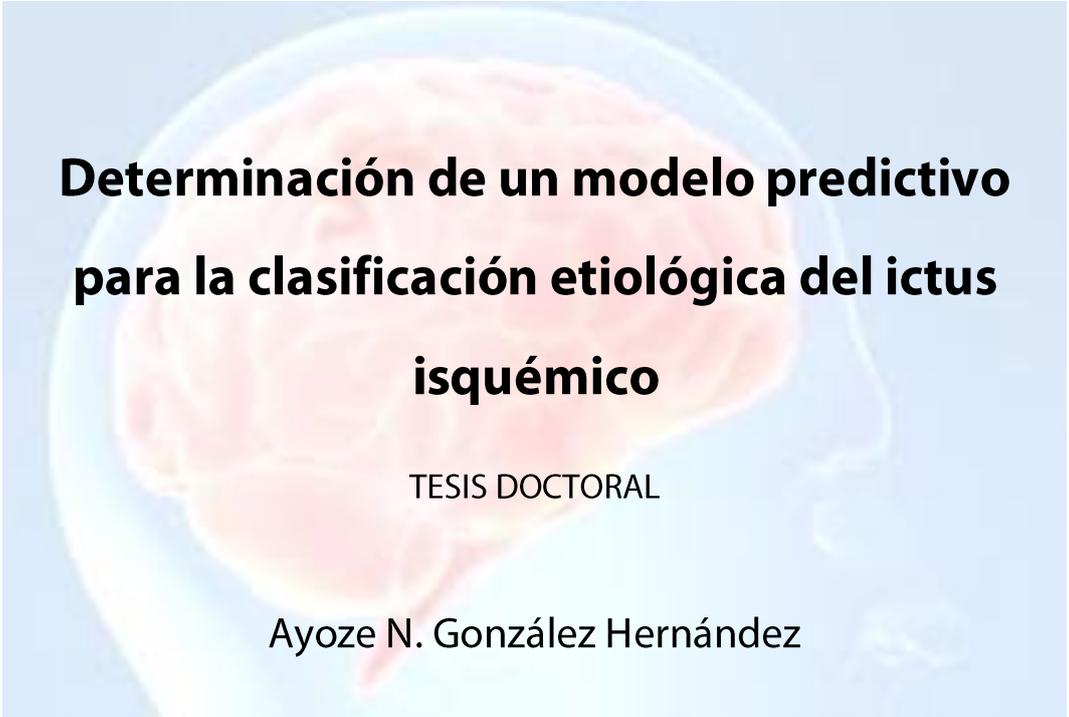




UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS
DE GRAN CANARIA

Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas

.....



**Determinación de un modelo predictivo
para la clasificación etiológica del ictus
isquémico**

TESIS DOCTORAL

Ayoze N. González Hernández

Las Palmas de Gran Canaria

Septiembre de 2015

Agradecimientos

Me gustaría agradecer a mis directores, el Dr. José Carlos Rodríguez Pérez y el Dr. Pedro Betancor León, su apoyo y consejos para la realización de esta tesis doctoral.

Asimismo, quisiera agradecer al Dr. Ricardo Chirino Godoy y al Dr. Pedro Saavedra Santana su desinteresada colaboración en el desarrollo y revisión de este trabajo.

También merecen una mención especial mis compañeros de trabajo en la Sección de Neurología del Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, porque sin ellos no habría sido posible la inclusión de pacientes y la recogida de los datos necesarios para la elaboración de este estudio.

Finalmente, en un trabajo que se ha prolongado durante tanto tiempo como esta tesis doctoral, es inevitable necesitar el apoyo, paciencia y comprensión de familiares y amigos. Cada uno sabe lo importante que ha sido para mí en cada momento y cuánto me ha impulsado su presencia. Por tanto, debo agradecerles que hayan estado ahí de manera incondicional ya que, sin ellos, este trabajo nunca se habría finalizado.

Índice

Agradecimientos	1
Índice	3
Lista de tablas y figuras	7
Lista de abreviaturas y acrónimos	9
1. Justificación y objetivos	13
1.1. Justificación del estudio	15
1.2. Objetivos	16
1.2.1. Objetivo primario	16
1.2.2. Objetivos secundarios	16
2. Ictus: estado de la cuestión y antecedentes	19
2.1. Epidemiología	21
2.2. Clasificación	24
2.2.1. <i>NINCDS</i>	25
2.2.2. <i>TOAST</i>	26
2.2.3. <i>LSR</i>	27
2.2.4. <i>GEECVSEN</i>	28
2.2.5. <i>OCSP</i>	30
2.2.6. <i>CCSS</i>	31
2.3. Factores de riesgo	31
2.3.1. No modificables	31
2.3.2. Modificables	32
2.3.2.1. Hipertensión arterial	32
2.3.2.2. Diabetes mellitus	35
2.3.2.3. Dislipemia	38
2.3.2.4. Tabaquismo	40
2.3.2.5. Cardiopatías embolígenas	41

2.3.2.6. Otros factores de riesgo	43
2.3.2.6.1. Asociación con ictus isquémico bien caracterizada	43
2.3.2.6.2. Asociación con Ictus menos caracterizada	46
2.4. Riesgo de recurrencia	48
2.5. Predictores del ictus cardioembólico	52
3. Material y métodos	57
3.1. Población de estudio	59
3.2. Definición de casos	59
3.3. Definición de subtipos etiológicos	60
3.4. Definición de ESUS	62
3.5. Criterios de inclusión	62
3.6. Criterios de exclusión	62
3.7. Periodo de estudio	63
3.8. Variables estudiadas	63
3.9. Análisis de datos	65
4. Resultados	67
4.1. Introducción	69
4.2. Análisis descriptivo de la muestra	69
4.2.1. Distribución por subtipos etiológicos	69
4.2.2. Factores epidemiológicos y antecedentes personales	70
4.3. Análisis comparativo entre los ictus no-cardioembólicos y los cardioembólicos	70
4.3.1. Factores epidemiológicos y antecedentes personales	70
4.3.2. Características clínicas	71
4.3.3. Pruebas complementarias	71
4.3.4. Biomarcadores	72
4.4. Determinación del modelo predictivo	73
4.5. Análisis de ictus de origen indeterminado	75
4.5.1. Factores epidemiológicos y antecedentes personales	76
4.5.2. Aplicación del <i>Score</i> a los ictus indeterminados	76
4.6. Análisis de ESUS	77
4.6.1. Factores epidemiológicos y antecedentes personales	77
4.6.2. Aplicación del <i>Score</i> a los ictus indeterminados	77

5. Discusión	79
5.1. Cuestiones preliminares	81
5.2. Clasificación por subtipos etiológicos	83
5.3. Distribución por factores de riesgo	87
5.4. Comparación entre los ictus no-cardioembólicos y los cardioembólicos	89
5.4.1. Edad y sexo	89
5.4.2. Tabaquismo	90
5.4.3. Cardiomegalia	91
5.4.4. Hallazgos en la TAC craneal.....	92
5.4.5. Perfil lipídico y apolipoproteínas	94
5.4.6. Fibrinógeno	98
5.4.7. Proteína C-reactiva	99
5.4.8. Calcio sérico	101
5.4.9. Otros biomarcadores	103
5.5. Modelo predictivo de ictus cardioembólico	108
6. Aplicaciones prácticas	117
6.1. ¿Qué ventajas ofrece este modelo para la clasificación de pacientes con ictus probablemente cardioembólico?.....	119
6.2. ¿Puede este modelo seleccionar candidatos a la anticoagulación oral?	120
7. Perspectivas futuras	123
8. Limitaciones y fortalezas del estudio	127
8.1. Limitaciones	129
8.2. Fortalezas	130
9. Conclusiones	133
Referencias bibliográficas	137
Anexo: Apéndice 1	169

Lista de tablas y figuras

Tabla 1. Fuentes de cardioembolia	38
Tabla 2. Biomarcadores identificados con una mayor sensibilidad y especificidad en la diferenciación del ictus cardioembólico frente a otros subtipos etiológicos [adaptada de LLombart y cols.]	51
Tabla 3. Distribución de factores epidemiológicos y antecedentes personales en el total de la muestra	66
Tabla 4. Distribución de factores demográficos y antecedentes personales entre los grupos de ictus CE y los no-CE	67
Tabla 5. Distribución de características clínicas entre los grupos de ictus CE y no-CE ..	67
Tabla 6. Distribución de los resultados de las pruebas complementarias realizadas en los grupos de ictus no-CE y CE	67
Tabla 7. Distribución de los diferentes biomarcadores analizados en los grupos de ictus no-CE y CE	68
Tabla 8. Variables seleccionadas para la conformación del modelo predictivo (<i>Score</i>) ..	70
Tabla 9. Medidas estadísticas de validez del modelo predictivo	72
Tabla 10. Distribución de factores epidemiológicos y antecedentes personales en los ictus indeterminados	72
Tabla 11. Distribución de las variables utilizadas en el modelo predictivo en los ictus indeterminados	73
Tabla 12. Distribución de factores epidemiológicos y antecedentes personales en los ESUS	73
Tabla 13. Distribución de las variables utilizadas en el modelo predictivo de los ESUS ..	69
Tabla 14. Riesgo de recurrencia de ictus en los diferentes estudios publicados [adaptada de Mohan y cols.]	78
Tabla 15. Distribución por factores de riesgo en diferentes series de ICI	84

Tabla 16. Biomarcadores estudiados para la estratificación por subtipos etiológicos del ictus isquémico [adaptada de Llombart y cols.]	101
Tabla 17. Variables utilizadas, sensibilidad y especificidad de los diferentes modelos predictivos descritos	106
<hr/>	
Figura 1. Distribución por subtipos etiológicos de los pacientes incluidos.....	65
Figura 2. Captura directa de pantalla desde el programa estadístico con los resultados del análisis multivariante utilizando el algoritmo de enumeración completa y el criterio de información Bayesiano. Se muestran las variables incluidas y las seleccionadas por el algoritmo	70
Figura 3. Análisis ROC para el clasificador deducido de la regresión logística.....	71
Figura 4. Valores del Score en cada uno de los pacientes con ESUS (en sombreado, los que quedan por debajo del punto de corte establecido)	74

Lista de abreviaturas y acrónimos

Accidente isquémico transitorio	AIT
Aneurisma del septo interauricular	ASA
Anticonceptivos orales	ACO
Años de vida ajustados por discapacidad	AVAD
Cardioembólico	CE
<i>Cardiovascular Health Study</i>	CHS
<i>Causative Classification System for Ischemic Stroke</i>	CCSS
Creatinquinasa MB	CK-MB
Índice cardio-torácico	ICT
Desviación estándar	SD
Diabetes mellitus	DM
Dislipemia	DLP
Enfermedad cerebrovascular aguda	ECVA
Enzima metilentetrahidrofolato reductasa	MTHFR
<i>European Atrial Fibrillation Trial</i>	EAFT
Factor V de Leiden	FVL
Fibrilación auricular	FA
Fibrilación auricular no valvular	FANV
Foramen oval permeable	FOP
<i>Framingham Heart Study</i>	FHS
<i>German Stroke Data Bank</i>	GSDB
Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología	GEECVSEN
<i>Hazard ratio</i>	HR
Hipertensión arterial	HTA
Ictus embólico de fuente indeterminada	ESUS
Ictus hemorrágico	IH
Ictus isquémico	IcI
Indeterminado	Ind
Índice de masa corporal	IMC
Infarto de la circulación posterior	POCI

Infarto lacunar	LACI
Infarto parcial de la circulación anterior	PACI
Infarto total de la circulación anterior	TACI
<i>International Normalized Ratio</i>	INR
Intervalo de confianza	IC
<i>Lausanne Stroke Registry</i>	LSR
Lipoproteínas de alta densidad	HDL
<i>Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis</i>	MESA
<i>National Institute of Health Stroke Scale</i>	NIHSS
<i>Grosor íntima-media</i>	GIM
<i>National Institute of Neurological Communicative Disorders and Stroke</i>	NINCDS
<i>Atherosclerosis Risk in Communities Study</i>	ARIC
<i>Neurological Disorders in Central Spain</i>	NEDICES
Ecocardiograma transtorácico	ETT
No cardioembólico	no-CE
<i>Northern Mahattan Study</i>	NMS
<i>Odds ratio</i>	OR
Organización Mundial de la Salud	OMS
<i>Proteína C-reactiva</i>	PCR
<i>Oxfordshire Community Stroke Project</i>	OCSP
Parte N-terminal de pro-BNP	NT-pro-BNP
Péptido natriurético auricular	ANP
Péptido natriurético proatrial	pro-ANP
Péptido natriurético tipo-B	BNP
Péptido N-terminal	NT-proBNP
Pro-péptido BNP	pro-BNP
Rangos intercuartílicos	IQR
<i>Receiver Operating Caharacteristics</i>	ROC
Resonancia magnética	RM
Riesgo relativo	RR
Síndrome de apnea obstructiva del sueño	SAOS
<i>Systolic Hypertension in the Elderly Program</i>	SHEP

Trial of Org 10172 in Acute Stroke Registry

Tromboembolismo pulmonar

Valor predictivo negativo

Valor predictivo positivo

TOAST

TEP

VPN

VPP

1 | Justificación y objetivos

1.1. Justificación del estudio

El ictus isquémico (ICI) constituye un problema sociosanitario de primer orden, debido, por una parte, a la morbimortalidad que ocasiona y, por otra, a los elevados costes que conlleva. Los pacientes que han presentado un primer ictus isquémico tienen un riesgo de recurrencia alto, que es mayor en los primeros meses tras el ictus, pero que se mantiene de forma constante a largo plazo. Este riesgo de recurrencia podría ser diferente en los distintos subtipos etiológicos. Además, las medidas de prevención secundaria son diferentes según el subtipo etiológico del ictus, siendo básica la diferenciación entre el ictus cardioembólico (CE) y el no cardioembólico (no-CE).

Sin embargo, la mayoría de los registros y clasificaciones propuestas en la actualidad muestran limitaciones a la hora de estratificar todos los ictus, de modo que aproximadamente un 30% de los pacientes se clasifican en el grupo de ictus de origen indeterminado. Esto podría dificultar la adopción de medidas de prevención secundaria eficaces en prácticamente 1 de cada 3 ictus de los que se valoran en la práctica diaria. Por otro lado, se ha visto cómo en una proporción importante de estos pacientes con ictus de origen indeterminado se puede detectar una fibrilación auricular (FA) paroxística si se hace un seguimiento más exhaustivo, incluyendo registros electrocardiográficos prolongados.

En este sentido, varios trabajos han planteado que mientras mejor sea la selección de pacientes en los que puede existir un origen CE del ictus, mayor será el rendimiento de las técnicas complementarias utilizadas para determinar una FA paroxística. Esto permitiría mejorar las estrategias de prevención en un subgrupo de pacientes que podrían no estar adecuadamente tratados, además de optimizar

los recursos, destinándolos a aquellos pacientes con un riesgo mayor de FA oculta.

Por lo tanto, la búsqueda de elementos que mejoren la estratificación por subtipos etiológicos de los pacientes con Icl, ayudando a discriminar los de origen CE de los de origen no-CE, desempeña un papel prioritario en la investigación actual en las enfermedades cerebrovasculares, dado que una correcta clasificación etiológica puede tener repercusiones importantes en la disminución del riesgo de recurrencia y en la adecuación de los tratamientos preventivos. Así, la determinación de modelos predictivos basados en criterios clínicos ofrece la ventaja de ser fácilmente extrapolable a la práctica diaria, puesto que actualmente no hay una accesibilidad óptima a los diferentes biomarcadores.

1.2. Objetivos

1.2.1. Objetivo primario

El objetivo principal de esta tesis doctoral es diseñar un modelo predictivo basado en criterios clínicos y paraclínicos, a fin de discriminar la etiología CE o no-CE del Icl.

1.2.2. Objetivos secundarios

Como objetivos secundarios del trabajo, se encuentran los siguientes:

- Analizar la distribución por subtipos etiológicos en los pacientes con Icl en nuestra área sanitaria.
- Determinar la proporción de pacientes con Icl en los que no se llega a un diagnóstico etiológico adecuado en nuestra práctica clínica habitual.
- Describir la distribución de factores epidemiológicos y factores de riesgo según los diferentes subtipos etiológicos en los pacientes con Icl de nuestro entorno.

- Identificar la proporción de pacientes con ictus de origen indeterminado que presentan una alta probabilidad de cardioembolia, de acuerdo con el modelo predictivo diseñado.
- Determinar la proporción de pacientes con ictus embólico de fuente indeterminado (ESUS) que presentan una alta probabilidad de cardioembolia según el modelo predictivo diseñado.

2 | Ictus: estado de la cuestión y antecedentes

El término ictus es sinónimo de enfermedad cerebrovascular, y hace referencia de forma genérica a todos los trastornos debidos a la afectación aguda y focal de la circulación sanguínea cerebral. En general, se identifican dos tipos de ictus: el ictus isquémico (IcI) y el ictus hemorrágico (IH). El IcI es el más frecuente (85% de todos los ictus) y es el resultado de la interrupción del flujo sanguíneo cerebral, de forma global o parcial, habitualmente por el bloqueo de alguna arteria. El IH es menos frecuente que el IcI (15% de todos los ictus) y el mecanismo que subyace es la ruptura primaria de algún vaso sanguíneo, con extravasación de la sangre y el consiguiente daño cerebral que esta produce.

2.1. Epidemiología

El ictus constituye la segunda causa de muerte en el mundo, según las estadísticas oficiales de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Aproximadamente 6,7 millones de personas fallecieron en el mundo a causa de un ictus en el año 2012, lo que corresponde al 11,9% de todas las muertes durante ese año. Esas cifras suponen un incremento en relación con las del año 2000; es decir, en la década pasada, la mortalidad a causa del ictus creció globalmente. Resulta evidente, por lo tanto, que el ictus es un problema sanitario de primer nivel y de orden mundial (Krishnamurthi y cols., 2010).

Sin embargo, la influencia del ictus entre las causas de mortalidad varía en los países según sus ingresos, siendo menor en los países de ingresos bajos –en los que constituye la cuarta causa de muerte, con aproximadamente 52 muertes por cada 100.000 habitantes– que en los países con ingresos medios o altos, donde es

la primera o segunda causa, con unas 78-126 muertes por cada 100.000 habitantes. En consecuencia, el ictus es la causa de alrededor de 120 de cada 1.000 muertes en el mundo, fundamentalmente en los países de ingresos medios o altos. En España, la mortalidad relacionada con el ictus se ha estimado en unas 35 muertes por cada 100.000 habitantes en el año 2010 (Krishnamurthi y cols., 2010).

Además, el ictus supone la mayor causa de discapacidad en el mundo desarrollado. En el año 2010 se perdieron 102.232.304 años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) en todo el mundo (Krishnamurthi y cols., 2010). Los AVAD combinan los años potenciales de vida perdidos más los años vividos con discapacidad dentro del proceso salud-enfermedad. Generalmente, los años de vida perdidos por cada muerte se establecen en función de la esperanza de vida a la edad de cada muerte, obtenida esta de tablas de vida estándar de baja mortalidad. Así, un AVAD representa la pérdida de un año, que equivale bien a un año de completa salud, bien a la pérdida de un año 100% saludable. Por lo tanto, los AVAD permiten medir las pérdidas de salud que para una población representan la mortalidad prematura y la discapacidad asociada a las enfermedades (Alvis y cols., 2010). En el año 2010, se estimó que en España, los AVAD perdidos por cada 100.000 habitantes fueron 505,35 (Krishnamurthi y cols., 2010).

El ictus es, asimismo, un problema frecuente. En el año 2010, se produjeron alrededor de 16.921.535 de ictus en todo el mundo. La incidencia del ictus ha disminuido en los países con altos ingresos en un 13-19% en las últimas dos décadas, básicamente en el grupo poblacional de menores de 75 años (Krishnamurthi y cols., 2010). En España, la incidencia del ictus se estimaba en torno a 139 casos por cada 100.000 habitantes al año en el año 2010, con lo que también se ha observado una disminución en la misma en las últimas 2 décadas; de hecho, en el año 1990, la incidencia estimada fue de alrededor de 170 casos por cada 100.000 habitantes al año (Morales y cols., 2004; Díaz Guzmán y cols., 2008).

Dos estudios analizaron la prevalencia e incidencia del ictus en España: el estudio *Neurological Disorders in Central Spain* (NEDICES) y el estudio IBERICTUS. Por un lado, el NEDICES fue un estudio clásico de cohortes, prospectivo y cerrado, limitado a la población de 65 o más años escogida *ad initio* en tres zonas del centro de España, dos urbanas y una rural: barrio de Lista, centro de Madrid, barrio de Margaritas (Getafe), zona de la periferia de Madrid, y 38 aldeas de la zona rural de Arévalo (Ávila). Se realizó un muestreo aleatorio en la primera zona y se incluyó a toda la población censal (a 31 de diciembre de 1993) en las otras dos zonas (Morales y cols., 2004). Esta cohorte anciana constó de 5.278 participantes y el primer corte comprendió dos fases –cribado y diagnóstico experto– donde se evaluaba la salud de los participantes y diversas enfermedades crónicas además de las neurológicas asociadas al envejecimiento. El NEDICES tuvo una adecuada participación, con una mengua antes del cribado de sólo el 10% de la población elegible, y se ha convertido en el estudio neuroepidemiológico de prevalencia en ancianos españoles de población más amplia. En el NEDICES, la tasa cruda de prevalencia edad específica (en tanto por ciento poblacional) fue de 3,5 para el ictus (intervalos de confianza [IC] del 95%: 3,1-4,1). Las tasas de prevalencia ajustadas con el estándar de la población europea fueron del 3,4% (IC 95%: 2,9-3,9). La prevalencia de ictus fue discretamente más elevada para los hombres que para las mujeres: 5,2 (IC 95%: 4,4-6,2) frente a 4,6 (IC 95%: 3,9-5,4), mientras que la prevalencia edad y sexo-específica aumentaba con la edad, aunque el incremento era más sostenido en las mujeres (Díaz Guzmán y cols., 2008).

Por su parte, el IBERICTUS fue un estudio prospectivo de incidencia de ictus y accidente isquémico transitorio (AIT) de base poblacional, donde se incluyó una población de estudio estable, bien definida y de amplio denominador; es decir, estaba constituido por todos los casos incidentes de primer episodio de enfermedad cerebrovascular aguda (ECVA) diagnosticado entre los residentes mayores de 17 años (sin techo de edad) y censados en las áreas de estudio –Lugo, Segovia, Talavera de la Reina, Mallorca y Almería– entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2006. Las fuentes de datos fueron múltiples y complementarias y

verificadas por el equipo investigador: archivos hospitalarios (CMBD, informes de alta), registros de Urgencias y Atención Primaria del área con códigos diagnósticos 430-39 y 674.0 (CIE9), y registros de mortalidad poblacionales (Díaz Guzmán y cols., 2008). Se detectaron 2.971 casos de ictus. La edad media global a la que se sufría el primer ictus fue de $74,3 \pm 13,2$ años. Las tasas crudas (por 100.000 habitantes-año) fueron de 181,3, 152,81 y 166,9 para hombres, mujeres y de modo global, respectivamente. La tasa global de todos los ECVA estandarizada a la población española (por 100.000 habitantes-año) fue de 186,9 (IC 95%: 180,2-193,7), y estandarizada a la población europea de 190,3 (IC 95%: 183,3-197,3) (Díaz Guzmán y cols., 2008). En nuestro medio no existen estudios de incidencia de ictus, pero extrapolando estos datos, se observa que en una isla como Gran Canaria, con una población de 851.000 habitantes, la incidencia de ictus estaría en torno a 1.250 ictus al año, lo que ofrece una idea de la importancia del ictus como un problema sanitario de primer nivel.

2.2. Clasificación

Se han propuesto diversas de clasificaciones del Ictus, atendiendo a diferentes aspectos, como la duración del proceso, su etiología o el territorio arterial afectado, entre otros. De entre todas las clasificaciones propuestas, las que más se han utilizado tradicionalmente son las realizadas por el *National Institute of Neurological Communicative Disorders and Stroke (NINCDS)* (Special Report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke, 1990); la empleada en el ensayo clínico denominado *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Registry (TOAST)* (Adams y cols., 1993); la propuesta en el *Lausanne Stroke Registry (LSR)* (Bogousslavsky y cols., 1988); y la del *Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP)* (Bamford y cols., 1991). Además, el Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología (*GEECVSEN*) publicó –por primera vez en el año 1998 (y revisada en 2004)– una clasificación del ictus isquémico basada en los subtipos etiológicos (Arboix y cols., 2004). En el año 2007, se diseñó una versión informatizada que revisaba los criterios de la *TOAST*

para mejorar la clasificación del ictus isquémico según subtipos etiológicos, detallando aspectos que no estaban presentes en la *TOAST* original. A esta nueva versión se denominó *Causative Classification of Stroke System (CCSS)* (Ay y cols., 2007), la cual demostró una buena concordancia interexplorador que disminuía a medida que se iban añadiendo opciones más específicas del subtipo etiológico (Arsava y cols., 2010).

2.2.1. *NINCDS*

Esta clasificación supuso uno de los primeros esfuerzos por sistematizar, de manera organizada, la definición y clasificación del ictus. En esta, el Ictus podía clasificarse según el mecanismo de infarto, el subtipo etiológico y el territorio arterial afectado.

- Dependiendo del *mecanismo de aparición del infarto*, el ictus isquémico podía ser: a) trombótico, si la oclusión del vaso se debía a la superposición de un trombo a una placa aterosclerótica previa; b) embólico, si la oclusión se debía a la presencia de un émbolo que se había formado a distancia; o c) hemodinámico, si la isquemia se producía por bajo gasto cardíaco en un territorio con un flujo arterial previamente insuficiente debido a una estenosis arterial proximal.
- Según el *subtipo etiológico*, el Ictus podía ser: a) aterotrombótico, es decir, cuando se debía a aterosclerosis de las arterias extra- o intracraneales; b) CE, cuando era secundario a un émbolo formado en el corazón en el contexto de una cardiopatía embolígena; o c) lacunar, cuando se debía a la afectación de las pequeñas arterias penetrantes que irrigaban la profundidad de los hemisferios cerebrales y el tronco cerebral.
- Finalmente, en relación con el *territorio arterial afectado*, los ictus isquémicos podían ser: a) de circulación anterior, si afectaban a la arteria carótida interna, a la arteria cerebral media, a la arteria cerebral anterior o a alguna de las ramas de estas arterias; o b) de circulación posterior, si afectaban a la arteria vertebral, a la arteria basilar, a la arteria cerebral

posterior o a alguna de las ramas de estas arterias (*Special Report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke*, 1990).

2.2.2. TOAST

La clasificación *TOAST* surgió inicialmente como un intento de categorizar el ictus isquémico según la etiología, de forma sencilla y fiable, en el seno de un ensayo clínico con un heparinoide de bajo peso en pacientes que habían sufrido un ictus en las 24 horas previas. Este sistema de estratificación resultó sencillo de llevar a la práctica y con una muy buena concordancia interexplorador, por lo que se convirtió en una de las formas de clasificación más usadas en los trabajos científicos. La clasificación *TOAST* contaba, en principio, con cinco categorías: a) aterosclerosis de arteria de gran tamaño; b) cardioembolismo; c) oclusión de arteria de pequeño tamaño (laguna); d) ictus agudo de otro origen determinado; y e) ictus de origen Indeterminado (Adams y cols., 1993).

- En el *Ictus por aterosclerosis de arteria de gran tamaño*, los pacientes debían tener evidencia de estenosis >50% u oclusión de alguna rama principal implicada en la circulación intracraneal, presumiblemente originada por aterosclerosis.
- El *ictus CE* era el ocasionado por oclusiones arteriales secundarias a trombos originados en el corazón. En la clasificación original de la *TOAST*, además, se definían las cardiopatías de alto y moderado riesgo embólico.
- El *ictus por oclusión de arteria de pequeño tamaño*, o laguna, se definía por la presencia de algún síndrome clínico lacunar, asociado o no a una lesión en la sustancia blanca profunda menor, de tamaño <15 mm.
- El *ictus agudo de otro origen determinado* incluía todas aquellas causas menos habituales de ictus, como arteriopatías no ateroscleróticas, trombofilias o coagulopatías.

- Por último, el *ictus de origen indeterminado* era aquel donde no se podía establecer cuál era la causa más probable; esto podía ocurrir porque hubiesen dos causas que pudiesen justificarlo, porque el estudio fuese insuficiente, o porque, a pesar de un estudio exhaustivo, no se encontraba la causa.

2.2.3. LSR

La clasificación del *LSR* incluía 7 subtipos de ICI y estaba basada también en su etiología. Así, el ictus podía deberse a los siguientes causantes: a) aterosclerosis con estenosis; b) aterosclerosis sin estenosis; c) enfermedad cardíaca embolígena; d) arteriopatía hipertensiva; e) etiologías mixtas; f) otras etiologías; o g) una etiología indeterminada (Bogousslavsky y cols., 1988).

- La *aterosclerosis con estenosis* se definía por la presencia de una estenosis >50% de la arteria extracraneal correspondiente o de alguna arteria intracraneal de gran tamaño (arteria cerebral media, arteria cerebral posterior o arteria basilar), en ausencia de otras causas.
- En la *aterosclerosis sin estenosis* se producía la aparición de una estenosis <50%, o la aparición de placas en la arteria extracraneal correspondiente, o bien de alguna arteria intracraneal de gran tamaño, en pacientes que, además, presentaban al menos 2 de los siguientes factores de riesgo: edad >50 años, hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), tabaquismo activo o dislipemia.
- El *ictus secundario a cardiopatía embolígena* requería la presencia de alguna de las siguientes cardiopatías: tumor o trombo intracardiaco; estenosis mitral reumática; válvula mitral o aórtica protésica; endocarditis; fibrilación auricular (FA); enfermedad del seno enfermo; aneurisma ventricular izquierdo; aquinesia tras un infarto agudo; infarto agudo de miocardio en los 3 meses previos al ictus, o hipoquinesia o disquinesia cardíaca global; y, además, la ausencia de otras causas que pudieran justificarlo.

- La *arteriopatía hipertensiva* se definía como la presencia de un infarto en el territorio de una rama perforante profunda en un paciente con HTA conocida, en ausencia de otras causas.
- El *Ictus por etiologías mixtas* se consideraba cuando existía una combinación de las causas descritas anteriormente.
- En *otras etiologías del ictus* se incluían los casos debidos a disección arterial, displasia fibromuscular, aneurisma sacular, malformación arteriovenosa, trombosis de senos venosos, arteritis, enfermedades hematológicas (policitemia, trombocitemia, etc.), migraña u otras.
- Por último, cuando ninguna de las causas mencionadas previamente podía determinarse, el *ictus* se clasificaba como *de origen indeterminado*.

2.2.4. GEECVSEN

La *GEECVSEN* seguía la línea de la clasificación del *NINCDS*, proponiendo diferentes categorías según los subtipos etiológicos, las características de la neuroimagen y la topografía vascular. Los subtipos etiológicos definidos por el *GEECVSEN* fueron los siguientes: a) infarto aterotrombótico o arterioesclerosis de grandes vasos; b) infarto cerebral de tipo lacunar o enfermedad arterial de pequeño vaso; c) infarto CE; d) infarto de causa inhabitual; y e) infarto de etiología indeterminada (Arboix y cols., 2004).

Esta taxonomía intentó aunar algunas de las categorías definidas en las ya existentes en 3 grupos que compartieran un mecanismo fisiopatológico común, añadiendo 2 categorías que sirvieran para incluir, por un lado, las causas menos frecuentes de ictus y, por otro, aquellos Ictus donde la etiología no podía demostrarse.

- El *infarto aterotrombótico o arteriosclerosis de grandes vasos* se refería a un infarto generalmente de tamaño medio o grande, topografía cortical o subcortical, carotídea o vertebrobasilar, en un paciente con uno o varios factores de riesgo vascular cerebral, en el que resultaba imprescindible la presencia de arteriosclerosis clínicamente generalizada (coexistencia de

cardiopatía isquémica y/o enfermedad vascular periférica), o la demostración de oclusión o estenosis en las arterias cerebrales (>50% o <50% con más de dos factores de riesgo), correlacionable con la clínica del paciente.

- El *infarto cerebral de tipo lacunar o enfermedad arterial de pequeño vaso* era un infarto de pequeño tamaño lesional (<15 mm de diámetro), localizado en el territorio de distribución de las arteriolas perforantes cerebrales, que clínicamente ocasiona un síndrome lacunar (hemiparesia motora pura, síndrome sensitivo puro, síndrome sensitivo-motor, hemiparesia atáxica y disartria-mano torpe) en un paciente con HTA y otros factores de riesgo vascular cerebral.
- El *infarto CE* debía ser un infarto generalmente de tamaño medio (entre 1,5 y 3 cm.) o grande (>3 cm.), de topografía cortical, con inicio de los síntomas en vigilia, presentación instantánea (en minutos) o aguda (en horas) de la focalidad neurológica y máximo déficit neurológico en las primeras fases de la enfermedad. Resultaba imprescindible la presencia de una cardiopatía embolígena demostrada y la ausencia de oclusión o estenosis arterial significativa de forma concomitante.
- El *infarto de causa inhabitual* era de tamaño pequeño, mediano o grande, de territorio cortical o subcortical, carotídeo o vertebrobasilar, en un paciente sin factores de riesgo vascular cerebral, en el cual se había descartado el infarto CE, lacunar o aterotrombótico. En esta categoría se incluían los ICI ocasionados por una arteriopatía distinta de la aterosclerótica (displasia fibromuscular, ectasias arteriales, enfermedad moyamoya, síndrome de Sneddon, disección arterial, etc.), o por una enfermedad sistémica (conectivopatía, infección, neoplasia, síndrome mieloproliferativo, metabolopatía, trastorno de la coagulación, etc.).
- El *infarto de etiología indeterminada* era un infarto cerebral de tamaño medio o grande habitualmente, cortical o subcortical, tanto de territorio carotídeo como vertebrobasilar en el que: a) coexistían dos o más

etiologías potenciales; b) tras un estudio completo no quedaba englobado en ninguna de las categorías previas (ictus criptogénico); o c) el estudio realizado era incompleto o insuficiente.

2.2.5. *OCSF*

Todas las clasificaciones anteriores se basaban, fundamentalmente, en los subtipos etiológicos del Ictus, por lo que precisaban apoyo de diferentes estudios complementarios que valoraran la presencia de una patología carotídea, cardíaca o sistémica y que, en muchas ocasiones, no estaban disponibles de forma rápida. Sin embargo, la clasificación de la *OCSF* proponía una estratificación del Ictus basada exclusivamente en criterios clínicos, compuesta por estas cuatro categorías: a) infarto total de la circulación anterior (TACI); b) infarto parcial de la circulación anterior (PACI); c) infarto lacunar (LACI); y d) infarto de la circulación posterior (POCI). Esta clasificación era más fácilmente aplicable en el contexto de la enfermedad cerebrovascular aguda y demostró una buena correlación con las probabilidades de buen pronóstico funcional y de recurrencia del ictus (Bamford y cols., 1991).

- El *ictus de tipo TACI* se presentaba con una combinación de afectación de las funciones cerebrales superiores (disfasia, discalculia, afectación visoespacial, etc.), defecto visual homónimo y trastorno motor o sensitivo ipsilateral en al menos dos áreas de entre la cara, el brazo y la pierna.
- El *ictus de tipo PACI* consistía en la aparición de dos de los componentes del tipo TACI, en la afectación de las funciones cerebrales superiores de manera aislada, o bien en un defecto motor más restringido que el definido en el tipo LACI.
- El *ictus de tipo LACI* se definía por la aparición de un ictus motor puro, un ictus sensitivo puro, un ictus sensitivo-motor o una ataxia-hemiparesia. Se permitía la aparición de afectación faciobraquial o braquiocrural, pero no un defecto motor más limitado (monoparesia).

