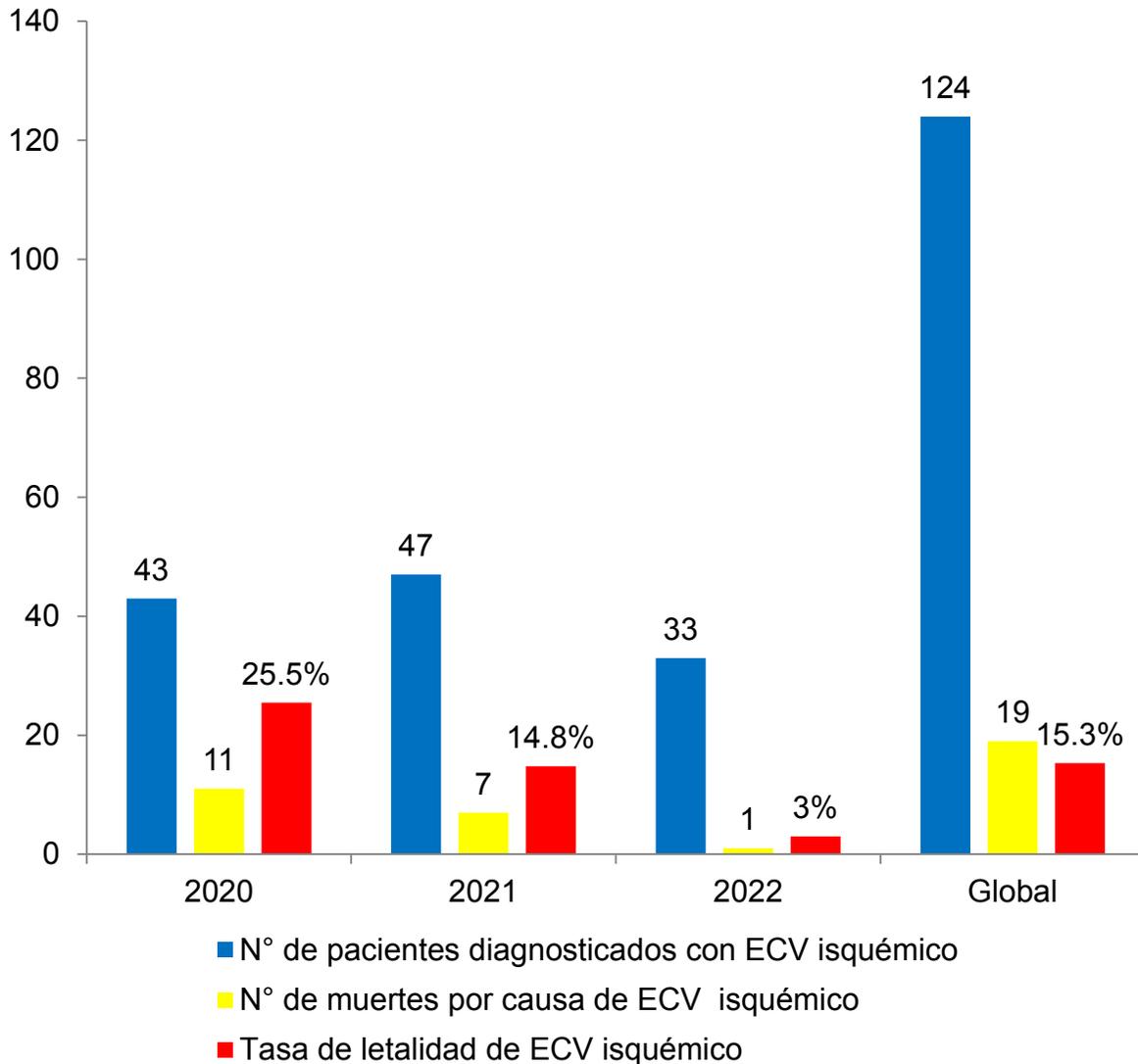
Tabla 7. Factores de riesgo asociados a evento cerebrovascular isquémico estratificado en grupos de edades de riesgo mediante Mantel y Hanzel en los pacientes ingresados a la sala de medicina interna del Hospital Escuela Óscar Danilo Rosales Argüello en el período comprendido entre 2020-2022.

