

República Dominicana
Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña
Facultad de Ciencias de la Salud

Vicerrectoría de posgrado

Relación entre niveles de LDL y enfermedad aterosclerótica carotídea en pacientes con ictus isquémico en el Centro de Diagnóstico, Medicina Avanzada y Telemedicina (CEDIMAT) en el periodo junio 2022 a mayo 2023.



Tesis de posgrado para optar por el título de especialista en:

NEUROLOGÍA

Sustentante:

Dr. Joan Manuel Bonilla Espino

Asesores:

Dr. Francisco Javier Taveras (Clínico)

Dr. Carlos Manuel Montero Brens (Metodológico)

Los conceptos emitidos en el presente anteproyecto de tesis de posgrado son de la exclusiva responsabilidad del sustentante del mismo.

Distrito Nacional, 2023

DEDICATORIAS

A mis padres, la piedra angular de la persona en que hoy me he convertido.

AGRADECIMIENTOS

A mis Padres Juan José Bonilla Reinoso y Adalgiza del Carmen Espino Muñoz: Por haberme dado la vida, su apoyo incondicional e infinito cariño. Gracias por haberme proporcionado las pautas que hoy me permiten ser un individuo integro de la sociedad, por enseñarme todos los valores que hoy orgullosamente puedo aplicar, y por siempre poner en primer lugar mi educación y la de todos mis hermanos.

A mi querido padrino José Vinicio Bonilla Reinoso: Por haber constituido mi fuente de inspiración para estudiar medicina, y ser un modelo a seguir en el ámbito académico, profesional y personal. Muchas gracias por todo el apoyo que siempre me ha brindado y al resto de mi familia.

A mis compañeras de residencia: Carmen Parreño, Yaquiris Jose, Yolymer de la Cruz, Edwina Luna, Saony Mercedes, Daniela Castro y Niurka Carrasco. Gracias por su apoyo y compañía durante este arduo proceso, y por constituir ese complemento que en muchas ocasiones me ayudo a lograr mis objetivos.

A todos mis maestros: Francisco Taveras, Anyeri de Peña, Israel Diaz, Indhira Zabala, Cesarina Torres, William Castro, Janfreisy Carbonell, Diogenes Santos, Pedro Roa, Yesenia Suero, Vifranny Espaillat, Rafael

Fermín, Carlos Vilchez, Luis Suazo, Yaneris Polanco, Diones Rivera y Giovanni Ureña; por su entrega y dedicación al momento de enseñar, además de ser mi ejemplo de la práctica neurológica.

A la Dra. Elidania Velásquez: Por haber servido de inspiración para orientarme por esta hermosa rama de la medicina.

Por último, a todos mis amigos y familiares, en especial a: mis hermanos Juan José, Carolyn y Ada`nnelly, mis sobrinos Adhriel y Abraham, mis abuelos José y Ana María, Luis Jimeno, Wilmary, Luis Miguel, Anthony, Jose Vinicio ("*Vincho*"), Wellington, Francis, Aldo, Angelys, Edwin y todo aquel que de alguna u otra forma aportó un granito de arena para permitirme llegar a este día.

**RELACIÓN ENTRE NIVELES DE LDL Y ENFERMEDAD ATEROSCLERÓTICA
CAROTÍDEA EN PACIENTES CON ICTUS ISQUÉMICO EN EL CENTRO DE
DIAGNÓSTICO, MEDICINA AVANZADA Y TELEMEDICINA (CEDIMAT) EN EL
PERIODO JUNIO 2022 A MAYO 2023.**

TABLA DE CONTENIDO

DEDICATORIAS	2
AGRADECIMIENTOS	3
ABSTRACT	9
RESUMEN	10
I. INTRODUCCIÓN	12
I.1. Antecedentes	13
I.2 Justificación	16
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
III. OBJETIVOS	18
III.1. General	18
III.2. Específicos	18
IV. MARCO TEÓRICO	19
Definición	19
Etiología	19
Causas arteriales de ictus isquémico:	19
Fisiopatología	24
Flujo sanguíneo colateral:	24
Cascada isquémica y lesión por reperfusión:	25
Fisiopatología de la enfermedad aterosclerótica de la vasculatura cerebral:	30
Lípidos e ictus:	31
Diagnóstico	37
Tomografía computarizada (TC) sin contraste:	38
Angiografía y perfusión por TC:	38
Imagen por resonancia magnética (IRM):	39

Tratamiento:	40
Prevención primaria:	40
Recomendaciones actuales para el tratamiento de hiperlipidemia de la Guía del 2021 de prevención secundaria de ictus isquémico agudo de la AHA/ASA:	42
Atención en la unidad de ictus:	43
Terapia antiplaquetaria:	44
Terapias de reperfusión:	44
Prevención secundaria:	50
V. HIPÓTESIS	53
VI. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES	54
VII. MATERIAL Y MÉTODOS	55
VII.1. Tipo de estudio	55
VII.2. Área de estudio	55
VII.3. Universo	55
VII.4. Muestra	55
VII.5. Criterios	56
VII.5.1. De inclusión:	56
VII.5.2. De exclusión:	56
VII.6. Instrumento de recolección de datos	56
VII.7. Procedimiento	56
VII.8. Tabulación	57
VII.9. Análisis	57
VII.10. Aspectos éticos	57
VIII. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS	59
VIII.1. Análisis de los resultados	79
IX. DISCUSIÓN	81

IX.1. Conclusiones	83
IX.2. Limitaciones	87
IX.3. Recomendaciones	88
X. REFERENCIAS	89
XI. ANEXOS	91
XI.1. Instrumento de recolección de datos	91
XI.2 Hoja de evaluación	92

ABSTRACT

Introduction: ischemic stroke is a neurological emergency that represents a major public health problem due to its high morbidity-mortality. The effect of cholesterol on the atheromatosis process is well established, the latter being a marker of cardiovascular disease.