- El *ictus era de tipo POCI* si se manifestaba con al menos uno de los siguientes signos o síntomas: afectación ipsilateral de pares craneales con defecto motor o sensitivo contralateral, defecto motor o sensitivo bilateral, afectación de los movimientos conjugados de la mirada, semiología cerebelosa sin signos de lesión de vía larga o defecto visual homónimo aislado.

La gran ventaja de la clasificación de la *OCSF* era su sencilla aplicación y su independencia de las pruebas complementarias, lo que la convirtió en un instrumento muy utilizado, principalmente en la fase aguda del ictus. Sin embargo, puesto que no prestaba atención directa al subtipo etiológico del ictus, resultaba menos útil en cuanto al pronóstico de recurrencia.

2.2.6. *CCSS*

Uno de los últimos intentos por mejorar la capacidad de estratificar el ictus ha sido la *CCSS*, que se creó como un instrumento informatizado que, basada en la clasificación *TOAST*, incluye las categorías de evidente, probable y posible, según los hallazgos clínicos y paraclínicos (Ay y cols., 2007; Arsava y cols., 2010). En un trabajo reciente, se aplicó la escala *CCSS* y la escala *TOAST* a 469 AIT o ictus leves, observándose que con la *CCSS* se asignaban menos pacientes al grupo de origen indeterminado (58,0 frente a 65,3%; $p < 0,0001$), y se asignaban más al grupo de cardioembolismo (+3,8%, $p = 0,0001$), lo que parece confirmar que la *CCSS* mejora la precisión diagnóstica de la *TOAST* (Desai y cols., 2014).

2.3. Factores de riesgo

2.3.1. *No modificables*

La *edad* es el factor de riesgo no modificable más importante para la aparición de un Ictus, de manera que la incidencia de ictus se duplica cada década a partir de los 55 años (Wolf y cols., 1992; Brown y cols., 1996). La prevalencia de lesiones isquémicas silentes también aumenta con la edad, pasando de aproximadamente

un 11% entre los 55-64 años a más de un 40% por encima de los 85 años (Brown y cols., 1997). Además, a partir de los 75 años, las tasas específicas de mortalidad vascular referidas al ictus por grupo de edad (década) se sitúan como la primera causa de muerte (Sacco y cols., 1998).

El **sexo** es otro factor de riesgo para sufrir un Ictus. En una revisión sistemática realizada por Appelros y cols. en el año 2009, se observó que los hombres tenían un 33% más de riesgo que las mujeres de presentar un ictus, al menos hasta los 85 años. Por contra, a partir de los 85 años las diferencias entre sexos son más difíciles de comparar, debido, entre otras cuestiones, a la diferente esperanza de vida de ambos sexos, que es en general mayor en las mujeres, lo que implica una mayor proporción de mujeres en ese rango de edad. En España, las muertes por enfermedad vascular son más numerosas en mujeres que en hombres, aunque la tasa ajustada por edad y tipo de enfermedad vascular es superior en los hombres (Krishnamurthi y cols., 2010).

La **raza** también es un factor de riesgo de ictus. Diversos estudios observacionales realizados en Estados Unidos han encontrado que las personas de raza negra y los hispanos tienen mayor riesgo de sufrir un ictus que los blancos (Kissela y cols., 2004). La causa de esta diferencia no está bien establecida, aunque habitualmente se atribuye a diferencias en la distribución de factores de riesgo vascular.

La **historia familiar de ictus** también se ha asociado con un mayor riesgo de sufrir un Ictus. Este hecho se ha vinculado en parte con una mayor susceptibilidad a padecer estos factores, y en parte con compartir un mismo estilo de vida (Kiely y cols., 1993; Liao y cols., 1997).

2.3.2. Modificables

2.3.2.1. Hipertensión arterial

La relación entre HTA e ictus se sugirió ya desde el siglo XIX. En la actualidad, se estima que aproximadamente un 51% de las muertes causadas por el ictus pueden atribuirse a la HTA, de forma que esta constituye el factor de riesgo

modificable más importante para presentar un ictus, tanto isquémico como hemorrágico (O'Donnell y cols., 2010).

Los datos obtenidos a partir del *Framingham Heart Study* (FHS) mostraron que los pacientes hipertensos (definidos por una presión arterial >160/95) tenían una incidencia de ictus entre 5 y 30 veces mayor que los pacientes normotensos (definidos por una presión arterial <140/90), dependiendo de la asociación o no de otros factores no modificables, como la edad o el sexo. Además, se observó que también existía un riesgo incrementado de ictus en los pacientes con presiones arteriales limítrofes (Wolf y cols., 1991). Los datos obtenidos con el FHS mostraron que el valor ocasional de presión arterial sistólica era un buen predictor de ictus, al igual que otros componentes de la presión arterial, como la presión arterial diastólica, la presión arterial media o la labilidad de la presión arterial (Kannel y cols., 1976).

En el año 2002, Lewington y cols. publicaron los resultados de un meta-análisis que calculaba la correlación entre presión arterial y mortalidad relacionada con el ictus. Este trabajo analizó los datos de 61 trabajos prospectivos, que incluyeron a 958.074 pacientes sin enfermedad cardiovascular en el momento de la inclusión, y mostró que en pacientes entre 40 y 89 años la presión arterial estaba directamente asociada con la mortalidad total vascular por ictus, de forma que cada incremento de 20 mm. de Hg de presión arterial sistólica o de 10 mm. de Hg de presión arterial diastólica doblaba el riesgo de muerte por ictus. En cuanto a los subtipos etiológicos, los resultados de este trabajo pusieron de manifiesto que la presión arterial aumentaba la mortalidad en todos los tipos de ictus, siendo la presión arterial media el mejor parámetro predictor, aunque tanto la sistólica como la diastólica también se relacionaban directamente con la misma.

Los autores de este meta-análisis no encontraron, sin embargo, una relación tan clara entre la presión del pulso (diferencia entre la presión arterial sistólica y la presión arterial diastólica) con la mortalidad por ictus. No obstante, algunos estudios previos sí habían definido la presión del pulso como un marcador de riesgo vascular independiente, incluyendo el ictus. El *Systolic Hypertension in the Elderly Program* (SHEP) fue un ensayo randomizado, doble ciego, en el que

4.736 pacientes fueron aleatorizados a recibir, o no, tratamiento con clortalidona \pm atenolol (o reserpina si era necesario) para controlar la presión arterial. En este trabajo, se encontró un incremento del 11% y del 16% en el riesgo de ictus y en la mortalidad debida a cualquier causa, respectivamente, por cada 10 mm. de Hg de aumento de la presión del pulso (*SHEP Cooperative Research Group*, 1991).

Más adelante, esta asociación de la presión del pulso con la mortalidad vascular y el riesgo de ictus se puso de manifiesto en un meta-análisis que incluyó los datos obtenidos de tres estudios: el *European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly Trial*, el *Systolic Hypertension in Europe Trial* y el *Systolic Hypertension in China Trial*. Se incluyeron un total de 7.279 individuos y la conclusión principal del trabajo fue que en pacientes añosos hipertensos, la presión de pulso es un determinante del riesgo cardiovascular más importante que la presión arterial media (Blacher y cols., 2000).

En esta misma línea, un estudio realizado en Finlandia, que incluyó a 4.333 hombres y 5.270 mujeres de entre 45-64 años sin historia previa de enfermedad vascular, mostró que la elevación de la presión de pulso aumentaba el riesgo de cardiopatía isquémica, ictus, enfermedad vascular y mortalidad por cualquier causa. Sin embargo, en este trabajo, dicha relación era menos intensa al ajustar según los niveles de presión arterial sistólica (Antikainen y cols., 2000).

Por su parte, el estudio INTERSTROKE hasta ahora constituye el mayor trabajo de casos y controles realizado para investigar los factores de riesgo para el ictus. En el INTERSTROKE se evaluaron los factores de riesgo para un primer ictus en pacientes de 22 países, recogiendo los datos de 3.000 ictus, que fueron comparados con los datos de 3.000 controles. La HTA estaba presente en un 55% y un 83% de los pacientes con Ictus e IH, respectivamente, y en un 37% de los controles. Los resultados del INTERSTROKE mostraron que la HTA es el factor de riesgo modificable más importante para presentar un primer Ictus (O'Donnell y cols., 2010).

Asimismo, el riesgo de ictus se incrementa de forma continua con niveles de presión arterial por encima de 115/75 mm de mercurio, habiéndose demostrado en diferentes trabajos realizados que la reducción de la presión arterial es efectiva en

la prevención del ictus en pacientes que presentan HTA, no solo grave, sino también leve y moderada. Se han publicado diversos estudios similares, los cuales han concluido que el beneficio de la reducción de la presión arterial en la prevención del ictus se observa en diferentes poblaciones: pacientes añosos; sujetos con HTA sistólica aislada; diferentes grupos étnicos; pacientes con DM concomitante; o pacientes con historia previa de ictus o de otras enfermedades vasculares (Lawes y cols., 2004). En un meta-análisis publicado en 2009, que analizaba los resultados procedentes de 147 estudios que incluían 464.000 pacientes, se concluyó que la reducción de 10 mm. Hg de presión arterial sistólica y de 5 mm. Hg de presión arterial diastólica se asociaba con una reducción de la aparición de ictus de un 41%. Esta reducción era de un 46% en los estudios de prevención primaria y de un 44% en los de prevención secundaria (Law y cols., 2009).

En definitiva, la HTA es el factor de riesgo modificable más importante para presentar un ictus, y la reducción de la misma resulta una estrategia eficaz en la reducción de dicho riesgo, tanto en pacientes sin historia previa de ictus o enfermedad vascular como en aquellos que sí la tienen.

2.3.2.2. Diabetes mellitus

La DM es un factor de riesgo conocido de enfermedad vascular, de forma que el riesgo de presentar una enfermedad vascular es entre 2 y 4 veces mayor en las personas con DM que en las personas no diabéticas. Además, se estima que la enfermedad vascular origina entre el 50 y el 80% de las muertes en las personas con DM (Mendis y cols., 2011).

A pesar de que la DM es un factor de riesgo clásico para el Ictus, la proporción de eventos atribuibles a la misma ha variado según las diferentes metodologías utilizadas en diversos estudios. En un trabajo publicado en el año 2005 por Kissela y cols., que incluyó los datos de 2.719 pacientes con Ictus, se estimaba que alrededor de un 25% de todos los Ictus podían atribuirse a la DM, sola o en combinación con la HTA. La DM es un factor de riesgo tanto para

enfermedad de pequeño vaso como de vaso de gran tamaño. En un trabajo de Bezerra y cols., en el que se analizaron los datos de 1.827 pacientes con enfermedad de pequeño vaso (lesiones en resonancia magnética [RM] menores de 20 mm) se observó que la DM era un factor de riesgo para este tipo de lesiones, fundamentalmente para las menores de 7 mm. (Bezerra y cols., 2012).

En un trabajo de Hinkey y cols., en el que se siguió durante 5 años a 9.795 pacientes entre 50 y 75 años con DM, se obtuvo una incidencia anual de ictus de un 6,7 por cada 1.000 personas; de estos, un 82% fueron isquémicos, causados por infarto de pequeño vaso (36%), de vaso grande (17%) y por cardioembolia (10%) (Hinkey y cols., 2013). Según estos autores, entre los mayores predictores para la aparición de un ictus en los pacientes diabéticos se encontraba la edad (>65 años) y la historia previa de ictus o AIT.

Las diferencias entre los subtipos etiológicos han sido controvertidas dependiendo de los estudios realizados y de las diversas metodologías aplicadas/desarrolladas. En 2012, Ihle-Hansen y cols. estudiaron, de forma prospectiva, 250 pacientes con Ictus y la prevalencia de DM fue similar en los pacientes con ictus por enfermedad de pequeño vaso y aquellos con ictus por afectación de vaso de gran tamaño (12% frente a 13%).

En cualquier caso, estas cifras de prevalencia de DM en pacientes con ictus son más bajas de las obtenidas habitualmente en nuestro medio. Así, la prevalencia de DM en las Islas Canarias se encuentra entre las más altas de España, por lo que constituye un problema sanitario de primera magnitud (De Pablos-Velasco y cols., 2005; Boronat y cols., 2006). En un trabajo publicado por González-Hernández y cols. que incluyó 663 pacientes consecutivos con Ictus ingresados en un hospital de nuestra área geográfica, se observó que un 40,4% del total de los pacientes tenía DM. En este estudio, los pacientes con DM asociaban con mayor frecuencia otros factores de riesgo vascular que los pacientes no diabéticos, como la HTA (88,5% frente al 62,9%, $p<0,001$) y la dislipemia [DLP] (49,2% frente 31%, $p<0,001$). Además, un 44,9% de los pacientes diabéticos con Ictus en esta serie presentaban la combinación de HTA y DLP (González Hernández y cols., 2008). Es decir, en este trabajo se observó que los pacientes con Ictus y DM

presentaban, en general, una alta prevalencia de otros factores de riesgo vascular, lo que les confiere, a grandes rasgos, un perfil vascular desfavorable.

La DM es también un factor de riesgo en los pacientes jóvenes con ictus. En un trabajo de Balci y cols., en el que se estudiaron 192 pacientes con IcI entre 18 y 47 años, se observó que el 17% tenía antecedentes de DM. En este estudio, se vio que en los pacientes jóvenes, la HTA, la DM, la DLP y el tabaquismo eran factores de riesgo frecuentes (Balci y cols., 2011). En otro trabajo, publicado por Wu y cols. en 2010, en el que se registraron de forma prospectiva 1.161 pacientes con IcI (en población hindú), se observó que un 14,4% de los pacientes <50 años era diabético, por un 34,9% y un 32,4% en los pacientes entre 50 y 75 años y >75 años, respectivamente. Es decir, la DM es un factor de riesgo para el IcI y su influencia se incrementa con la edad.

En un meta-análisis reciente, donde se incluyeron los datos de 775.385 pacientes diabéticos en los que habían aparecido 12.539 ictus, se estudiaron las diferencias de riesgo entre hombres y mujeres con DM. En este trabajo, los autores encontraron que la influencia de la DM como factor de riesgo para una enfermedad vascular variaba según el sexo. Como conclusión general, las mujeres con DM presentaban un riesgo relativo de ictus un 27% mayor que los hombres con DM, considerando las variaciones en la situación de otros factores de riesgo (Peters y cols., 2014). Aunque estas diferencias no pueden explicarse completamente, sí parece que las mujeres, cuando pasan de normoglicemia a una situación de prediabetes, presentan una mayor disfunción endotelial, hipertensión más grave y más fenómenos de fibrinólisis y trombosis que los hombres (Donahue y cols., 2007). Por lo tanto, podría ser que estos cambios influyeran en la peor evolución posterior de las mujeres con DM desde el punto de vista vascular.

En resumen, la DM es un factor de riesgo bien establecido para la enfermedad vascular, en general, y para el ictus, en particular. Esta influencia se observa en todos los subgrupos etiológicos de ictus. Además, los pacientes con DM asocian con mayor frecuencia otros factores de riesgo de enfermedad vascular, convirtiéndolos en un grupo de especial importancia como objetivo de las estrategias de prevención primaria y secundaria.

2.3.2.3. Dislipemia

Los niveles elevados de colesterol total y/o de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) y disminuidos del colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDL) han sido claramente asociados a la enfermedad coronaria. En un meta-análisis de datos individuales que incluyó los datos de 61 estudios prospectivos, el colesterol total se asoció a la mortalidad por cardiopatía isquémica en edades medias y avanzadas. Además, se observó que, por cada unidad (mmol/l) de descenso de colesterol en plasma, la mortalidad por cardiopatía isquémica se reducía a la mitad, un tercio y un sexto en ambos sexos, para las edades comprendidas entre 40-49 años, 50-69 años y 70-89 años respectivamente (*Prospective Studies Collaboration, 2007*). Sin embargo, la relación de la DLP con el Ictus ha sido menos consistente en los trabajos publicados (*Prospective Studies Collaboration, 1995*). La falta de una clara asociación entre la DLP y el riesgo de ictus podría deberse a la heterogeneidad del Ictus, en cuya génesis están implicados diversos mecanismos fisiopatológicos.

La mayoría de los estudios epidemiológicos han mostrado una relación inversa entre el riesgo de ictus y el colesterol HDL (Lindenstrom y cols., 1994; Sacco y cols., 2001; Sanossian y cols., 2007). En el estudio *Cardiovascular Health Study (CHS)*, en el que se incluyeron 5.201 pacientes mayores de 65 años residentes en Estados Unidos, los niveles altos de colesterol HDL se asociaron a un riesgo de ictus disminuido en hombres, pero no en mujeres (Psaty y cols., 2004). En una revisión sistemática realizada por Amarencu y cols. en 2008, donde se revisaron los datos aportados por 18 trabajos que analizaban la relación entre colesterol HDL e Ictus, se observó que por cada incremento de 10 mg/dL del colesterol asociado a HDL se podía producir una disminución del riesgo de ictus del 11-15 %. Asimismo, en una publicación de Amarencu y cols., como subestudio del ensayo SPARCL, se observó que solo los niveles bajos de colesterol HDL predecían el riesgo de recurrencia de ictus (Amarencu y cols., 2009).

Por lo tanto, los resultados de los diversos estudios publicados parecen indicar que los niveles bajos de colesterol HDL son los que más consistentemente se relacionan con la aparición de un primer IcI y con su recurrencia. Además, diferentes trabajos han vinculado los niveles elevados de triglicéridos con el riesgo de IcI. De hecho, en un estudio publicado por Freiberg y cols., donde se siguieron de forma prospectiva 13.956 pacientes mayores de 20 años, a lo largo de más de 25 años, se observó que los niveles de triglicéridos elevados aumentaban el riesgo de IcI, a partir de valores de 89 mg/dL (Freiberg y cols., 2008). Sin embargo, estos resultados no se han visto reproducidos en todos los trabajos realizados, lo que mantiene la controversia sobre el papel real de los niveles altos de triglicéridos en el riesgo de IcI.

Por otro lado, además del efecto de los valores de colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos sobre el riesgo de ictus, diversas publicaciones han mostrado como el tratamiento con estatinas, en pacientes con o sin historia previa de enfermedad vascular o ictus, disminuyen el riesgo de presentar un primer IcI o un ictus recurrente. En una revisión sistemática realizada por Amarenco y cols., que incluyó los datos obtenidos de diferentes estudios publicados antes del año 2003 (antes de la publicación del estudio SPARCL), se determinó que la reducción relativa del riesgo de ictus en los pacientes que seguían tratamiento con estatinas fue de un 21%, con una *odds ratio* (OR) de 0,79 (IC 95%: 0,73-0,85) (Amarenco y cols., 2004). En el año 2006, se publicaron los resultados del estudio SPARCL, en el que 4.731 pacientes que hubiesen sufrido un IcI o un AIT reciente se aleatorizaron para recibir 80 mg de atorvastatina o placebo. Los resultados del SPARCL mostraron que el tratamiento con 80 mg de atorvastatina producía una reducción absoluta del riesgo de IcI de un 2,2% en los pacientes con IcI o AIT previo (Amarenco y cols., 2006).

En un meta-análisis realizado por el *Cholesterol Treatment Trialists Collaboration* en 2010, que analizó los datos procedentes de 26 trabajos que comparaban el tratamiento con diversas dosis de estatinas, o de estatina frente a placebo, se halló que los pacientes tratados con dosis más altas de estatinas, frente a dosis más bajas, así como en los tratados con estatinas frente a placebo, se

producía un descenso en la aparición de cardiopatía isquémica e Ictus, de forma que se estimó que cada reducción de 1,0 mmol/L de colesterol LDL se relacionaba con una reducción de aproximadamente un 20% en la tasa anual de eventos vasculares.

En resumen, aunque la relación entre DLP e Ictus ha resultado más controvertida que entre DLP y cardiopatía isquémica, o que entre la HTA y la DM con el ictus, los resultados de los estudios publicados avalan que los niveles altos de colesterol HDL disminuyen el riesgo de Ictus. Además, también se ha puesto de manifiesto que la reducción de los niveles de colesterol LDL con el tratamiento con estatinas disminuyen el riesgo de Ictus.

2.3.2.4. Tabaquismo

La importancia del tabaquismo activo como factor de riesgo del ictus ha quedado demostrada en diversos trabajos. En general, los estudios publicados en base a diferentes poblaciones y grupos étnicos han mostrado una asociación directa entre el consumo de tabaco y el riesgo de ictus (Nakayama y cols., 2000; Mannami y cols., 2004; Dagenais y cols., 2005; Myint y cols., 2008; Asplund y cols., 2009). Así, del análisis de los datos disponibles, se puede concluir que los fumadores activos presentan un riesgo de presentar un ictus entre 2 y 4 veces mayor que los pacientes no fumadores o que han abandonado el tabaco hace más 10 años (Shah y cols., 2010). Pero no solo el tabaquismo activo está relacionado con el riesgo de mortalidad vascular e ictus, sino que algunos estudios recientes han revelado, también, la relación entre la exposición pasiva al tabaco y la mortalidad vascular y por ictus.

Bonita y cols. encontraron que el riesgo de presentar un primer ictus entre no fumadores y ex-fumadores expuestos de forma pasiva al humo del tabaco en el hogar o en el lugar de trabajo aumentaba con respecto a los no expuestos (OR 1,82; IC 95%: 1,34-2,49) (Bonita y cols., 1999). De igual manera, You y cols. mostraron como el riesgo de ictus era 2 veces mayor en personas que convivían con un fumador, en comparación con los que no lo hacían (You y cols., 1999).

Más recientemente, un trabajo prospectivo realizado por Iribarren y cols., en el que siguieron durante una media de 16 años a 27.698 no fumadores, mostró que la exposición ambiental al humo del tabaco, durante ≥ 20 horas a la semana, multiplicaba el riesgo de ictus un 1,29 en hombres (IC 95%: 0,75-2,20) y un 1,50 en mujeres (IC 95%: 1,07-2,09), frente a los que presentaban una exposición menor de 1 hora a la semana (Iribarren y cols., 2004).

2.3.2.5. Cardiopatías embolígenas

Las cardiopatías embolígenas constituyen un conjunto heterogéneo de procesos que representan una causa importante de ictus. No todas las enfermedades cardiacas poseen el mismo potencial embolígeno, por lo que al hablar de cardiopatías embolígenas pueden diferenciarse las fuentes cardioembólicas mayores y las fuentes cardioembólicas menores, como se recoge en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Fuentes de cardioembolia.

Fuentes cardioembólicas mayores	Fuentes cardioembólicas menores
<ul style="list-style-type: none">• FA no valvular• Infarto agudo de miocardio (< 4 semanas)• Miocardiopatía dilatada• Estenosis mitral con o sin FA• Prótesis valvular mecánica• Enfermedad del seno• Trombo ventricular izquierdo• Segmento ventricular izquierdo acinético• Endocarditis infecciosa• Endocarditis marántica• Mixoma auricular	<ul style="list-style-type: none">• Prolapso de la válvula mitral• Calcificación severa del anillo mitral• Aneurisma del septo interauricular• Foramen oval permeable• Estenosis aórtica calcificada• Prótesis valvular biológica• Infarto agudo de miocardio (1-6 meses)• Disfunción ventricular izquierda• Hipocinesia ventricular izquierda• Ateromatosis del arco aórtico

Desde la publicación en 1986 del *Documento del Grupo de Estudio Internacional de las Enfermedades Cardioembólicas Cerebrales*, en el que se

estimaba que aproximadamente un 45% de los ictus CE se debían a la fibrilación auricular no valvular (FANV); un 25% a la cardiopatía isquémica y sus secuelas; un 20% a las valvulopatías reumáticas y las prótesis valvulares; y el 10% restante a una miscelánea del resto de las causas (*Cerebral Embolism Task Force*, 1986), las diferentes series publicadas han seguido manteniendo una proporción similar. Por lo tanto, la FANV es la cardiopatía embolígena más frecuente en la actualidad, así como la arritmia cardíaca más frecuente. Su prevalencia en la población general es de aproximadamente un 0,7%, pero dicha prevalencia aumenta claramente con la edad, doblándose con cada década de la vida y llegando a alcanzar al 5% de los >65 años y el 9% en >80 años (Cea-Calvo y cols., 2007). A pesar de los avances en la estratificación del riesgo en los pacientes con FA, algunos trabajos recientes han señalado que el ictus CE por FANV sigue constituyendo un problema grave, de forma que solo 1 de cada 2 pacientes con un ictus de este origen es independiente al año de haberlo sufrido (Jönsson y cols., 2015).

La enfermedad valvular y el recambio de la misma también se han asociado a un aumento del riesgo de eventos vasculares cerebrales de origen embólico. Este aumento es mayor en las válvulas mecánicas que en las biológicas, precisando por este motivo un rango mayor de anticoagulación para una adecuada prevención del riesgo de embolias (Grunkemeier y cols., 2000; Hammermeister y cols., 2000).

La cardiopatía isquémica es otra de las causas mayores de cardioembolia. En un trabajo de Wienbergen y cols., que incluye 21.330 pacientes consecutivos con un infarto agudo de miocardio, encontraron una incidencia de ictus de un 1,2%. La presencia de un ictus previo, la FA asociada y la edad fueron los factores que mejor se relacionaron con la aparición de un ictus en estos pacientes (Wienbergen y cols., 2001). Posteriormente, Budaj y cols. publicaron los datos relativos a 35.233 pacientes consecutivos con un síndrome coronario agudo, en los que un 0,9% sufrió un ictus durante la hospitalización inicial por el proceso coronario, y un 1,1% adicional en los primeros 6 meses tras la misma. En este trabajo, la presencia de un ictus previo, la FA y la edad avanzada también fueron factores predictivos de la aparición de un ictus (Budaj y cols., 2005). La

miocardiopatía dilatada y otras entidades con una fracción de eyección baja están en riesgo de presentar eventos embólicos, aunque este es relativamente bajo aún en presencia de un trombo intracavitario (Dunkman y cols., 1993).

En los últimos años, la relación entre la presencia de un foramen oval permeable (FOP) e Ictus ha adquirido una importancia creciente. La persistencia de un FOP es frecuente, observándose hasta en un 25,6% de la población general. Diversos trabajos han intentado analizar la relación entre FOP e ictus, sin que se hayan encontrado evidencias sólidas que relacionen ambas entidades de forma inequívoca (Messe y cols., 2004; Serena y cols., 2010; Consoli y cols., 2015). La presencia de una aneurisma del septo interauricular (ASA) asociado al FOP es un factor que puede aumentar el riesgo de embolia en estos pacientes (Thaler y cols., 2014). Dada la alta prevalencia de FOP y la controversia en cuanto a su relación con la aparición de un Ictus, Kent y cols. publicaron recientemente un índice que calcula cuál es la probabilidad de que un ictus se deba a un FOP, basado en diversos parámetros clínicos (Kent y cols., 2013).

2.3.2.6. Otros factores de riesgo

2.3.2.6.1. ASOCIACIÓN CON ICTUS ISQUÉMICO BIEN CARACTERIZADA

Diversos factores que se enumeran a continuación han mostrado una relación más o menos intensa con el riesgo de Ictus:

- El uso de *anticonceptivos orales* (ACO) se ha asociado a un aumento del ictus y de tromboembolismo pulmonar (TEP), aunque esta relación ha sido objeto de discusión dada la existencia de estudios inconsistentes y la falta de estudios aleatorizados. Un meta-análisis realizado por Gillum y cols., donde se analizaron los datos de 73 estudios previos, encontró un aumento de riesgo de ictus del 2,75 (IC 95%: 2,24-3,38). Esta asociación podría ser menos significativa en los preparados con menor carga estrogénica, aunque incluso en estos el riesgo seguía siendo mayor (Gillum y cols., 2000). El incremento del riesgo es superior en mujeres obesas, si se asocia

al consumo de tabaco, o en presencia de trombofilias congénitas como el factor V de Leiden (FVL), o de las mutaciones 20210 del gen de la protrombina, de la enzima metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) o de la hiperhomocisteinemia (Kemmeren y cols., 2002; Siritho y cols., 2003).

- La *migraña* se ha vinculado a un aumento del riesgo vascular cerebral. En un meta-análisis de Etminan y cols., en el que se analizaron los datos obtenidos de 14 estudios previos (11 de casos y controles; 3 de cohortes), se encontró que los pacientes con migraña presentaban un riesgo mayor de ictus que aquellos sin migraña (riesgo relativo [RR]: 2,16; IC 95%: 1,89-2,48). Este aumento se observaba tanto en pacientes que tenían migraña con aura (RR: 2,27; IC 95%: 1,61-3,19) como sin aura (RR: 1,83; IC 95%: 1,06-3,15). Además, este trabajo reveló que el uso concomitante de ACO aumentaba el riesgo de ictus en las pacientes migrañosas (RR: 8,72; IC 95%: 5,05-15,05) (Etminan y cols., 2005). Por lo tanto, los autores concluyeron que los datos disponibles indicaban que la migraña podría ser un factor de riesgo para la aparición de ictus.
- La *obesidad* ha mostrado relación con el Ictus, tanto en hombres (Kurth y cols., 2002) como en mujeres (Kurth y cols., 2005). Kurth y cols. siguieron de forma prospectiva durante una media de 12,5 años a 21.414 médicos norteamericanos, observando que aquellos con un índice de masa corporal (IMC) >30 presentaban un riesgo de Ictus mayor que aquellos con un IMC <23 (RR: 1,95; IC 95%: 1,39-2,72). En el análisis multivariable, este riesgo era independiente de los atribuibles a la HTA, DM o DLP (Kurth y cols., 2002). Posteriormente, el mismo grupo analizó los datos procedentes de 39.053 mujeres participantes en el *Women's Health Study*, encontrando que las mujeres con un IMC >30 tenían un riesgo de Ictus mayor que aquellas con un IMC <23 (RR: 1,72; IC 95%: 1,30-2,28). Sin embargo, esta asociación podría estar mediada por la presencia de otros factores de riesgo vascular, como la HTA, la DM y la DLP (Kurth y cols., 2005). Por

lo tanto, la obesidad podría constituir un factor de riesgo para el ictus, tanto de manera independiente como por su asociación con otros factores de riesgo vascular.

- El *síndrome metabólico* se caracteriza, según los criterios del *Adult Treatment Panel III* (ATP-3), por la presencia de 3 o más de los siguientes elementos:
 - 1) Obesidad abdominal, definida por un perímetro abdominal >102 cm., en hombres, y >88 cm., en mujeres;
 - 2) Niveles de triglicéridos >150 mg/dL;
 - 3) Niveles de colesterol HDL <40 mg/dL, en hombres, y <50 mg/dL, en mujeres;
 - 4) Presión arterial sistólica >130 mm. de Hg y diastólica >85 mm. de Hg;
 - 5) Glucosa en ayunas >110 mg/dL.

El síndrome metabólico se ha relacionado con un aumento de enfermedad vascular coronaria, ictus isquémico y mortalidad de cualquier tipo (Arenillas y cols., 2007).

- El *consumo de alcohol* ha mostrado relación con el riesgo vascular, pero el consumo en bajas cantidades podrían tener un efecto protector, frente al efecto perjudicial del consumo de cantidades mayores (Elkind y cols., 2006). En un meta-análisis realizado por Reynolds y cols. se observó que el consumo de más de 60 gr. de alcohol al día se asociaba con un incremento del 1,64 en el RR de ictus de cualquier tipo (IC 95%: 1,39-1,93) y de 1,69 el RR de Ictus (IC 95%: 1,34-2,15), mientras que el consumo de menos de 12 gr de alcohol al día disminuía un 0,83 el RR de ictus de cualquier tipo (IC 95%: 0,75-0,91) y un 0,80 el de Ictus (IC 95%: 0,67-0,96) (Reynolds y cols., 2003).
- La identificación de *estenosis carotídea* asintomática es de alrededor de un 5% en hombres y un 10% en mujeres >65 años (Naylor y cols., 2014). La presencia de una estenosis carotídea asintomática se ha relacionado

clásicamente con un mayor riesgo de ICI. Sin embargo, en los últimos años, la mejora de los tratamientos médicos, en especial del control de los factores de riesgo vascular, el tratamiento antitrombótico y las estatinas, ha disminuido ese riesgo en relación con los estudios previos. En una revisión reciente de Hadar y cols., la incidencia aproximada del ICI en pacientes con estenosis carotídea asintomática era de un 2,7% al año (Hadar y cols., 2014).

- Diversos estudios epidemiológicos han mostrado también como la *enfermedad arterial periférica* predispone a un ICI (Arboix y cols., 2004). O'Neal y cols. valoraron el riesgo de ICI en 6.568 personas que participaron en el *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* (MESA) y observaron que aquellos con arteriopatía periférica tenían mayor riesgo (*Cociente de riesgo* [HR]: 1,7; IC 95%: 1,1-2,5) (O'Neal y cols., 2014). Además, en un trabajo de Sean y cols., que evaluó de forma prospectiva a 102 pacientes con un primer ICI, se estableció que la arteriopatía periférica subclínica, determinada por el índice tobillo-brazo, se asociaba con un mayor riesgo de recurrencia de ictus y otros eventos vasculares (Sen y cols., 2009).

2.3.2.6.2. ASOCIACIÓN CON ICTUS ISQUÉMICO MENOS CARACTERIZADA

Entre los factores que influyen a menor escala en la aparición de un ICI, se hallan los siguientes:

- El *síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS)* también se ha relacionado con el riesgo de ictus. En un trabajo observacional prospectivo de Yaggi y cols., donde se realizó polisomnografía a 1.022 pacientes consecutivos, se obtuvo que aquellos con SAOS (definido por un índice apnea-hipopnea >5) asociaban con mayor frecuencia de manera independiente ictus o muerte de cualquier causa (OR del 1,97; IC 95%: 1,12-3,48; p=0,01) (Yaggi y cols., 2005). Asimismo, en un trabajo de Muñoz y cols., en el que siguieron de forma prospectiva a 394 pacientes

de entre 70 y 100 años –a los que se realizó una polisomnografía como parte de un estudio para determinar la prevalencia de SAOS en Vitoria– se observó que aquellos pacientes con un SAOS grave (definido por un índice apnea-hipopnea >30) mostraban un incremento en el riesgo de ictus (OR del 2,52; IC 95%: 1,04-6,01; p=0,04) (Muñoz y cols., 2006). Posteriormente, dicho grupo de trabajo relacionó este riesgo aumentado de ictus con los episodios de apneas centrales (Muñoz y cols., 2012).

- En los últimos años, se ha prestado atención a la relación entre las *alteraciones del espectro ansioso-depresivo* y el ictus. Henderson y cols., tras analizar los datos del *Chicago Health and Aging Project*, determinaron que los hábitos de vida estresantes podrían relacionarse con un incremento en el riesgo de ictus (HR del 1,18; IC 95%: 1,07-1,30), aunque esta asociación se perdía al ajustar según factores de riesgo vascular (Henderson y cols., 2013). Resultados similares fueron obtenidos por Everson-Rose y cols. al revisar los resultados del estudio MESA (Everson-Rose y cols., 2014). Por lo tanto, se precisan más datos que establezcan claramente la relación entre el estrés, la ansiedad y la depresión con el IctI.
- De igual modo, diversos *marcadores biológicos* se han relacionado con el IctI, como los niveles elevados de lipoproteína A (Malaguarnera y cols., 2013), la proteína C reactiva y otros marcadores inflamatorios (Xu y cols., 2015), la albuminuria (Ovbiagele y cols., 2008) o el aumento del cociente apoB/apoA1 (Kostapanos y cols., 2010), entre otros. De todos los marcadores biológicos estudiados, el más relacionado con el IctI es la hiperhomocisteinemia, que se ha vinculado con un aumento del riesgo de ictus (He y cols., 2014), especialmente en los casos en los que se encuentra ligada a las mutaciones del gen de la MTHFR (Casas y cols., 2005). La hiperhomocisteinemia, además, podría aumentar el riesgo de ictus en pacientes con HTA concomitante (Wang y cols., 2015).