Variables	≥50 años n:210				<50 años n:30			
	ECV		OR	(IC 95%)	ECV		OR	(IC 95%)
	Si (%)	No (%)			Si (%)	No (%)		
Hipertensión arterial	65(93)	106(27)	4.17	(1.55-11.20)	9(90)	13(65)	4.84	(0.50-46.49)
Diabetes mellitus	43(61)	67(48)	1.73	(0.96-3.11)	8(80)	11(55)	3.27	(0.55-19.45)
Dislipidemia	15(21)	12(9)	2.90	(1.27-6.62)	2(20)	4(20)	1.00	(0.15-6.67)
Cardiopatía	27(39)	38(27)	1.68	(0.91-3.09)	4(40)	3(15)	3.77	(0.64-22.01)
Obesidad	56(80)	102(73)	1.49	(0.74-2.98)	7(70)	11(55)	1.90	(0.38-9.59)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	7(10)	10(7)	1.44	(0.52-3.97)	0 (0)	1(5)	NA	NA
Tabaquismo	10(14)	8(6)	2.75	(1.03-7.31)	2(20)	1(5)	4.75	(0.37-60.14)
Consumo de alcohol	14(20)	10(7)	3.25	(1.36-7.75)	4(20)	7(35)	1.23	(0.25-5.91)
Disfunción renal	41(59)	61(44)	1.83	(1.02-3.27)	5(50)	6(30)	2.33	(0.48-11.16)

Fuente: Expediente clínico

*IC 95%: intervalo de confianza al 95%, OR: Odds ratio, OR_a: Odds ratio ajustado.

Gráfico 1. Letalidad global y anual de evento cerebrovascular isquémico en pacientes ingresados en la sala de medicina interna del Hospital Escuela Óscar Danilo Rosales Argüello en el periodo comprendido 2020-2022 (N=124).