Objectives: describe the relationship between LDL levels and the degree of carotid atherosclerotic disease in patients with CEDIMAT ischemic stroke.

Methods: An observational, retrospective, cross-sectional, descriptive study was carried out with a sample of 60 patients matched by age and sex, between June 2022 and May 2023. Sociodemographic characteristics, previous use of statins, serum LDL levels, and degree of carotid stenosis were evaluated in patients with ischemic stroke who were hospitalized at CEDIMAT.

Results: The predominant sex was male and the most common age group was >70 years. The predominant LDL levels were ≥ 110 mg/dL, occurring more frequently in the age groups of 61-70 years (n=10, 16.7%) and >70 years (n=7, 11.7%). The ratio between individuals with and without prior statin use was 1:1 (30/30). Generally, the majority of patients did not present evidence of atherosclerosis (n=48, 80%), however, only two cases in each group were identified with a cardioembolic etiology. Despite this, the predominant LDL levels in those without carotid stenosis were ≥ 110 mg/dL (n=22, 36.7%), with higher values in those without prior lipid-lowering therapy, presenting levels <70 mg/dL in the only one case of obstruction $\geq 70\%$, which was being managed with statins. The majority of individuals with atherosclerotic disease identified were associated with elevated LDL levels, primarily in the prior statin use group.

Conclusion: There is a relationship between high LDL levels and the presence of carotid atherosclerosis, an association that could be influenced by advanced age. No clear relationship was identified between LDL levels and percentage of carotid obstruction.

Keywords: cerebral vascular event, stroke, ischemic, acute, LDL levels, atherosclerosis, plaques, atheromatosis, carotid stenosis.

RESUMEN

Introducción: el ictus isquémico es una emergencia neurológica que representa un gran problema de salud pública por su alta morbilidad-mortalidad. El efecto del colesterol en el proceso de ateromatosis está bien establecido, siendo este último un marcador de enfermedad cardiovascular.

Objetivos: describir la relación entre los niveles de LDL y el grado de enfermedad aterosclerótica carotídea en pacientes con ictus isquémico de CEDIMAT.

Métodos: se realizó un estudio observacional, retrospectivo, transversal, descriptivo, con una muestra de 60 pacientes apareados por edad y sexo, entre junio 2022 y mayo 2023. Se evaluaron las características sociodemográficas, uso previo de estatinas, niveles de LDL en suero y grado de estenosis carotídea en pacientes con ictus isquémico que fueron hospitalizados en CEDIMAT.

Resultados: el sexo predominante fue el masculino y el grupo de edad más frecuente fue el de >70 años. Los niveles de LDL predominantes fueron ≥ 110 mg/dL, presentados con mayor frecuencia en los grupos etarios de 61-70 años ($n=10$, 16.7%) y >70 años ($n=7$, 11.7%). La proporción entre individuos con y sin uso previo de estatinas fue de 1:1 (30/30). De manera general, la mayoría de los pacientes no presentó evidencia de aterosclerosis ($n=48$, 80%), sin embargo, solo dos casos en cada grupo se identificaron con una etiología cardioembólica. A pesar de esto, los niveles de LDL predominantes en aquellos sin estenosis carotídea eran ≥ 110 mg/dL ($n=22$, 36.7%), con valores mayores en aquellos sin terapia hipolipemiente previa, presentándose niveles <70 mg/dL en el único caso de obstrucción $\geq 70\%$, el cual si se encontraba en manejo con estatinas. La mayoría de los individuos con enfermedad aterosclerótica identificados guardaban relación con niveles elevados de LDL, principalmente en el grupo de uso previo de estatinas.

Conclusiones: Existe relación entre los niveles elevados de LDL y la presencia de aterosclerosis carotídea, asociación que podría estar

influenciada por la edad avanzada. No se identificó una relación clara entre niveles de LDL y porcentaje de obstrucción carotídea.

Palabras clave: evento vascular cerebral, ictus, isquémico, agudo, niveles LDL, aterosclerosis, placas, ateromatosis, estenosis carotídea.

I. INTRODUCCIÓN

El ictus isquémico es una emergencia neurológica que representa un gran problema de salud por la alta morbilidad-mortalidad de los pacientes afectados. Se define como el conjunto de afecciones clínicas caracterizadas por un déficit neurológico de inicio súbito secundario a la oclusión total o parcial de una arteria cerebral. A nivel mundial, es la segunda causa de muerte y discapacidad, y dos tercios de estas muertes ocurren en países subdesarrollados.

El efecto del colesterol en el proceso de ateromatosis está bien establecido. Siendo el LDL-C y específicamente, el LDL oxidado que es considerado como el mayor contribuidor a la ateromatosis. Niveles elevados de colesterol total y LDL-C predicen los ictus isquémicos, y en particular, los subtipos aterotrombóticos y lacunares. Se ha demostrado a lo largo del tiempo que las intervenciones modificadoras de los lípidos, aun con diferentes mecanismos de acción pero que comparten la propiedad de reducir el LDL-C, disminuyen el riesgo de ictus isquémico en diversas poblaciones, y dosis más elevadas de estas terapias son más efectivas que aquellas con dosis más bajas en prevenir los ictus isquémicos y otros eventos vasculares.