Asimismo, la homocisteína puede incrementar el riesgo de ictus a través de diferentes mecanismos, como favorecer la trombosis, aumentar la producción de peróxido de hidrógeno y potenciar la disfunción endotelial y la oxidación del colesterol LDL. En dos meta-análisis basados en estudios de cohortes poblacionales se encontró que la reducción de un 25% de la homocisteína total podía relacionarse con un descenso del 11% al 16% en el riesgo de ictus (*Homocysteine Studies Collaboration, 2002; Wald y cols., 2002*). Sin embargo, los trabajos realizados con el empleo de ácido fólico para prevenir la recurrencia de episodios vasculares han sido inconsistentes. En el meta-análisis de Bazzano y cols., que estudió los datos de 16.958 pacientes, no se puso de manifiesto relación alguna entre la suplementación con ácido fólico y la reducción de la mortalidad vascular (Bazzano y cols., 2006).

2.4. Riesgo de recurrencia

El Ictus es una entidad heterogénea, con más de 150 causas conocidas. Uno de los problemas fundamentales en relación con el Ictus es el riesgo de recurrencia. Desde los primeros trabajos que lo evaluaron de forma prospectiva, se observó que el riesgo de recurrencia del ictus era de alrededor del 30% a los 5 años (IC 95%: 20%-39%), lo que se correspondía con 9 veces el riesgo de ictus en la población sin antecedentes de enfermedad cerebrovascular previa. Este riesgo era mayor en el primer año, de aproximadamente un 13% (IC 95%: 10%-16%), 15 veces mayor que el riesgo de un primer ictus. Después del primer año, el riesgo de recurrencia se mantenía de forma constante en alrededor de un 4% anual (Burn y cols., 1994).

Este riesgo de recurrencia parece ser independiente del subtipo etiológico. En un trabajo reciente publicado por Lv y cols., en el que se siguieron durante 5 años un total de 718 primeros ictus, se observó que en ese periodo de tiempo, fallecieron un 35,18% de los pacientes a causa de un nuevo ictus, sin diferencias significativas entre los dos grupos de estudio establecidos: ictus lacunares frente a

ictus no lacunares (Lv y cols., 2013). Estos resultados fueron similares a los obtenidos por Kolominsky-Rabas y cols., en un trabajo que incluyó 583 pacientes con un primer Ictus, los cuales se clasificaron de acuerdo a la clasificación TOAST. En este caso, el subtipo etiológico no era un predictor significativo de recurrencia a los 2 años de haber presentado un primer ictus (Kolominsky-Rabas y cols., 2001).

Sin embargo, en un trabajo de Eriksson y cols., en el que se siguieron 339 pacientes ingresados en una unidad de ictus en un periodo de 14 años, la probabilidad de presentar un segundo ictus fue de un 13,5% (IC 95%: 9,6%-17,4%), 38,7% (IC 95%: 32,6%-44,8%) y 53,9% (IC 95%: 46,7%-61,1%) al cabo de 1, 5 y 10 años, respectivamente. En este trabajo, el grupo de pacientes con ictus CE presentaba una probabilidad mayor de tener un segundo ictus que el grupo de pacientes con ictus no-CE ($p=0,005$), lo que sugería que el ictus de tipo CE se caracteriza por un riesgo de recurrencia mayor (Eriksson y cols., 2001).

Este riesgo de recurrencia puede ser diferente en los primeros 30 días, donde existe una mayor probabilidad de presentar un segundo ictus en los de origen aterotrombótico. En un trabajo de Petty y cols., en el que se incluyeron 442 pacientes con un primer ictus y se siguieron de forma prospectiva, se observó que el riesgo de recurrencia en los primeros 30 días entre los pacientes con ictus aterotrombótico, CE, lacunar e indeterminado era de un 18,5% (IC 95%: 9,4%-27,5%), 5,3% (IC 95%: 1,2%-9,6%), 1,4% (IC 95%: 0,0%-4,1%) y 3,3% (IC 95%: 0,4%-6,2%), respectivamente (Petty y cols., 2001). Estos datos fueron confirmados por Lovett y cols. mediante un meta-análisis que englobó a 1.709 pacientes con un primer Ictus y que comparaba la recurrencia a los 7 días, 30 días y 3 meses, según los subtipos etiológicos TOAST. Sus resultados demostraron que el ictus por aterosclerosis de vaso grande tenía un riesgo mayor de recurrencia a los 7 días, 30 días y 3 meses que el debido a otros subtipos etiológicos (Lovett y cols., 2004).

Por lo tanto, desde el inicio de los estudios de epidemiología del ictus se ha puesto de manifiesto que tiene un alto riesgo de recurrencia, y que éste es mayor de forma precoz, para después disminuir y mantenerse constante a lo largo de la

evolución de la enfermedad. Además, las recurrencias precoces (antes de los 3 primeros meses) presentan un perfil etiológico diferente a las recurrencias tardías, predominando en las primeras los ictus por aterosclerosis de vaso grande y, en las segundas, los ictus de origen CE.

Finalmente, y aunque los estudios no han podido demostrar diferencias significativas en el riesgo de recurrencia a largo plazo según los diferentes subtipos etiológicos, parece ser que cuando se separan los diferentes subtipos en dos categorías generales –CE y no-CE– sí hay diferencias en el riesgo de recurrencia a largo plazo, siendo mayor en los CE. Además, la mortalidad a largo plazo también es mayor en el ictus CE. Así, Petty y cols. analizaron la mortalidad a los 5 años en pacientes que sufrían un primer ictus y descubrieron que era mayor en el ictus cardiembólico (80,4%) que en el aterotrombótico (32,2%) y en el lacunar. En este mismo trabajo, la mortalidad a los 5 años en los ictus de origen indeterminado fue de un 48,6% (Petty y cols., 2001).

Además, las estrategias de prevención secundaria difieren en el ictus CE y en el no-CE, básicamente en lo relativo al tratamiento antitrombótico. Ya desde la publicación del *European Atrial Fibrillation Trial (EAFT)*, en el que se aleatorizaron 669 pacientes con FANV a tratamiento con warfarina (para un *International Normalized Ratio [INR]* de 3,0), con ácido acetilsalicílico (300 mg) o con placebo, se observó que la warfarina era el tratamiento más efectivo en estos pacientes para reducir el riesgo de ictus recurrente. De hecho, el riesgo de un nuevo ictus pasaba de un 12% a un 4% (HR: 0,34; IC 95%: 0,20-0,57) (*European Atrial Fibrillation Trial Study Group*, 1993). Actualmente, se acepta que la anticoagulación oral es el tratamiento de elección en la prevención secundaria del ictus de origen CE, mientras que la antiagregación plaquetaria es el tratamiento de elección en el ictus de origen no-CE, salvo que haya alguna circunstancia específica que indique otro tratamiento (Kernan y cols., 2014). Es decir, el ictus de origen CE podría presentar un riesgo de recurrencia a largo plazo mayor que el no-CE, aparte de que las estrategias de prevención secundaria son diferentes en ambos tipos de ictus. Por todo esto, resulta prioritario establecer una clasificación

etiología del ictus lo más exacta posible, para disminuir el riesgo de un nuevo evento vascular a medio y largo plazo.

No obstante, como se ha descrito anteriormente, la mayoría de los registros y clasificaciones propuestas presentan limitaciones a la hora de estratificar todos los ictus, de forma que hasta un 25-39% de los pacientes incluidos caían en el grupo de ictus de origen indeterminado. Esta situación podría dificultar la adopción de medidas de prevención secundaria eficaces en prácticamente 1 de cada 3 ictus de los que se valoran en la práctica diaria. Varios trabajos han demostrado que, en una proporción importante de ictus que se clasifican inicialmente como de origen indeterminado, se puede detectar una FA durante el seguimiento. Los primeros estudios que intentaron definir la frecuencia de FA paroxística en los pacientes con un Ictus inicialmente clasificado como indeterminado encontraron que esta se hallaba alrededor del 5% (Liao y cols., 2007).

A pesar de ello, la mejora en los dispositivos de monitorización ha incrementado la detección de FA oculta en pacientes con ictus isquémico. En un trabajo reciente de Gladstone y cols., en el que se aleatorizaron 572 pacientes con un ictus de origen indeterminado en los 6 meses previos a un seguimiento con Holter-EKG de 24 horas, o bien a un registro durante 30 días con un dispositivo específico, se obtuvo que en un 19,2% de los pacientes se detectaba una FA previamente desconocida, dentro de los primeros 90 días (Gladstone y cols., 2014). En un meta-análisis realizado por Kishore y cols., donde se incluyeron los datos procedentes de 32 estudios previos, se encontró una FA oculta en un 11,5% de todos los pacientes incluidos (IC 95%: 8,9%-14,3%) (Kishore y cols., 2014). Se obtuvieron resultados muy similares en un meta-análisis de Dussault y cols., que analizó los datos de 31 estudios previos y en el que los autores observaron que cuando la monitorización se extendía hasta los 90 días después del evento, el diagnóstico de FA se hacía hasta en un 29,13% de todos los pacientes con un ictus indeterminado (Dussault y cols., 2015). Sin embargo, los estudios incluidos en ambos meta-análisis eran difícilmente comparables debido a las diferencias en el tiempo de monitorización, dispositivos utilizados y criterios para definir la FA. En

estos trabajos se vio, además, que la probabilidad de detectar una FA oculta era mayor si los pacientes se seleccionaban de acuerdo a una serie de características y no se hacía el seguimiento de manera rutinaria (Kishore y cols., 2014).

En este sentido, recientemente se ha propuesto el término de ESUS para definir a todos los infartos cerebrales no lacunares donde no se identifica estenosis arterial proximal al infarto ni cardiopatía potencialmente embolígena, y que podrían ser candidatos a estrategias diagnósticas y de prevención secundaria más agresivas. La aplicación de esta definición podría ayudar a estratificar hasta un 30% de los pacientes con Ictus (Hart y cols., 2014). En un trabajo de Ntaios y cols., donde se aplicaba esta nueva clasificación del ictus, hasta un 10% de los 2.735 pacientes incluidos en el Registro de Ictus de Atenas cumplían criterios de ESUS; de estos, prácticamente un 30% presentaban una FA no conocida previamente, durante la fase aguda (10,9%) o bien durante el seguimiento (18,2%) (Ntaios y cols., 2015).

2.5. Predictores del ictus cardioembólico

Algunos trabajos han estudiado las diferencias en el perfil clínico de pacientes con ictus de origen CE frente a otros subtipos etiológicos. El sexo femenino, la presencia de FA, la cardiopatía valvular o un comienzo hiperagudo son factores relacionados con el origen CE. Por otra parte, el sexo masculino, la HTA, la DM, la DLP y la cardiopatía isquémica se han mostrado predictores del ictus no-CE (Timsit y cols., 1992; Arboix y cols., 2000). La presencia de transformación hemorrágica de un Ictus, así como una recanalización precoz de un vaso intracraneal previamente ocluido, apuntan a un origen CE (Murtagh y cols., 2006; Arboix y cols., 2010).

En un trabajo reciente de Chiti y cols., donde se estudiaron 1.037 pacientes consecutivos que habían presentado un ictus, se identificaron como factores predictores del origen CE el sexo femenino, la edad >75 años, la dilatación de la aurícula izquierda, la afectación cortical, la afectación de múltiples territorios

vasculares y la transformación hemorrágica espontánea. Así, este trabajo señalaba que tener en cuenta estos factores podría servir para estratificar a los pacientes con un ictus de origen indeterminado y establecer en cuáles habría que realizar un seguimiento más exhaustivo para detectar una posible FA oculta (Chiti y cols., 2015).

Figueireido y cols. describieron otro modelo predictivo de cardioembolia basado en criterios clínicos, donde la edad, la puntuación de la *National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)* y el aumento de tamaño de la aurícula izquierda eran factores predictivos independientes en el análisis multivariante (Figueireido y cols., 2014). Otro trabajo en una línea similar fue el publicado por Sá y cols., en el que se evaluó la utilidad de las escalas CHADS2 y CHA2DS2-Vasc para determinar el origen CE en 94 pacientes consecutivos con un Ictus. En este trabajo, se determinó que la sensibilidad y especificidad de una puntuación en el CHADS2 ≥ 4 fue de 75,0% y 64,0%, mientras que la de un CHA2DS2-Vasc ≥ 5 fue de 83,3% y 58%, respectivamente, para diferenciar el ictus de origen CE del no-CE (Sá y cols., 2013)

En los últimos años, se han producido avances sobre la función de los biomarcadores plasmáticos para el diagnóstico etiológico del Ictus. Se han estudiado diferentes biomarcadores, cada uno de ellos relacionado con alguna de las vías fisiopatológicas de la enfermedad cerebrovascular (García-Berrocoso y cols., 2010). Sin embargo, muchos de estos biomarcadores se relacionan con varias de estas vías fisiopatológicas, lo que complica la posibilidad de determinar biomarcadores específicos que se puedan utilizar en la práctica diaria.

De todos los biomarcadores estudiados, los más prometedores como predictores del ictus CE son los relacionados con el sistema de la coagulación y fibrinólisis. En diferentes trabajos se ha determinado que el dímero-D podría estar aumentado en los pacientes con ictus CE con respecto a otros subtipos etiológicos (Tombul y cols., 2005; Montaner y cols., 2008; Isenegger y cols., 2010). En un trabajo de Álvarez-Pérez y cols., en el que compararon los niveles de dímero-D, fibrinógeno y el cociente dímero-D/fibrinógeno entre 200 pacientes con Ictus y 50 controles, los autores observaron que los pacientes con un ictus CE presentaban

unos niveles de dímero-D, fibrinógeno y un cociente dímero-D/fibrinógeno mayor que los no-CE ($p < 0,0001$) (Álvarez-Pérez y cols., 2011).

Otros trabajos, por contra, han mostrado que el fibrinógeno podría estar aumentado en los ictus aterotrombóticos de vaso de gran tamaño, con respecto a los ictus de origen CE (Hirano y cols., 2012). Liu y cols. evaluaron la utilidad del dímero-D, fibrinógeno y proteína C-reactiva (PCR) ultrasensible como marcadores asociados al subtipo etiológico en 317 pacientes consecutivos con un Ictus. En este estudio, los valores de dímero-D >791.30 ng/mL predecían el origen CE con una sensibilidad del 58% y una especificidad del 78%, mientras que los de PCR $>6,96$ mg/L presentaban una sensibilidad del 41% y una especificidad del 74%. Si se combinaban los dos valores, la sensibilidad para determinar el origen CE del ictus era del 65% y la especificidad del 91% (Liu y cols., 2015).

Otro de los biomarcadores que se han estudiado en diversas publicaciones en los últimos años es el péptido natriurético tipo-B (BNP), así como el péptido N-terminal (NT-proBNP), otro de los productos de la degradación del propéptido BNP (pro-BNP). Los tres han mostrado capacidad para discriminar el origen CE frente a otros subtipos etiológicos (Montaner y cols., 2008; Wachter y cols., 2012). En el trabajo de Montaner y cols., un BNP >76 pg/mL mostró ser un marcador independiente del origen CE, con un aumento de la probabilidad de esta etiología frente a otros subtipos etiológicos de 2,3 (1,4-3,7; $p=0,0001$) (Murtagh y cols., 2006). Fonseca y cols. publicaron los resultados de un estudio en el que determinaron que un NT-BNP >912 pg/mL tenía una sensibilidad del 55,5% y una especificidad del 97,9% para distinguir el origen CE en pacientes con un Ictus (Fonseca y cols., 2011). Rodríguez-Yáñez y cols. estudiaron a 262 pacientes consecutivos con un primer Ictus, y encontraron que unos niveles de pro-BNP >360 pg/mL estaban independientemente asociados a la etiología CE del ictus. Más tarde, reclasificaron los 82 ictus que inicialmente habían sido de origen indeterminado en su serie en probablemente CE, probablemente aterotrombóticos o criptogénicos, observando que los niveles de pro-BNP >360 pg/mL fueron el único factor independientemente asociado al ictus probablemente CE (Rodríguez-Yáñez y cols., 2009).

Otros marcadores cardiacos, como el péptido natriurético proatrial (proANP) y la fracción MB de la creatinquinasa, se han relacionado también con el ictus CE, sugiriéndose unos puntos de corte para determinar el origen CE del ictus de 2,6 ng/mL (sensibilidad 62%, especificidad 80%; $p < 0,0001$) y 2266,6 fmol/mL (sensibilidad 62%, especificidad 70%; $p < 0,0001$), respectivamente (Anderson y cols., 2004; Rodríguez-Yáñez y cols., 2009).

Tabla 2. Biomarcadores identificados con una mayor sensibilidad y especificidad en la diferenciación del ictus CE frente a otros subtipos etiológicos.
[Adaptada de Llombart y cols.]

Biomarcador	Tamaño muestral	Punto de corte	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)	Referencia
BNP	707	>76	68	72%	55	82	[24]
Dímero-D	707	pg/mL >300	100	52%	46	73	[24]
BNP + Dímero D	707	ug/L -	66,5	91,3	-	-	[24]
Pro-BNP	262	>360	87	83	-	-	[32]
ANP	262	pg/mL >2266,6	62	70	-	-	[32]
NT-proBNP	92	fmol/mL >265	71,4	73,7	77,8	66,6	[27]
CK-MB	89	pg/mL >1,5	47,9	85	79,3	79,3	[39]
BNP + CK-MB	89	ng/mL -	31,2	95	88,2	53,5	[39]

ANP: péptido natriurético auricular; BNP: péptido natriurético tipo-B; CK-MB: creatinquinasa MB; NT-proBNP: parte N-terminal de proBNP; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

3 | Material y métodos

Se trata de un trabajo observacional prospectivo, que se desarrolló con las siguientes condiciones:

3.1. Población de estudio

La población objeto del estudio fue seleccionada de entre todos los pacientes ingresados de manera consecutiva por un ictus o un AIT en la Sección de Neurología del Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín entre el 1 de enero de 2009 y el 30 de junio de 2010. Este centro es un hospital terciario de asistencia pública, que cubre un volumen de población aproximado de 450.000 habitantes de la zona norte de la isla de Gran Canaria. Además, es centro de referencia para la isla de Lanzarote.

3.2. Definición de casos

Se definió el *ictus* como cualquier alteración neurológica focal de inicio brusco y duración >24 horas, en la que las pruebas de neuroimagen descartasen otro proceso causal (tumoral, infeccioso, inflamatorio o desmielinizante); o bien cualquier alteración neurológica focal donde las pruebas de neuroimagen confirmaran un evento isquémico o hemorrágico, independientemente de la duración.

Se entendió por *AIT* cualquier alteración neurológica focal de inicio brusco y duración <24 horas en las que las pruebas de neuroimagen descartaran otro

proceso causal (tumoral, infeccioso, inflamatorio o desmielinizante) y, además, no mostrasen ninguna lesión isquémica compatible.

3.3. Definición de subtipos etiológicos

- *Ictus de origen aterotrombótico*: se consideró que el ictus era de origen aterotrombótico si cumplía alguno de estos criterios:
 - Estenosis carotídea >50% e ipsilateral al ictus
 - Estenosis carotídea <50% e ipsilateral al ictus, si existían al menos dos factores de riesgo de entre los siguientes:
 - a) Edad > 60 años;
 - b) HTA;
 - c) DM;
 - d) DLP;
 - e) Tabaquismo.
 - Ateromatosis carotídea determinada por eco-Doppler de troncos supra-aórticos y si se cumplía adicionalmente:
 - Presencia de al menos dos factores de riesgo de los que se mencionan a continuación:
 - a) Edad > 65 años;
 - b) HTA;
 - c) DM;
 - d) DLP;
 - e) Tabaquismo.
 - Historia previa de cardiopatía isquémica o de arteriopatía periférica.
- *Ictus de origen CE*: se consideró que el ictus era de origen CE si existía una cardiopatía embolígena mayor o dos cardiopatías embolígenas menores, siempre y cuando se excluyeran otras causas (véase **Tabla 1**).

- *Ictus de origen lacunar*: se definió el ictus de origen lacunar de esta manera:
 - Si clínicamente se presentaba con un síndrome lacunar de los clásicos (síndrome motor puro, síndrome sensitivo-puro, síndrome sensitivo-motor, ataxia-hemiparesia o disartria-mano torpe) y en la neuroimagen se observaba una lesión en sustancia blanca, congruente con la clínica, <15 mm;
 - Si clínicamente se presentaba con un síndrome lacunar de los clásicos y la neuroimagen era normal;
 - Si clínicamente se presentaba con clínica neurológica focal, en ausencia de semiología de afectación cortical, y en la neuroimagen se observaba una lesión en sustancia blanca, congruente con la clínica y <15 mm.
- *Ictus de causa infrecuente*: esta categoría incluyó los ictus por patologías específicas poco habituales, como los ocasionados por una arteriopatía distinta de la aterosclerótica (displasia fibromuscular, ectasias arteriales, enfermedad moyamoya, síndrome de Sneddon, disección arterial, etc.); por una enfermedad sistémica (conectivopatía, infección, neoplasia, síndrome mieloproliferativo, metabolopatía, trastorno de la coagulación, etc.); o por tóxicos.
- *Ictus de origen indeterminado*: es decir, todos los ictus donde fue imposible determinar su etiología. En esta categoría se incluyeron:
 - Ictus indeterminado por doble causa: siempre que al realizar el estudio etiológico se encontrasen dos causas que pudieran justificar la aparición del ictus;
 - Ictus indeterminado por estudio insuficiente: si la imposibilidad de determinar la etiología del ictus se debía a un estudio causal poco extenso;
 - Ictus criptogénico: si, a pesar de un estudio etiológico adecuado, no se había podido determinar la causa del ictus.

3.4. Definición del ESUS

Para la definición del ESUS, se utilizó la propuesta por Hart y cols. (2014):

- Ictus de características no lacunares en las pruebas de neuroimagen;
- Ausencia de estenosis intracraneal o extracraneal >50% e ipsilateral al ictus;
- No evidencia de fuente mayor de cardioembolia;
- Ausencia de otras causas específicas (disección, arteritis, migraña, enfermedades sistémicas o tóxicos).

3.5. Criterios de inclusión

Los pacientes seleccionados se incluyeron en el estudio si cumplían estos cuatro criterios:

- Edad >16 años;
- Ictus de origen aterotrombótico, CE o indeterminado (estudio insuficiente o criptogénico);
- Ictus de <24 horas de evolución en el momento de su llegada al Servicio de Urgencias;
- Estancia en el Servicio de Urgencias <48 horas.

3.6. Criterios de exclusión

Se excluyeron los pacientes que presentaran, al menos, uno de los siguientes criterios:

- Edad <16 años;
- Presencia de una hemorragia intracraneal primaria;
- Ictus de origen infrecuente;
- Ictus indeterminado por doble causa;
- Ictus de >24 horas de evolución en el momento de su llegada al Servicio de Urgencias;

- Estancia en el Servicio de Urgencias >48 horas;
- Necesidad de traslado a la Unidad de Medicina Intensiva entre su ingreso en la Sección de Neurología y la visita basal.

3.7. Periodo de estudio

El periodo de inclusión y recogida de datos fue el comprendido entre el 01 de enero de 2009 y el 30 de junio de 2010 (18 meses).

3.8. Variables estudiadas

Las variables registradas en cada caso fueron las siguientes:

- Edad.
- Sexo.
- HTA previa;
- DM previa;
- DLP previa;
- Historia anterior de cardiopatía isquémica;
- FA conocida;
- Otras cardiopatías embolígenas conocidas;
- Ictus previo;
- Fecha del ictus previo;
- Antecedentes de arteriopatía periférica;
- Antecedentes de tabaquismo;
- Enolismo crónico;
- Tratamiento habitual;
- Tipo de evento: Ictus o AIT;
- Puntuación en la escala NIHSS en el momento de la valoración en el Servicio de Urgencias;
- Clasificación clínica según la escala *OCSP*;

- Clasificación etiológica según la *TOAST*;
- Hallazgos agudos en la tomografía axial computarizada (TAC) craneal inicial: normal, infarto lacunar (lesión redondeada, menor de 15 milímetros, restringida a la sustancia blanca subcortical), infarto profundo (lesión mayor de 15 milímetros con afectación exclusiva de la sustancia blanca subcortical) o infarto territorial (lesión isquémica extensa que afecta a la corteza y estructuras subcorticales en uno o más territorios vasculares principales);
- Presencia de enfermedad difusa de sustancia blanca o aparición de infartos lacunares crónicos en la TAC craneal.
- Hallazgos en el eco-Doppler de troncos supraaórticos (y, si hubiera sido necesario, arteriografía, angio-RM o angio-TC de troncos supraaórticos): normal, hiperplasia intimal, ateromatosis sin estenosis, estenosis <50%, estenosis >50%, oclusión o disección.
- Presencia de cardiomegalia en la radiografía de tórax. Se definió la cardiomegalia si el índice cardiorácico (relación entre el diámetro transversal máximo del corazón dividido por la anchura máxima del tórax) era >0,5.
- Parámetros hematológicos y bioquímicos plasmáticos: leucocitos, hemoglobina, plaquetas, velocidad de sedimentación globular, glucosa (mg/dL), hemoglobina glicosilada (%), urea (mg/dL), creatinina (mg/dL), urato (mg/dL), sodio (mEq/L), potasio (mEq/L), cloro (mEq/L), calcio (mg/dL), proteínas totales (g/L), colesterol total (mg/dL), colesterol LDL (mg/dL), colesterol HDL (mg/dL), triglicéridos (mg/dL), apolipoproteína A1 (mg/dL), apolipoproteína B (mg/dL), PCR (mg/L), fibrinógeno (g/L).
- Microalbuminuria en orina de 24 horas.
- Diagnóstico de HTA, DM o DLP durante el ingreso (no conocidas previamente).

- Aparición de complicaciones: progresión del infarto, infecciones respiratorias o urinarias, insuficiencia cardíaca congestiva/edema agudo de pulmón.
- Escala de Rankin modificada en el momento del alta.

3.9. Análisis de datos

Los pacientes incluidos se dividieron en tres grupos: a) ictus CE; ictus no-CE (categoría en la que se incluyeron los ictus aterotrombóticos y los ictus lacunares); e ictus de origen indeterminado. Para la construcción del modelo predictivo, se seleccionaron inicialmente los pacientes incluidos en los grupos de ictus CE y no-CE.

En cada uno de los grupos identificados por el tipo de ictus, las variables categóricas se resumieron en frecuencias y porcentajes, mientras que las numéricas en medias y desviaciones estándar (SD) o en medianas y rangos intercuartílicos (IQR), según se diesen o no los supuestos de normalidad. Los porcentajes se compararon con el test de la χ^2 ; las medias, con el t-test; y las medianas con el test de Wilcoxon para datos independientes.

Para construir un clasificador que distinguiera entre los dos diagnósticos, los datos se dividieron en dos subconjuntos: uno de datos de entrenamiento y otro de validación. Con los datos de entrenamiento, se obtuvieron clasificadores basados en la regresión logística y en los árboles de clasificación y de regresión CART. La capacidad discriminante se evaluó mediante el análisis *Receiver Operating Characteristic* (ROC), utilizando los datos de validación. Los datos se analizaron utilizando el paquete R, versión 3.1.0 (*R-Development Core Team*, 2014).

Una vez obtenido el modelo predictivo, se aplicó a los pacientes con ictus indeterminado, para conocer la proporción que en este grupo presentaba un valor discriminante para ictus CE.

4 | Resultados

4.1. Introducción

La muestra total consistió en 604 pacientes, de los que 570 cumplían los criterios de inclusión (94,3%). La distribución por subtipos etiológicos fue de 249 no-CE (=41,2%); 116 CE (=19,2%); y 205 indeterminado (=33,9%).

Para la determinación de las variables que conformarían el modelo predictivo se incluyeron 365 pacientes, de los cuales 116 presentaban un ictus clasificado como CE, y 249 uno de tipo no-CE. Para construir un clasificador que distinguiera entre los dos diagnósticos, se seleccionaron 262 casos como datos de entrenamiento y 103 como datos de validación.

4.2. Análisis descriptivo de la muestra

4.2.1. Distribución por subtipos etiológicos

En la **Figura 1**, se observa la distribución por subtipos etiológicos en el total de la muestra incluida.

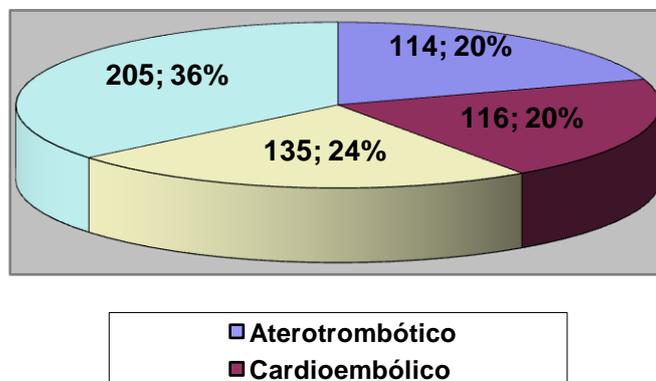


Figura 1. Distribución por subtipos etiológicos de los pacientes incluidos.

4.2.2. Factores epidemiológicos y antecedentes personales

En la **Tabla 3** pueden verse los factores epidemiológicos y antecedentes personales en el total de los pacientes incluidos en el estudio:

Tabla 3. Distribución de factores epidemiológicos y antecedentes personales en el total de la muestra.

		Total de la muestra N=570
Edad, años		68,21 ± 12,5
Hombres / Mujeres (%)		55 / 45
Tabaquismo	<i>No</i>	347(60,9%)
	<i>Ex-fumador >1 año</i>	74 (12,9%)
	<i>Fumador</i>	149 (26,2%)
HTA		405 (71%)
DM		213 (37,4%)
DLP		207 (36,3%)
FA previa		68 (11,9%)
Cardiopatía embolígena diferente a FA		33 (5,8%)
Cardiopatía isquémica previa		87 (15,2%)
Ictus previo		80 (14%)
Arteriopatía periférica previa		23 (4%)

4.3. Análisis comparativo entre los ictus no-CE y CE

4.3.1. Factores epidemiológicos y antecedentes personales

En la **Tabla 4**, se recogen los factores demográficos y antecedentes personales en los grupos de ictus no-CE y CE.

Tabla 4. Distribución de factores demográficos y antecedentes personales entre los grupos de ictus no-CE y los CE.

		Ictus		P
		No-CE N = 249	CE N = 116	
Edad, años		67,1 ± 11,7	73,9 ± 11,1	<0 ,001
Hombres/Mujeres (%)		66,3 / 33,5	39,7 / 60,3	< 0,001
Tabaquismo	<i>No</i>	123 (49,4)	96 (82,8)	< 0,001
	<i>Ex-fumador >1 año</i>	43 (17,3)	12 (10,3)	
	<i>año</i>	83 (33,3)	8 (6,9)	

	Fumador			
HTA		189 (72,3)	93 (80,2)	0,106
DM		110 (44,2)	44 (38,6)	0,288
DLP		99 (39,8)	42 (36,2)	0,516
FA previa		3 (1,2)	60 (51,7)	< 0,001
Cardiopatía embolígena		5 (2,0)	22 (19,0)	< 0,001
Cardiopatía isquémica previa		40 (16,1)	24 (20,7)	0,287
Ictus previo		32 (12,9)	15 (12,9)	,983
Anticoagulación previa		2 (0,8)	11 (9,5)	< 0,001
Terapia antiagregante previa		69 (27,7)	65 (56,0)	< 0,001
Estatinas		56 (22,5)	25 (21,6)	0,841

4.3.2. Características clínicas

En la **Tabla 5**, se incluyen las características clínicas de los grupos de ictus no-CE y CE.

Tabla 5. Distribución de características clínicas entre los grupos de ictus no-CE y CE.

	Ictus		P
	No-CE N = 249	CE N = 116	
TAS-ingreso (mm Hg)	157 ± 28	158 ± 24	0,848
TAD-ingreso (mm Hg)	82,9 ± 15,0	80,4 ± 13,7	0,186

4.3.3. Pruebas complementarias

En la **Tabla 6**, pueden verse los resultados de las pruebas complementarias realizadas en los grupos de ictus no-CE y CE.

Tabla 6. Distribución de los resultados de las pruebas complementarias realizadas en los grupos de ictus no-CE y CE.

	Ictus		P
	No-CE N = 249	CE N = 116	
Cardiomegalia	42 (16,9)	54 (46,6)	< 0,001
HVI	41 (16,5)	32 (27,6)	0,013

TAC craneal	Normal			< 0,001
	Territorial	124 (50,2)	23 (20,5)	
	Lacunar	68 (27,5)	84 (75,0)	
Eco-Doppler		55 (22,3)	5 (4,5)	<0 ,001
	No hecho	8 (3,2)	16 (13,8)	
	Normal	31 (12,4)	23 (19,8)	
	Hiperplasia	24 (9,6)	16 (13,8)	
	Ateromatosis sin estenosis	121 (48,6)	59 (50,9)	
	Estenosis < 50%	15 (6,0)	2 (1,7)	
	Estenosis > 50%	38 (15,3)	0	
Estenosis / Oclusión	Oclusión	12 (4,8)	0	< 0,001
		65 (26,1)	2 (1,7)	

4.3.4. Biomarcadores

En la **Tabla 7**, se muestran los resultados de los diferentes biomarcadores estudiados en los grupos de ictus no-CE y CE.

Tabla 7. Distribución de los diferentes biomarcadores analizados en los grupos de ictus no-CE y CE.