Fuente: Expediente clínico

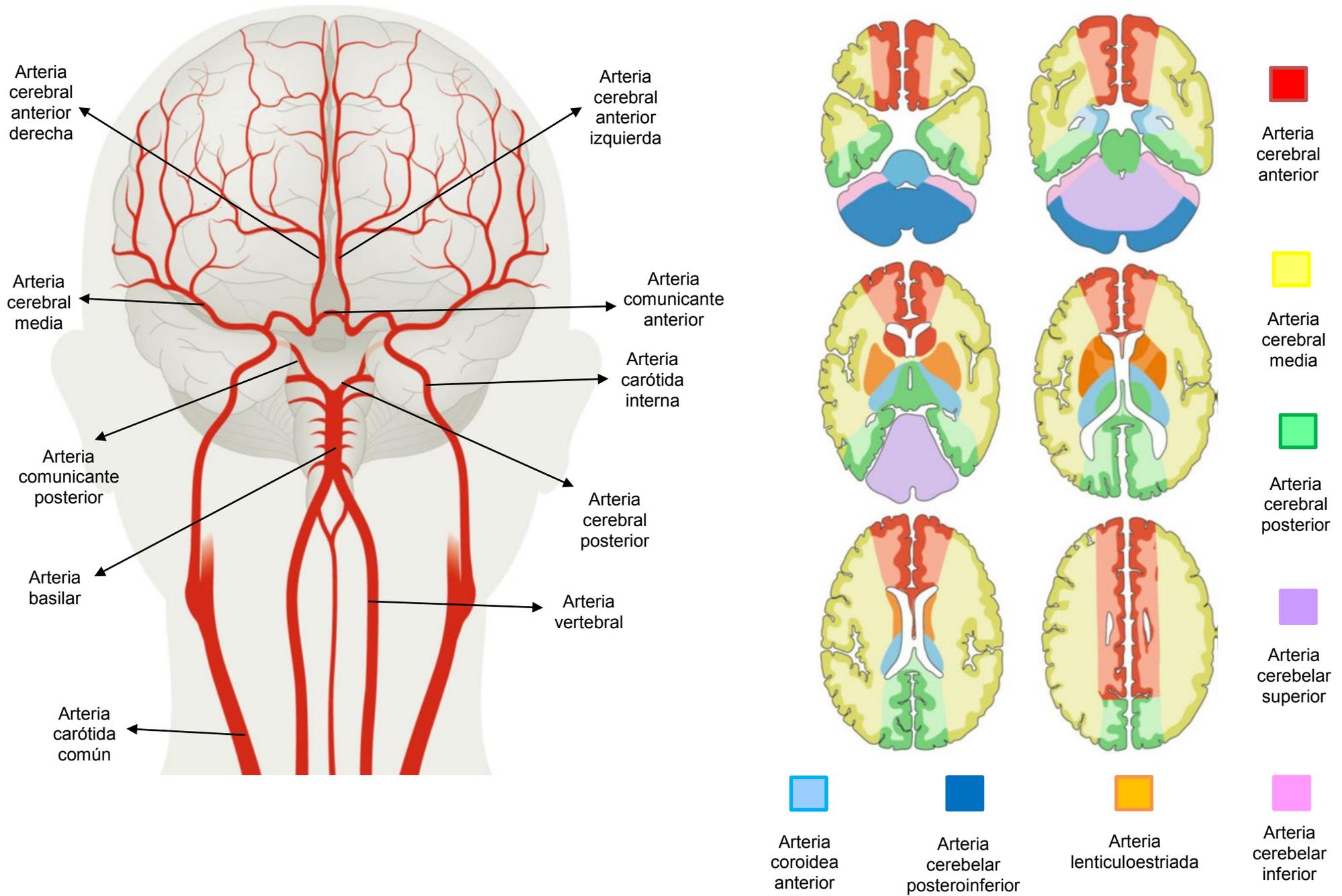


Fig. 1 | Vasculatura