La extensión del engrosamiento de la íntima media carotídea es una medida de ateromatosis y por lo tanto, de enfermedad cardiovascular. Sin embargo, existe evidencia limitada de la relación entre la reducción de los niveles de LDL-C y el grado de estenosis carotídea por ateromatosis, debido a que las escasas investigaciones realizadas son de tipo observacional y los ensayos clínicos aleatorizados se han dirigido al grado de predicción de los niveles de LDL-C con el desarrollo de eventos vasculares.

I.1. Antecedentes

Skopelitis et al, realizaron un estudio observacional, prospectivo desde enero 2005 hasta febrero 2008, con un total de 100 pacientes elegidos aleatoriamente de la clínica de lípidos y la clínica de angioplastia carotídea de un hospital de tercer nivel de Atenas. El objetivo del estudio fue evaluar la eficacia de la atorvastatina en reducir la estenosis carotídea, investigar el efecto en la LDL oxidada y buscar posibles asociaciones entre la modificación de la LDL oxidada con los cambios en el grado de estenosis en pacientes manejados de manera conservadora y en pacientes pretratados con procedimientos de intervención por cateterismo percutáneo con ateromatosis carotídea. Los pacientes con un grado de estenosis carotídea mayor a 70% fueron asignados al grupo A y aquellos menor a 70% fueron asignados al grupo B. Los pacientes del grupo B en el cuartil más elevado para valores de LDL oxidado luego de ajustar por sexo, edad, estado de fumador, colesterol total y niveles de LDL, demostraron una tasa de riesgo (HR) de restenosis de 4.319 en comparación con el cuartil más bajo ($p < 0.001$). En este estudio, los niveles de LDL oxidada se correlacionaron positivamente con el grado de estenosis de la arteria carótida; también se demostró mediante análisis multivariado que los niveles de LDL oxidada representaban un factor de riesgo independiente de reestenosis ($r = 0.17$, $p = 0.018$, para LDL oxidada, y $r = 0.18$, $p = 0.0085$, para LDL no oxidada).

Amarenco et al, en el 2020 utilizaron la data del ensayo clínico "Stroke To Target" (STT), que mostró el beneficio de alcanzar una concentración de LDL-C < 70 mg/dl para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con ictus isquémico con estenosis aterosclerótica de la vasculatura cerebral, para demostrar su impacto en la evolución de la enfermedad aterosclerótica carotídea. Demostrando que la enfermedad aterosclerótica carotídea fue reducida por las drogas reductoras de lípidos, y una mayor regresión en el grosor de la íntima de la carótida común en pacientes con niveles de LDL-C < 70 mg/dl.

Meng Lee et al, en el 2022 publicaron un meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados, comparando si las terapias más intensivas de reducción

del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) basadas en estatinas para la prevención secundaria del ictus son más efectivas en comparación con la reducción menos intensiva del LDL-C, incluyendo un análisis estratificando los pacientes de acuerdo a la presencia de aterosclerosis, donde se demostró que los tratamientos más intensivos a base de estatinas reductoras del LDL-C se asociaron con un menor riesgo de ictus recurrente en los ensayos con todos los pacientes que presentaban evidencia de aterosclerosis (RR, 0,79; IC del 95%, 0,69-0,91), pero no en los ensayos con la mayoría de los pacientes que no presentaban evidencia de aterosclerosis (RR, 0,95; IC del 95%, 0,85-1,07; $p = 0,04$ para la interacción).

Tramacere et al, publicaron un meta-analisis en el 2019, incluyendo 7 ensayos clínicos aleatorizados, comprendiendo un total de 10,398 pacientes resumiendo la evidencia existente del uso de estatinas en la prevención secundaria de pacientes con ictus isquémico comparando los beneficios y los daños de las distintas estatinas. Se realizaron evaluaciones de todos los resultados de eventos cerebrovasculares, comparando el uso de estatinas versus placebo o no estatina. Evidencia de calidad moderada indicaron que el 10,4% de los pacientes que tomaban una estatina sufrieron un ictus (isquémico o hemorrágico) en comparación con el 11,3% de los pacientes que tomaban placebo/sin estatina (OR, 0,90 [IC del 95%: 0,80 a 1,02]; DRA, - 1,0% [IC del 95%: - 2,1 a 0,2%]). En unos de los ensayos, con 4731 pacientes, abordó el resultado de accidente cerebrovascular isquémico o AIT comparando atorvastatina 80 mg/día versus placebo. Se demostro con evidencia de alta calidad que el 15,9% de los pacientes que tomaban atorvastatina 80 mg/día experimentaron un accidente cerebrovascular isquémico o AIT en comparación con el 20,1% de los pacientes que tomaban placebo (OR, 0,75 [IC del 95%: 0,64 a 0,87]; DRA, - 4,2% [IC del 95%: - 6,2 a - 2,1%]).

Luego de realizar una búsqueda exhaustiva en las bases de datos: Dynamed, Pubmed, Scielo; y en los repositorios institucionales de las siguientes universidades locales: Instituto Tecnológico de Santo Domingo, Universidad Iberoamericana, Universidad Pedro Henriquez Ureña, Universidad Autónoma de Santo Domingo, el 17 de febrero del 2024 a las 3:30 p.m. utilizando diferentes

combinaciones de las siguientes palabras o frases claves: “evento cerebrovascular, accidente cerebrovascular, cerebro, vascular, vasculocerebral, ictus, isquémico, agudo, república dominicana, colesterol, LDL, aterosclerosis, estenosis carotídea, niveles,”; se encontraron 0 estudios sobre la relación entre los niveles de LDL y la enfermedad aterosclerótica carotídea a nivel nacional, en República Dominicana y a nivel internacional, y por ende ningún estudio relevante para el estudio en cuestión.