	Íctus		P
	No-CE N = 249	CE N = 116	
Hemoglobina glicosilada, %	5,4 (4,8 ; 7,2)	5,3 (4,8 ; 6,9)	0,447
Colesterol total, mg/dL	179,9 ± 44,0	163,9 ± 39,1	0,001
LDL-colesterol, mg/dL	110,6 ± 40,0	97,1 ± 31,8	0,001
HDL-colesterol, mg/dL	41 (35 ; 50)	43 (36 ; 49)	0,312
Triglicéridos, mg/dL	130 (98 ; 168)	102 (85 ; 134)	< 0,001
Apo-A1	119,2 ± 25,7	114,5 ± 26,2	0,106
Apo-B	90 (75 ; 104)	84 (65 ; 93)	0,002
Colesterol total / HDL	4,14 (3,46 ; 5,09)	3,67 (2,97 ; 4,66)	0,001
CT/HDL ≥ 4	134 (54,0)	46 (40,0)	0,013
LDL / HDL	2,52 (1,92 ; 3,33)	2,17 (1,63 ; 2,83)	0,004
Apo-B/Apo-A1	0,75 (0,64 ; 0,90)	0,72 (0,60 ; 0,89)	0,135
LDL/Apo-B	1,19 (1,09 ; 1,32)	1,16 (1,04 ; 1,25)	0,021
Homocisteína	13,8 (11,3 ; 17,3)	13,5 (11,4 ; 17,4)	0,873
Fibrinógeno	418 (395 ; 450)	454 (402 ; 484)	< 0,001
Urea	41 (33 ; 52)	41 (32 ; 56)	0,594
Creatinina	0,84 (0,72 ; 1,02)	0,84 (0,67 ; 1,02)	0,467
Ácido úrico	5,41 (4,47 ; 6,35)	5,25 (4,02 ; 6,19)	0,147

Sodio	140 (138 ; 142)	139 (137 ; 142)	0,590
Potasio	4,36 (4,12 ; 4,62)	4,26 (3,84 ; 4,50)	0,002
Proteínas totales	7,10 (6,71 ; 7,50)	6,88 (6,36 ; 7,25)	< 0,001
Calcio	9,30 (9,04 ; 9,59)	9,03 (8,70 ; 9,38)	< 0,001
Ácido fólico	7,76 (6,13 ; 10,15)	7,78 (6,42 ; 10,16)	0,556
Magnesio	2,19 (2,02 ; 2,34)	2,17 (2,01 ; 2,28)	0,202
PCR	0,44 (0,21 ; 1,06)	1,02 (0,36 ; 3,84)	< 0,001
TSH	1,53 (1,05 ; 2,26)	1,62 (1,06 ; 2,65)	0,337
T4L	1,10 (1,00 ; 1,21)	1,17 (1,05 ; 1,30)	0,009
Hemoglobina	14,3 (12,9 ; 15,2)	13,6 (12,3 ; 14,6)	0,001
Leucocitos (x103)	7,66 (6,42 ; 9,11)	7,79 (6,17 ; 10,3)	0,384
Plaquetas (x103)	255 (218 ; 290)	249 (192 ; 302)	0,156
B12	405 (301 ; 568)	412 (278 ; 536)	0,948
VSG	22 (13 ; 32)	32 (21 ; 48)	< 0,001
Microalbuminuria, mg/L	11,0 (3,3 ; 40,7)	11,6 (3,3 ; 85,6)	0,403
Microalbuminaria, ug/min	11,4 (2,3 ; 37,9)	10,1 (3,8 ; 95,5)	0,317

4.4. Determinación del modelo predictivo

Las variables que mostraron una asociación con la variable de clasificación se introdujeron en un análisis logístico multidimensional. Este análisis se llevó a cabo utilizando los datos de entrenamiento (N= 262) y la selección de variables. Se realizó utilizando el algoritmo de enumeración completa y el criterio de información Bayesiano (BIC). A continuación, se muestran las variables incluidas en el análisis y las seleccionadas por el algoritmo.

```
>Xy=data.frame(EDAD,male,Fumador,LDL,logTG,Calcio,CARDIOMEGALIA,HVI,
+
+ TacTerri,LDL_apoB,CT_HDL,CT_HDL_4,LDL_HDL,AteroLacunar)
>Xy=Xy[-j,]
>bm<- bestglm(Xy,family=binomial,IC="BIC")
Morgan-Tatar searchsincefamilyis non-gaussian.
>bm
BIC
BICqeivalentfor q in (0.466324996385667, 0.770345185300771)
BestModel:
EstimateStd. Error z value Pr(>|z|)
(Intercept) -2.9923136 2.1155098 -1.414465 1.572256e-01
male 0.8659662 0.3640181 2.378910 1.736394e-02
Fumador 1.8196334 0.6115754 2.975321 2.926816e-03
Calcio 0.5158935 0.2233604 2.309691 2.090526e-02
CARDIOMEGALIA -1.4054284 0.3983641 -3.527999 4.187136e-04
TacTerri -2.1914952 0.3765681 -5.819651 5.897056e-09
```

Figura 2. Captura directa de pantalla desde el programa estadístico con los resultados del análisis multivariante utilizando el algoritmo de enumeración completa y el criterio de información Bayesiano. Se muestran las variables incluidas y las seleccionadas por el algoritmo.

La estimación del modelo con las variables seleccionadas se resume en la **Tabla 8**.

Tabla 8. Variables seleccionadas para la conformación del modelo predictivo (Score).

	$\hat{\beta}$ ($se(\hat{\beta})$)	P	OR (IC-95%)
Género masculino	0,899 (0,356)	,011	2,458 (1,224 ; 4,934)
Fumador	1,848 (0,607)	,002	6,344 (1,931 ; 20,85)
Calcio, por unidad	0,472 (0,205)	,021	1,604 (1,074 ; 2,395)
Cardiomegalia	-1,383 (0,390)	< ,001	0,251 (0,117 ; 0,539)
TAC: afectación territorial	-2,155 (0,366)	< ,001	0,116 (0,057 ; 0,237)

Del modelo logístico se deduce el siguiente *Score* discriminante:

$$\text{Score} = 0,899 \times \text{Varón} + 1,848 \times \text{fumador} + 0,472 \times \text{niveles de calcio} - 1,383 \times \text{cardiomegalia} - 2,155 \times \text{afectación territorial en TAC.}$$

En todos los casos, las variables binarias se codifican como (1) para la presencia del factor y (0) para la ausencia. La capacidad discriminante de este *Score* se evaluó utilizando los datos de validación (N=103). El análisis ROC se resume en la **Figura 3**. Nótese que con datos de validación se alcanza un área bajo la curva ROC (AUC) de 0,840, (IC 95%: 0,763-0,917).

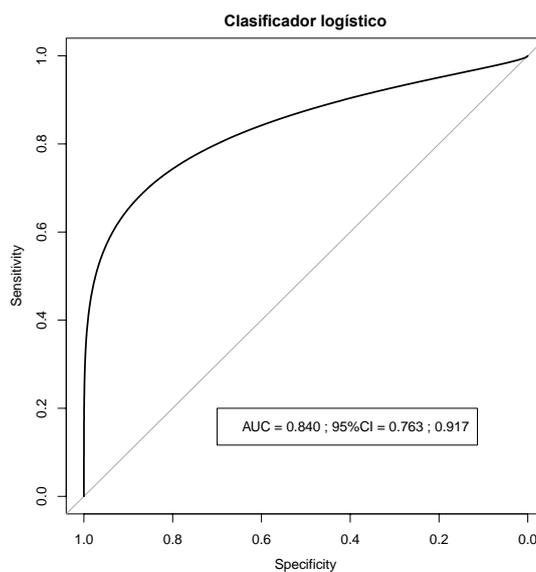


Figura 3. Análisis ROC para el clasificador deducido de la regresión logística.

Para seleccionar un punto de corte del *Score* que permitiera discriminar entre el diagnóstico no-CE y CE, se utilizó el criterio del *closest.topleft*; esto es, el valor que corresponde a la sensibilidad y especificidad que minimizan la cantidad:

$$(1 - \text{sensibilidad})^2 + \text{especificidad}^2$$

Entendemos que la sensibilidad es la probabilidad de que el *Score* asigne un diagnóstico de no-CE a pacientes que realmente tienen este diagnóstico, y por tanto, la especificidad es la probabilidad de que el *Score* asigne un diagnóstico de CE a pacientes con ese diagnóstico. Bajo este criterio, el punto de corte seleccionado fue de 4,08. Esto significa que un paciente es diagnosticado como no-CE cuando el **Score** $\geq 4,08$ y como CE cuando el **Score** $< 4,08$. La sensibilidad y especificidad con este umbral, estimadas con los datos de validación, se resumen en la **Tabla 9**.

Tabla 9. Medidas estadísticas de validez del modelo predictivo.

	Valor	IC 95%
Sensibilidad	0,70	0,58-0,81
Especificidad	0,94	0,79-0,99
Valor predictivo positivo	0,96	0,86-1
Valor predictivo negativo	0,60	0,45-0,74
Coefficiente de probabilidad positivo	11,22	2,91-43,34
Coefficiente de probabilidad negativo	0,32	0,22-0,46

En el **APÉNDICE 1** (adjunto al final de este trabajo), se recogen las salidas R. En el mismo, puede observarse que se utilizó también un procedimiento de selección de variables que explorase todas las posibles interacciones entre todas las variables basado en la verosimilitud penalizada.

4.5. Análisis de ictus de origen indeterminado

Un total de 205 casos cumplía criterios de ictus Ind, lo que se corresponde con un 36% del total de la muestra.

4.5.1. Factores epidemiológicos y antecedentes personales

En la **Tabla 10**, se exponen los factores epidemiológicos y antecedentes personales en los ictus de origen indeterminado.

Tabla 10. Distribución de factores epidemiológicos y antecedentes personales en los ictus de origen Ind.

		Ictus Ind
Edad, años		66,36 ± 13,26
Hombres / Mujeres (%)		50,2 / 49,8
Tabaquismo	No	128(62,4%)
	Ex-fumador > 1 año	20 (9,8%)
	Fumador	57 (27,8%)
HTA		132 (64,4%)
DM		59 (28,8%)
DLP		66 (32,2%)
FA previa		0 (0%)
Cardiopatía embolígena diferente a FA		0 (0%)
Cardiopatía isquémica previa		20(9,7%)
Ictus previo		33 (16,1%)
Arteriopatía periférica previa		7 (3,4%)

4.5.2. Aplicación del Score a los ictus de origen indeterminado

En la **Tabla 11**, se halla la distribución de las variables utilizadas en el modelo predictivo en la población de ictus de origen indeterminado.

Tabla 11. Distribución de las variables utilizadas en el modelo predictivo en los ictus de origen indeterminado.

	Ictus Ind
Género masculino	103 (50,2 %)
Fumador	57 (27,8%)
Calcio, mg/dL	9,05 ± 1,33
Cardiomegalia	29 (14,1%)
TAC: afectación territorial	87 (42,4%)

Al aplicar el Score a la muestra de ictus de origen Ind, este era menor o igual a 4,08 en 96 pacientes (46,8%).

4.6. Análisis de ESUS

Un total de 81 pacientes cumplía criterios de ESUS. Esto correspondía con un 13,2% del total de la muestra y con un 39,5% de los ictus de origen indeterminado.

4.6.1. Factores epidemiológicos y antecedentes personales

En la **Tabla 12**, pueden verse los factores epidemiológicos y antecedentes personales en los ESUS.

Tabla 12. Distribución de factores epidemiológicos y antecedentes personales en los ESUS.

		ESUS
Edad, años		68,1 ± 12,8
Hombres / Mujeres (%)		48,1 / 51,9
Tabaquismo	No	
	Fumador	61(75,3%) 20 (24,7%)
HTA		52 (64,2%)
DM		23 (28,4%)
DLP		26 (32,1%)
FA previa		0 (0%)
Cardiopatía embolígena diferente a FA		0 (0%)
Cardiopatía isquémica previa		10(12,3%)
Ictus previo		12 (14,8%)
Arteriopatía periférica previa		2 (2,5%)

4.6.2. Aplicación del Score a los ESUS

En la **Tabla 13**, se recoge la distribución de las variables utilizadas en el modelo predictivo en los ESUS.

Tabla 13. Distribución de las variables utilizadas en el modelo predictivo en los ESUS.

	ESUS
Género masculino	39 (48,1 %)
Fumador	20 (24,7%)
Calcio, mg/dL	9,00±1,3
Cardiomegalia	15 (18,5%)
TAC: afectación territorial	81 (100%)

Al aplicar el Score a los pacientes con ESUS, este era $\leq 4,08$ en 33 casos (40,74%) (véase **Figura 4**).

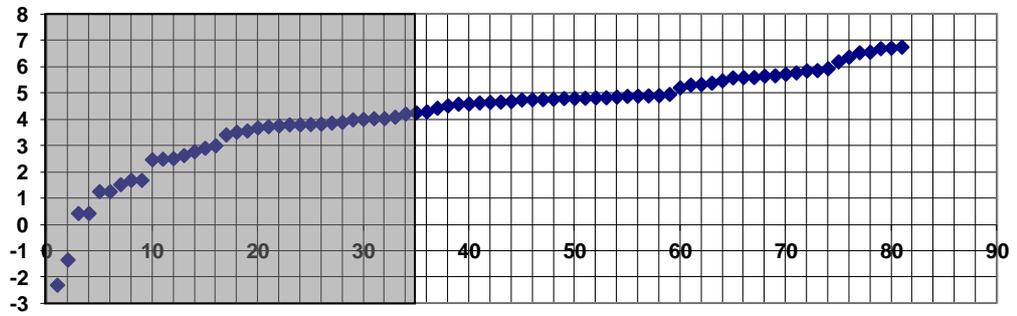


Figura 4. Valores del Score en cada uno de los pacientes con ESUS (en sombreado los que quedan por debajo del punto de corte establecido).

5 | **Discusión**

5.1. Cuestiones preliminares

El ICI constituye un problema social y sanitario de primer nivel, debido a la importante morbimortalidad que produce, así como a la discapacidad que genera (Krishnamurthi y cols., 2013). Por este motivo, las estrategias destinadas a prevenir tanto un primer ictus como un segundo evento vascular, después de haber sufrido un primer ictus, han adquirido una importancia capital en el tratamiento integral de las enfermedades vasculares. Esto se debe a que las personas que sufren un primer ictus isquémico no solo se enfrentan a los problemas derivados de ese evento, sino que, posteriormente, presentan un riesgo elevado de volver a sufrir otro evento cerebrovascular. Diversos estudios publicados al respecto han puesto de manifiesto una variación considerable en la estimación del riesgo de recurrencia del ictus. Así, varios estudios poblacionales han determinado que el riesgo de recurrencia del ictus en los primeros 5 años tras el primer evento podría estar entre el 19% y el 32% (Burn y cols., 1994; Petty y cols., 1998; Anderson y cols., 2004; Hardie y cols., 2005; Dhamoon y cols., 2006).

En particular, un meta-análisis de Mohan y cols. revisó 2.507 estudios poblacionales u hospitalarios donde se recogía el riesgo de recurrencia de ictus en algún momento tras el primer ictus. Se excluyeron aquellos estudios que no indicaban el momento de la recurrencia, o que solo analizaban los datos en determinados subgrupos de pacientes. En el caso de que múltiples publicaciones se refiriesen a la misma cohorte de sujetos, se tomó como referencia aquella que analizara de forma general el momento de la recurrencia en el total de la población incluida. Los resultados de esta revisión mostraron un riesgo de

recurrencia del 1,1% al 15% en el primer mes; del 7% al 20,6% en el primer año; del 16,2% al 35,3% a los 5 años; y del 14% al 51,3% a los 10 años (Mohan y cols., 2011). Al comparar los datos de los diferentes estudios, el riesgo acumulado de recurrencia de ictus fue de un 3,3% (IC 95%: 1,7-4,4) en el primer mes; de un 11,1% (IC 95%: 9,0-13,3) en el primer año; de un 26,4% (IC 95%: 20,1-32,8) a los 5 años; y de un 39,2% (IC 95%: 27,2-51,2) a los 10 años (Mohan y cols., 2011). A pesar de que los diversos estudios incluidos en este meta-análisis eran heterogéneos y presentaban diferencias metodológicas, lo que sí parece claro es que, después de un primer ictus isquémico, existe un elevado riesgo de recurrencia, y que este riesgo se mantiene —e incluso aumenta— a pesar de que haya transcurrido mucho tiempo desde el primer evento.

En la **Tabla 14** que se adjunta debajo, se expone el riesgo de recurrencia de ictus en cada uno de los trabajos incluidos en dicho meta-análisis. Como se puede observar, estas cifras determinan que entre 1 de cada 5 y 1 de cada 3 personas que sufren un primer ictus pueden presentar un nuevo evento cerebrovascular en los 10 años siguientes al mismo. Por lo tanto, se convierte en un asunto prioritario definir cuál es el momento en el que ese riesgo es mayor, así como cuáles son los factores que pueden incidir en ese aumento de riesgo de recurrencia.

Authors	Population Studied	Initial Study Period	N in Study	Cumulative Risk of Stroke Recurrence (%)			
				30 d	1 y	5 y	10 y
Hata et al	Hisayama, Japan	1961–1993	410	...	12.8	35.3	51.3
Petty et al	Rochester, NY, USA	1975–1989	1111	4.4	12.0	29.2	39.3
Burn et al	Oxfordshire UK	1981–1986	675	...	13.2	29.5	...
Dhamoon et al	Northern Manhattan, NY, USA	1983–1988	655	1.5	7.7	18.3	...
Hardie et al	Perth, Australia	1989–1990	328	2.0	16.0	32.0	43.0
Salgado et al	Lisbon, Portugal	1990–1993	145	...	7.0
Rundek et al	Northern Manhattan, NY, USA	1990–1995	611	2.9	9.8
Kolominsky-Rabas et al	Erlangen, Germany	1994–1998	583	...	11.0
Mohan et al	South London, UK	1995–2004	2874	1.1	7.1	16.2	24.5
Modrego et al	Bajo Aragon, Spain	1997–2001	425	2.1	9.5	26.0	...
Appelros et al	Orebro, Sweden	1999–2000	377	...	9.0
Coull et al	Oxfordshire, UK	2002–2003	87	15.0
Xu et al	Nanjing, China	2003–2006	834	5.5	20.6

Tabla 14. Riesgo de recurrencia de ictus en los diferentes estudios publicados.
[Adaptada de Mohan y cols.]

5.2. Clasificación por subtipos etiológicos

Uno de los factores que podría influir en el riesgo de recurrencia es el subtipo etiológico del ictus. Aunque los datos obtenidos a este respecto no son concluyentes, algunos trabajos sí han puesto de manifiesto que en los ictus de origen CE existe un mayor riesgo a largo plazo que en los no-CE, en los que el riesgo podría ser mayor a corto y medio plazo (Petty y cols., 2000; Eriksson y cols., 2001; Kolominsky-Rabas y cols., 2001; Lovett y cols., 2004; Lv y cols., 2013). Además, los ictus de origen CE podrían estar asociados a una mayor mortalidad a largo plazo que los no-CE (Eriksson y cols., 2001; De Jong y cols., 2003; Stead y cols., 2011), así como a una mayor frecuencia de reingresos hospitalarios (Jones y cols., 2013). Además, la prevención secundaria del ictus CE difiere con respecto al no-CE, fundamentalmente en lo referido al tratamiento antitrombótico.

Por todo esto, resulta preciso encontrar herramientas que ayuden a estratificar la probabilidad de un origen CE en los pacientes con un ictus indeterminado, que constituyen hasta 1 de cada 3 sujetos con un Ictus. En este trabajo se ha tomado una muestra hospitalaria de pacientes consecutivos con el diagnóstico de Ictus o AIT. El periodo de reclutamiento se extendió durante 18 meses, obteniendo una muestra total de 604 pacientes.

La primera parte del trabajo fue la clasificación etiológica de los casos. Para ello, se utilizó una modificación de la clasificación *TOAST* que permitiese definir cinco grandes grupos: a) ictus aterotrombótico; b) ictus CE; c) ictus lacunar; d) ictus de causa inusual; y e) ictus de origen indeterminado. Una vez clasificados todos los casos en las cinco grandes categorías, para el análisis de datos se desestimó a los pacientes con un ictus de causa inusual o un ictus de origen indeterminado por la existencia de dos causas que pudieran justificarlo.

En nuestra serie, la distribución por subtipos etiológicos fue de un 20% de origen aterotrombótico; un 20% de origen CE, un 24% de origen lacunar; y un 36% de causa indeterminada. Estos datos son similares a los que se han publicado procedentes de diversos registros, aunque en los diferentes trabajos se han

observado variaciones atribuidas a la disparidad en los diseños y en los criterios de selección e inclusión de casos. Así, en el registro de ictus alemán, la distribución por subtipos etiológicos fue de un 20,9% por enfermedad de vaso grande (aterotrombótico); un 25,6%, CE; un 20,5%, por enfermedad de pequeño vaso (lacunar); y un 29,6%, indeterminado (Grau y cols., 2001).

Por otro lado, y más recientemente, se han publicado los datos del registro de ictus de Mataró, que incluía 2.165 pacientes. En esta serie, un 26,5% fue de origen CE; un 23,7%, por afectación de vaso grande; un 22,5%, por afectación de vaso pequeño; y un 25,8%, de origen indeterminado (Palomeras Soler y cols., 2015). El EPICES también es un registro realizado en España, prospectivo, multicéntrico, en el que participaron diversos hospitales públicos. En los resultados publicados por Arias-Rivas y cols. –que presentan un análisis de los datos de 6.197 pacientes ingresados entre abril de 2008 y enero de 2009– se observó que un 28,4% fue de origen aterotrombótico; un 26,2%, CE; un 22,5%, lacunar; y un 20,7%, de origen indeterminado (Arias-Rivas y cols., 2012).

Sin embargo, en registros procedentes de Asia, la distribución por subtipos etiológicos varía, con una mayor proporción de ictus de origen aterotrombótico y una menor de ictus de origen CE e indeterminado. De hecho, en un trabajo de Lee y cols., en el que analizaron los datos de 1.654 pacientes consecutivos con un primer ictus isquémico en una región de Corea del Sur, se obtuvo que un 42% fueron a causa de enfermedad de gran vaso; un 31%, de enfermedad de pequeño vaso; un 8,7%, de cardioembolia; y un 16,4%, de origen indeterminado (Lee y cols., 2005). Otra serie publicada recientemente, que incluyó 874 pacientes de la base de datos nacional de ictus de Pakistán, mostró un 31,7% por enfermedad de gran vaso; un 25,7% por enfermedad de pequeño vaso; un 10,4% por cardioembolia; y un 32% de origen indeterminado. Asimismo, en un estudio prospectivo multicéntrico de Kimura y cols., realizado en 156 hospitales de Japón y que incluyó 16.922 pacientes con ictus o AIT, un 33,3% fue de origen aterotrombótico; un 38,8%, lacunar; un 21,8%, CE; y un 6,1% debido a otras causas (Kimura y cols., 2004).

En relación con los datos anteriores, puede verse como, a pesar de la mejora en los métodos diagnósticos, incluso las series más recientes mantienen aproximadamente una proporción de 1 de cada 3 ictus de origen indeterminado (Li y cols., 2015). Además, se observa como en los diferentes registros existe una evidente variabilidad en cuanto a la distribución por subtipos etiológicos. Estas divergencias se han explicado tanto por cuestiones metodológicas, debido a las diferencias en el diseño de los diferentes trabajos y a los diversos criterios de selección e inclusión, como a cuestiones raciales. No en vano, diversos estudios han puesto de manifiesto la mayor prevalencia de estenosis intracraneal en la población asiática (Niu y cols., 2014) y afroamericana (Waddy y cols., 2009). En una revisión de Suri y cols. se encontraron cifras de prevalencia de estenosis intracraneal en pacientes ingresados por un Ictus que variaban desde el 1% en población blanca de ascendencia no hispana hasta casi un 50% en población asiática (Suri y cols., 2009). Otro factor importante que influye en estas diferencias es la clasificación elegida para determinar el subtipo etiológico. Así, se ha visto que clasificaciones más actuales, como la CCSS y la A-S-C-O (fenotípica) podrían disminuir la proporción de ictus de origen indeterminado (Desai y cols., 2014; McArdle y cols., 2014).

Para la realización de esta tesis doctoral, se optó por la clasificación *TOAST* debido a su amplio uso en la práctica diaria, tanto en la labor asistencial como de investigación. Además, esta clasificación ha mostrado ser una herramienta de aplicación sencilla y con una adecuada concordancia interexplorador (Adams y cols., 1993; Gordon y cols., 1993; Goldstein y cols., 2001). Una cuestión de especial interés en nuestro análisis fue la proporción de pacientes de nuestra serie que cumplía criterios de ESUS. Este término, recientemente propuesto por el grupo de Hart y cols. (2015), hace referencia a un grupo de ictus que no tienen una etiología establecida en los estudios convencionales, pero bien podría subyacer un mecanismo embólico en ellos.

Los pacientes con un ESUS podrían presentar un riesgo de recurrencia mayor que los ictus de origen CE y no-CE. En un trabajo muy reciente de Putaala y cols., en el que analizaron de forma prospectiva a 540 pacientes consecutivos

con un primer Ictus, se obtuvo que un 23,5% cumplían criterios de ESUS. En dicho estudio, el riesgo acumulado de recurrencia del ictus fue de un 10% en este grupo de pacientes (IC 95%: 4,1%-15,9%), frente a un 5% (IC 95%: 1,1%-8,9%) y a un 5% (IC 95%: 3%-7%) en los grupos de ictus CE y no-CE, respectivamente (Putala y cols., 2015). En otro trabajo reciente, Ntaios y cols. analizaron la tasa de recurrencia de los pacientes con ESUS en el registro de ictus de Atenas, que incluía 2.731 pacientes, observando que la probabilidad de un segundo ictus era discretamente mayor en estos pacientes (29%, IC 95%: 22,3%-35,7%) que en los de origen CE (26,8%, IC 95%: 22,1%-31,5%), pero mucho mayor que en los no-CE (Ntaios y cols., 2015). Esto podría explicarse por la mayor prevalencia de FA oculta en este tipo de pacientes. Diversos trabajos en los que se ha realizado una monitorización del ritmo cardiaco de entre 7 y 30 días han mostrado una tasa de aparición de una FA previamente desconocida en un 10-20% de los pacientes con un ictus de origen desconocido (Seet y cols., 2011; Flint y cols., 2012; Rizos y cols., 2012; Ritter y cols., 2013). Por lo tanto, se ha planteado que los pacientes con ESUS podrían beneficiarse de tratamiento anticoagulante oral como prevención secundaria, lo que ha llevado a que actualmente haya en marcha dos ensayos clínicos internacionales multicéntricos que intentan aclarar esta cuestión: RE-SPECT ESUS, de laboratorio Boehringer, y NAVIGATE ESUS, de laboratorio Bayer. Ambos trabajos comenzaron el reclutamiento a finales del año 2014, y se esperan resultados en el año 2018.

En nuestra serie, la proporción de pacientes con ESUS fue de un 13,2%. El grupo de Ntaios y cols. aplicó una metodología similar en su registro de ictus (Registro de Ictus de Atenas), encontrando en su caso una proporción de pacientes con ESUS de un 10% (Ntaios y cols., 2015). Al comparar ambas series, nuestra proporción de mujeres entre los pacientes con ESUS fue mayor (51,9% frente a un 36,0%). La edad media fue de $68,1 \pm 12,8$ años en nuestro caso, y de 68 años (58-76 años) en el Registro de Atenas. En nuestros pacientes con ESUS, un 64,2% presentaban HTA (frente a un 64,7%); un 28,4%, DM (frente a un 23,6%); un 32,17%, DLP (frente a un 50,9%); un 24,7% eran fumadores (frente a un 30,2%); y un 12,3% tenían antecedentes de enfermedad coronaria (frente a un 23,7%). Por

lo tanto, las diferencias más llamativas entre ambos grupos de pacientes con ESUS se encuentran en una mayor proporción de mujeres en nuestro grupo, con menor frecuencia de DLP, tabaquismo y enfermedad coronaria. Al revisar los datos de la serie de Ntaios y cols., también observamos que en su grupo de ictus CE, la proporción de mujeres y la presencia de DLP, tabaquismo y enfermedad coronaria fue de un 53%, 30,7%, 18,1% y 19,5%, respectivamente. Por lo tanto, una hipótesis que nos permite explicar las diferencias en el perfil epidemiológico y de factores de riesgo entre ambas series es que nuestros pacientes con ESUS se aproximan de una forma más cercana al perfil característico de los pacientes con ictus CE, indicando que podría existir una causa oculta de cardioembolia en una alta proporción de los mismos.

En nuestra serie, un 51,9% de los pacientes con ESUS eran mujeres –por un 36,0% en la de Ntaios y cols. Nos ha resultado significativo este dato en tanto en cuanto la proporción de mujeres en nuestros ictus CE fue de un 60,3%, frente a un 53,0% en la del Registro de Atenas, mientras que la de los no-CE fue de un 33,5% en la nuestra, frente a un 25,6% en la del Registro de Atenas. Es decir, en nuestros pacientes con ESUS hay una proporción de mujeres que se acerca más a la existente en el ictus CE, algo que no ocurre en la serie de Ntaios y cols.

5.3. Distribución por factores de riesgo

Al analizar la distribución por factores de riesgo de la muestra total, un 71% de todos los casos en nuestra serie presentaban un antecedente de HTA; un 37,4%, de DM; un 36,3%, de DLP y un 26,2% de tabaquismo. Al comparar nuestra muestra con otras procedentes de registros clásicos como el del *Northern Mahattan Stroke Study (NMSS)* (White y cols., 2005), el *German Stroke Data Bank (GSDB)* (Grau y cols., 2001), el *LSR* (Bogousslavsky y cols., 1988) o el *OCSF* (Schulz y cols., 2003) se observa como nuestra población con Ictus presenta una elevada prevalencia de HTA, DM y DLP.

Sin embargo, esto no resulta sorprendente, en tanto que se han publicado diversos trabajos donde se ha puesto de relieve la alta prevalencia de factores de

riesgo vascular en la población general canaria (De-Pablos Velasco y cols., 2005; Boronat y cols., 2006; Cabrera de León y cols., 2008). Además, los resultados de un análisis realizado por Grau y cols., en el que se tuvieron en cuenta los datos de 11 estudios poblacionales realizados en España durante la primera década del siglo XXI, mostró que la prevalencia de estos factores de riesgo vascular eran mayores en la Comunidad Autónoma de Canarias (así como en Andalucía y Extremadura), comparados con otras comunidades españolas (Grau y cols., 2011). El antecedente de tabaquismo activo, no obstante, se encuentra en valores similares al del *NMS* y el del *GSDB* (en torno al 20-25%), pero muy inferiores a los del *LSR* y los del *OCSP* (superiores al 45%).

El aspecto más llamativo en relación con los factores de riesgo de ictus en nuestra muestra es la frecuencia relativamente baja de cardiopatía isquémica (15%) con relación a otros registros (20-38%). Estas diferencias podrían estar relacionadas con la definición de cardiopatía isquémica que hemos utilizado, que se limitaba a los casos sintomáticos, o que hubiesen precisado procedimientos de revascularización. En el año 2010, O'Donnell y cols. publicaron los resultados de un estudio prospectivo realizado en 22 países entre 2007 y 2010 en el que incluyeron los datos de 3.000 pacientes con un ictus, de los que 2.337 tenían un Ictus (O'Donnell y cols., 2010). En dicho trabajo, la prevalencia de HTA, DM y tabaquismo en los pacientes con Ictus fue de 66%, 21% y 37%, respectivamente. Por lo tanto, las diferencias en la distribución de factores de riesgo con respecto a nuestra muestra eran similares a las obtenidas al compararla con los registros clásicos de ictus. Así, parece claro que en nuestra población con Ictus existe una tendencia mayor que en otras series a la existencia de HTA y DM, y algo menor de tabaquismo activo en el momento del ictus.

En la **Tabla 15** puede verse la distribución por factores de riesgo en nuestra serie comparada con el resto de estudios seleccionados para la comparación.

	HUGC	NHS	GSD	LSR	OCSP	INTERSTROKE
	Dr. Negrín					
HTA	71%	75%	66,6%	45%	65,5%	66%
DM	37,4%	32%	28,5%	12,6%	10,8%	21%

DLP	36,3%	32%	35,3%	14,5%	-	-
Tabaquismo	26,2%	20%	27,8%	45,6%	48,7%	37%
Arteriopatía periférica previa	4%	-	-	5,1%	25%	-
Cardiopatía isquémica previa	15,2%	20%	24%	21,7%	38%	-

Tabla 15. Distribución por factores de riesgo en diferentes series de Ictus.

5.4. Comparación entre los ictus no-cardioembólicos y los cardioembólicos

Una vez analizada la muestra total, se agruparon los ictus de origen aterotrombótico y lacunar en la categoría de ictus no-CE, comparándolos posteriormente con el grupo de ictus CE mediante un análisis de las diferencias en cuanto a factores de riesgo, datos clínicos y resultados de las pruebas complementarias. En el análisis univariante, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en la edad, sexo, antecedentes de tabaquismo, presencia de FA y otras cardiopatías embolígenas, cardiomegalia, lesión territorial en el TAC craneal, niveles de colesterol total, LDL-colesterol, triglicéridos, fibrinógeno, calcio y PCR.

5.4.1. Edad y sexo

En el grupo de ictus CE, la edad fue mayor que en el no-CE ($73,9 \pm 11,1$ en el CE frente a $67,1 \pm 11,7$ en el no CE). Además, encontramos un claro predominio femenino en el grupo de ictus CE, frente al no-CE (60,3% frente a 33,5%). Varios trabajos previos han revelado datos similares. En general, el ictus CE va aumentando su frecuencia con el incremento de la edad, convirtiéndose en el subtipo predominante en pacientes añosos (Rojas y cols., 2007; González-Hernández y cols., 2008; Auriel y cols., 2011). Esto no resulta sorprendente, puesto que la FA aumenta claramente su prevalencia con la edad, de manera que

diversos trabajos clásicos han sugerido que el riesgo de FA se duplica en cada década de la vida (Wolf y cols., 1987; Jørgensen y cols., 1996; Stewart y cols., 2001). Además, el predominio masculino que hay en otros subtipos etiológicos se pierde en el CE, quizá por esta marcada relación entre FA y edad y porque, como también se ha puesto de manifiesto, el riesgo de FA es mayor en mujeres (Bogousslavsky y cols., 1988; Grau y cols., 2001; Stewart y cols., 2001; Schulz y cols., 2003).

La presencia de FA y cardiopatías embolígenas es significativamente mayor en el ictus CE. Este es un parámetro que se recoge de forma repetida en los estudios que describen las diferencias entre subtipos etiológicos de ictus (Bogousslavsky y cols., 1988; Arboix y cols., 2000; Stewart y cols., 2001; Schulz y cols., 2003). Sin embargo, en nuestro análisis no lo tuvimos en cuenta para elaborar el modelo predictivo porque precisamente la presencia de FA o cardiopatía embolígena forma parte de la definición del ictus CE en las diferentes clasificaciones, por lo que no sería útil para aplicarlo a los ictus indeterminado.

5.4.2. Tabaquismo

El antecedente de tabaquismo activo en el grupo de ictus CE fue mayor que en el grupo de ictus no-CE (33,9% frente a 6,9%; $p < 0,001$). Este hecho ya se ha expuesto en estudios anteriores. Por ejemplo, en un trabajo de Laloux y cols., en el que seleccionaron 240 pacientes consecutivos con un primer Ictus, de una cohorte de 485 pacientes, se observó que el tabaquismo activo era un factor de riesgo altamente discriminativo de ictus por afectación de vaso grande (Redgrave y cols., 2010). Esto podría explicarse por dos motivos. Por una parte, se ha demostrado una asociación directa entre el consumo de tabaco y el riesgo de ictus, fundamentalmente el de origen aterotrombótico (Nakayama y cols., 2000; Mannami y cols., 2004; Dagenais y cols., 2005; Myint y cols., 2008; Asplund y cols., 2009), puesto que el consumo activo de tabaco es un factor de riesgo para la aparición y progresión de las placas ateromatosas carotídeas (Redgrave y cols., 2010; Herder y cols., 2012). Por otra parte, el ictus CE aumenta su frecuencia de

aparición con la edad, mientras que el consumo de tabaco disminuye (Fortin y cols., 2014).

5.4.3. Cardiomegalia

La presencia de cardiomegalia medida mediante el índice cardio-torácico (ICT) fue significativamente mayor en el grupo de ictus CE que en el no-CE (46,6% frente a 16,9%; $p < 0,001$). El ICT (relación entre el diámetro transversal máximo del corazón dividido y la anchura máxima del tórax) es un marcador radiológico de cardiomegalia ampliamente utilizado en la práctica diaria, que ha mostrado ser un factor que predice un peor pronóstico en diferentes enfermedades cardiovasculares (Giamouzis y cols., 2008; Jun y cols., 2013; Dimopoulos y cols., 2013).