cerebral: tomado y adaptado de: Campbell BCV, et al. ⁸⁶

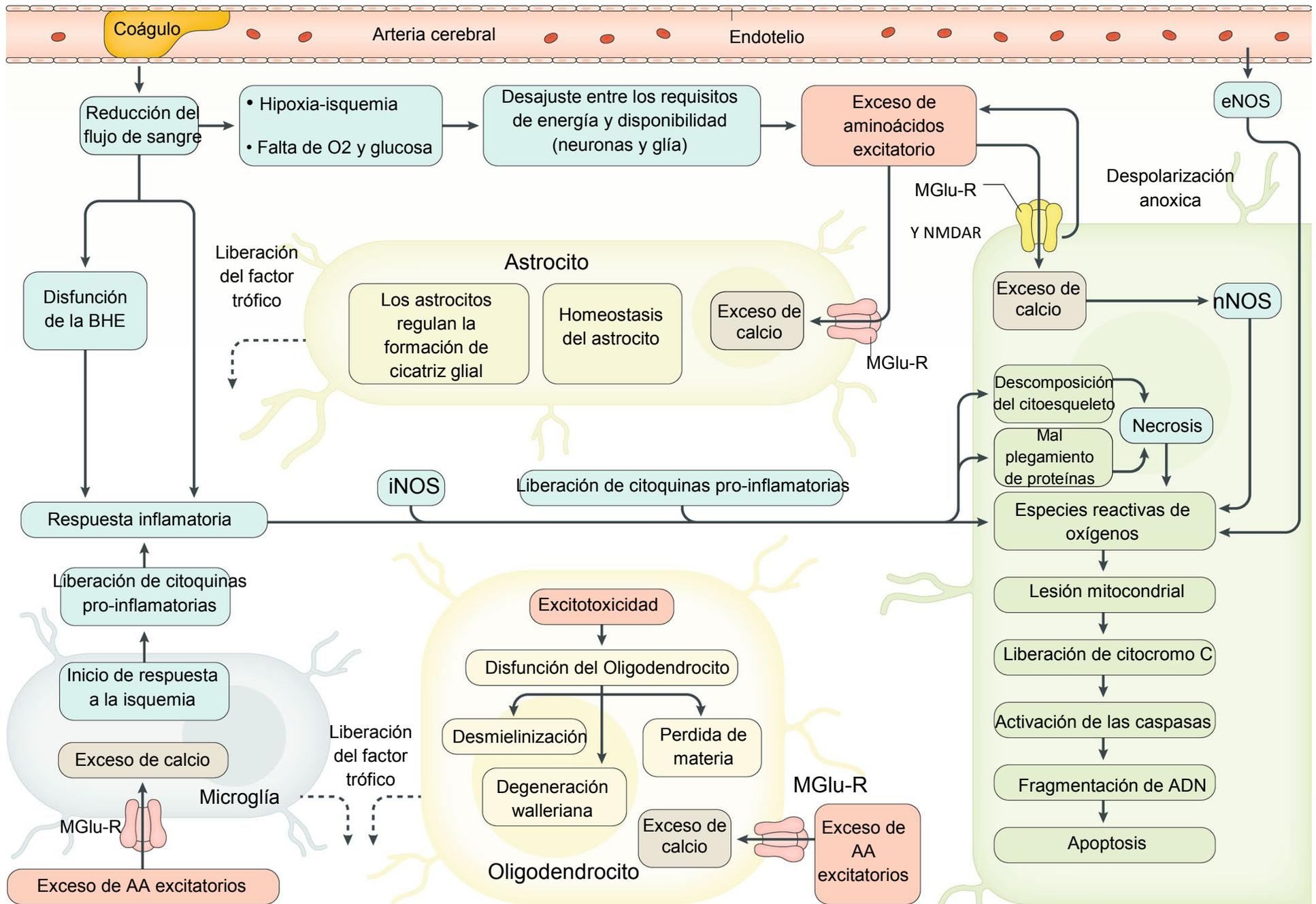