Sin embargo, se encontraron un promedio de 15 estudios, siendo ninguno de estos local, donde se evaluaba la relación entre los objetivos de niveles de LDL <70mg/dl vs 100mg/dl en pacientes con uso de fármacos reductores de lípidos a distintas dosis y la incidencia de eventos cardiovasculares incluyendo ictus isquémicos, siendo únicamente dos de estos los que evalúan la evolución de la enfermedad ateromatosa carotídea en base a lo ya mencionado, y otros dos meta-análisis los que engloban los ensayos clínicos aleatorizados realizados en los últimos años comparando la incidencia de eventos cerebrovasculares en pacientes según el uso de estatinas y, por tanto, son los que más se ajustan al propósito de este estudio y servirán sus resultados de comparadores al momento de la discusión.

I.2 Justificación

La data disponible hasta el momento, siendo limitada, no muestra una relación clara y consistente del desarrollo de la enfermedad aterosclerótica carotídea con los niveles de LDL en pacientes tratados vía angioplastia ni de la evolución de aquellos tratados de manera conservadora con relación a lo ya mencionado. Siendo prácticamente inexistente la información obtenida sobre los grados de estenosis carotídea de acuerdo a los niveles de LDL en la población general no tratada.

A pesar de estar bien establecido el concepto sobre la predicción de ictus isquémico en aquellos pacientes con niveles de LDL reducidos (<70 mg/dl) bajo la utilización de fármacos reductores de lípidos, es importante definir si la relación entre los niveles de LDL es directamente proporcional y lineal con el grado de estenosis carotídea, ya que la evidencia disponible sugiere de manera indirecta esta posibilidad. De no ser así, se deben valorar otras hipótesis con respecto al efecto de la LDL-C en el desarrollo de ictus isquémico secundario a patología ateromatosa de vasos carotídeos.

Se realizó este estudio con el propósito de establecer la relación entre los niveles de LDL y el grado de enfermedad aterosclerótica carotídea en pacientes con ictus isquémico hospitalizados en CEDIMAT en el periodo junio 2022 a mayo 2023, para discernir una relación que se da por sentado en la actualidad más la cual hasta el conocimiento del autor de este estudio, luego de exhaustivamente revisar la evidencia publicada al respecto, no había sido evaluada previamente bajo este enfoque.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El ictus isquémico es una emergencia neurológica que se define como un síndrome clínico caracterizado principalmente por un déficit neurológico de inicio súbito secundario a la oclusión total o parcial de una arteria cerebral. A nivel mundial es la segunda causa de muerte y la principal causa de discapacidad física y cognitiva, representando una carga económica significativamente elevada, por lo cual es una problemática de salud pública.

Los niveles de LDL-C elevados se han asociado con una mayor tasa de ictus isquémicos, siendo establecido actualmente como un factor de riesgo modificable ante la evidencia de causalidad en múltiples estudios aleatorizados.

La asociación descrita previamente, es consistente tras la evaluación de diferentes fármacos reductores de lípidos con diferentes mecanismos de acción, teniendo en común la capacidad de reducir los niveles de LDL, logrando una disminución en la tasa de ictus isquémico, siendo ésta mayor en el subtipo aterotrombótico. A pesar de esta asociación clara, no existía evidencia hasta el momento de la relación directa entre los niveles de LDL y el grado de estenosis carotídea en la población general tratada y no tratada. Por lo que surgió la siguiente inquietud: ¿cuál es la relación entre los niveles de LDL y el grado de enfermedad aterosclerótica carotídea en pacientes con ictus isquémico hospitalizados en CEDIMAT en el periodo junio 2022 a mayo 2023?

III. OBJETIVOS

III.1. General

Describir la relación entre los niveles de LDL y el grado de enfermedad aterosclerótica carotídea en pacientes con ictus isquémico hospitalizados en CEDIMAT en el periodo junio 2022 a mayo 2023.

III.2. Específicos

1. Determinar los niveles de LDL en pacientes con ictus isquémico hospitalizados en CEDIMAT de acuerdo con la edad y el sexo.
2. Categorizar los pacientes con ictus isquémico hospitalizados en CEDIMAT de acuerdo con el grado de enfermedad aterosclerótica carotídea.
3. Clasificar los niveles de LDL y el grado de enfermedad aterosclerótica carotídea con el uso previo de estatinas en pacientes con ictus isquémico hospitalizados en CEDIMAT.

IV. MARCO TEÓRICO

Definición

La enfermedad vascular cerebral isquémica se caracteriza por un déficit neurológico de inicio súbito secundario a la oclusión total o parcial de un vaso sanguíneo cerebral.

Etiología

La mayoría de los ictus isquémicos son de origen tromboembólico, y las fuentes comunes de embolia son la aterosclerosis de grandes arterias y las enfermedades cardíacas, en particular la fibrilación auricular. Otras causas de ictus isquémico son las enfermedades de vasos pequeños, que se asocian a hipertensión arterial y diabetes mellitus y son especialmente frecuentes en Asia. La disección arterial, la vasculitis, el foramen oval permeable (FOP) con embolia paradójica (es decir, la entrada de trombos venosos en la circulación sistémica y cerebral) y los trastornos hematológicos son menos frecuentes en general, pero proporcionalmente más prevalentes en pacientes jóvenes. La causa del ictus isquémico es importante, ya que puede orientar las estrategias terapéuticas para la prevención del ictus recurrente.