La cardiomegalia es un factor predictor de ICI en pacientes con insuficiencia cardíaca, tal y como se explicó en un trabajo de Mujib y cols., donde se estudiaron los factores que se relacionaban con la aparición de un primer ictus entre 7.778 pacientes con insuficiencia cardíaca que habían participado en el *Digitalis Investigation Group Trial*. En este trabajo, la cardiomegalia fue un factor de riesgo independiente para la aparición de un primer ictus (AOR 1,39; IC 95% 1,03–1,86; $P = 0,030$) (Mujib y cols., 2010). En un trabajo previo de Stewart y cols., en el que se estudió una cohorte de 15.406 pacientes de entre 45 y 64 años, que residían en una población al oeste de Escocia, para determinar la incidencia, prevalencia y determinantes de FA, la cardiomegalia medida mediante el ICT fue el factor predictor más importante para el desarrollo de FA en el análisis multivariante (Stewart y cols., 2001). Además, el ICT podría correlacionarse con la dilatación del ventrículo izquierdo, con una sensibilidad del 83,3% y una especificidad del 45,4% (Loomba y cols., 2015). En este sentido, la dilatación ventricular izquierda se ha descrito como posible factor predictor de FA en pacientes con ICI (Seo y cols., 2014). Por lo tanto, el ICT no solo podría ser un marcador predictor de desarrollo de FA o de mal pronóstico en las enfermedades cardiovasculares, sino que podría indicar una mayor probabilidad de FA en el ICI.

En nuestro trabajo, la OR para ictus no-CE de la cardiomegalia fue de 0,251 (IC 95% 0,117-0,539).

El aumento del tamaño de la aurícula izquierda medido mediante ecografía transtorácica es un factor que se ha intentado relacionar con una mayor probabilidad de ictus de origen CE frente a otros subtipos etiológicos. Sin embargo, los resultados han sido contradictorios; así, mientras que la mayoría de los estudios realizados sí han obtenido resultados que confirman esta posibilidad (Stahrenberg y cols., 2011; Shin y cols., 2013; Shaikh y cols., 2013; Yoshioka y cols., 2015; Yaghi y cols., 2015), otros no han encontrado una relación positiva (Favilla y cols., 2015). Puesto que la dilatación de la aurícula izquierda se relaciona con la FA, sí que parece razonable pensar que la dilatación auricular izquierda sea un marcador útil en la determinación de la probabilidad de un origen CE del ICI.

A la hora de diseñar nuestro trabajo, no incluimos este parámetro porque habría supuesto realizar ecocardiograma transtorácico (ETT) a todos los pacientes con ICI, con el consiguiente aumento en las estancias medias hospitalarias e incremento del gasto sanitario, puesto que actualmente las indicaciones de ETT como parte del estudio etiológico del ICI no abarcan al total de los pacientes con ictus. Por lo tanto, optamos por incluir la cardiomegalia como marcador de aumento del tamaño cardíaco, dado que la radiografía de tórax sí es una técnica que se realiza en todos los pacientes ingresados con un ictus.

5.4.4. Hallazgos en la TAC craneal

La presencia de una lesión isquémica extensa que afecta a la corteza y estructuras subcorticales en uno o más territorios arteriales cerebrales fue significativamente mayor en el ictus CE que en el no-CE en nuestra serie (75% frente a 27,5%; $p < 0,001$). En un trabajo de Kang y cols., en el que analizaron el patrón de lesión en resonancia magnética cerebral en 172 pacientes consecutivos con un primer ICI, la presencia de una lesión territorial única, con afectación cortico-subcortical se asoció más frecuentemente a cardioembolismo ($P=0,01$) (Kang y cols., 2003).

Park y cols. analizaron también las características en la neuroimagen de 92 pacientes con un ictus de origen CE y las compararon con 49 pacientes con un ictus por afectación de vaso grande extracraneal. En dicho trabajo, la presencia de una lesión extensa con afectación concomitante superficial y profunda fue más frecuente en los ictus CE (58,7% frente a 6,1%; $p < 0,001$), mientras que la afectación exclusivamente superficial fue mayor en los ictus por afectación de vaso grande extracraneal (71,4% frente a 28,3%; $p < 0,001$) (Park y cols., 2000).

Posteriormente, Lee y cols. estudiaron el patrón de la lesión en 185 pacientes consecutivos con un primer Ictus, y encontraron que la presencia de una lesión territorial era del 59,5% en los pacientes con ictus CE y de 23,7% en los ictus por afectación de la arteria carótida interna ipsilateral (Lee y cols., 2005). Asimismo, en un estudio de Szabo y cols., en el que analizaron 102 pacientes consecutivos con Ictus y estenosis carotídea ipsilateral de diferentes grados, observaron que aproximadamente un 50% de los pacientes con estenosis de alto grado o suboclusivas presentaba lesiones en territorio frontera, mientras que la frecuencia de lesiones territoriales era de alrededor del 25% (datos bastante similares a los de nuestra serie). Sin embargo, la proporción de pacientes con lesiones territoriales aumentaba hasta un 47,6% en los casos donde existía una oclusión carotídea ipsilateral. Consideramos que este dato es importante, porque es probable que las lesiones territoriales sean más frecuentes en los pacientes con ictus CE y en los pacientes con oclusiones carotídeas (Szabo y cols., 2001).

Puesto que la estenosis carotídea es fácilmente identificable con eco-Doppler de troncos supraaórticos en el estudio etiológico del paciente con ictus, nos queda que las lesiones territoriales en ausencia de oclusión carotídea ipsilateral podrían ser un factor predictor de cardioembolia. En nuestra serie, el análisis del patrón de lesión lo realizamos con TAC craneal en lugar de con RM cerebral, porque en nuestro medio no se realiza RM craneal de manera rutinaria a todos los ictus Ictus, por lo que la realización de la misma en nuestra población de estudio habría supuesto un aumento de la estancia media y de los costes. Sin embargo, a pesar de esta limitación, y de la menor sensibilidad de la TAC craneal para determinar las lesiones isquémicas en la fase aguda del ictus, sí que

consideramos que la TAC craneal permite diferenciar a partir de las 24 horas los infartos territoriales de los infartos profundos y lacunares, por lo que nos ha servido para valorar de forma adecuada esta posibilidad. De hecho, los resultados obtenidos han sido similares a los publicados en los estudios con resonancia magnética cerebral.

5.4.5. Perfil lipídico y apolipoproteínas

En nuestra serie, los niveles de colesterol total y de LDL colesterol fueron significativamente mayores en el grupo de ictus no-CE que en el de ictus CE: 179,9±44 mg/dL frente a 163,9±39,1 mg/dL ($p=0,01$); y 110,6±40 mg/dL frente a 97,1±31,8 mg/dL ($p=0,01$), respectivamente. También fueron mayores los niveles de triglicéridos en el grupo de ictus no-CE que en el de ictus CE: 130 mg/dL (98;168) frente a 102 mg/dL (85;134) ($p<0,01$). Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en los niveles de HDL colesterol: 41 mg/dL (35;50) frente a 43 mg/dL (36;49) ($p=0,312$).

Diversos trabajos han analizado el perfil lipídico según los subtipos etiológicos del Ict. Laloux y cols. observaron que, en comparación con los controles, los niveles de colesterol total eran significativamente mayores en pacientes con ictus por afectación de vaso pequeño y de vaso grande (los grupos que en nuestra serie conformaban los ictus no-CE) que en los ictus CE. Los niveles de LDL-colesterol, asimismo, eran significativamente mayores en los ictus por afectación de vaso grande en comparación con los ictus CE. En dicho estudio, los niveles de triglicéridos eran significativamente mayores en los tres grupos (afectación de vaso pequeño, afectación de vaso grande y CE) que en los controles, sin diferencias entre ellos; en contraposición a lo observado en nuestra serie en que los niveles de triglicéridos sí eran significativamente mayores en los ictus no-CE que en los CE (Laloux y cols., 2004). Asimismo, en un trabajo de Tirschwell y cols. en el que analizaron el perfil lipídico en 1.242 pacientes con un Ict, se vio que unos niveles elevados de colesterol total y disminuidos de HDL

colesterol, se asociaban con una mayor probabilidad de presentar un Ictus, fundamentalmente de origen aterotrombótico (Tirschwell y cols., 2004).

Por su parte, Milionis y cols. compararon 163 pacientes consecutivos mayores de 70 años que habían sufrido un Ictus con 166 controles sanos y encontraron que en el análisis de regresión logística multivariable, los niveles de triglicéridos y de HDL-colesterol se asociaban significativamente con la posibilidad de presentar un ictus no-CE (Milionis y cols., 2005). En otro trabajo posterior, Bang y cols. recogieron de forma prospectiva los datos de 1.049 pacientes ingresados de forma consecutiva por un Ictus o AIT. Se encontró que los niveles de colesterol total, triglicéridos, colesterol LDL y colesterol no-HDL fueron significativamente mayores en los ictus por afectación de vaso grande que en aquellos que eran clasificados como ictus de etiología diferente a la afectación de vaso grande o vaso pequeño (fundamentalmente CE en este grupo). No obstante, tras el análisis por regresión logística solo los triglicéridos, el colesterol total y el colesterol no-HDL se asociaban significativamente con los ictus por afectación de vaso grande (Bang y cols., 2008).

Como se puede observar, en los diferentes estudios se aprecian algunas diferencias en relación con qué componente lipídico podría estar asociado con mayor probabilidad al ictus no-CE que al CE. Sin embargo, a pesar de estas diferencias, sí que parece claro que los niveles de colesterol total y de LDL-colesterol tienden a ser significativamente mayores en los ictus no-CE, hallazgos que se han confirmado en nuestra serie. Las alteraciones del metabolismo lipídico se relacionan con la ateromatosis sistémica y son causa de enfermedad cardiovascular (Frost y cols., 1996; Lozano y cols., 2008).

Pero, además, diversos estudios publicados en los últimos años han mostrado como las alteraciones del metabolismo lipídico sirven de marcadores de ateromatosis carotídea que, a su vez, conforma el principal factor de riesgo para la aparición de un Ictus de origen aterotrombótico. En un estudio de Yang y cols., en el que analizaron el grosor íntima-media (GIM) y su relación con el perfil lipídico en 402 sujetos sin enfermedad vascular aparente, encontraron que los niveles de colesterol LDL, colesterol no LDL y el cociente entre colesterol LDL y colesterol

HDL se relacionaban positivamente con el GIM. Al realizar el estudio multivariante, el cociente entre colesterol LDL y colesterol HDL era un marcador independiente asociado con un incremento en el GIM (Yang y cols., 2014).

Un estudio anterior, de Tamada y cols., en el que estudiaron a 825 sujetos de la población general, había mostrado ya que el cuartil superior del cociente entre colesterol LDL y colesterol HDL se asociaba con un incremento en el grosor de la placa de ateroma carotídea, lo que podría sugerir una relación entre niveles más altos de este cociente y el inicio del fenómeno aterogénico (Tamada y cols., 2010). De hecho, en nuestro trabajo, el cociente entre colesterol LDL y colesterol HDL tendía a ser más alto en los ictus no-CE: 2,5 (1,9; 3,3) frente a 2,17 (1,6; 2,8) ($p=0,004$), lo que de alguna manera podría sugerir esta asociación. Virani y cols., publicaron los resultados obtenidos al analizar la relación entre el perfil lipídico y los parámetros de grosor de la pared carotídea en los 1.870 participantes en el *Atherosclerosis Risk in Communities Study* (ARIC). Obtuvieron que el colesterol total, el LDL colesterol y el colesterol no-HDL se relacionaban positivamente con un incremento en el grosor de la pared carotídea ($p<0,05$), no encontrándose vínculo alguno con el HDL colesterol (Tran y cols., 2012). Por lo tanto, los niveles de colesterol total y de colesterol LDL, así como el cociente entre colesterol LDL y colesterol HDL han mostrado estar asociados tanto con el GIM, que es un marcador de ateromatosis carotídea (Walldius y cols., 2001) como con el grosor de la placa de ateroma carotídea.

Por ello, consideramos que en poblaciones seleccionadas podría servir como marcador de ictus por afectación de vaso grande. A pesar de haber encontrado diferencias en nuestra serie en el análisis univariante entre el ictus CE y el no-CE, es posible que al agrupar dentro del grupo de ictus no-CE a los pacientes con ictus por afectación de gran vaso y de pequeño vaso, se perdieran las diferencias significativas en el análisis multivariante, puesto que, como se ha descrito, los diferentes parámetros del perfil lipídico también son diferentes en pacientes con ictus por afectación de vaso grande y de vaso pequeño.

Diversos trabajos han correlacionado el cociente entre la apolipoproteína A1 y la apolipoproteína B (apoB/apoA1) con la enfermedad vascular y la

ateromatosis sistémica (Jeng y cols., 2002; Qureshi y cols., 2002; Rasouli y cols., 2006; Thompson y cols., 2006; Schmidt y cols., 2006). Además, algunos estudios, como el realizado por Jeng y cols., en el que revisaron a los participantes en el NMSS han establecido una relación entre las apolipoproteínas A1 y B, así como el cociente apoB/apoA1 y la presencia de enfermedad ateromatosa carotídea (Park y cols., 2011). Asimismo, un cociente apoB/ApoA1 elevado se ha relacionado con la presencia de estenosis arterial intracraneal (Kostapanos y cols., 2010).

Con estos resultados, podría plantearse que la apolipoproteína A1, la apolipoproteína B y el cociente entre ambas ayudaran a discriminar el origen CE o no-CE del Ictus. En efecto, Kostapanos y cols. investigaron esta relación en un estudio de casos y controles en el que incluyeron a 163 pacientes consecutivos mayores de 70 años que habían presentado un ictus no-CE y los compararon con 166 sujetos sanos. Estos investigadores hallaron que los casos con unos valores del cociente apoB/apoA1 en el cuartil superior tenían un incremento del riesgo de ictus de 6,3 veces comparado con los sujetos con un cociente apoB/apoA1 en el cuartil inferior (IC 95%: 3,17-12,48, $p < 0,01$) (Kostapanos y cols., 2010).

Al diseñar nuestro trabajo, decidimos incluir la apolipoproteína A1 y la apolipoproteína B como marcadores discriminantes del ictus CE y no-CE. Sin embargo, en nuestra serie no encontramos diferencias en los valores de estos marcadores entre los dos grupos estudiados; así, los valores de apolipoproteína A1 en nuestra población fueron de $119,2 \pm 25,7$ en el ictus no-CE y de $114,5 \pm 26,2$ en el CE ($p = 0,106$); los de apolipoproteína B fueron de 90 (75;104) en el no-CE y 84 (65;93) en el CE ($p = 0,002$); y el cociente apoB/apoA1 fue 0,75 (0,64;0,90) en el no-CE y 0,72 (0,60;0,89) en el CE. Por lo tanto, la apolipoproteína A1, la apolipoproteína B y el cociente apoB/apoA1 no son biomarcadores útiles en la diferenciación por subtipos etiológicos del Ictus. Estos resultados nos han resultado sorprendentes, debido a la relación ya descrita entre cociente apoB/apoA1 y enfermedad ateromatosa. Al igual que con el perfil lipídico, es posible que al aunar en el grupo de ictus no-CE a los pacientes con ictus por enfermedad de vaso grande y a aquellos con enfermedad de pequeño vaso, se pueda haber atenuado la

diferencia, puesto que la ateromatosis se relaciona fundamentalmente con el ictus por enfermedad de vaso grande.

5.4.6. Fibrinógeno

Los niveles de fibrinógeno se han correlacionado con el riesgo de enfermedad vascular. En un meta-análisis de Danesh y cols., en el que incluyeron los datos de 154.211 participantes en 31 estudios prospectivos, se observó una relación entre los niveles de fibrinógeno y el riesgo de cardiopatía isquémica, ictus y mortalidad vascular, así como de mortalidad de causa no vascular en adultos (Danesh y cols., 2005). En este trabajo de Danesh y cols., el HR ajustado por edad y sexo para cada aumento de 1 g/L de fibrinógeno fue de 2,42 para la cardiopatía isquémica (IC 95%: 2,24-2,60); de 2,06 para el ictus (IC 95%: 1,83-2,33); y de 2,76 para otras causas de mortalidad vascular (IC 95%: 2,28-2,35) (Danesh y cols., 2005). Además, se ha propuesto que los niveles de fibrinógeno pueden ayudar a estratificar el riesgo de enfermedad vascular cuando se añade a marcadores habituales de enfermedad vascular, como la edad, el sexo, el hábito tabáquico o los factores de riesgo vascular clásicos (Del Zoppo y cols., 2009).

Asimismo, existen diversos trabajos publicados que correlacionan los niveles de fibrinógeno con el pronóstico y riesgo de recurrencia tras un Ictus (Anuk y cols., 2002; Iyigun y cols., 2002; Woodward y cols., 2005; Beg y cols., 2007). Esto ha llevado a estudiar la posibilidad de que los niveles de fibrinógeno varíen en los diferentes subtipos etiológicos de Ictus, permitiendo diferenciar entre los mismos. En nuestra serie, los niveles de fibrinógeno se encontraban significativamente más elevados en los ictus CE que en los no CE (454 mg/dL en los CE frente a 418 mg/dL en los no-CE, $p < 0,01$). Un trabajo reciente de Liu y cols. en el que se midieron los valores de proteína C-reactiva ultrasensible (PCR-us), fibrinógeno y dímero-D en 317 pacientes consecutivos con un Ictus, no mostró diferencias significativas en los niveles de fibrinógeno entre los diferentes subtipos etiológicos (Liu y cols., 2015).

Otro trabajo previo, de Hirano y cols., en el que se habían medido los niveles de fibrinógeno en 69 pacientes consecutivos con un IcI, tampoco mostró diferencias entre los de origen CE y no-CE (Hirano y cols., 2012). Tampoco Beg y cols. encontraron diferencias en los niveles de fibrinógeno entre ictus lacunares e ictus no lacunares (307,47 mg/dl frente a 333,19 mg/dl, respectivamente) en 56 pacientes consecutivos con un Ic (Beg y cols., 2007). Por otro lado, Tanne y cols. analizaron las diferencias en los niveles de fibrinógeno entre los diferentes subtipos etiológicos en 176 pacientes con un IcI participantes en el *Bezafibrate Infarction Prevention Study*, sin encontrar diferencias significativas entre ellos (Tanne y cols., 2001).

Por lo tanto, no parece existir evidencia que apoye el papel del fibrinógeno como factor discriminante del subtipo etiológico de ictus. Si bien se ha sugerido que en los ictus de origen aterotrombótico podrían aumentar los marcadores de inflamación mientras que en los de origen CE podrían incrementarse los marcadores de hemostasia (Tombul y cols., 2005; Álvarez-Pérez y cols., 2011), también se ha indicado que podría haber relación entre los niveles de fibrinógeno y el aumento del GIM y de la ateromatosis carotídea (Albert y cols., 2001) por lo que realmente el fibrinógeno podría relacionarse tanto con el ictus CE como con el ictus por afectación de vaso grande. Dados los resultados obtenidos en nuestra serie, consideramos que en estudios futuros, en los que se siga un diseño similar al nuestro, podría incluirse el fibrinógeno con el objetivo de estudiar si al separar los ictus en dos grupos, CE y no-CE, y analizar una muestra amplia, podrían encontrarse diferencias.

5.4.7. Proteína C-reactiva

Tal y como se ha descrito previamente, diversos trabajos desde finales de los años 90 han establecido una relación entre los mecanismos inflamatorios y la enfermedad ateromatosa. En esta línea, la PCR se ha correlacionado con el riesgo de enfermedad vascular y ateromatosis clínica y subclínica (Muir y cols., 1999; Koenig y cols., 2005). Además, múltiples trabajos han puesto de manifiesto que la

PCR se eleva en los pacientes que han sufrido un ictus isquémico (Di Napoli y cols., 2000; Di Napoli y cols., 2001; Winbeck y cols., 2002; Landevall y cols., 2006), de forma que podría constituir un factor pronóstico independiente en el Ictus. Por lo tanto, dado que los mecanismos inflamatorios podrían desempeñar un papel específico en la fisiopatología del ictus de origen aterotrombótico, y puesto que la PCR es un marcador de inflamación sistémica fácilmente accesible y que se ha demostrado que aumenta en el Ictus, podría plantearse si resulta un marcador útil para discriminar el origen no-CE o CE del mismo.

Landevall y cols. estudiaron de forma prospectiva a 600 pacientes consecutivos de entre 18 y 69 años que habían sufrido un Ictus y los compararon con 66 controles sanos, encontraron que los niveles de PCR determinados por un ensayo inmunométrico de alta sensibilidad (PCR-us) eran mayores en los pacientes con ictus que en los controles (OR 1,25; IC 95%: 1,09-1,43); y dentro de los pacientes con ictus, eran mayores en los pacientes por afectación de vaso grande (OR 1,48; IC 95%: 1,09-2,00) (Landevall y cols., 2006). Luo y cols. analizaron los niveles de PCR-us en 316 pacientes consecutivos que habían sufrido un Ictus y encontraron que los mayores niveles se encontraban en los pacientes que habían sufrido un ictus CE según clasificación *TOAST* (OR 6,14; IC 95%: 1,43-26,44) (Luo y cols., 2012).

Otro trabajo reciente, de Iso y cols., en el que recogieron de forma prospectiva los datos de 638 pacientes con un Ictus, mostró que el incremento de PCR-us aumentaba el riesgo de ictus de origen CE (OR 1,41; IC 95%: 0,98-2,01) (Iso y cols., 2012). Pero estos resultados no fueron reproducidos por Zecca y cols., que evaluaron diferentes biomarcadores, entre ellos la PCR-us, en 114 pacientes consecutivos con un Ictus, no encontrando diferencias significativas en las concentraciones de la misma entre los pacientes con ictus CE y por afectación de vaso grande, siendo las concentraciones medias en $\mu\text{g/mL}$ de 0,48 (0,23-0,98) y de 0,37 (0,14-0,62), respectivamente ($p=0,44$) (Zecca y cols., 2014). Tampoco Beer y cols. encontraron diferencias en las concentraciones de PCR-us según subtipos etiológicos en 129 pacientes consecutivos con un Ictus (Beer y cols., 2011).

Por lo tanto, los niveles de PCR y/o PCR-us han mostrado resultados dispares en relación con su validez como marcadores predictores del subtipo etiológico del ictus. Estas diferencias podrían deberse a que, si bien la PCR es un indicador de inflamación, tanto aguda como crónica (Lombardo y cols. 2004), y los mecanismos inflamatorios pueden afectar a la morfología y estabilidad de la placa de ateroma (Cermak y cols., 1993), también se ha visto que la PCR puede favorecer los fenómenos tromboembólicos, mediando la activación de los monocitos, por lo que tiene efectos procoagulantes (Alonso-Martínez y cols., 2002). Además, la PCR puede verse aumentada en enfermedades cardíacas, como la insuficiencia cardíaca y las arritmias (Lind y cols., 1997; Chung y cols., 2001; Dernellis y cols., 2001).

En consecuencia, parece plausible pensar que la PCR pueda verse aumentada tanto en los ictus por enfermedad de vaso grande como en los de origen CE. En nuestra serie, encontramos unas concentraciones medias de PCR mayores en los ictus CE que en los no-CE: 1,02 mg/L (0,36-3,84) frente a 0,44 mg/L (0,36-3,84), respectivamente ($p < 0,001$). Sin embargo, debido a los datos contradictorios encontrados al revisar la bibliografía publicada, decidimos no incluirla en nuestro modelo predictivo.

5.4.8. Calcio sérico

Diversos estudios han sugerido una relación entre los niveles de calcio sérico y la mortalidad vascular, tanto debida a cardiopatía isquémica como a Ictus (Jorde y cols., 1999; Foley y cols., 2008; Appel y cols., 2011). Además, el calcio sérico se ha estudiado como factor pronóstico en el Ictus, aunque los resultados han sido controvertidos. Appel y cols. evaluaron a 784 pacientes consecutivos con un Ictus y los siguieron durante 1 año, comparando el pronóstico en fase aguda y al año en relación con los niveles de calcio sérico, encontrando que las concentraciones séricas del mismo eran un marcador de mortalidad en la fase aguda, pero la relación no era lineal, aumentando la mortalidad en ambos extremos de las concentraciones de calcio sérico (Appel y cols., 2011).

Sin embargo, Buck y cols. observaron que, al medir el tamaño del infarto en centímetros cúbicos, en 173 pacientes consecutivos con un Ictus, este se relacionaba inversamente con los niveles de calcio sérico, de manera que mientras mayores eran estos al ingreso, menor era el tamaño del infarto, y mejor era el pronóstico en la fase aguda (Buck y cols., 2007). Posteriormente, Ovbiagele y cols. analizaron la relación entre los valores de calcio sérico y el pronóstico funcional en 826 pacientes registrados en el *Virtual International Stroke Trials Archive*, observando que unos niveles elevados de calcio sérico obtenidos entre 22 y 96 horas después del ictus, se asociaban con un mejor pronóstico funcional a los 3 meses (Ovbiagele y cols., 2008).

En cuanto a los mecanismos fisiopatológicos por los que el calcio sérico podría aumentar la morbimortalidad vascular, se ha observado que el aumento en las concentraciones del mismo se relaciona de forma directa con la placa de ateroma carotídea. Ishizaka y cols. valoraron de forma retrospectiva a 5.732 pacientes a los que se le había hecho una evaluación ultrasonográfica carotídea, de los que 1.313 presentaban alguna placa ateromatosa. En este estudio se vio que la concentración de calcio sérico elevada era un predictor independiente para la existencia de una placa de ateroma carotídea, con una OR de 1,70 (IC 95%: 1,50-1,92) por cada incremento de 1 mg/dL (Ishizaka y cols., 2002). Más tarde, Rubin y cols. publicaron un subanálisis de 1.194 pacientes participantes en el NMSS, en el que los pacientes con placa ateromatosa carotídea tenían unos niveles de calcio sérico mayores que los que no la presentaban ($2,21 \pm 0,09$ mmol/L frente a $2,19 \pm 0,09$ mmol/L, $p < 0.002$) (Rubin y cols., 2007).

Por lo tanto, al interpretar los datos publicados, parece observarse que la concentración de calcio sérico podría constituir un factor de riesgo independiente de enfermedad vascular, aunque su papel como marcador pronóstico en el ictus agudo no ha quedado completamente establecido. Al revisar la bibliografía publicada, no hemos encontrado trabajos que analizaran específicamente el papel del calcio como predictor del subtipo etiológico del ictus.

No obstante, dado que los niveles elevados de calcio sérico se han relacionado con la presencia de ateromatosis carotídea, y este es el principal

mecanismo patogénico del ictus aterotrombótico, parece razonable pensar que unos niveles elevados de calcio sérico podrían sugerir el origen no-CE del ictus. Así, en nuestra serie, los valores de calcio sérico tendieron a ser mayores en el ictus no-CE que en el CE: 9,30 mg/dL (9,04;9,59) frente a 9,03 mg/dL (8,70;9,38), respectivamente ($p < 0,001$). Puesto que esta asociación se mantuvo en el análisis multivariable con una OR de 1,604 (IC 95%: 1,074-2,395) por cada incremento de 1 mg/dL, la concentración de calcio sérico fue incluida en nuestro modelo predictivo.

5.4.9. Otros biomarcadores

Otros marcadores de uso habitual en la práctica diaria que se han propuesto como candidatos para determinar el subtipo etiológico del Ictus son el dímero-D, el BNP, la bilirrubina y la albúmina.

El dímero-D se eleva en los pacientes con un Ictus en relación con los controles sanos (Ageno y cols., 2002; Matsumoto y cols., 2013). Además, los niveles elevados de dímero-D se correlacionan positivamente con un mayor volumen de infarto en pacientes con FA (Zi y cols., 2014). Puesto que el dímero-D es un producto relacionado fisiopatológicamente con los fenómenos trombóticos, se ha sugerido su relación con el Ictus de origen CE. Ageno y cols. revisaron los valores de dímero-D en las primeras 24 horas y, posteriormente, a los 6 y a los 12 días, en 126 pacientes consecutivos que habían sufrido un Ictus. Los valores de dímero-D eran significativamente mayores en los pacientes con un ictus CE ($2,96 \pm 0,51$, $2,58 \pm 0,40$ y $3,79 \pm 0,30$ microg/mL en las primeras 24 horas, a los 6 días y a los 12 días, respectivamente) que en aquellos que presentaban un ictus de origen aterotrombótico ($1,34 \pm 0,21$, $1,53 \pm 0,26$ y $2,91 \pm 0,23$ microg/mL, respectivamente, $p < 0,05$), o lacunar ($0,67 \pm 0,08$, $0,72 \pm 0,15$ y $0,64 \pm 0,06$ microg/mL, respectivamente, $p < 0,01$). Según estos resultados, el punto de corte óptimo para diferenciar el ictus CE del no CE se establecía en 2,00 microg/mL, siendo la sensibilidad del 59,3% y la especificidad del 93,2% (Ageno y cols., 2002).

En un trabajo posterior, Montaner y cols. estudiaron la utilidad de un panel de biomarcadores en el diagnóstico etiológico del ictus CE. Además del dímero-D, en este estudio se incluyeron la PCR, el receptor soluble para productos avanzados finales de la glicación, la metaloproteínasa 9, la proteína S-100 b, el BNP, la neurotrofina 3, la caspasa 3, la quimerina y la secretagogina. Este panel completo de biomarcadores se aplicó a 707 pacientes consecutivos con un Ictus. En aquellos pacientes que habían sufrido un ictus CE, se encontraron niveles elevados de dímero-D (así como de BNP y de receptor soluble para productos avanzados finales de la glicación), de forma que el OR para ictus CE de unos niveles de dímero-D mayores de 0,96 $\mu\text{g/mL}$ fue de 2,2 (IC 95%: 1,4-3,7, $P=0.001$) (Montaner y cols., 2008).

En esta misma línea, Isseneger y cols. valoraron los niveles de dímero-D en 98 pacientes consecutivos con un primer Ictus, observando que se encontraban más elevados en los pacientes con un ictus CE que en los no-CE (615 frente 322 $\mu\text{g/L}$, respectivamente, $p<0.001$) (Isseneger y cols., 2010). Resultados similares se han obtenido en otros trabajos posteriores, donde se ha puesto de manifiesto que los niveles de dímero-D se encuentran consistentemente más elevados en los pacientes con ictus CE que en los no-CE (Álvarez-Pérez y cols., 2011; Hirano y cols., 2012; Llombart y cols., 2015). Por lo tanto, parece haberse reproducido en los diversos estudios realizados que el dímero-D elevado podría predecir la posibilidad de la etiología CE del Ictus.

La mayor parte estos trabajos han sido publicados después de 2007, que fue el momento en el que se diseñó el nuestro, por lo que nosotros no incluimos el dímero-D como parte del estudio en nuestros pacientes. Por los resultados obtenidos en la bibliografía revisada, consideramos que el dímero-D es un candidato adecuado que podría mejorar nuestro modelo predictivo. Sin embargo, también es cierto que los diversos trabajos han mostrado que los niveles de dímero-D podrían ser más específicos que sensibles en relación con la predicción del subtipo etiológico del Ictus, y, tal y como desarrollaremos más adelante, nuestro modelo predictivo necesita mejorar en cuanto a su sensibilidad.

En los últimos años se ha prestado gran atención al proBNP, así como a los productos de la degradación del mismo –BNP y NT-proBNP– como posibles marcadores del ictus CE. Recientemente, Llobart y cols. publicaron un meta-análisis de los trabajos en los que se evaluarán los niveles de BNP y NT-proBNP en los diferentes subtipos etiológicos de Ictus. En dicho estudio, incluyeron los datos de 2.834 pacientes correspondientes a 23 estudios, concluyendo que los niveles de BNP/NT-proBNP se encontraban elevados en el Ictus de origen CE de forma significativa con respecto al no-CE. Así, la sensibilidad y especificidad era del >90% y >80%, respectivamente, cuando se consideraban el cuartil inferior y el cuartil superior (Berntsson y cols., 2014).

Más adelante, diversos trabajos han reproducido estos resultados. Berntsson y cols. midieron los niveles de NT-proBNP en los 4.862 participantes en el *Malmö Diet and Cancer Study*, una cohorte de pacientes que fue seguida durante un periodo de tiempo medio de 14,9±3 años. Durante el seguimiento, 227 pacientes sufrieron un Ictus. En este trabajo, se encontró que los pacientes con unos niveles de NT-proBNP en el cuartil superior presentaban un HR de 5,64 (IC 95%: 1,66-19,20) para el ictus CE frente a otros subtipos etiológicos (Berntsson y cols., 2014).

Recientemente, Chaudhuri y cols. evaluaron los niveles de BNP en 227 pacientes con un primer Ictus y los compararon con 110 controles sanos, observando que, por una parte, los niveles de BNP estaban significativamente elevados en los pacientes con ictus con respecto a los controles sanos (44% frente a 3,6%, $p < 0,0001$); y, por otra, que los niveles elevados de BNP se relacionaban predominantemente con el ictus CE, con una OR de 3,5 (IC 95%: 2,2-7,2). A pesar de ello, también cabe destacar que un 43,1% de los pacientes con un ictus por afectación de vaso grande presentaba niveles elevados de BNP en este trabajo (Chaudhuri y cols., 2015).

Por su parte, Wu y cols. validaron de forma prospectiva la utilidad de unos niveles de BNP >66,50 pg/mL para el diagnóstico de ictus CE. Se incluyeron 172 pacientes consecutivos con un primer Ictus. Como en el resto de trabajos descritos, los niveles de BNP fueron significativamente mayores en el grupo de ictus CE

que en el resto, determinándose una sensibilidad y especificidad para el punto de corte de 66,50 pg/mL de 75,56% y 87,40%, respectivamente (Wu y cols., 2015). Previamente, Fonseca y cols. habían publicado los resultados de un estudio en el que determinaron que un NT-BNP > 265,5 pg/mL tenía una sensibilidad del 94,4% y una especificidad del 72,9% para distinguir el origen CE en pacientes con un Ictus (Fonseca y cols., 2011).

Por lo tanto, los estudios han mostrado unos puntos de corte variables, en los que, a medida que se aumenta el valor, aumenta la sensibilidad y disminuye la especificidad. Algunos trabajos recientes, además, han sugerido que los valores de BNP > 255-300 pg/mL sirven como predictores de recurrencia en el ictus de origen CE (Shibazaki y cols., 2014; Lin y cols., 2015). Consideramos que el BNP es un biomarcador que puede ser de utilidad en la estratificación por subtipos etiológicos del Ictus. La mayor parte de la evidencia publicada es posterior al año 2007, por lo que en el momento de diseñar nuestro trabajo no lo incluimos en nuestro estudio.

En los últimos años han salido, además, algunos trabajos que han relacionado la bilirrubina y la albúmina con la posibilidad de predecir el origen cardioembólico del Ictus. Lin y cols. analizaron los niveles de bilirrubina total en 628 pacientes con un primer Ictus, viendo que el incremento en cada unidad de la misma se asociaba con un OR de ictus CE de 1,091 (IC 95%: 1,023-1,164; p=0,008). En consecuencia, estos autores concluyeron que la bilirrubina total se asociaba de manera independiente con el subtipo etiológico del Ictus (Lin y cols., 2015).

Xu y cols. publicaron el análisis de un subgrupo de pacientes participantes en el NMSS, evaluando los niveles de albúmina en los 271 pacientes que sufrieron un Ictus; en esta serie, los casos con unos niveles de albúmina entre 2,7 y 4,2 g/dL tenían un riesgo mayor de ictus CE que aquellos con unos niveles de albúmina entre 4,6 y 5,5 g/dL (HR 1.92; IC 95%: 1,10-3,34), lo que podría sugerir una relación entre los niveles bajos de albúmina y el origen CE del ictus (Xu y cols., 2014).