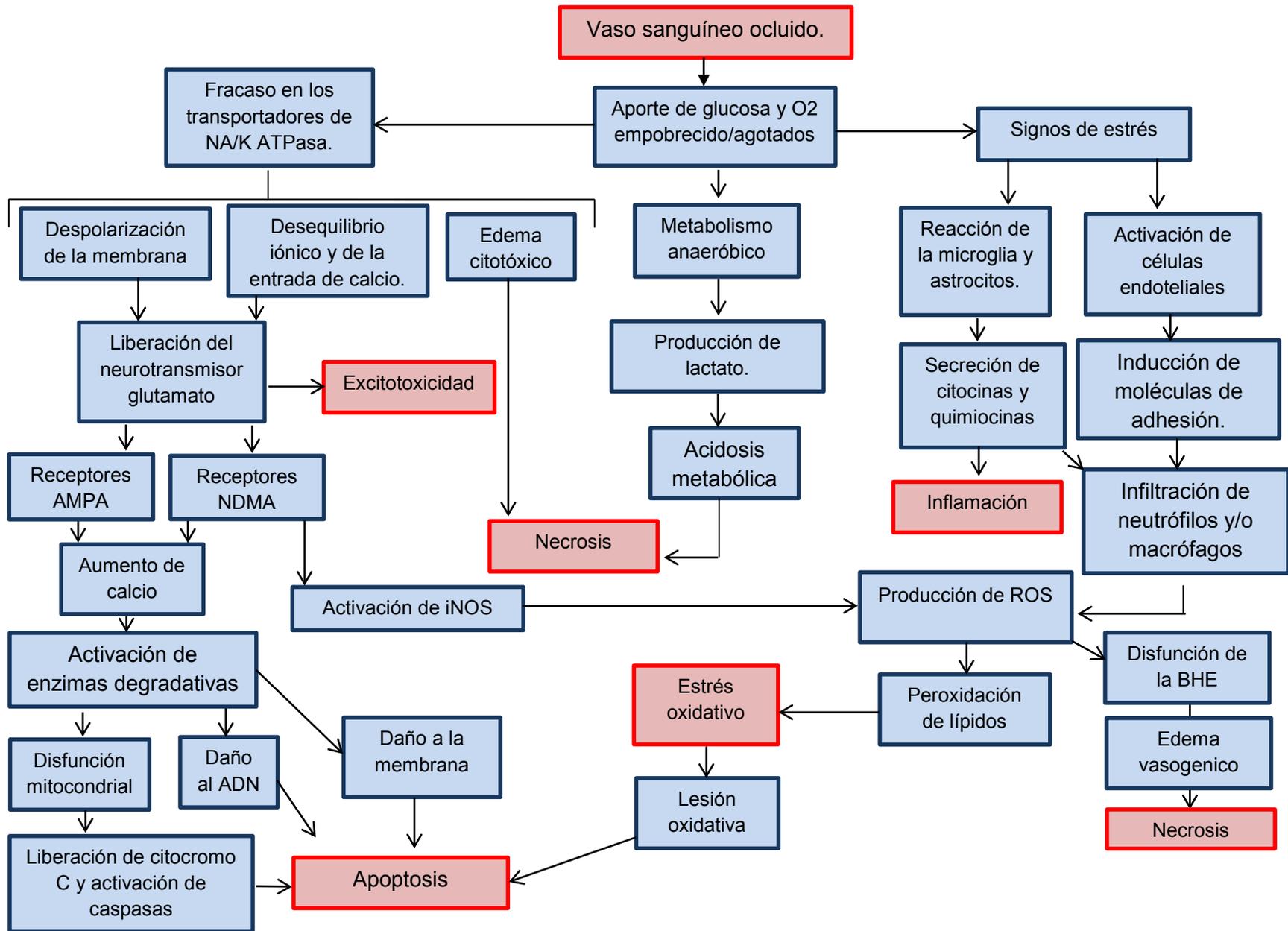
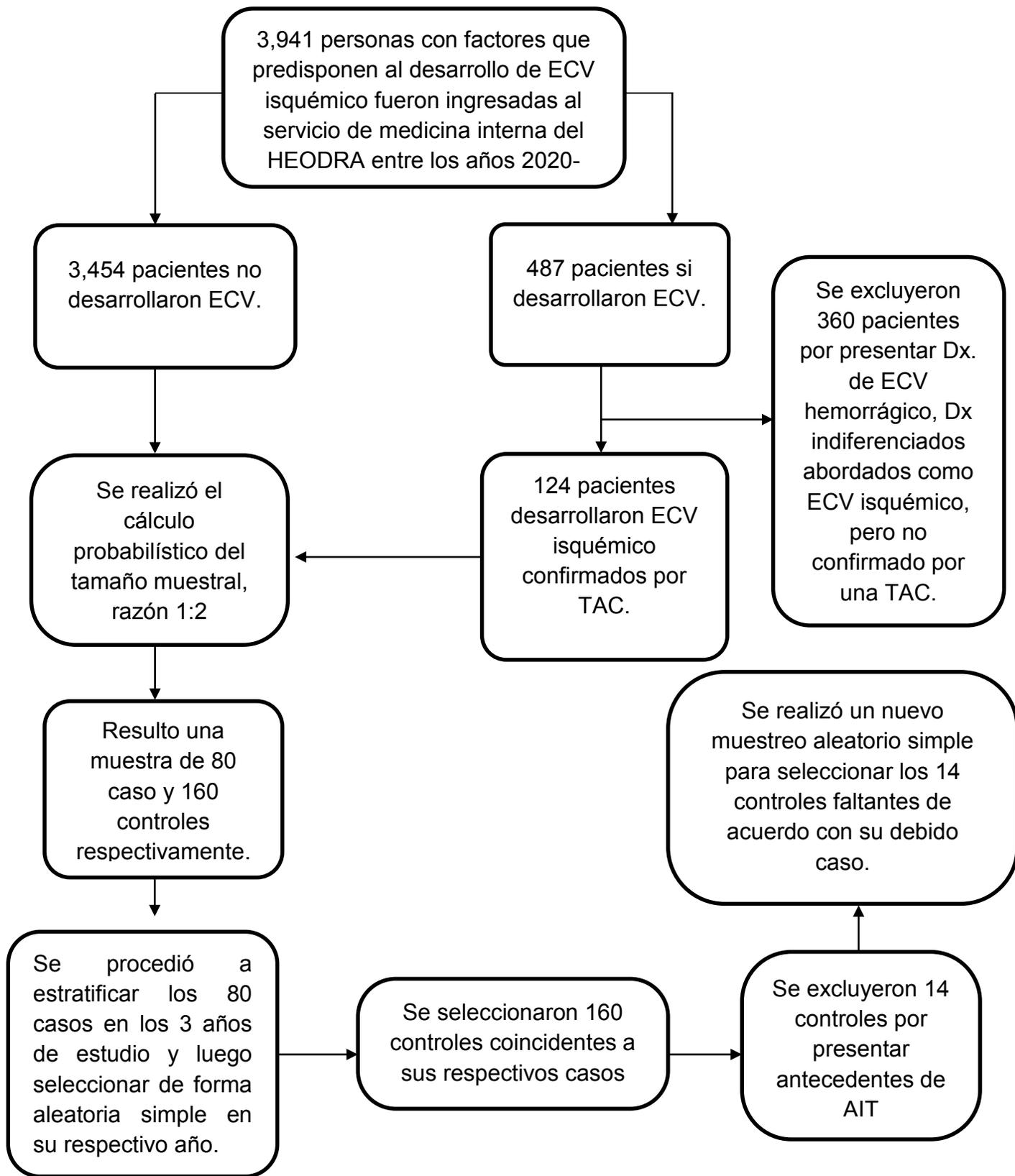