Causas arteriales de ictus isquémico:

Aterosclerosis: Una causa frecuente de ictus isquémico es un émbolo en la vasculatura cerebral originado por una placa aterosclerótica ulcerada y típicamente estenótica en el arco aórtico, el cuello o los vasos intracraneales. En pacientes con aterosclerosis, pueden formarse trombos cuando el núcleo lipídico de las placas ateroscleróticas queda expuesto al torrente sanguíneo, lo que puede deberse a la inflamación y ulceración de la cubierta fibrosa de las placas. Estos trombos pueden ocluir el vaso aterosclerótico o, más

comúnmente en los grandes vasos relevantes para el ictus, pueden embolizar distalmente.

En las poblaciones occidentales, la localización más frecuente de las placas ateroscleróticas que pueden causar un ictus isquémico es la arteria carótida interna, justo después de su bifurcación desde la arteria carótida común. La hipótesis es que esto está relacionado con una tensión de cizallamiento reducida en la pared arterial en ese lugar. Una tensión de cizallamiento baja se asocia a un engrosamiento de la íntima y a una menor liberación de óxido nítrico, que se cree que intervienen en esta susceptibilidad al desarrollo de placas de colesterol. Aunque la aterosclerosis intracraneal se observa a veces en pacientes de países occidentales, normalmente en fumadores empedernidos y personas con diabetes mellitus, es mucho más frecuente en Asia. De hecho, se ha descrito que la aterosclerosis intracraneal causa entre el 30% y el 50% de los ictus isquémicos en pacientes asiáticos, frente al 5%-10% de los ictus en pacientes blancos. Este trastorno supone un reto para la trombectomía estándar, ya que se asocia a tasas más elevadas de reoclusión tras la trombectomía y a una mayor necesidad de colocación de stents, lo que conlleva un mayor riesgo de complicaciones, en particular hemorragias relacionadas con el uso de antiagregantes plaquetarios para mantener la permeabilidad del stent.

Enfermedad de pequeños vasos: Como su nombre indica, la enfermedad de vasos pequeños afecta a las arterias y arteriolas más pequeñas del cerebro. La enfermedad de pequeños vasos puede manifestarse de varias formas, como ictus lacunar, leucoaraiosis (alteraciones de la sustancia blanca que pueden observarse como hiperintensidades en T2 en la RM o hipodensidades en la TC), microhemorragias cerebrales y hemorragia intracerebral. Las estructuras subcorticales profundas y del tronco encefálico reciben el aporte de arterias periféricas de pequeño calibre que nacen de arterias mucho mayores del círculo de Willis, lo que expone a los vasos pequeños a una presión elevada que podría predisponer a la lipohialinosis (estrechamiento de los vasos cerebrales pequeños). La

lipohialinosis no es la única causa de infartos subcorticales pequeños, y los patrones clínicos tradicionales definidos como síndromes lacunares tienen una especificidad limitada para el ictus relacionado con la enfermedad de vasos pequeños. La aterosclerosis de la arteria principal con oclusión del origen del vaso perforante es otro mecanismo importante de los síndromes clínicos lacunares. En raras ocasiones, los trastornos monogénicos pueden causar enfermedad de vasos pequeños, por ejemplo, CADASIL, que se presenta típicamente con migraña seguida de infartos lacunares y luego demencia.

Diseción arterial: una disección o desgarro en la capa interna de una arteria con trombo intramural es una causa importante de ictus, sobre todo en pacientes jóvenes. La mayoría de las disecciones que causan ictus isquémico se producen en las arterias carótidas y vertebrales extracraneales y pueden ocluir la arteria en el lugar de la disección o causar la formación de trombos y embolia distal. Aunque la disección puede deberse a traumatismos cervicales de diverso grado, éstos suelen ser leves; en algunas personas, basta con toser o estornudar con fuerza para que se produzca la disección. Además, las disecciones suelen ser espontáneas. Algunas enfermedades del colágeno y del tejido conectivo pueden predisponer a disecciones arteriales, aunque, aparte de la displasia fibromuscular y el síndrome de Ehlers-Danlos, estos trastornos rara vez son identificables con las pruebas disponibles actualmente y hasta la fecha se han descubierto contribuciones genéticas limitadas al riesgo de disección. En consecuencia, las pruebas para detectar un trastorno subyacente del tejido conjuntivo no son rutinarias.

Vasculitis cerebral: la vasculitis de las arterias cerebrales es rara, pero puede producirse como angiitis primaria del sistema nervioso central (SNC) o como manifestación de una vasculitis sistémica. En estos casos, la inflamación de la pared vascular puede provocar un estrechamiento luminal y tromboembolismo, causando un ictus isquémico (y a veces una hemorragia intracerebral).

Síndrome de vasoconstricción cerebral reversible: el síndrome de vasoconstricción cerebral reversible se presenta con cefaleas recurrentes en forma de trueno (aparición brusca) y puede causar ictus isquémico, hemorragia intracerebral o hemorragia subaracnoidea focal por vasoespasmo y disregulación vascular. Se desconoce la etiología exacta y el vasoespasmo puede no estar presente en las imágenes arteriales iniciales. Se trata de una entidad distinta del vasoespasmo que se produce tras una hemorragia subaracnoidea por aneurisma, que también puede causar un ictus isquémico.