La búsqueda de biomarcadores que permitan predecir la etiología del Ictus ha supuesto una importante línea de investigación en los últimos años. Así, aparte de los biomarcadores que se han descrito previamente (que son muy accesibles en la práctica diaria), se han publicado numerosos trabajos en los que se describen otros marcadores, fundamentalmente relacionados con la inflamación sistémica y el daño endotelial, como el TNF α , la IL-6, la IL-1 β , las selectinas y las moléculas de adhesión, así como otros relacionados con los sistemas de coagulación y/o fibrinólisis. En la **Tabla 16** se exponen brevemente los diferentes biomarcadores que han sido estudiados.

Tabla 16. Biomarcadores estudiados para la estratificación por subtipos etiológicos del ictus isquémico [Adaptada de Llombart y cols.].

Biomarcador	Tipo de molécula	Principal función	Tamaño de la muestra	Resultados	Referencias
vWF	Proteína	Promueve la adhesión plaquetaria a la matriz subendotelial. Elevada en pacientes con FA	1.551	CE y AVG > otros subtipos	[257,258]
IL-1 β	Proteína	Citoquina proinflamatoria	227	CE > otros subtipos	[257, 259]
IL-6	Proteína	Citoquina proinflamatoria	227	CE > otros subtipos	[257, 259]
sRAGE	Proteína	Factor de crecimiento celular	1.189	CE > otros subtipos	[130,260]
S100B	Proteína	Participa en la regulación de la fosforilación proteica en el tejido cerebral	33	CE > otros subtipos	[261]
sCD40L*	Proteína	Marcador inflamatorio. Elevado en los pacientes con FA	132	No diferencias entre subtipos	[262, 263]
FS	Complejo proteico	Implicada en procesos de coagulación/fibrinólisis	69	CE > otros subtipos	[133]

TNF- α	Proteína	Citoquina proinflamatoria	227	CE > otros subtipos	[257,259]
---------------	----------	---------------------------	-----	---------------------	-----------

IL-1 β : interleuquina 1-beta; *IL-6*: interleuquina 6; *AVG*: afectación de vaso grande; *FS*: fibrina soluble; *sRAGE*: receptor soluble para productos finales de la glicación avanzada; *EPV*: enfermedad de pequeño vaso; *TNF- α* : factor de necrosis tumoral alfa.

5.5. Modelo predictivo de ictus cardioembólico

Diferentes trabajos han estudiado las diferencias en el perfil clínico entre pacientes con ictus CE frente a otros subtipos etiológicos. El sexo femenino, la presencia de FA, la cardiopatía valvular, la hipertrofia ventricular izquierda, la transformación hemorrágica o un comienzo hiperagudo han sido factores relacionados con el origen CE (Timsit y cols., 1992; Arboix y cols., 2000a; Arboix y cols., 2000b; *Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group*, 2007; Suissa y cols., 2009; Tuttolomondo y cols., 2012). A pesar de la innegable utilidad de los diferentes marcadores clínicos y paraclínicos descritos en relación con la posibilidad de cardioembolia o de FA en el Ictus, ninguno de ellos por sí solo ha mostrado ser útil para definir el origen CE de un evento cerebrovascular. Así, en los últimos años, múltiples trabajos han intentado diseñar modelos basados en la combinación de marcadores, que permitan predecir la probabilidad del origen CE del ictus. Algunos de estos modelos se han basado fundamentalmente en parámetros clínicos (Chiti y cols., 2015; Sá y cols., 2013; Figueredo y cols., 2014; Malik y cols., 2011; Fuji y cols., 2013), mientras que otros lo han hecho en biomarcadores séricos, o en una combinación de parámetros clínicos y biomarcadores (Montaner y cols., 2008; Beer y cols., 2011; Horstmann y cols., 2013; Yoshioka y cols., 2015).

Sá y cols. no diseñaron un modelo predictivo, sino que aplicaron dos escalas realizadas para la estratificación del riesgo de tromboembolia en pacientes con FA –el CHADS2 y el CHA2DS2Vasc– a 94 pacientes consecutivos con un Ictus. En este trabajo, se determinó que una puntuación en el CHADS2 ≥ 4 presentaba una sensibilidad del 75% y una especificidad del 66% ($p=0.014$) para predecir el

origen CE del ictus, mientras que una puntuación en el $CHA_2DS_2Vasc \geq 5$ tenía una sensibilidad del 83,3% y una especificidad del 58% ($p=0.009$) (Sá y cols., 2013). Suissa y cols. diseñaron un modelo sencillo, el STAF, basado en cuatro parámetros: a) edad >62 años (2 puntos); b) puntuación en la escala NIHSS ≥ 8 puntos (1 punto); c) dilatación de la aurícula izquierda (2 puntos); y d) ausencia de estenosis extracraneal o intracraneal ipsilateral al evento y de síndrome lacunar clínico o radiológico (3 puntos). Una puntuación en el STAF ≥ 5 , identificaba a los pacientes que podrían padecer una FA con una sensibilidad y especificidad del 89% y 88%, respectivamente (Suissa y cols., 2009). Horstmann y cols. validaron, de forma prospectiva, la utilidad del STAF en 584 pacientes consecutivos con un Ictus, obteniendo una sensibilidad y especificidad del 79% y del 74% respectivamente, para una puntuación de STAF ≥ 5 (Diener y cols., 2010).

Desde nuestra perspectiva, el principal problema del STAF es que el mayor peso lo atribuye a la ausencia de estenosis extracraneal o intracraneal y de síndrome lacunar clínico o radiológico. Precisamente esto es lo que define, en parte, al ictus indeterminado, de manera que cualquier ictus de origen indeterminado en un paciente >65 años, tendría una puntuación en el STAF ≥ 5 , siendo clasificado como probablemente CE. Por lo tanto, el STAF tendería a sobrediagnosticar la posibilidad de cardioembolia en el ictus de origen indeterminado. De hecho, considerando que la mayor utilidad de un modelo predictivo de este tipo debería buscarse en su aplicación al grupo de ictus de origen indeterminado, que es precisamente el subgrupo en el que no se ha puesto de manifiesto ninguna de las causas conocidas, estimamos que debe evitarse como parámetro del modelo cualquiera de los elementos que participa en la definición del subtipo etiológico de ictus; esto es: presencia de fibrilación auricular o cardiopatía embolígena, estenosis extracraneal o intracraneal ipsilateral al ictus o síndrome lacunar clínico o radiológico. Una de las fortalezas del STAF es haber incluido la dilatación de la aurícula izquierda, que es un parámetro que no entra en la definición de ictus de origen CE y que puede estar reflejando un sustrato orgánico de un corazón propenso a la cardioembolia. Además, posteriormente fue

validado de manera prospectiva, lo que aumenta su aplicabilidad en la práctica diaria.

Malik y cols. revisaron de forma retrospectiva las historias clínicas de 953 pacientes ingresados por un Ictus o AIT, de los cuales 145 (15%) presentaban una FA. En su estudio multivariante, los factores relacionados de forma positiva con la probabilidad de presentar una FA fueron el diámetro de la aurícula izquierda, la edad y el diagnóstico de ictus, mientras que el tabaquismo activo presentó una asociación negativa. Con estos parámetros diseñaron un modelo predictivo, al que denominaron LADS y contaba con un máximo de 6 puntos, de manera que una puntuación de LADS ≥ 4 podría determinar el origen CE del ictus con una sensibilidad del 85,5% y una especificidad del 53,1% (Malik y cols., 2011).

Consideramos que las limitaciones del LADS se hallan en que se trató de una revisión retrospectiva basada en pacientes con FA, y no en pacientes con ictus CE, por lo que pudo infraestimar la probabilidad de ictus CE debido a un origen diferente a la FA. En efecto, tal y como se observa en el estudio, la especificidad fue de un 53,1%, lo que indica que una alta proporción de los pacientes con puntuaciones de LADS < 4 , que equivaldrían a pacientes con un ictus no-CE, podrían ser verdaderamente ictus de origen CE. Por lo tanto, si el LADS ≥ 4 , existe una alta probabilidad de que el ictus esté ocasionado por una FA, y pueda beneficiarse de anticoagulación oral, pero en los casos en los que LADS < 4 , no se puede descartar el origen CE, por lo que los pacientes precisan un seguimiento a largo plazo. Al igual que en el caso del STAF, consideramos una ventaja del modelo la inclusión de la dilatación auricular izquierda.

Por otro lado, Figueiredo y cols. diseñaron un modelo predictivo, al que denominaron ASAS, en el que los factores determinantes de la probabilidad de que un ictus fuese de origen CE eran la edad, la puntuación en la escala NIHSS y la presencia de agrandamiento de la aurícula izquierda. En este modelo, ASAS era igual a $(-6) + (\text{edad}/10) + (\text{NIHSS}/20) + (0,9 \times \text{presencia de agrandamiento de la aurícula izquierda})$. De esta manera, la probabilidad de un origen CE, según este modelo, se calcularía como $(e^{\text{ASAS}})/(1+e^{\text{ASAS}})$, siendo la sensibilidad y

especificidad de un valor de esta probabilidad mayor de 0,9 de un 82% y un 52%, respectivamente (Figuereido y cols., 2014).

Una de las ventajas del ASAS es que escoge tres parámetros sencillos de obtener y que se ha llevado a cabo un proceso de validación interna. Este proceso denota que es un modelo aplicable, aunque el tamaño muestral inicial era relativamente bajo, lo que podría limitar la aplicabilidad de sus conclusiones. Como ya se ha reflejado previamente, opinamos que la inclusión de la dilatación de la aurícula izquierda es una fortaleza. Aún así, como en el caso del LADS, la especificidad resulta baja, por lo que se puede infradiagnosticar la posibilidad de cardioembolia.

Con el objeto de mejorar la sensibilidad y especificidad de los modelos predictivos, diversos grupos de trabajo han incluido algunos de los biomarcadores que podrían relacionarse con el ictus de origen CE a los diferentes parámetros clínicos. Montaner y cols. diseñaron un modelo en el que las variables incluidas fueron el sexo, la edad, la puntuación basal en la escala NIHSS, la presencia de cardiopatía isquémica, FA u otra cardiopatía embolígena, y los valores de BNP en pg/mL y de dímero-D en µg/mL. Así, en este modelo, la probabilidad de que el ictus fuese de origen CE se obtenía de la ecuación siguiente: $1/[1 + e^{2,07 - (0,531 \times \text{sexo femenino}) + (0,025 \times \text{edad}) - (0,077 \times \text{puntuación en la escala NIHSS}) - (0,636 \times \text{cardiopatía isquémica}) - (1,093 \times \text{BNP} > 75,6 \text{ pg/mL}) - (2,845 \times \text{FA}) - (0,712 \times \text{Dímero D} > 0,96 \text{ µg/mL}) - (2,283 \times \text{otra cardiopatía embolígena})]$, con una sensibilidad y especificidad del 66,5% y del 91,3%, respectivamente (Montaner y cols., 2008).

Sobre este modelo de Montaner y cols. tenemos algunas consideraciones. En primer lugar, nosotros decidimos no incluir en nuestro modelo la presencia de FA, cardiopatía isquémica aguda u otras cardiopatías embolígenas, a pesar de que en el análisis multivariante existía relación significativa entre estas y el origen CE del ictus, y que mejoraban la capacidad predictiva del modelo. El motivo de no incluirlas es, como se expuso ya anteriormente, que la principal utilidad que nosotros encontramos a la determinación de un modelo predictivo de estas características es aplicarlo al subgrupo de ictus de origen criptogénico para poder

ofrecer unas medidas diagnósticas y terapéuticas adecuadas, determinando cuál es la probabilidad existente en este grupo de pacientes de pertenecer a la categoría de ictus CE o no-CE.

Como ya se ha mencionado en esta tesis doctoral, el ictus de origen criptogénico se define así porque, a pesar de un estudio adecuado, no se encuentra el origen del ictus. Además, el ictus de origen CE se define, principalmente, por la presencia de FA u otra cardiopatía cardioembolígena mayor. Por lo tanto, en el propio proceso de estratificación por subtipos etiológicos existe un sesgo de selección a favor de las cardiopatías embolígenas, puesto que la presencia de la misma clasifica casi con seguridad al ictus dentro del grupo de CE. En definitiva, creemos que dentro del modelo predictivo no se debe incluir ninguna variable que participe en la definición del subtipo etiológico, porque perdería su aplicabilidad en el subtipo de ictus criptogénico, que es, precisamente, al que debería ir dirigido.

En segundo lugar, la inclusión del BNP y del dímero-D plantea otra dificultad añadida, común a todos los modelos con estos marcadores, y es la enorme variabilidad que existe entre laboratorios en las técnicas de medida y en los puntos de corte, lo que hace que antes de aplicar un modelo de estas características haya que validar la técnica y puntos de corte para cada laboratorio, o estandarizarlas con respecto a una referencia.

Fuji y cols. revisaron de forma retrospectiva a 214 pacientes consecutivos ingresados por un Ictus, y elaboraron un modelo predictivo basado en la presencia de una puntuación NIHSS >8 (1 punto); tamaño de la aurícula izquierda >38 mm (1 punto); enfermedad valvular mitral (1 punto); y niveles de BNP >144 pg/mL (2 puntos), de forma que la puntuación del modelo podría variar entre 0 y 5 puntos. Al aplicar el modelo a la misma muestra la proporción de pacientes que presentaba una FA fue de 0%, 4%, 14%, 26%, 50% y 100%, si tenían una puntuación de 0, 1, 2, 3, 4 o 5, respectivamente (Fuji y cols., 2013).

Las limitaciones de este trabajo fueron su carácter retrospectivo y la ausencia de validación interna o externa, puesto que la probabilidad de FA se obtuvo al aplicar el modelo a la misma muestra de la que se había obtenido.

Además, la inclusión del BNP está sujeta a las limitaciones ya descritas con la variabilidad en las técnicas de determinación. Por contra, una de las fortalezas de este trabajo es haber incluido dos elementos como el tamaño de la aurícula izquierda y la enfermedad valvular mitral, que no participan en la definición de ictus de tipo CE y que pueden traducir un sustrato estructural que sea propenso a la formación y suelta de trombos, tal y como se ha discutido previamente.

Zecca y cols. diseñaron un modelo predictivo también basado en parámetros clínicos y bioquímicos, en el que incluyeron la edad, el sexo, la puntuación en la escala NIHSS, el NT-proBNP y el cociente globulina/albumina (G/A). La ecuación resultante fue: $\log(\text{odds}) = -1,91 + (0,27 \times \text{sexo}) - (0,04 \times \text{edad}) + (0,09 \times \text{NIHSS}) + (1,38 \times \text{NT-proBNP}) + (1,35 \times \text{G/A}) + (3,21 \times \text{FA})$. Sin embargo, los autores del trabajo, en un planteamiento similar al discutido por nosotros previamente, realizaron un ajuste, quitando de la ecuación la presencia de FA, puesto que la probabilidad de ictus CE está directamente relacionada con la misma, por lo que diseñaron un nuevo modelo, cuya ecuación es la siguiente: $\log(\text{odds}) = -4,19 + (0,31 \times \text{sexo}) - (0,02 \times \text{edad}) + (0,12 \times \text{NIHSS}) + (1,77 \times \text{NT-proBNP}) + (1,42 \times \text{G/A})$. Los puntos de corte establecidos fueron de 200 pg/mL para el NT-proBNP y de 0,7 para el G/A (Beer, 2011).

En su trabajo, Zecca y cols. no describen la sensibilidad y especificidad de la ecuación, sino que establecen que la probabilidad de diagnóstico de ictus CE es de un 70-90% con la aplicación del modelo en el que se incluye la FA. Además, en la validación del modelo resultó de la detección de FA por los medios convencionales en la misma muestra, lo que limita la validez de las conclusiones. Por último, utiliza como biomarcadores unos parámetros que no son fácilmente accesibles en la práctica diaria, por lo que la aplicabilidad del mismo es muy limitada.

Yoshioka y cols. desarrollaron un modelo predictivo, el iPAB, que incluía la historia previa de arritmia o el uso de agentes antiarrítmicos (3 puntos), el tamaño de la aurícula izquierda >40 mm (1 punto), los niveles de BNP (BNP ≥ 50 pg/mL: 1 punto; BNP ≥ 90 pg/mL: 2 puntos; y BNP ≥ 150 pg/mL: 3 puntos), para una puntuación entre 0 y 7 puntos. Este modelo fue obtenido al estudiar de forma

prospectiva 449 pacientes consecutivos con Ictus, de los que 294 fueron incluidos en el análisis y 155 participaron en la validación. Para una puntuación total de $iPAB \geq 2$, la sensibilidad y especificidad fueron de 93% y 71%, respectivamente; para un $iPAB \geq 4$, la sensibilidad y especificidad fueron de un 60% y un 95%, respectivamente (Yoshioka y cols., 2015).

Entre las limitaciones que le encontramos al $iPAB$ se halla, nuevamente, la inclusión de un factor como la historia previa de arritmias o uso de antiarrítmicos, que, tal y como ha quedado ya previamente discutido, es un elemento que forma parte de la propia definición del ictus CE, por lo que sería menos aplicable al ictus de origen indeterminado.

En nuestro caso, el modelo predictivo determinó una sensibilidad y especificidad de un 70% y un 94%, respectivamente, para una puntuación menor de 4,08. En la **Tabla 17** se resumen la sensibilidad y especificidad de nuestro modelo, comparado con el resto de modelos descritos.

Tabla 17. Variables utilizadas, sensibilidad y especificidad de los diferentes modelos predictivos descritos.

Modelo	Variables utilizadas	Sensibilidad	Especificidad	Referencia
STAF	Edad NIHSS Dilatación de AI Ausencia de estenosis	88%	89%	266
LADS	Dilatación de AI Edad Ictus Tabaquismo	85,5%	53,1%	267
ASAS	Edad NIHSS Dilatación AI	82%	52%	126
Montaner y cols.	Sexo Edad NIHSS Cardiopatía isquémica FA Cardiopatía embolígena,	66,5%	91,3%	130

Fuji y cols.	BNP			
	Dímero D			
	NIHSS	-	-	268
	Dilatación AI			
Zecca y cols.	Enfermedad valvular mitral			
	BNP			
	Edad	-	-	229
	Sexo			
iPAB	NIHSS			
	NT-proBNP			
	G/A			
	Antecedente de arritmia	93%	71%	184
González-Hernández	Dilatación AI			
	BNP			
	Sexo	70%	94%	-
	Tabaquismo			
	Calcio sérico			
	Cardiomegalia			
	Lesión territorial en TAC			

AI: aurícula izquierda. G/A: cociente globulina/albúmina.

Tal y como se observa en la tabla, nuestro modelo tiene una sensibilidad del 70%, lo que significa que la probabilidad de que un paciente con un ictus no-CE sea clasificado como CE es del 30%. Sin embargo, la especificidad del modelo es alta, de un 94%, por lo que la probabilidad de que si el ictus es de origen CE sea clasificado como tal por nuestro modelo, es alta. Por lo tanto, consideramos que nuestro modelo supone una herramienta útil, fundamentalmente como técnica inicial para estratificar a aquellos pacientes con ictus de origen indeterminado que precisan un seguimiento más estrecho. Además, la combinación de variables, en la que hay cuatro parámetros clínicos y uno bioquímico de fácil acceso, hacen que el modelo sea fácilmente obtenible en la práctica diaria.

6 | Aplicaciones prácticas

Las aplicaciones prácticas de nuestro modelo predictivo pueden plantearse en dos vertientes, que podrían establecerse como la respuesta a dos cuestiones diferentes: ¿Qué ventajas conlleva la aplicación de nuestro modelo predictivo para la estratificación de pacientes con un ictus de origen probablemente CE? Y, más específicamente ¿Puede plantearse en un momento dado que el modelo permita seleccionar pacientes candidatos a la anticoagulación oral?

6.1. ¿Qué ventajas ofrece este modelo para la clasificación de pacientes con ictus probablemente cardioembólico?

Tal y como se ha reflejado anteriormente, la especificidad de nuestro modelo es muy alta, a costa de una sensibilidad baja. Es decir, la probabilidad de que un paciente con un ictus de origen no-CE sea clasificado como CE es de aproximadamente un 30%; pero si el ictus es de origen CE, la probabilidad de que sea clasificado como tal es de alrededor de un 94%. Por lo tanto, con una puntuación mayor de 4,08, existe una baja probabilidad de que el ictus sea de origen CE.

En nuestra serie, al igual que en otras series publicadas, la proporción de ictus de origen indeterminado es de alrededor de 1 de cada 3 ictus. Y como se ha descrito ampliamente a lo largo de este trabajo, hasta en un 20% de estos pacientes se puede detectar una FA previamente oculta, por lo que estos pacientes precisan un seguimiento regular que incluya sistemas de monitorización del ritmo cardiaco para vigilar estrechamente esta posibilidad. En este sentido, una herramienta que permita estratificar y seleccionar a aquellos pacientes a los que

realizar un seguimiento más estrecho puede ayudar a optimizar los recursos, dirigiéndolos hacia una población que podemos definir como de mayor riesgo de cardioembolia.

Quiere esto decir que los esfuerzos por detectar una FA oculta deberían centrarse en aquellos pacientes con una puntuación en nuestro modelo $<4,08$. Así, en nuestra serie, la aplicación del modelo predictivo a los pacientes con ictus de origen indeterminado y de ESUS, reduciría la población con mayor riesgo de cardioembolia a menos de un 50% de los pacientes. Es decir, nuestro modelo permitiría estratificar a los pacientes con ictus de origen indeterminado en dos poblaciones, una con mayor riesgo de cardioembolia y una de bajo riesgo de cardioembolia, siendo la primera en la que habría que programar un seguimiento más estrecho, incluyendo sistemas prolongados de monitorización del ritmo cardiaco.

Consideramos que este hecho puede ayudar a mejorar la eficiencia puesto que reorienta la utilización de recursos hacia una población más seleccionada en la que la probabilidad apriorística de encontrar patología es mayor.

6.2. ¿Puede este modelo seleccionar candidatos a la anticoagulación oral?

Múltiples ensayos clínicos han mostrado la superioridad de la anticoagulación oral con warfarina frente a la antiagregación plaquetaria en el ictus de origen CE, con una reducción del riesgo relativo de ictus de aproximadamente un 50%. Además, en los últimos años se han comercializado diferentes anticoagulantes orales con un efecto directo sobre la cascada de la coagulación, que han sido comparados con la warfarina, presentando una eficacia igual o superior a la misma, con un riesgo hemorrágico igual o inferior (Patel y cols., 2011; Easton y cols., 2012; De Schryver y cols., 2012).

Esto implica que, actualmente, el tratamiento de elección aceptado para la prevención secundaria del Ictus de origen CE es la anticoagulación oral, bien con warfarina, bien con anticoagulantes orales directos. Sin embargo, en la prevención

secundaria del ictus no-CE, la anticoagulación oral con warfarina no ha mostrado más eficacia que la antiagregación plaquetaria y sí un incremento en el riesgo hemorrágico (Connolly y cols., 2011). Por lo tanto, se podría argumentar que, puesto que un 30% de los pacientes que nuestro modelo clasifica como CE son realmente de origen no-CE, decidir iniciar anticoagulación oral si el modelo predice un riesgo mayor de cardioembolia podría suponer un efecto perjudicial, al incluir a un 30% de pacientes en los que el riesgo hemorrágico es mayor.

Sin embargo, recientemente se han publicado los resultados del ensayo *Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Strokes Study* (AVERROES), en el que 5.599 pacientes con FA no valvular y un factor de riesgo adicional para el ictus que no eran candidatos a recibir warfarina fueron aleatorizados a apixaban 5 mg 2 veces al día, o ácido acetil-salicílico. Después de un seguimiento medio de 1,1 años, el estudio se paró de forma precoz debido a los efectos favorables del apixaban, ya que este mostró una reducción en el riesgo relativo de ictus de aproximadamente un 50% frente a la aspirina, con una tasa similar de complicaciones hemorrágicas mayores (1,4% en el grupo de apixaban frente a 1,2% en el grupo de aspirina) (Connolly y cols., 2011).

Por lo tanto, extrapolando estos datos, se podría pensar que la utilización de un anticoagulante directo como el apixaban en los pacientes clasificados como con mayor riesgo de cardioembolia por nuestro modelo predictivo, podría disminuir la recurrencia de ictus, con un impacto mínimo en el riesgo de conversión hemorrágica. Entendemos que esta es una cuestión controvertida, y que esta hipótesis necesita ser contrastada con ensayos bien diseñados. Así, actualmente hay en marcha dos ensayos clínicos multicéntricos internacionales, que intentan determinar esta cuestión en un grupo en el que también hay un riesgo moderado o alto de cardioembolia no determinada, el grupo de pacientes con ESUS. Opinamos, por lo tanto, que la aplicación de nuestro modelo a pacientes con ictus de origen indeterminado o a pacientes con ESUS podría mejorar la clasificación y ayudar a seleccionar, de una manera más óptima, a los pacientes candidatos a anticoagulación oral.

7 | Perspectivas futuras

La búsqueda de herramientas que permitan una mejor clasificación etiológica del Ictus constituye una línea de investigación prolífica en los últimos años. Se han ido describiendo varios modelos predictivos basados en aspectos clínicos y bioquímicos, con valores de sensibilidad y especificidad dispares. En nuestro caso, consideramos que la sensibilidad del modelo es baja, por lo que podría mejorarse, quizá con la incorporación de algún parámetro ecocardiográfico, como el diámetro de la aurícula izquierda o bioquímico, como el BNP o el dímero-D, que han sido los más consistentemente relacionados con el ictus CE.

En consecuencia, algunas de las futuras líneas de investigación en nuestro medio podrían ir orientadas, en primer lugar, a la validación del modelo predictivo en una muestra de ictus de origen indeterminado, con un seguimiento prospectivo en un trabajo multidisciplinar entre cardiólogos y neurólogos, que incluyese métodos de monitorización prolongada del ritmo cardiaco, para determinar la fiabilidad del modelo en la predicción de FA oculta. En segundo lugar, se podrían diseñar trabajos con una metodología similar a la que hemos utilizado en esta tesis doctoral, añadiendo otros marcadores clínicos y bioquímicos que permitiesen mejorar la sensibilidad, sin disminuir la especificidad.

8 | Limitaciones y fortalezas del estudio

8.1. Limitaciones

- Una de las limitaciones del estudio llevado a cabo consiste en un sesgo de selección a la hora de incluir pacientes. A pesar de que se trata de una serie hospitalaria de pacientes consecutivos, existe un porcentaje de pacientes no reclutados debido a la variable gravedad inherente del ictus. Los pacientes muy graves tienen una alta mortalidad precoz y, por consiguiente, no llegan a ingresar y fallecen en el área de Urgencias, o en las primeras horas del ingreso hospitalario. Además, debemos contar aquellos pacientes con AIT o con ictus leves, que son dados de alta para realizar estudio ambulatorio. Finalmente, tampoco ingresan aquellos pacientes con una alta comorbilidad asociada, siendo estos ingresados en Medicina Interna o en centros concertados de primer y segundo nivel. Otra de las limitaciones está relacionada con un sesgo de clasificación. Uno de los principales problemas de la clasificación etiológica del Ictus es la ausencia de un patrón “oro” para definir el mecanismo exacto del ictus, puesto que no se realizan estudios anatomopatológicos. La clasificación mediante escalas como la *TOAST* u otras pueden no ser 100% fiables.
- Asimismo, y puesto que el periodo de inclusión se extendió durante 18 meses, se ha podido producir pérdida de datos en algunos pacientes, en los que no se incluyeran todos los biomarcadores seleccionados en las peticiones analíticas. Sin embargo, la pérdida de datos no ha sido significativa en nuestro trabajo.
- Es también posible que exista un sesgo por falta de sensibilidad de un instrumento al medir una de las variables del modelo (lesión territorial en

la TAC), puesto que no todas las TAC se realizaron con el mismo tiempo desde el inicio de los síntomas y, además, la técnica más sensible para la detección y graduación de lesiones en la fase aguda del ictus es la RM craneal.

- Otro sesgo que podría haberse cometido se observa al analizar los diferentes biomarcadores séricos, puesto que no todas las muestras se obtuvieron con el mismo tiempo desde el inicio de los síntomas, por lo que pueden haberse perdido efectos relacionados con el tiempo de evolución del proceso isquémico.
- La selección de variables en la población escogida también podría ser otra limitación. Así, algunos marcadores que se relacionarían con el objetivo de la tesis doctoral no fueron incluidos, debido a que podrían incrementar el coste económico o la estancia media de los pacientes.
- Finalmente, aunque el modelo predictivo se sometió a un proceso de validación interna, no se ha validado prospectivamente en una población independiente, por lo que, de momento, no se ha demostrado su aplicabilidad fuera de nuestra población de estudio.

8.2. Fortalezas

- Entre las fortalezas del trabajo creemos que se encuentra el haber incluido una muestra de pacientes consecutivos durante 18 meses de una patología que precisa ingreso hospitalario en prácticamente la totalidad de los casos, y en un hospital terciario de referencia para una zona geográfica determinada, lo que permite obtener una muestra representativa de dicha zona.
- Por otra parte, la clasificación y análisis de las imágenes se realizó por un mismo investigador, con lo que se evitó la variabilidad interobservador.
- Asimismo, los resultados se sometieron a un proceso de validación interna con una muestra diferente a la escogida para obtener el modelo predictivo, incrementando la reproducibilidad y fiabilidad de los datos.

- Por último, el modelo predictivo se basa en variables fácilmente accesibles en la práctica clínica diaria, lo que aumenta la aplicabilidad del mismo.

9 | Conclusiones

- El ictus isquémico es un problema sociosanitario frecuente. En un hospital que cubre la población del área norte de la isla de Gran Canaria se producen alrededor de 400 ingresos al año por un Ictus o un AIT.
- Aproximadamente un 20% de los casos de Ictus está producido por enfermedad vascular de vaso grande, un 20% por alguna cardiopatía embolígena, un 25% por enfermedad de pequeño vaso y un 5% por causas conocidas pero poco frecuentes.
- En nuestro trabajo se objetivó elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, especialmente HTA, DM y DLP, con una baja proporción de pacientes con antecedente de cardiopatía isquémica, en comparación con otros estudios.
- La FA es la causa más frecuente de ictus de origen CE.
- A pesar de un adecuado estudio diagnóstico, hasta 1 de cada 3 Ictus permanecen sin un diagnóstico etiológico preciso en nuestro medio.
- Alrededor de un 10-20% de los ictus que inicialmente se clasifican como de origen indeterminado pueden presentar durante el seguimiento una FA inicialmente oculta.
- La diferenciación del Ictus entre aquellos de origen CE y no-CE resulta importante, puesto que ambos grupos presentan diferente riesgo de recurrencia a corto y largo plazo. Además, las medidas de prevención secundaria son diferentes en ambos grupos.
- El desarrollo de herramientas que predigan un mayor riesgo de cardioembolia puede ayudar a una mejor selección de pacientes en los que buscar una FA inicialmente oculta.

- El sexo femenino, la presencia de una lesión territorial en la TAC craneal y la cardiomegalia medida mediante ICT en la radiografía simple de tórax se relacionan significativamente con una mayor probabilidad de origen CE del ictus.
- La historia de tabaquismo activo y unos niveles mayores de calcio sérico se relacionan, también significativamente, con una mayor probabilidad de ictus de origen no-CE.
- Un modelo predictivo desarrollado a partir de las variables previamente mencionadas puede ayudar a la diferenciación del ictus CE frente al no-CE con una sensibilidad del 70% y una especificidad del 94%.
- Nuestro modelo predictivo permite definir un grupo de población con un mayor riesgo de cardioembolia, por lo que se pueden optimizar los recursos destinados a la detección de una FA oculta.
- Para mejorar la sensibilidad de nuestro modelo se podrían incorporar otros parámetros como la dilatación de la aurícula izquierda, el BNP o el dímero D.

Referencias bibliográficas

- Adams PH, Bendixen B, Kappelle J, Biller J, Lovess Gordon D, Marsh R. TOAST investigator. Classification of subtypes of acute ischemia stroke. *Stroke*. 1993;24:35-41.
- Ageno W, Finazzi S, Steidl L, Biotti MG, Mera V, Melzi D'Eril G, et al. Plasma measurement of D-dimer levels for the early diagnosis of ischemic stroke subtypes. *Arch Intern Med*. 2002;162:2589-93.
- Albert MA, Ridker PM. The role of C-reactive protein in cardiovascular disease risk. *Curr Cardiol Rep*. 1999;1:99-104.
- Alonso-Martínez JL, Llorente-Díez B, Echegaray-Agara M, Olaz-Preciado F, Urbietta-Echezarreta M, González-Arencibia C. C-reactive protein as a predictor of improvement and readmission in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2002;4:331-36.
- Álvarez-Pérez FJ, Castelo-Branco M, Álvarez-Sabin J. Usefulness of measurement of fibrinogen, D-dimer, D-dimer/fibrinogen ratio, C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate to assess the pathophysiology and mechanism of ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2011;82:986-92.
- Alvis N, Valenzuela M. Los QALYs y DALYs como indicadores sintéticos de salud. *Rev Med Chile*. 2010;138(Supl 2):83-7.
- Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006;355:549-59.
- Amarenco P, Goldstein LB, Callahan A 3rd, Sillesen H, Hennerici MG, O'Neill BJ, et al. Baseline blood pressure, low- and high-density lipoproteins, and triglycerides and the risk of vascular events in the Stroke Prevention by

- Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Atherosclerosis*. 2009;204:515-20.
- Amarenco P, Labreuche J, Lavalley P, Touboul PJ. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke*. 2004;35:2902-9.
- Amarenco P, Labreuche J, Touboul PJ. High-density lipoprotein-cholesterol and risk of stroke and carotid atherosclerosis: a systematic review. *Atherosclerosis*. 2008;196:489-96.
- Anderson CS, Carter KN, Brownlee WJ, Hackett ML, Broad JB, Bonita R. Very long-term outcome after stroke in Auckland, New Zealand. *Stroke*. 2004;35:1920-4.
- Antikainen RL, Jousilahti P, Vanhanen H, Tuomilehto J. Excess mortality associated with increased pulse pressure among middleagedmen and women is explained by high systolic blood pressure. *J Hypertens*. 2000;18:417-23.
- Anuk T, Assayag EB, Rotstein R, Fusman R, Zeltser D, Berliner S, Avitzour D, Shapira I, Arber N, Bornstein NM. Prognostic implications of admission inflammatory profile in acute ischemic neurological events. *Acta Neurol Scand*. 2002;106:196-9.
- Appel SA, Molshatzki N, Schwammenthal Y, Merzeliak O, Toashi M, Sela BA, et al. Serum calcium levels and long-term mortality in patients with acute stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2011;31:93-9.
- Appelros P, Stegmayr B, Terént A. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. *Stroke*. 2009;40:1082-90.
- Arboix A, Alió J. Cardioembolic stroke: clinical features, specific cardiac disorders and prognosis. *Current Cardiol Rev*. 2010;6:150-61.
- Arboix A, Díaz J, Pérez-Sempere Á, Álvarez Sabín J, por el Comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades cerebrovasculares de la SEN. Ictus: tipos etiológicos y criterios diagnósticos. En: *Guía oficial para el diagnóstico y tratamiento del ictus*. Editado por Prouss Science. 2004:1-23.