Fig. 2 | Efectos celulares de la isquemia: tomado y adaptado de: Campbell BCV, et al. ⁸⁶



Esquema 1: tomado y adaptado de: Khoshnam SE, et al. ⁹⁴



Esquema 2: Proceso para la obtención de los casos y controles según el tamaño de la muestra.



Hereby Certifies that

**LUIS PABLO CÁRCAMO
ZAPATA**

has completed the e-learning course

**ESSENTIAL ELEMENTS OF
ETHICS**

with a score of

100%

on

19/04/2022

This e-learning course has been formally recognised for its quality and content by the following organisations and institutions





Enabling research by sharing knowledge

Hereby Certifies that

**ESTEBAN ANTONNIO
CARVAJAL SUAZO**

has completed the e-learning course

**ESSENTIAL ELEMENTS OF
ETHICS**

with a score of

100%

on

16/05/2022

This e-learning course has been formally recognised for its quality and content by the following organisations and institutions



**MULTI-REGIONAL
CLINICAL TRIALS**

THE MRCT CENTER of
BRIGHAM AND WOMEN'S HOSPITAL
and HARVARD



Hereby Certifies that

**ESTEBAN BLADIMIR
CENTENO CORDOBA**

has completed the e-learning course

**ESSENTIAL ELEMENTS OF
ETHICS**

with a score of

100%

on

02/05/2022

This e-learning course has been formally recognised for its quality and content by the following organisations and institutions