Causas cardíacas de ictus isquémico:

Fibrilación auricular: La fibrilación y el aleteo auricular permiten el estancamiento de la sangre, sobre todo en la orejuela auricular izquierda, lo que puede dar lugar a trombosis y posterior embolia en la circulación cerebral o sistémica. Tanto la fibrilación auricular permanente como la paroxística aumentan el riesgo de ictus isquémico cardioembólico.

La prevalencia de la fibrilación auricular aumenta con el envejecimiento y la obesidad de la población. Otros factores de riesgo de fibrilación auricular son la hipertensión crónica, la cardiopatía isquémica, las valvulopatías, la diabetes mellitus, el hipertiroidismo, el consumo excesivo de alcohol y la apnea obstructiva del sueño. El riesgo de ictus isquémico en pacientes con fibrilación auricular puede estimarse utilizando la puntuación CHA2DS2-VASc, que tiene en cuenta la edad, los antecedentes de ictus, el sexo, la diabetes mellitus, la hipertensión, la insuficiencia cardíaca y la enfermedad vascular, y puede utilizarse para indicar los pacientes en los que debe considerarse la anticoagulación profiláctica.

Foramen oval permeable: En el útero, el foramen oval cardíaco permite el flujo de sangre oxigenada placentaria de la derecha a la aurícula izquierda. Tras el nacimiento, el aumento de la presión en el lado izquierdo del corazón

cierra el agujero en la mayoría de las personas, pero ~25% de los individuos tienen un grado de permeabilidad residual (es decir, un FOP). Esta permeabilidad crea un mecanismo potencial para la embolia paradójica, que podría provocar un ictus isquémico. La importancia del FOP en el ictus del adulto joven se ha puesto de manifiesto por la reducción significativa del riesgo de ictus isquémico recurrente tras el cierre endovascular del FOP 38-40. Se han propuesto diversos factores de riesgo para indicar la presencia de un FOP. Se han propuesto diversos factores de riesgo que indican un mayor riesgo de ictus en individuos con FOP, como la extensión de la derivación y un tabique interauricular aneurismático (es decir, hiper móvil).

Endocarditis infecciosa: La endocarditis bacteriana puede causar émbolos sépticos en el cerebro, lo que provoca un ictus isquémico. Además del mayor riesgo de ictus, la endocarditis bacteriana presenta dificultades para el tratamiento del ictus, ya que se asocia a un mayor riesgo de transformación hemorrágica tras la trombólisis debido a la arteritis séptica que debilita las paredes vasculares. Debe considerarse la vigilancia de los aneurismas micóticos (aneurismas infectados), ya que pueden aparecer tras una endocarditis y romperse, causando una hemorragia subaracnoidea o intracerebral.

Segmento hipocinético con trombo mural: tras un infarto de miocardio pueden producirse regiones de hipocinesia segmentaria dentro del corazón, lo que puede predisponer a un ictus cardioembólico. En estos casos, la hipocinesia puede permitir la formación de trombos murales (es decir, trombos adheridos a la pared de un vaso o del corazón) que pueden embolizar y causar un ictus isquémico. La fracción de eyección gravemente reducida (el porcentaje de sangre bombeada desde los ventrículos cada vez que el corazón se contrae) en individuos con miocardiopatía dilatada es también un riesgo de ictus isquémico cardioembólico, al igual que la rara miocardiopatía de Takotsubo debida a sobrecarga simpática.

Otras causas:

Trastornos hematológicos: los trastornos hematológicos son una causa rara pero importante de ictus isquémico. Son una causa más frecuente de coagulación en las venas cerebrales, denominada trombosis venosa cerebral. La trombocitosis esencial (por aumento del recuento de plaquetas), la policitemia vera (por aumento del recuento de hematíes y de la viscosidad de la sangre) y el síndrome antifosfolípido (por estado procoagulante) son tres de los trastornos hematológicos más frecuentes que predisponen a la formación de trombos. El accidente cerebrovascular puede ser la manifestación de estos trastornos. Además, la anemia falciforme puede causar ictus y es una causa importante de ictus pediátrico en individuos de ascendencia africana.

Fisiopatología

Flujo sanguíneo colateral:

Cuando se ocluye una arteria intracraneal, las vías alternativas de flujo sanguíneo (llamadas colaterales) pueden mantener la viabilidad en las regiones cerebrales penumbrales durante un periodo de tiempo. El alcance del flujo colateral varía sustancialmente entre individuos y probablemente tiene determinantes tanto genéticos como ambientales. Además, la extensión del flujo colateral puede variar con el tiempo dentro de un mismo individuo.

El círculo de Willis es una fuente potencial de flujo colateral, pero a menudo está incompleto y las oclusiones son frecuentes aguas abajo, lo que limita su capacidad de flujo compensatorio. La fuente de flujo sanguíneo colateral más relevante desde el punto de vista clínico en la mayoría de los pacientes son las anastomosis leptomeníngicas. El flujo sanguíneo colateral puede visualizarse mediante tomografía computarizada, imágenes de perfusión por resonancia magnética o angiografía por catéter, y los pacientes con un buen flujo sanguíneo colateral presentan una progresión más lenta del crecimiento del infarto, lo que permite beneficiarse de las terapias de

reperusión en ventanas temporales retrasadas. Por el contrario, un flujo sanguíneo colateral deficiente conduce a una progresión rápida del infarto y a una respuesta limitada a las terapias de reperusión.