- Arboix A, García-Eroles L, Massons JB, Oliveres M, Pujades R, Targa C. Atrial fibrillation and stroke: clinical presentation of cardioembolic versus atherothrombotic infarction. *Int J Cardiol.* 2000;73:33-42
- Arboix A, Morcillo C, García-Eroles L, Oliveres M, Massons J, Targa C. Different vascular risk factor profiles in ischemic stroke subtypes: a study from the “Sagrat Cor Hospital of Barcelona Stroke Registry”. *Acta Neurol Scand.* 2000;102:264-70.
- Arboix A, Tarruella M, García-Eroles L, Oliveres M, Miquel C, Balcells M, et al. Ischemic stroke in patients with intermittent claudication: a clinical study of 142 cases. *Vasc Med.* 2004;9:13-7.
- Arenillas JF, Moro MA, Dávalos A. The metabolic syndrome and stroke: potential treatment approaches. *Stroke.* 2007;38:2196-203.
- Arias-Rivas S, Vivancos-Mora J, Castillo J; En Nombre de Los Investigadores Del Registro Epices. Epidemiología de los subtipos de ictus en pacientes hospitalizados atendidos por neurólogos: resultados del registro EPICES (I). *Rev Neurol.* 2012;54:385-93.
- Arsava EM, Ballabio E, Benner T, Cole JW, Delgado-Martínez MP, Dichgans M, et al. The Causative Classification of Stroke system: an international reliability and optimization study. *Neurology.* 2010;75:1277-84.
- Asplund K, Karvanen J, Giampaoli S, Jousilahti P, Niemelä M, Broda G, et al. Relative risks for stroke by age, sex, and population based on follow-up of 18 European populations in the MORGAM Project. *Stroke* 2009;40:2319-26.
- Auriel E, Gur AY, Urale O, Brill S, Shopin L, Karni A, et al. Characteristics of first ever ischemic stroke in the very elderly: profile of vascular risk factors and clinical outcome. *Clin Neurol Neurosurg.* 2011;113:654-7.
- Ay H, Benner T, Arsava EM, Furie KL, Singhal AB, Jensen MB, et al. A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: the causative classification of stroke system. *Stroke.* 2007;38:2979-84.
- Balci K, Utku U, Asil T, Celik Y. Ischemic stroke in young adults: risk factors, subtypes, and prognosis. *Neurologist.* 2011;17:16-20.

- Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet*. 1991;337:1521-6.
- Bang OY, Saver JL, Liebeskind DS, Pineda S, Ovbiagele B. Association of serum lipid indices with large artery atherosclerotic stroke. *Neurology*. 2008;70:841-7.
- Bazzano LA, Reynolds K, Holder KN, He J. Effect of folic acid supplementation on risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2006;296:2720-6.
- Beer C, Blacker D, Hankey GJ, Puddey IB. Association of clinical and aetiologic subtype of acute ischaemic stroke with inflammation, oxidative stress and vascular function: a cross-sectional observational study. *Med Sci Monit*. 2011;17:CR467-73.
- Beg M, Nizami A, Singhal KC, Mohammed J, Gupta A, Azfar SF. Role of serum fibrinogen in patients of ischemic cerebrovascular disease. *Nepal Med Coll J*. 2007;9:88-92.
- Berntsson J, Zia E, Borné Y, Melander O, Hedblad B, Engström G. Plasma natriuretic peptides and incidence of subtypes of ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2014;37:444-50.
- Bezerra DC, Sharrett AR, Matsushita K, Gottesman RF, Shibata D, Mosley TH Jr, et al. Risk factors for lacune subtypes in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Neurology*. 2012;78:102-8.
- Blacher J, Staessen JA, Girerd X, Gasowski J, Thijs L, Liu L, et al. Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients. *Arch Intern Med*. 2000;160:1085-9.
- Blake GJ, Ridker PM. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ Res*. 2001;89:763-71.
- Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. *Stroke*. 1988;19:1083-92.

- Bonita R, Duncan J, Truelsen T, Jackson RT, Beaglehole R. Passive smoking as well as active smoking increases the risk of acute stroke. *Tob Control* 1999;8:156-60.
- Boronat M, Varillas VF, Saavedra P, Suárez V, Bosch E, Carrillo A, et al. Diabetes mellitus and impaired glucose regulation in the Canary Islands (Spain): prevalence and associated factors in the adult population of Telde, Gran Canaria. *Diabet Med.* 2006;23:148-55.
- Brown RD, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Stroke incidence, prevalence, and survival: secular trends in Rochester, Minnesota, through 1989. *Stroke.* 1996;27:373-80.
- Bryan RN, Wells SW, Miller TJ, Elster AD, Jungreis CA, Poirier VC, Et al. Infarctlike lesions in the brain: prevalence and anatomic characteristics at MR imaging of the elderly: data from the Cardiovascular Health Study. *Radiology.* 1997;202:47-54.
- Buck BH, Liebeskind DS, Saver JL, Bang OY, Starkman S, Ali LK, et al. Association of higher serum calcium levels with smaller infarct volumes in acute ischemic stroke. *Arch Neurol.* 2007;64:1287-91.
- Budaj A, Flasińska K, Gore JM, Anderson FA Jr, Dabbous OH, Spencer FA, et al. Magnitude of and risk factors for in-hospital and postdischarge stroke in patients with acute coronary syndromes: findings from a Global Registry of Acute Coronary Events. *Circulation.* 2005;111:3242-7.
- Burn J, Dennis M, Bamford J, Sandercock P, Wade D, Warlow C. Long-term risk of recurrent stroke after a first-ever stroke. The Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke.* 1994;25:333-7.
- Cabrera de León A, Rodríguez Pérez M del C, Almeida González D, Domínguez Coello S, Aguirre Jaime A, Brito Díaz B, et al; grupo CDC. Presentación de la cohorte “CDC de Canarias”: objetivos, diseño y resultados preliminares. *Rev Esp Salud Pública.* 2008;82:519-34.

- Casas JP, Bautista LE, Smeeth L, Sharma P, Hingorani AD. Homocysteine and stroke: evidence on a causal link from mendelian randomisation. *Lancet*. 2005;365:224-32.
- Cea-Calvo L, Redón J, Lozano JV, Fernández-Pérez C, Martí- Canales JC, Llisterri JL, et al; en representación de los investigadores del estudio PREV-ICTUS. Prevalencia de fibrilación auricular en la población española de 60 o más años de edad. Estudio PREV-ICTUS. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:616-24.
- Cerebral Embolism Task Force. Cardiogenic Brain Embolism. *Arch Neurol*. 1986;43:71-84.
- Cermak J, Key NS, Bach RR, Balla J, Jacob HS, Vercellotti GM. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood*. 1993;82:513-20.
- Chaudhuri JR, Sharma VK, Mridula KR, Balaraju B, Bandaru VC. Association of plasma brain natriuretic peptide levels in acute ischemic stroke subtypes and outcome. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24:485-91.
- Chiti A, Giannini N, Terni E, Massimetti G, Gialdini G, Mancuso M, et al. "Cardioembolic profile" in patients with ischemic stroke: data from the analysis of 1037 cases. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24:1287-90.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670-81.
- Chung MK, Martin DO, Sprecher D, Wazni O, Kanderian A, Carnes CA, Bauer JA, Tchou PJ, Niebauer MJ, Natale A, Van Wagoner DR. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2001;104:2886-91.
- Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364:806-17.

- Consoli D, Paciaroni M, Galati F, Aguggia M, Melis M, Malferrari G, et al. Prevalence of Patent Foramen Ovale in Ischaemic Stroke in Italy: Results of SISIFO Study. *Cerebrovasc Dis*. 2015;39:162-9.
- Dagenais GR, Yi Q, Lonn E, Sleight P, Ostergren J, Yusuf S. Impact of cigarette smoking in highrisk patients participating in a clinical trial. A substudy from the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) trial. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005;12:75-81.
- Danesh J, Lewington S, Thompson SG, Lowe GD, Collins R, Kostis JB, et al; Fibrinogen Studies Collaboration. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. *JAMA*. 2005;294:1799-809.
- De Jong G, van Raak L, Kessels F, Lodder J. Stroke subtype and mortality. a follow-up study in 998 patients with a first cerebral infarct. *J Clin Epidemiol*. 2003;56:262-8.
- Del Zoppo GJ, Levy DE, Wasiewski WW, Pancioli AM, Demchuck AM, Trammel J, Demaerschalk BM, Kaste M, Albers GW, Rigelsstein EB. Hyperfibrinogenemia and functional outcome from acute ischemic stroke. *Stroke*. 2009;40:1687-91.
- De Pablos-Velasco PL, Martínez-Martín J, Molero R, Rodríguez-Pérez F, García-Puente I, Caballero A. Patterns of prescription of hypoglycaemic drugs in Gran Canaria (Canary Islands, Spain) and estimation of the prevalence of diabetes mellitus. *Diabetes Metab*. 2005;31:457-62.
- De Schryver EL, Algra A, Kappelle LJ, van Gijn J, Koudstaal PJ. Vitamin K antagonists versus antiplatelet therapy after transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke of presumed arterial origin. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;9:CD001342.
- Dernellis J, Panaretou M. C-reactive protein and paroxysmal atrial fibrillation: evidence of the implication of an inflammatory process in paroxysmal atrial fibrillation. *Acta Cardiol*. 2001;56:375-80.

- Desai JA, Abuzinadah AR, Imoukhuede O, Bernbaum ML, Modi J, Demchuk AM, et al. Etiologic Classification of TIA and Minor Stroke by A-S-C-O and Causative Classification System as Compared to TOAST Reduces the Proportion of Patients Categorized as Cause Undetermined. *Cerebrovasc Dis.* 2014;38:121-6.
- Dhamoon MS, Sciacca RR, Rundek T, Sacco RL, Elkind MS. Recurrent stroke and cardiac risks after first ischemic stroke: the Northern Manhattan Study. *Neurology.* 2006;66:64-6.
- Di Napoli M, Di Gianfilippo G, Sollecito A, Bocola V. C-reactive protein and outcome after first-ever ischemic stroke. *Stroke.* 2000;31:238-9.
- Di Napoli M, Papa F, Bocola V. C-reactive protein in ischemic stroke: an independent prognostic factor. *Stroke.* 2001;32:917-24.
- Díaz Guzmán J, Bermejo Pareja F, Benito León J, Vega S, Gabriel R, Medrano MJ. Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Prevalence of Stroke and Transient Ischemic Attack in Three Elderly Populations of Central Spain. *Neuroepidemiology.* 2008;30:247-53.
- Díaz Guzmán J, Egido Herrero J, Gabriel Sánchez R, Barberá G, Fuentes B, Fernández Pérez C, et al, en representación del Proyecto Ictus del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN. Incidencia del ictus en España. Bases metodológicas del estudio Iberictus. *Rev Neurol.* 2008;47: 617-23.
- Diener H-C, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Wallentin L, Reilly PA, Yang S, et al.; for the RE-LY Study Group. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol.* 2010;9:1157-63.
- Dimopoulos K, Giannakoulas G, Bendayan I, Liodakis E, Petraco R, Diller GP, et al. Cardiothoracic ratio from postero-anterior chest radiographs: a simple, reproducible and independent marker of disease severity and outcome in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 2013;166:453-7.
- Donahue RP, Rejman K, Rafalson LB, Dmochowski J, Stranges S, Trevisan M. Sex differences in endothelial function markers before conversion to pre-

- diabetes: does the clock start ticking earlier among women? The Western New York Study. *Diabetes Care*. 2007;30:354-9.
- Dunkman WB, Johnson GR, Carson PE, Bhat G, Farrell L, Cohn JN. Incidence of thromboembolic events in congestive heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation*. 1993;87:94-101.
- Dussault C, Toeg H, Nathan M, Wang ZJ, Roux JF, Secemsky E. Electrocardiographic monitoring for detecting atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: systematic review and meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8:263-9.
- EAFIT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet*. 1993;342:1255-62.
- Easton JD, Lopes RD, Bahit MC, Wojdyla DM, Granger CB, Wallentin L, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet Neurol*. 2012;11:503-11.
- Elkind MS, Sciacca R, Boden-Albala B, Rundek T, Paik MC, Sacco RL. Moderate alcohol consumption reduces risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Study. *Stroke*. 2006;37:13-9
- Eriksson SE, Olsson JE. Survival and recurrent strokes in patients with different subtypes of stroke: a fourteen-year follow-up study. *Cerebrovasc Dis*. 2001;12:171-80.
- Etminan M, Takkouche B, Isorna FC, Samii A. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*. 2005;330:63.
- Everson-Rose SA, Roetker NS, Lutsey PL, Kershaw KN, Longstreth WT Jr, Sacco RL, et al. Chronic stress, depressive symptoms, anger, hostility, and risk of stroke and transient ischemic attack in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Stroke*. 2014;45:2318-23.

- Favilla CG, Ingala E, Jara J, Fessler E, Cucchiara B, Messé SR, et al. Predictors of finding occult atrial fibrillation after cryptogenic stroke. *Stroke*. 2015;46:1210-5.
- Figueiredo MM, Rodrigues AC, Alves MB, Neto MC, Silva GS. Score for atrial fibrillation detection in acute stroke and transient ischemic attack patients in a Brazilian population: the acute stroke atrial fibrillation scoring system. *Clinics (Sao Paulo)*. 2014;69:241-6.
- Flint AC, Banki NM, Ren X, Rao VA, Go AS. Detection of paroxysmal atrial fibrillation by 30-day event monitoring in cryptogenic ischemic stroke: the Stroke and Monitoring for PAF in Real Time (SMART) Registry. *Stroke* 2012;43:2788-90.
- Foley RN, Collins AJ, Ishani A, Kalra PA. Calcium-phosphate levels and cardiovascular disease in community-dwelling adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J*. 2008;156:556-63.
- Fonseca AC, Matias JS, Pinho e Melo T, Falcão F, Canhão P, Ferro JM. N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a biomarker of cardioembolic stroke. *Int J Stroke*. 2011;6:398-403.
- Fortin M, Haggerty J, Almirall J, Bouhali T, Sasseville M, Lemieux M. Lifestyle factors and multimorbidity: a cross sectional study. *BMC Public Health*. 2014;14:686.
- Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Nordestgaard BG. Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population. *JAMA*. 2008;300:2142-52.
- Frost PH, Davis BR, Burlando AJ, Curb JD, Guthrie GP Jr, Isaacsohn JL, et al. Serum lipids and incidence of coronary heart disease. Findings from the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *Circulation*. 1996;94:2381-8.
- Fujii S, Shibasaki K, Kimura K, Sakai K, Aoki J. A simple score for predicting paroxysmal atrial fibrillation in acute ischemic stroke. *J Neurol Sci*. 2013;328:83-6.

- Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999;340:448-54.
- García-Berrocoso T, Fernández-Cadenas I, Delgado P, Rosell A, Montaner J. Blood biomarkers in cardioembolic stroke. *Curr Cardiol Rev*. 2010;6:194-201.
- Giamouzis G, Sui X, Love TE, Butler J, Young JB, Ahmed A. A propensity-matched study of the association of cardiothoracic ratio with morbidity and mortality in chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2008;101:343-7.
- Gillum LA, Mamidipudi SK, Johnston SC. Ischemic stroke risk with oral contraceptives: A meta-analysis. *JAMA*. 2000;284:72-8.
- Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, Panzov V, Thorpe KE, Hall J, et al. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med*. 2014;370:2467-77.
- Goldstein LB, Jones MR, Matchar DB, Edwards LJ, Hoff J, Chilukuri V, et al. Improving the reliability of stroke subgroup classification using the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) criteria. *Stroke*. 2001;32:1091-8.
- González Hernández A , Fabre Pi O, López Fernández JC, Platero Román M, Cabrera Hidalgo A, Mendoza Grimon MD. Factores de riesgo, etiología y pronóstico en pacientes mayores de 80 años con ictus isquémico. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2008;43:366-9.
- González Hernández A, Fabre Pi O, López Fernández JC, Díaz Nicolás S, Cabrera Hidalgo A. Factores de riesgo, etiología y pronóstico en pacientes con diabetes mellitus e ictus isquémico. *Rev Clin Esp*. 2008;208:546-50.
- Gordon DL, Bendixen BH, Adams HP Jr, Clarke W, Kappelle LJ, Woolson RF. Interphysician agreement in the diagnosis of subtypes of acute ischemic stroke: implications for clinical trials. The TOAST Investigators. *Neurology*. 1993;43:1021-7.
- Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke*. 2001;32:2559-66.

- Grau M, Elosua R, Cabrera de León A, Guembe MJ, Baena-Díez JM, Vega Alonso T, et al. Factores de riesgo cardiovascular en España en la primera década del siglo XXI: análisis agrupado con datos individuales de 11 estudios de base poblacional, estudio DARIOS. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:295-304.
- Grunkemeier GL, Li HH, Naftel DC, Starr A, Rahimtoola SH. Long-term performance of heart valve prostheses. *Current Problems in Cardiology.* 2000;25:73-154.
- Hadar N, Raman G, Moorthy D, O'Donnell TF, Thaler DE, Feldmann E, et al. Asymptomatic carotid artery stenosis treated with medical therapy alone: temporal trends and implications for risk assessment and the design of future studies. *Cerebrovasc Dis.* 2014;38:163-73.
- Hammermeister K, Sethi GK, Henderson WG, Grover FL, Oprian C, Rahimtoola SH. Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs randomized trial. *Journal of the American College of Cardiology.* 2000;36:1152-8.
- Hankey GJ, Anderson NE, Ting RD, Veillard AS, Romo M, Wosik M, et al. Rates and predictors of risk of stroke and its subtypes in diabetes: a prospective observational study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84:281-7.
- Hardie K, Jamrozik K, Hankey GJ, Broadhurst RJ, Anderson C. Trends in five-year survival and risk of recurrent stroke after first-ever stroke in the Perth Community Stroke Study. *Cerebrovasc Dis.* 2005;19:179-85.
- Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol.* 2014;13:429-38.
- He Y, Li Y, Chen Y, Feng L, Nie Z. Homocysteine level and risk of different stroke types: a meta-analysis of prospective observational studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014;24:1158-65.
- Henderson KM, Clark CJ, Lewis TT, Aggarwal NT, Beck T, Guo H, et al. Psychosocial distress and stroke risk in older adults. *Stroke.* 2013;44:367-72.

- Herder M, Johnsen SH, Arntzen KA, Mathiesen EB. Risk factors for progression of carotid intima-media thickness and total plaque area: a 13-year follow-up study: the Tromsø Study. *Stroke*. 2012;43:1818-23.
- Hirano K, Takashima S, Dougu N, Taguchi Y, Nukui T, Konishi H et al. Study of hemostatic biomarkers in acute ischemic stroke by clinical subtype. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2012;21:404-10.
- Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA*. 2002;288:2015-22.
- Horstmann S, Rizos T, Güntner J, Hug A, Jenetzky E, Krumsdorf U, et al. Does the STAF score help detect paroxysmal atrial fibrillation in acute stroke patients? *Eur J Neurol*. 2013;20:147-52.
- Ihle-Hansen H, Thommessen B, Wyller TB, Engedal K, Fure B. Risk factors for and incidence of subtypes of ischemic stroke. *Funct Neurol*. 2012;27:35-40.
- Iribarren C, Darbinian J, Klatsky AL, Friedman GD. Cohort study of exposure to environmental tobacco smoke and risk of first ischemic stroke and transient ischemic attack. *Neuroepidemiology* 2004;23:38-44.
- Isenegger J, Meier N, Lämmle B, Alberio L, Fischer U, Nedeltchev K, et al. D-dimers predict stroke subtype when assessed early. *Cerebrovasc Dis*. 2010;29:82-6.
- Ishizaka N, Ishizaka Y, Takahashi E, Tooda E, Hashimoto H, Nagai R, et al. Serum calcium concentration and carotid artery plaque: a population-based study. *J Cardiol*. 2002;39:151-7.
- Iso H, Noda H, Ikeda A, Yamagishi K, Inoue M, Iwasaki M, et al. The impact of C-reactive protein on risk of stroke, stroke subtypes, and ischemic heart disease in middle-aged Japanese: the Japan public health center-based study. *J Atheroscler Thromb*. 2012;19:756-66.
- Iyigun I, Bakirci Y. Plasma concentrations of C-reactive protein and fibrinogen in ischaemic stroke. *J Int Med Res*. 2002;30:591-96.

- Jeng JS, Sacco RL, Kargman DE, Boden-Albala B, Paik MC, Jones J, et al. Apolipoproteins and carotid artery atherosclerosis in an elderly multiethnic population: the Northern Manhattan stroke study. *Atherosclerosis*. 2002;165:317-25.
- Jones SB, Sen S, Lakshminarayan K, Rosamond WD. Poststroke outcomes vary by pathogenic stroke subtype in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke*. 2013;44:2307-10.
- Jönsson AC, Ek J, Kremer C. Outcome of men and women after atrial fibrillation and stroke. *Acta Neurol Scand*. 2015 [Epub ahead of print].
- Jorde R, Sundsfjord J, Fitzgerald P, Bønaa KH. Serum calcium and cardiovascular risk factors and diseases: the Tromsø study. *Hypertension*. 1999 ;34:484-90.
- Jørgensen HS, Nakayama H, Reith J, Raaschou HO, Olsen TS. Acute stroke with atrial fibrillation: the Copenhagen Stroke Study. *Stroke*. 1996;27:1765-9.
- Jun SJ, Jeong HC, Ku YH, Ahn S, Park KH, Sim DS, et al. An optimal cardiothoracic ratio cut-off to predict clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2013;29:1889-97.
- Kang DW, Chalela JA, Ezzeddine MA, Warach S. Association of ischemic lesion patterns on early diffusion-weighted imaging with TOAST stroke subtypes. *Arch Neurol*. 2003;60:1730-4.
- Kannel WB, Dawber TR, Sorlie P, Wolf PA. Components of blood pressure and risk of atherothrombotic brain infarction: the Framingham study. *Stroke*. 1976;7:327-31.
- Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, Wood AM, White IR, Gao P, et al; Emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med*. 2012;367:1310-20.
- Kawase Ishihara K, Kokubo Y, Yokota C, Hida E, Miyata T, Toyoda K, et al. Effect of Plasma Fibrinogen, High-Sensitive C-Reactive Protein, and Cigarette Smoking on Carotid Atherosclerosis: The Suita Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24:2385-9.

- Kemmeren JM, Tanis BC, van den Bosch MA, Bollen EL, Helmerhorst FM, van der Graaf Y, et al. Risk of Arterial Thrombosis in Relation to Oral Contraceptives (RATIO) study: oral contraceptives and the risk of ischemic stroke. *Stroke*; 2002;33:1202-8.
- Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, Mas JL, Serena J, Homma S, et al. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology*. 2013;81:619-25.
- Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45:2160-236.
- Kiely DK, Wolf PA, Cupples LA, Beiser AS, Myers RH. Familial aggregation of stroke. The Framingham Study. *Stroke*. 1993;24:1366-71.
- Kimura K, Kazui S, Minematsu K, Yamaguchi T; Japan Multicenter Stroke Investigator's Collaboration. Analysis of 16,922 patients with acute ischemic stroke and transient ischemic attack in Japan. A hospital-based prospective registration study. *Cerebrovasc Dis*. 2004;18:47-56.
- Kishore A, Vail A, Majid A, Dawson J, Lees KR, Tyrrell PJ, et al. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2014;45:520-6.
- Kishore A, Vail A, Majid A, Dawson J, Lees KR, Tyrrell PJ, et al. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2014;45:520-6.
- Kissela B, Schneider A, Kleindorfer D, Khoury J, Miller R, Alwell K, et al. Stroke in a biracial population: the excess burden of stroke among blacks. *Stroke*. 2004;35:426-31.
- Kissela BM, Khoury J, Kleindorfer D, Woo D, Schneider A, Alwell K, et al. Epidemiology of ischemic stroke in patients with diabetes: the greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study. *Diabetes Care*. 2005;28:355-9.

- Koenig W. Predicting risk and treatment benefit in atherosclerosis: the role of C-reactive protein. *Int J Cardiol.* 2005;98:199-206.
- Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke.* 2001;32:2735-40.
- Kostapanos MS, Christogiannis LG, Bika E, Bairaktari ET, Goudevenos JA, Elisaf MS, et al. Apolipoprotein B-to-A1 ratio as a predictor of acute ischemic nonembolic stroke in elderly subjects. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2010;19:497-502.
- Kostapanos MS, Christogiannis LG, Bika E, Bairaktari ET, Goudevenos JA, Elisaf MS, et al. Apolipoprotein B-to-A1 ratio as a predictor of acute ischemic nonembolic stroke in elderly subjects. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2010;19:497-502.
- Krishnamurthi R, Feigin V, Forouzanfar M, Mensah G, Connor M, Bennett D, et al. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke Turing 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Glob Health.* 2013;1:e259-81
- Kurth T, Gaziano JM, Berger K, Kase CS, Rexrode KM, Cook NR, et al. Body mass index and the risk of stroke in men. *Arch Intern Med.* 2002;162:2557-62.
- Kurth T, Gaziano JM, Rexrode KM, Kase CS, Cook NR, Manson JE, et al. Prospective study of body mass index and risk of stroke in apparently healthy women. *Circulation.* 2005;111:1992-8.
- Ladenvall C, Jood K, Blomstrand C, Nilsson S, Jern C, Ladenvall P. Serum C-reactive protein concentration and genotype in relation to ischemic stroke subtype. *Stroke.* 2006;37:2018-23.
- Laloux P, Galanti L, Jamart J. Lipids in ischemic stroke subtypes. *Acta Neurol Belg.* 2004;104:13-9.

- Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;338:b1665.
- Lawes CM, Bennett DA, Feigin VL, Rodgers A. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke*. 2004;35:1024.
- Lee BC, Hwang SH, Jung S, Yu KH, Lee JH, Cho SJ, et al. The Hallym Stroke Registry: a web-based stroke data bank with an analysis of 1,654 consecutive patients with acute stroke. *Eur Neurol*. 2005;54:81-7.
- Lee DK, Kim JS, Kwon SU, Yoo SH, Kang DW. Lesion patterns and stroke mechanism in atherosclerotic middle cerebral artery disease: early diffusion-weighted imaging study. *Stroke*. 2005;36:2583-8.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies C. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360:1903-13.
- Li L, Yin GS, Geraghty OC, Schulz UG, Kuker W, Mehta Z, et al. Incidence, outcome, risk factors, and long-term prognosis of cryptogenic transient ischaemic attack and ischaemic stroke: a population-based study. *Lancet Neurol*. 2015;14:903-13.
- Liao D, Myers R, Hunt S, Shahar E, Paton C, Burke G, et al. Familial history of stroke and stroke risk. The Family Heart Study. *Stroke*. 1997;28:1908-12.
- Liao J, Khalid Z, Scallan C, Morillo C, O'Donnell M. Noninvasive cardiac monitoring for detecting paroxysmal atrial fibrillation or flutter after acute ischemic stroke: a systematic review. *Stroke*. 2007;38:2935-40.
- Licata G, Tuttolomondo A, Di Raimondo D, Corrao S, Di Sciacca R, Pinto A. Immuno-inflammatory activation in acute cardio-embolic strokes in comparison with other subtypes of ischaemic stroke. *Thromb Haemost*. 2009;101:929-37.

- Lin SP, Lin PY, Jiang HL, Long YM, Chen XH. Is serum total bilirubin useful to differentiate cardioembolic stroke from other stroke subtypes? *Neurol Res.* 2015;37:727-31.
- Lind L, Skarfors E, Berglund L, Lithell H, Ljunghall S. Serum calcium: a new, independent, prospective risk factor for myocardial infarction in middle-aged men followed for 18 years. *J Clin Epidemiol.* 1997;50:967-73.
- Lindenstrom E, Boysen G, Nyboe J. Influence of total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, and triglycerides on risk of cerebrovascular disease: the Copenhagen City Heart Study. *BMJ.* 1994;309:11-5.
- Liu LB, Li M, Zhuo WY, Zhang YS, Xu AD. The role of hs-CRP, D-dimer and fibrinogen in differentiating etiological subtypes of ischemic stroke. *PLoS One.* 2015;10:e0118301.
- Llombart V, Antolin-Fontes A, Bustamante A, Giralt D, Rost NS, Furie K, et al. B-type natriuretic peptides help in cardioembolic stroke diagnosis: pooled data meta-analysis. *Stroke.* 2015;46:1187-95.
- Lombardo A, Biasucci LM, Lanza GA, Coli S, Silvestri P, Cianflone D, et al. Inflammation as a possible link between coronary and carotid plaque instability. *Circulation.* 2004;109:3158-63.
- Loomba RS, Shah PH, Nijhawan K, Aggarwal S, Arora R. Cardiothoracic ratio for prediction of left ventricular dilation: a systematic review and pooled analysis. *Future Cardiol.* 2015;11:171-5.
- Lovett JK, Coull AJ, Rothwell PM. Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies. *Neurology.* 2004;62:569-73.
- Lozano JV, Pallarés V, Cea-Calvo L, Llisterri JL, Fernández-Pérez C, Martí-Canales JC, et al. Investigators of the PREV-ICTUS Study. Serum lipid profiles and their relationship to cardiovascular disease in the elderly: the PREV-ICTUS study. *Curr Med Res Opin.* 2008;24:659-70.
- Luo Y, Wang Z, Li J, Xu Y. Serum CRP concentrations and severity of ischemic stroke subtypes. *Can J Neurol Sci.* 2012;39:69-73.

- Lv Y, Fang X, Asmaro K, Liu H, Zhang X, Zhang H, et al. Five-year prognosis after mild to moderate ischemic stroke by stroke subtype: a multi-clinic registry study. *PLoS One*. 2013;8:e75019.
- Malaguarnera M, Vacante M, Russo C, Malaguarnera G, Antic T, Malaguarnera L, et al. Lipoprotein(a) in cardiovascular diseases. *Biomed Res Int*. 2013;2013:650989.
- Malik S, Hicks WJ, Schultz L, Penstone P, Gardner J, Katramados AM, et al. Development of a scoring system for atrial fibrillation in acute stroke and transient ischemic attack patients: the LADS scoring system. *J Neurol Sci*. 2011;301:27-30.
- Mannami T, Iso H, Baba S, Sasaki S, Okada K, Konishi M, et al. Cigarette smoking and risk of stroke and its subtypes among middle-aged Japanese men and women: the JPHC Study Cohort I. *Stroke* 2004;35:1248-53.
- Matsumoto M, Sakaguchi M, Okazaki S, Furukado S, Tagaya M, Etani H, et al. Relationship between plasma (D)-dimer level and cerebral infarction volume in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35:64-72.
- McArdle PF, Kittner SJ, Ay H, Brown RD Jr, Meschia JF, Rundek T, et al; NINDS SiGN Study. Agreement between TOAST and CCS ischemic stroke classification: the NINDS SiGN study. *Neurology*. 2014;83:1653-60.
- Mendis S, Puska P, Norrving B (eds). *Global atlas on cardiovascular disease prevention and control*. Geneva: World Health Organization, 2011.
- Messe SR, Silverman IE, Kizer JR, Homma S, Zahn C, Gronseth G, et al. Practice parameter: recurrent stroke with patent foramen ovale and atrial septal aneurysm: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2004;62:1042-50.
- Milionis HJ, Liberopoulos E, Goudevenos J, Bairaktari ET, Seferiadis K, Elisaf MS. Risk factors for first-ever acute ischemic non-embolic stroke in elderly individuals. *Int J Cardiol*. 2005;99:269-75.

- Mohan KM, Wolfe CD, Rudd AG, Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL, Grieve AP. Risk and cumulative risk of stroke recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2011;42:1489-94.
- Montaner J, Perea-Gainza M, Delgado P, Ribó M, Chacón P, Rosell A, et al. Etiologic diagnosis of ischemic stroke subtypes with plasma biomarkers. *Stroke*. 2008;39:2280-7.
- Morales JM, Bermejo FP, Benito León J, Rivera Navarro J, Trincado R, Gabriel SR, et al. Methods and demographic findings of the baseline survey of the NEDICES cohort: a door to-door survey of neurological disorders in three communities from Central. Spain. *PublicHealth*. 2004;118:426-33.
- Muir KW, Weir CJ, Alwan W, Squire IB, Lees KR. C-reactive protein and outcome after ischemic stroke. *Stroke*. 1999;30:981-5.
- Mujib M, Giamouzis G, Agha SA, Aban I, Sathiakumar N, Ekundayo OJ, et al. Epidemiology of stroke in chronic heart failure patients with normal sinus rhythm: findings from the DIG stroke sub-study. *Int J Cardiol*. 2010;144:389-93.
- Muñoz R, Duran-Cantolla J, Martínez-Vila E, Gallego J, Rubio R, Aizpuru F, et al. Severe sleep apnea and risk of ischemic stroke in the elderly. *Stroke*. 2006;37:2317-21.
- Muñoz R, Durán-Cantolla J, Martínez-Vila E, Gállego J, Rubio R, Aizpuru F, et al. Central sleep apnea is associated with increased risk of ischemic stroke in the elderly. *Acta Neurol Scand*. 2012;126:183-8.
- Murtagh B, Smalling RW. Cardioembolic stroke. *Curr Atheroscler Rep*. 2006;8:310-6.
- Myint PK, Sinha S, Luben RN, Bingham SA, Wareham NJ, Khaw KT. Risk factors for first-ever stroke in the EPIC-Norfolk prospective population-based study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2008;15:663-9.
- Nakayama T, Yokoyama T, Yoshiike N, Zaman MM, Date C, Tanaka H, et al. Population attributable fraction of stroke incidence in middle-aged and

- elderly people: contributions of hypertension, smoking and atrial fibrillation. *Neuroepidemiology* 2000;19:217-26.
- Naylor AR, Schroeder TV, Sillesen H. Clinical and imaging features associated with an increased risk of late stroke in patients with asymptomatic carotid disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014;48:633-40.
- Niu JW, Gao S, Cui LY, Peng B, Zhu YC, Ni J, et al. Intracranial atherosclerosis in Chinese young adult stroke patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23:1519-23.
- Ntaios G, Papavasileiou V, Millionis H, Makaritsis K, Manios E, Spengos K, et al. Embolic strokes of undetermined source in the Athens stroke registry: a descriptive analysis. *Stroke.* 2015;46:176-81.
- O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet.* 2010;376:112-23.
- Ohira T, Shahar E, Chambless LE, Rosamond WD, Mosley TH Jr, Folsom AR. Risk factors for ischemic stroke subtypes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Stroke.* 2006;37:2493-8.
- O'Neal WT, Efird JT, Nazarian S, Alonso A, Heckbert SR, Soliman EZ. Peripheral arterial disease and risk of atrial fibrillation and stroke: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Am Heart Assoc.* 2014;3: e001270.
- Osmancik P, Peroutka Z, Budera P, Herman D, Stros P, Straka Z. Changes in cytokine concentrations following successful ablation of atrial fibrillation. *European Cytokine Network.* 2010;21:278-84.
- Ovbiagele B, Starkman S, Teal P, Lyden P, Kaste M, Davis SM, et al.; VISTA Investigators. Serum calcium as prognosticator in ischemic stroke. *Stroke.* 2008;39:2231-6.
- Ovbiagele B. Microalbuminuria: risk factor and potential therapeutic target for stroke? *J Neurol Sci.* 2008;271:21-8.