Cascada isquémica y lesión por reperusión:

Las consecuencias celulares de la perfusión cerebral reducida en animales de laboratorio se conocen bien y han generado modelos de la patología del ictus que se apoyan en gran medida en estudios humanos, in vitro, de neuroimagen y post mortem. Sin embargo, las diferencias sustanciales en la estructura del cerebro, el sistema de coagulación y la complejidad funcional entre los roedores y los seres humanos dejan abierta la posibilidad de que se produzcan derrames cerebrales. La posibilidad de que los distintos procesos fisiopatológicos tengan una contribución relativa diferente a la enfermedad humana que en los modelos animales. Además, el ictus humano podría implicar procesos adicionales que no están presentes en los modelos animales.

A pesar de la identificación de muchas vías diana potenciales y de la demostración de que los tratamientos que tratan estas vías son eficaces en modelos animales de ictus isquémico, el éxito en los ensayos clínicos resultantes ha sido difícil de alcanzar. Varias razones podrían explicar este fracaso de la traslación, como una eficacia exagerada en modelos animales, circunstancias subóptimas para los estudios en humanos (por ejemplo, el fármaco puede ser incapaz de llegar a su lugar de acción en concentración suficiente) o que los estudios en animales no recapitulen la enfermedad humana con la fidelidad suficiente para ser una guía útil para el tratamiento. Todos estos factores pueden influir en el fracaso de los ensayos de ictus. Así pues, el fracaso de un ensayo clínico dirigido a un supuesto mecanismo fisiopatológico no refuta por sí mismo la importancia de dicho mecanismo en la enfermedad humana.

El ictus isquémico provoca una depleción de oxígeno en el cerebro, que tiene varias consecuencias celulares y moleculares que afectan a la función neuronal y glial, además de las alteraciones vasculares y la inflamación. La función neuronal depende de la disponibilidad continua de ATP (que a su vez requiere un suministro continuo de oxígeno y glucosa al cerebro). Cuando este suministro se interrumpe, como ocurre en los accidentes cerebrovasculares, las neuronas ya no pueden mantener su gradiente transmembrana, lo que provoca el deterioro de la señalización neuronal. Además, la despolarización anóxica (es decir, la despolarización neuronal repentina y progresiva durante estados de suministro insuficiente de sangre al cerebro) en los terminales presinápticos conduce a la liberación de neurotransmisores. La eliminación de neurotransmisores excitadores de la hendidura sináptica es un proceso activo y dependiente de la energía; por lo tanto, las concentraciones de neurotransmisores (incluido el glutamato) aumentan durante el ictus isquémico.

Las propiedades particulares del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) causan problemas adicionales. En potenciales de membrana en reposo típicos, la conductancia a través del receptor NMDA abierto es limitada, ya que el canal está bloqueado por el magnesio extracelular. Sin embargo, tras la despolarización, el magnesio se elimina y la conducción es sustancialmente mayor, lo que conduce a la afluencia de calcio y a la liberación secundaria de grandes cantidades de calcio de las reservas intracelulares. El aumento resultante de la concentración de calcio intracelular conduce a la activación de varios procesos dependientes del calcio, como la activación de la óxido nítrico sintasa neuronal, con la consiguiente producción de radicales libres, y el inicio de procesos de muerte celular, como la apoptosis, la necrosis, la necroptosis y la autofagia. La degeneración de las fibras nerviosas distantes (es decir, la degeneración walleriana) en los tractos que sirven al cerebro infartado (como el tracto corticoespinal para la debilidad motora) se produce en modelos animales y puede detectarse mediante imágenes de tensor de difusión en humanos, en los que los cambios en la anisotropía fraccional temprana predicen el resultado clínico a largo plazo. Estos sistemas están bien definidos en modelos de ictus en roedores, e interfieren con la señalización

NMDA, la actividad de la óxido nítrico sintasa neuronal y la activación de p53 tras un daño en el ADN proporciona una potente neuroprotección en cultivos celulares y modelos animales. Sin embargo, aunque los fármacos que inhiben estos procesos transmiten protección en modelos animales, mostraron poca eficacia en ensayos clínicos. Este hallazgo podría reflejar problemas con el momento del tratamiento, la concentración del fármaco en el lugar diana o la prominencia de otros procesos fisiopatológicos en humanos.

La despolarización generalizada puede producirse en el cerebro sano y tras una lesión cerebral, y se define como una onda de inicio rápido y autopropagación de la ruptura casi completa de los gradientes iónicos transmembrana en neuronas y astrocitos que se propaga por la materia gris. En estados de lesión, la despolarización difusa suele iniciarse en regiones de anoxia, pero se propaga a las regiones cerebrales circundantes (menos isquémicas), con lo que aumenta la demanda metabólica del tejido penumbral y puede conducir a la transición de este tejido al infarto. Aunque algunas pruebas sugieren que esta despolarización difusa puede tener un efecto preconditionador (protector), los efectos protectores se producen a lo largo de días y no de minutos; por lo tanto, en estados de lesión aguda, los efectos nocivos de la despolarización difusa son más prominentes.