- Palomeras Soler E, Fossas Felip P, Casado Ruiz V, Cano Orgaz A, Sanz Cartagena P, Muriana Batiste D. The Mataró Stroke Registry: a 10-year registry in a community hospital. *Neurologia*. 2015;30:283-9.
- Park DC, Nam HS, Lim SR, Lee PH, Heo JH, Lee BI, et al. MRI features of infarcts with potential cardiac source of embolism in the Yonsei Stroke Registry (YSR), Korea. *Yonsei Med J*. 2000;41:431-5.
- Park JH, Hong KS, Lee EJ, Lee J, Kim DE. High levels of apolipoprotein B/AI ratio are associated with intracranial atherosclerotic stenosis. *Stroke*. 2011;42:3040-6.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-91.
- Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet*. 2014;383:1973-80.
- Petty GW, Brown J, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Survival and recurrence after first cerebral infarction: A populationbased study in Rochester, Minnesota, 1975 through 1989. *Neurology*. 1998;50:208-16.
- Petty GW, Brown RD Jr, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Ischemic stroke subtypes : a population-based study of functional outcome, survival, and recurrence. *Stroke*. 2000;31:1062-8.
- Petzold A, Michel P, Stock M, Schluep M. Glial and axonal body fluid biomarkers are related to infarct volume, severity, and outcome. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2008;17:196-203.
- SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA*. 1991;265:3255-64.
- Prospective Studies Collaboration, Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex,

- and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet*. 2007;370:1829-39.
- Prospective studies collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet*. 1995;346:1647-53.
- Psaty BM, Anderson M, Kronmal RA, Tracy RP, Orchard T, Fried LP, et al. The association between lipid levels and the risks of incident myocardial infarction, stroke, and total mortality: The Cardiovascular Health Study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2004;52:1639-47.
- Putala J, Nieminen T, Haapaniemi E, Meretoja A, Rantanen K, Heikkinen N, et al. Undetermined stroke with an embolic pattern-a common phenotype with high early recurrence risk. *Ann Med*. 2015;47:406-13.
- Qureshi AI, Giles WH, Croft JB, Guterman LR, Hopkins LN. Apolipoproteins A-1 and B and the likelihood of non-fatal stroke and myocardial infarction -- data from The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Med Sci Monit*. 2002;8:CR311-6.
- Rasouli M, Kiasari AM, Mokhberi V. The ratio of apoB/apoAI, apoB and lipoprotein(a) are the best predictors of stable coronary artery disease. *Clin Chem Lab Med*. 2006;44:1015-21.
- Redgrave JN, Lovett JK, Rothwell PM. Histological features of symptomatic carotid plaques in relation to age and smoking: the oxford plaque study. *Stroke*. 2010;41:2288-94.
- Reynolds K, Lewis B, Nolen JD, Kinney GL, Sathya B, He J. Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *JAMA*. 2003;289:579-88.
- Ritter MA, Kochhäuser S, Duning T, Reinke F, Pott C, Dechering DG, et al. Occult atrial fibrillation in cryptogenic stroke: detection by 7-day electrocardiogram versus implantable cardiac monitors. *Stroke*. 2013;44:1449-52.

- Rizos T, Güntner J, Jenetzky E, Marquardt L, Reichardt C, Becker R, et al. Continuous stroke unit electrocardiographic monitoring versus 24-hour Holter electrocardiography for detection of paroxysmal atrial fibrillation after stroke. *Stroke*. 2012;43:2689-94.
- Rodríguez-Yáñez M, Sobrino T, Blanco M, de la Ossa NP, Brea D, Rodríguez-González R, et al. High serum levels of pro-brain natriuretic peptide (pro BNP) identify cardioembolic origin in undetermined stroke. *Dis Markers*. 2009;26:189-95.
- Rojas JI, Zurrú MC, Romano M, Patrucco L, Cristiano E. Acute ischemic stroke and transient ischemic attack in the very old--risk factor profile and stroke subtype between patients older than 80 years and patients aged less than 80 years. *Eur J Neurol*. 2007;14:895-9.
- Rubin MR, Rundek T, McMahon DJ, Lee HS, Sacco RL, Silverberg SJ. Carotid artery plaque thickness is associated with increased serum calcium levels: the Northern Manhattan study. *Atherosclerosis*. 2007;194:426-32.
- Sá T, Sargento-Freitas J, Pinheiro V, Martins R, Teixeira R, Silva F, et al. CHADS(2) and CHA(2)DS(2)VASc scores as predictors of cardioembolic sources in secondary stroke prevention. *Rev Port Cardiol*. 2013;32:373-8.
- Sacco RL, Benson RT, Kargman DE, Boden-Albala B, Tuck C, Lin IF, et al. High-density lipoprotein cholesterol and ischemic stroke in the elderly: the Northern Manhattan Stroke Study. *JAMA*. 2001;285:2729-35.
- Sacco RL, Boden-Albala B, Gan R, Chen X, Kargman DE, Shea S, et al. Stroke incidence among white, black, and Hispanic residents of an urban community: the Northern Manhattan Stroke Study. *American journal of epidemiology*. 1998;147:259-68.
- Sanossian N, Saver JL, Navab M, Ovbiagele B. High-density lipoprotein cholesterol: an emerging target for stroke treatment. *Stroke*. 2007;38:1104-9.
- Santamarina E, Penalba A, García-Berrocso T, Delgado P, Quintana M, González-Alujas T, et al. Biomarker level improves the diagnosis of embolic source in ischemic stroke of unknown origin. *J Neurol*. 2012;259:2538-45.

- Schmidt C, Fagerberg B, Wikstrand J, Hulthe J. apoB/apoA-I ratio is related to femoral artery plaques and is predictive for future cardiovascular events in healthy men. *Atherosclerosis*. 2006;189:178-85.
- Schulz UG, Rothwell PM. Differences in vascular risk factors between etiological subtypes of ischemic stroke: importance of population-based studies. *Stroke*. 2003;34:2050-9.
- Seet RC, Friedman PA, Rabinstein AA. Prolonged rhythm monitoring for the detection of occult paroxysmal atrial fibrillation in ischemic stroke of unknown cause. *Circulation*. 2011;124:477-86.
- Sen S, Lynch DR Jr, Kaltsas E, Simmons J, Tan WA, Kim J, et al. Association of asymptomatic peripheral arterial disease with vascular events in patients with stroke or transient ischemic attack. *Stroke*. 2009;40:3472-7.
- Seo JY, Lee KB, Lee JG, Kim JS, Roh H, Ahn MY, et al. Implication of left ventricular diastolic dysfunction in cryptogenic ischemic stroke. *Stroke*. 2014;45:2757-61.
- Serena J, Jiménez-Nieto M, Silva Y, Castellanos M. Patent foramen ovale in cerebral infarction. *Curr Cardiol Rev*. 2010;6:162-74.
- Shah RS, Cole JW. Smoking and stroke: the more you smoke the more you stroke. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010;8:917-32.
- Shaikh Q, Ahmed B, Ahmed M, Mahar JH, Ahmad M, Ahmed A, et al. Left atrial volumes and associated stroke subtypes. *BMC Neurol*. 2013;13:149.
- Shibazaki K, Kimura K, Aoki J, Sakai K, Saji N, Uemura J. Brain natriuretic peptide level on admission predicts recurrent stroke after discharge in stroke survivors with atrial fibrillation. *Clin Neurol Neurosurg*. 2014;127:25-9.
- Shibazaki K, Kimura K, Aoki J, Sakai K, Saji N, Uemura J. Plasma brain natriuretic Peptide as a predictive marker of early recurrent stroke in cardioembolic stroke patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23:2635-40.
- Shin HY, Jeong IH, Kang CK, Shin DJ, Park HM, Park KH, et al. Relation between left atrial enlargement and stroke subtypes in acute ischemic stroke patients. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg*. 2013;15:131-6.

- Siritho S, Thrift AG, McNeil JJ, You RX, Davis SM, Donnan GA, et al. Risk of ischemic stroke among users of the oral contraceptive pill: The Melbourne Risk Factor Study (MERFS) Group. *Stroke*. 2003;34:1575-80.
- Special Report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular disease III. *Stroke*. 1990; 21:637-76.
- Stahrenberg R, Edelmann F, Haase B, Lahno R, Seegers J, Weber-Krüger M, et al. Transthoracic echocardiography to rule out paroxysmal atrial fibrillation as a cause of stroke or transient ischemic attack. *Stroke*. 2011;42:3643-5.
- Stead LG, Gilmore RM, Bellolio MF, Jain A, Rabinstein AA, Decker WW, et al. Cardioembolic but not other stroke subtypes predict mortality independent of stroke severity at presentation. *Stroke Res Treat*. 2011;2011:281496.
- Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart*. 2001;86:516-21.
- Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology*. 2007;69:546-54.
- Suissa L, Bertora D, Lachaud S, Mahagne MH. Score for the targeting of atrial fibrillation (STAF): a new approach to the detection of atrial fibrillation in the secondary prevention of ischemic stroke. *Stroke*. 2009;40:2866-8.
- Suri MF, Johnston SC. *Epidemiology of intracranial stenosis*. *J Neuroimaging*. 2009;19 (Suppl 1):11S-6S.
- Szabo K, Kern R, Gass A, Hirsch J, Hennerici M. Acute stroke patterns in patients with internal carotid artery disease: a diffusion-weighted magnetic resonance imaging study. *Stroke*. 2001;32:1323-9.
- Tamada M, Makita S, Abiko A, Naganuma Y, Nagai M, Nakamura M. Low-density lipoprotein cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratio as a useful marker for early-stage carotid atherosclerosis. *Metabolism*. 2010;59:653-7.

- Tanizaki Y, Kiyohara Y, Kato I, Iwamoto H, Nakayama K, Shinohara N, et al. Incidence and risk factors for subtypes of cerebral infarction in a general population: the Hisayama study. *Stroke*. 2000;31:2616-22.
- Tanne D, Benderly M, Goldbourt U, Boyko V, Brunner D, Graff E; Bezafibrate Infarction Prevention Study Group. A prospective study of plasma fibrinogen levels and the risk of stroke among participants in the bezafibrate infarction prevention study. *Am J Med*. 2001;111:457-63.
- Thaler DE, Ruthazer R, Weimar C, Mas JL, Serena J, Di Angelantonio E, et al. Recurrent stroke predictors differ in medically treated patients with pathogenic vs. other PFOs. *Neurology*. 2014;83:221-6.
- Thompson A, Danesh J. Associations between apolipoprotein B, apolipoprotein AI, the apolipoprotein B/AI ratio and coronary heart disease: a literature-based meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med*. 2006;259:481-92.
- Timsit SG, Sacco RL, Mohr JP, Foulkes MA, Tatemichi TK, Wolf PA, et al. Early clinical differentiation of cerebral infarction from severe atherosclerotic stenosis and cardioembolism. *Stroke*. 1992;23:486-91.
- Tirschwell DL, Smith NL, Heckbert SR, Lemaitre RN, Longstreth WT Jr, Psaty BM. Association of cholesterol with stroke risk varies in stroke subtypes and patient subgroups. *Neurology*. 2004;63:1868-75.
- Tombul T, Atbas C, Anlar O. Hemostatic markers and platelet aggregation factors as predictive markers for type of stroke and neurological disability following cerebral infarction. *J Clin Neurosci*. 2005;12:429-34.
- Tran LT, Park HJ, Kim HD. Is the carotid intima-media thickness really a good surrogate marker of atherosclerosis? *J Atheroscler Thromb*. 2012;19:680-90.
- Tuttolomondo A, Di Raimondo D, Di Sciacca R, Casuccio A, Bivona G, Bellia C, et al. Fetuin-A and CD40 L plasma levels in acute ischemic stroke: Differences in relation to TOAST subtype and correlation with clinical and laboratory variables. *Atherosclerosis*. 2010;208:290-6.
- Tuttolomondo A, Di Raimondo D, Pecoraro R, Arnao V, Pinto A, Licata G. Inflammation in ischemic stroke subtypes. *Curr Pharm Des*. 2012;18:4289–310.

- Virani SS, Catellier DJ, Pompeii LA, Nambi V, Hoogeveen RC, Wasserman BA, et al. Relation of cholesterol and lipoprotein parameters with carotid artery plaque characteristics: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) carotid MRI study. *Atherosclerosis*. 2011;219:596-602.
- Wachter R, Lahno R, Haase B, Weber-Krüger M, Seegers J, Edelmann F, et al. Natriuretic peptides for the detection of paroxysmal atrial fibrillation in patients with cerebral ischemia--the Find-AF study. *PLoSOne*. 2012;7:e34351.
- Waddy SP, Cotsonis G, Lynn MJ, Frankel MR, Chaturvedi S, Williams JE, et al. Racial differences in vascular risk factors and outcomes of patients with intracranial atherosclerotic arterial stenosis. *Stroke*. 2009;40:719-25.
- Wald DS, Law M, Morris JK. *Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis*. *BMJ*. 2002;325:1202.
- Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit AH, Kolar W, Steiner E. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet*. 2001;358:2026-33.
- Wang C, Han L, Wu Q, Zhuo R, Liu K, Zhao J, et al. Association between homocysteine and incidence of ischemic stroke in subjects with essential hypertension: a matched case-control study. *Clin Exp Hypertens*. 2015;37:557-62.
- White H, Boden-Albala B, Wang C, Elkind MS, Rundek T, Wright CB, Sacco RL. Ischemic stroke subtype incidence among whites, blacks, and Hispanics: the Northern Manhattan Study. *Circulation*. 2005;111:1327-31.
- Wienbergen H, Schiele R, Gitt AK, Schneider S, Heer T, Gottwik M, et al. Incidence, risk factors, and clinical outcome of stroke after acute myocardial infarction in clinical practice. MIR and MITRA Study Groups. Myocardial Infarction Registry. Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction. *The American journal of cardiology*. 2001;87(6):782-5.

- Winbeck K, Poppert H, Etgen T, Conrad B, Sander D. Prognostic relevance of early serial C-reactive protein measurements after first ischemic stroke. *Stroke*. 2002;33:2459-64.
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly: the Framingham Study. *Arch Intern Med*. 1987;147:1561-4.
- Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham study. *Stroke*. 1991;22:312-8.
- Wolf PA, D'Agostino RB, O'Neal MA, Sytkowski P, Kase CS, Belanger AJ, et al. Secular trends in stroke incidence and mortality. The Framingham Study. *Stroke*. 1992;23:1551-5.
- Woodward M, Lowe GD, Campbell DJ, Colman S, Rumley A, Chalmers J, Neal BC, Patel A, Jenkins AJ, Kemp BE, MacMahon SW. Associations of inflammatory and hemostatic variables with the risk of recurrent stroke. *Stroke*. 2005;36:2143-7.
- Wu CY, Wu HM, Lee JD, Weng HH. Stroke risk factors and subtypes in different age groups: a hospital-based study. *Neurol India*. 2010;58:863-8.
- Wu Z, Zhao M, He M, Zeng H, Tan F, Li K, et al. Validation of the use of B-type natriuretic peptide point-of-care test platform in preliminary recognition of cardioembolic stroke patients in the ED. *Am J Emerg Med*. 2015;33:521-6.
- Xu T, Ke K. C-reactive protein and ischemic stroke risk in general population: A dose-response meta-analysis of prospective studies. *Int J Cardiol*. 2015;190:264-7.
- Xu WH, Dong C, Rundek T, Elkind MS, Sacco RL. Serum albumin levels are associated with cardioembolic and cryptogenic ischemic strokes: Northern Manhattan Study. *Stroke*. 2014;45:973-8.
- Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med*. 2005;353:2034-41.

- Yaghi S, Moon YP, Mora-McLaughlin C, Willey JZ, Cheung K, Di Tullio MR, et al. Left atrial enlargement and stroke recurrence: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke*. 2015;46:1488-93.
- Yamazaki M, Uchiyama S, Maruyama S. Alterations of haemostatic markers in various subtypes and phases of stroke. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1993;4:707-12.
- Yang C, Sun Z, Li Y, Ai J, Sun Q, Tian Y. The correlation between serum lipid profile with carotid intima-media thickness and plaque. *BMC Cardiovasc Disord*. 2014;14:181.
- Yokota C, Minematsu K, Tomii Y, Naganuma M, Ito A, Nagasawa H, et al. Low levels of plasma soluble receptor for advanced glycation end products are associated with severe leukoaraiosis in acute stroke patients. *J Neurol Sci*. 2009;287:41-4.
- Yoshioka K, Watanabe K, Zeniya S, Ito Y, Hizume M, Kanazawa T, et al. A Score for Predicting Paroxysmal Atrial Fibrillation in Acute Stroke Patients: iPAB Score. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015; pii: S1052-3057(15)00344-4.
- You RX, Thrift AG, McNeil JJ, Davis SM, Donnan GA. Ischemic stroke risk and passive exposure to spouses' cigarette smoking. Melbourne Stroke Risk Factor Study (MERFS) Group. *Am J Public Health*. 1999;89:572-5.
- Zecca B, Mandelli C, Maino A, Casiraghi C, Bolla G, Consonni D, et al. A bioclinical pattern for the early diagnosis of cardioembolic stroke. *Emerg Med Int*. 2014;2014:242171.
- Zi WJ, Shuai J. Plasma D-dimer levels are associated with stroke subtypes and infarction volume in patients with acute ischemic stroke. *PLoS One*. 2014;9:e86465.

Anexo: Apéndice 1

Lectura de datos.

```
library(foreign);library(xlsx);library(bestglm);library(stepAIC)
library(pROC);library(Epi);library(tree);library(epiR)

## Type 'citation("pROC")' for a citation.
##
## Attaching package: 'pROC'
##
## The following objects are masked from 'package:stats':
##
##   cov, smooth, var
##
## Warning: package 'Epi' was built under R version 3.1.1
##
## Attaching package: 'Epi'
##
## The following object is masked from 'package:base':
##
##   merge.data.frame
##
## Loading required package: survival
## Loading required package: splines
## Package epiR 0.9-58 is loaded
## Type help(epi.about) for summary information

setEPS(horizontal=F,paper="special",onefile=F)
setwd("~/Google Drive/NEUROLOGIA/Ayoze")
#db <- read.spss("tesis2.sav",to.data.frame=TRUE)
load(file="Ictus.RData")
(n=nrow(db))

## [1] 587

dt=subset(db,TRAIN==1 & AteroLacunar>-1)
dv=subset(db,TRAIN==0 & AteroLacunar>-1)
nrow(dv)

## [1] 103
```

Selección de variables (bestglm).

```
attach(dt)
s=EDAD+male+Fumador+COLESTEROLTOTAL+LDL+logTG+Calcio+CARDIOMEGALIA+
A+
  CardiopatiaEmboligena+HVI+EstenosisOclusion+TAC
j=which(is.na(s))
length(j)

## [1] 13
```

```

Xy=data.frame(EDAD,male,Fumador,COLESTEROLTOTAL,LDL,logTG,Calcio,
CARDIOMEGALIA,HVI,
CardiopatíaEmbolígena,EstenosisOclusión,TacTerri,AteroLacunar)
Xy=Xy[-j,]
bm <- bestglm(Xy,family=binomial,IC="BIC")
## Morgan-Tatar search since family is non-gaussian.
bm
## BIC
## BICq equivalent for q in (0.32480243285186, 0.734681237763508)
## Best Model:
##
##           Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
## (Intercept)      -3.1090     2.1658  -1.436 1.511e-01
## Fumador           1.8413     0.7035   2.617 8.859e-03
## Calcio            0.5798     0.2327   2.491 1.273e-02
## CARDIOMEGALIA    -1.2726     0.4902  -2.596 9.422e-03
## CardiopatíaEmbolígena -3.4215     1.1566  -2.958 3.095e-03
## EstenosisOclusión  4.3699     1.2291   3.555 3.774e-04
## TacTerri         -2.7846     0.4349  -6.404 1.518e-10

```

Selección de variables mediante StepPlr.

```

(p=ncol(Xy))
## [1] 13
mp <- step.plr(Xy[,-13],Xy[,13])
##
## Convergence warning in plr: 2
summary(mp)
##
## Call:
## plr(x = ix0, y = y, weights = weights, offset.subset =
offset.subset,
##   offset.coefficients = offset.coefficients, lambda =
lambda,
##   cp = cp)
##
## Coefficients:
##           Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
## Intercept      -4.2582     2.3014  -1.850   0.064
## TacTerri       -2.6919     0.4143  -6.497   0.000
## EstenosisOclusión  4.4842     1.3920   3.221   0.001
## CardiopatíaEmbolígena -3.8187     1.1131  -3.431   0.001
## Calcio          0.6664     0.2491   2.675   0.007
## Fumador:Calcio    0.2191     0.0793   2.763   0.006

```

```

##
## Null deviance: 306.4 on 248 degrees of freedom
## Residual deviance: 163.3 on 243 degrees of freedom
## Score: deviance + 5.5 * df = 196.4

ml <- glm(AteroLacunar ~
TacTerri+EstenosisOclusion+CardiopatíaEmbolígena+
Calcio+Fumador:Calcio,family=binomial,data=dt)
summary(ml)

##
## Call:
## glm(formula = AteroLacunar ~ TacTerri + EstenosisOclusion +
CardiopatíaEmbolígena +
## Calcio + Fumador:Calcio, family = binomial, data = dt)
##
## Deviance Residuals:
## Min 1Q Median 3Q Max
## -2.598 -0.534 0.178 0.506 1.866
##
## Coefficients:
## Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
## (Intercept) -4.3333 2.3193 -1.87 0.06171 .
## TacTerri -2.7076 0.4141 -6.54 6.2e-11 ***
## EstenosisOclusion 4.5191 1.4040 3.22 0.00129 **
## CardiopatíaEmbolígena -3.8195 1.1143 -3.43 0.00061 ***
## Calcio 0.6745 0.2511 2.69 0.00722 **
## Calcio:Fumador 0.2205 0.0794 2.78 0.00549 **
## ---
## Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
## (Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)
##
## Null deviance: 308.75 on 249 degrees of freedom
## Residual deviance: 163.81 on 244 degrees of freedom
## (12 observations deleted due to missingness)
## AIC: 175.8
##
## Number of Fisher Scoring iterations: 7

```

glm.

```

ml <- glm(AteroLacunar ~ Fumador+Calcio+CARDIOMEGALIA+
CardiopatíaEmbolígena+EstenosisOclusion+TacTerri,family=binomial,
data=dt)
(sm=summary(ml))

##
## Call:
## glm(formula = AteroLacunar ~ Fumador + Calcio + CARDIOMEGALIA

```

```

+
##      CardiopatíaEmbolígena + EstenosisOclusión + TacTerri,
family = binomial,
##      data = dt)
##
## Deviance Residuals:
##      Min        1Q    Median        3Q        Max
## -2.673  -0.396   0.175   0.437   2.120
##
## Coefficients:
##              Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
## (Intercept)      -3.125     2.172  -1.44  0.15020
## Fumador           1.848     0.704   2.62  0.00870 **
## Calcio            0.582     0.233   2.50  0.01259 *
## CARDIOMEGALIA    -1.292     0.488  -2.65  0.00809 **
## CardiopatíaEmbolígena -3.419     1.158  -2.95  0.00315 **
## EstenosisOclusión  4.386     1.230   3.57  0.00036 ***
## TacTerri         -2.796     0.435  -6.43  1.3e-10 ***
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
## (Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)
##
##      Null deviance: 308.75  on 249  degrees of freedom
## Residual deviance: 157.45  on 243  degrees of freedom
## (12 observations deleted due to missingness)
## AIC: 171.4
##
## Number of Fisher Scoring iterations: 7

b=sm$coef[-1,1]
sb=sm$coef[-1,2]
(za=qnorm(.975))

## [1] 1.96

or=exp(b)
or.l=exp(b-za*sb)
or.u=exp(b+za*sb)
round(data.frame(or,or.l,or.u),3)

##              or  or.l  or.u
## Fumador      6.345 1.596 25.230
## Calcio       1.790 1.133  2.828
## CARDIOMEGALIA 0.275 0.106  0.715
## CardiopatíaEmbolígena 0.033 0.003  0.317
## EstenosisOclusión 80.281 7.204 894.606
## TacTerri      0.061 0.026  0.143

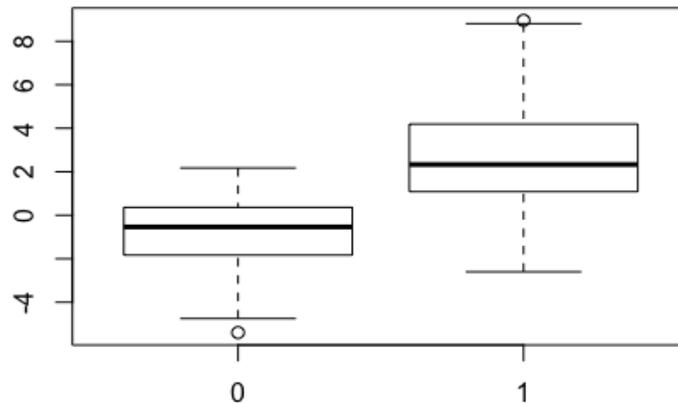
```

Predicción.

```

pAtero=predict(m1,dv)
attr(pAtero,"names")=NULL
boxplot(pAtero ~ dv$AteroLacunar)

```



```

rocAtero <- roc(dv$AteroLacunar,pAtero)
auc(rocAtero);ci(rocAtero)

## Area under the curve: 0.874
## 95% CI: 0.808-0.941 (DeLong)

coords(rocAtero,"b",ret=c("threshold","specificity","sensitivity",
,"npv","ppv"),
best.method="closest.topleft")

## threshold specificity sensitivity npv ppv
## 1.2600 0.8750 0.7463 0.6222 0.9259

pAtero_b=ifelse(pAtero>1.26,1,2)
dqAtero=table(pAtero_b,2-dv$AteroLacunar)
dqAtero

##
## pAtero_b 1 2
## 1 50 4
## 2 17 28

epi.tests(dqAtero, conf.level = 0.95)

## Disease + Disease - Total
## Test + 50 4 54
## Test - 17 28 45
## Total 67 32 99

```

```

##
## Point estimates and 95 % CIs:
## -----
## Apparent prevalence          0.55 (0.44, 0.65)
## True prevalence              0.68 (0.58, 0.77)
## Sensitivity                  0.75 (0.63, 0.84)
## Specificity                  0.88 (0.71, 0.96)
## Positive predictive value    0.93 (0.82, 0.98)
## Negative predictive value    0.62 (0.47, 0.76)
## Positive likelihood ratio    5.97 (2.36, 15.09)
## Negative likelihood ratio    0.29 (0.19, 0.45)
## -----

postscript("RocLogit.eps")
plot(rocAtero,main="Clasificador logístico")

##
## Call:
## roc.default(response = dv$AteroLacunar, predictor = pAtero)
##
## Data: pAtero in 32 controls (dv$AteroLacunar 0) < 67 cases
## (dv$AteroLacunar 1).
## Area under the curve: 0.874

legend(0.7,0.2,"AUC = 0.874 ; 95%CI = 0.808 ; 0.940")
dev.off()

## pdf
## 2

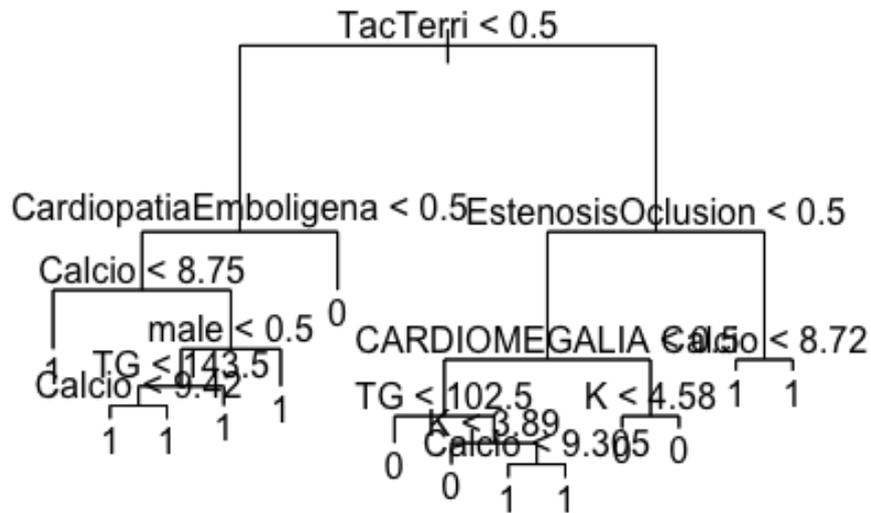
```

Árbol de clasificación (CART).

```

### Árbol de decisión (exploración)
dt$CardiopEmbol=dt$CardiopatíaEmbolígena
T0 <- tree(factor(AteroLacunar) ~
male+Fumador+TG+Calcio+CARDIOME GALIA+
CardiopatíaEmbolígena+EstenosisOclusión+TacTerri+K, minsize=20, dat
a=dt)
plot(T0);text(T0)

```



```

deviance(T0)

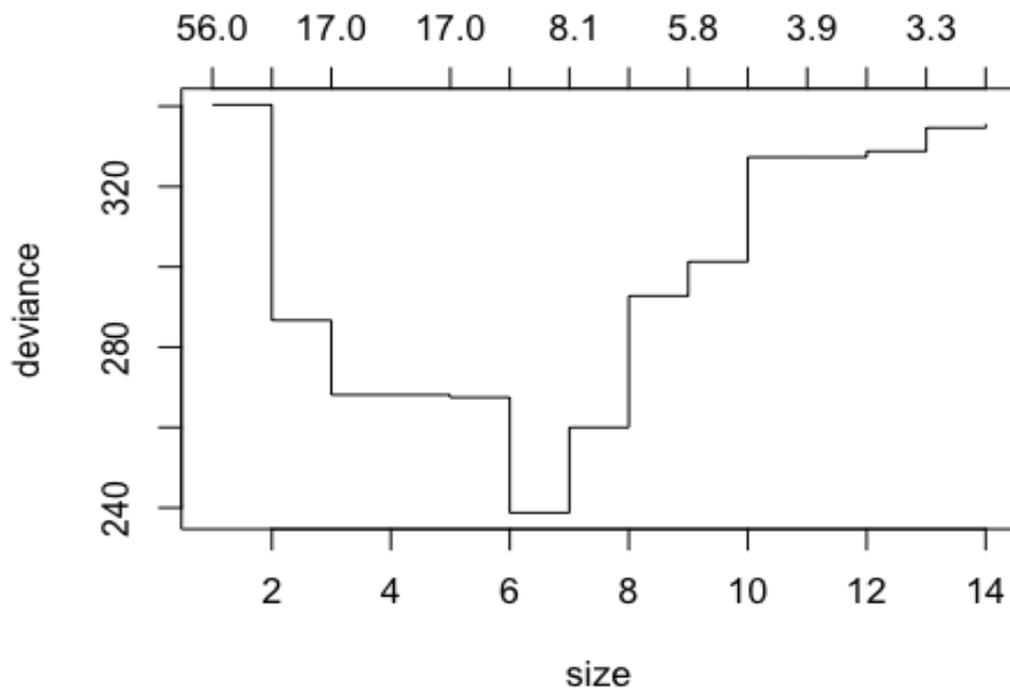
## [1] 113.4

cv <- cv.tree(T0,,prune.tree,method="deviance")
iter=10
for(i in 1:iter)
cv$dev <- cv$dev + cv.tree(T0,,prune.tree)$dev
cv$dev <- cv$dev/iter
plot(cv)
postscript("Figure_A.eps")
plot(cv$size,cv$dev,type="l",xaxt="n",xlab="Number of
nodes",ylab="Error measurement (deviance)")
axis(1,1:31)
dev.off()

## pdf
## 2

plot(cv)

```



```
data.frame(cv$size,cv$dev)
```

```
##      cv.size cv.dev
## 1         14 335.6
## 2         13 334.6
## 3         12 328.8
## 4         11 327.3
## 5         10 327.3
## 6          9 301.3
## 7          8 292.7
## 8          7 260.0
## 9          6 238.8
## 10         5 267.5
## 11         3 268.1
## 12         2 286.7
## 13         1 340.3
```

```
### Estimación del árbol óptimo
```

```
T <- prune.tree(T0,best=6,method="deviance")
#T <- prune.tree(T0,best=2,method="misclass")
postscript("arbol.eps")
plot(T);text(T)
dev.off()
```

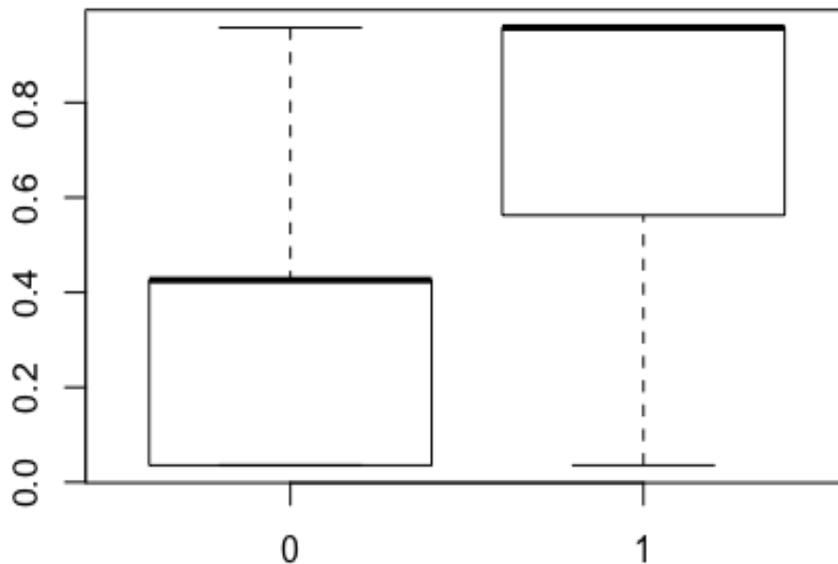
```
## pdf
## 2
```

```

T
## node), split, n, deviance, yval, (yprob)
##      * denotes terminal node
##
## 1) root 247 300 1 ( 0.31 0.69 )
##    2) TacTerri < 0.5 141 100 1 ( 0.12 0.88 )
##      4) CardiopatiaEmboligena < 0.5 135 80 1 ( 0.09 0.91 )
##        8) Calcio < 8.75 16 20 1 ( 0.44 0.56 ) *
##        9) Calcio > 8.75 119 40 1 ( 0.04 0.96 ) *
##      5) CardiopatiaEmboligena > 0.5 6 5 0 ( 0.83 0.17 ) *
##    3) TacTerri > 0.5 106 100 0 ( 0.56 0.44 )
##      6) EstenosisOclusion < 0.5 82 100 0 ( 0.71 0.29 )
##        12) CARDIOMEHALIA < 0.5 54 70 0 ( 0.57 0.43 ) *
##        13) CARDIOMEHALIA > 0.5 28 9 0 ( 0.96 0.04 ) *
##      7) EstenosisOclusion > 0.5 24 8 1 ( 0.04 0.96 ) *

pT=predict(T,dv)
pTatero=pT[,2]
boxplot(pTatero ~ dv$AteroLacunar)

```



```

rocTatero <- roc(dv$AteroLacunar,pTatero)
auc(rocTatero);ci(rocTatero)

```

```

## Area under the curve: 0.799
## 95% CI: 0.71-0.887 (DeLong)

postscript("RocTree.eps")
plot(rocAtero,main="CART")

##
## Call:
## roc.default(response = dv$AteroLacunar, predictor = pAtero)
##
## Data: pAtero in 32 controls (dv$AteroLacunar 0) < 67 cases
(dv$AteroLacunar 1).
## Area under the curve: 0.874

legend(0.7,0.2,"AUC = 0.799 ; 95%CI = 0.710 ; 0.997")
dev.off()

## pdf
## 2

save(db,file="Ictus.RData")

```

Note that the `echo = FALSE` parameter was added to the code chunk to prevent