En todo el SNC, las neuronas existen en un entorno local complejo con importantes contribuciones de otros tipos celulares, como los astrocitos, los oligodendrocitos y los pericitos, que también se ven afectados en el ictus. Por ejemplo, la activación del receptor metabotrópico de glutamato 5 por el aumento de los niveles extracelulares de glutamato conduce a un aumento de los niveles intracelulares de calcio, a una reducción de la expresión de los transportadores gliales de glutamato y, en consecuencia, a un mayor aumento de los niveles extracelulares de glutamato. Además, los astrocitos se vuelven "reactivos", y pueden mostrar fenotipos proinflamatorios (A1) o inmunomoduladores (A2) que son protectores o perjudiciales, respectivamente. La astrogliosis reactiva se produce 48-96 h después de la isquemia, con células que expresan proteína ácida fibrilar glial (un marcador de astrocitos) que se vuelven hipertróficas y forman una cicatriz glial que

inhibe la regeneración neuronal. Los axones neuronales del SNC están sostenidos por vainas de mielina formadas por oligodendrocitos, y cada oligodendrocito sostiene hasta 50 axones. El destino de los oligodendrocitos tras un ictus no está tan bien estudiado como el de los astrocitos, pero se ha sugerido que el número de oligodendrocitos y células progenitoras de oligodendrocitos se reduce en el núcleo isquémico (a través de procesos similares a los implicados en la muerte celular neuronal). Se produce un aumento del número de células progenitoras de oligodendrocitos en las zonas periinfarto, lo que da lugar a una remielinización a niveles de control en las zonas periinfarto al cabo de 2 semanas. Los pericitos son células contráctiles que forman parte integral de la barrera hematoencefálica y se activan tras la isquemia, provocando la constricción capilar. También se ha descrito la muerte de pericitos, que podría causar una constricción capilar irreversible y la ruptura de la barrera hematoencefálica. La ruptura de esta barrera podría contribuir a la entrada de células inflamatorias periféricas en el parénquima cerebral y aumentar el riesgo de hemorragia cuando se produce una reperfusión espontánea o terapéutica.

Tras la isquemia, la ubiquitina neuronal se agota, lo que puede conducir a una menor eliminación de proteínas oxidadas con la consiguiente formación de agregados proteicos y estrés del retículo endoplásmico. Los cambios mitocondriales incluyen el aumento de los niveles de calcio cisternal, la activación de proteasas, la liberación de factores pro-apoptóticos y radicales libres, y la disminución de la producción de ATP72.

Muchos pacientes con ictus isquémico agudo reciben tratamientos para abrir el vaso sanguíneo ocluido; sin embargo, en algunos pacientes se produce una reperfusión de grandes vasos sin mejoría -o a veces con empeoramiento- del estado clínico. Se han postulado numerosas causas, como el colapso capilar distal tras un periodo sin perfusión, las respuestas de un endotelio capilar distal dañado a la reperfusión y las respuestas desadaptativas de la unidad neurovascular, como la ruptura de la barrera hematoencefálica, la contracción de los pericitos y la inflamación de los extremos astrocíticos.

La inflamación en modelos de ictus en roedores suele caracterizarse por una activación temprana de la microglía residente, seguida de una afluencia de macrófagos y, a continuación, de polimorfos neutrófilos y linfocitos al parénquima cerebral. Se dispone de menos datos sobre la respuesta inflamatoria en humanos, pero se ha sugerido que la acumulación de neutrófilos en el núcleo isquémico, con la activación y proliferación de la microglía en la penumbra, se produce durante las primeras fases del ictus (en los 3 primeros días). Posteriormente, tanto la microglía derivada del cerebro como los macrófagos derivados de la sangre adoptan un fenotipo fagocítico ameboide y eliminan los restos celulares. Los macrófagos pueden manifestarse con fenotipos predominantemente proinflamatorios o antiinflamatorios; durante las fases tempranas del ictus humano, los macrófagos, especialmente en las zonas periinfarto, expresan moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I (implicadas en la presentación antigénica), NADPH oxidasa (implicada en la producción de radicales libres) y óxido nítrico sintasa inducible (un fenotipo asociado con un aumento de la fagocitosis). En fases posteriores, el fenotipo se altera y los macrófagos se vuelven proinflamatorios o antiinflamatorios. En fases posteriores, el fenotipo se altera, con la expresión de los receptores de manosa y haptoglobulina (CD206 y CD163) asociada a una menor fagocitosis y una menor producción de citocinas inflamatorias como el interferón- γ y la IL-1.

El potencial terapéutico de la manipulación de la respuesta inflamatoria al ictus no está claro. El tratamiento con un antagonista del receptor de IL-1 parece ser protector en modelos animales, pero otros enfoques, como la interferencia con la señalización de la integrina α 4 (CD49a) mediante natalizumab, no tuvieron efecto en un ensayo clínico de fase II/III. Curiosamente, los datos animales en los que se basó este ensayo mostraron resultados variables. Sin embargo, un estudio prospectivo multicéntrico en animales demostró una reducción del crecimiento del infarto en un modelo de oclusión distal permanente de la arteria cerebral media con natalizumab, pero no en un modelo de oclusión proximal temporal. El mayor efecto en los ratones con infartos corticales pequeños fue similar a la señal observada en

el ensayo en humanos. Sin embargo, los efectos variables sobre los resultados clínicos fueron insuficientes para justificar un ensayo de fase III.

Fisiopatología de la enfermedad aterosclerótica de la vasculatura cerebral:

La estenosis de la arteria carótida debida a la aterosclerosis es una complicación importante de la hiperlipidemia, la diabetes mellitus y la hipertensión. Además, el grosor de la íntima-media carotídea es un indicador de ateromatosis y, por tanto, de enfermedad cardiovascular (ECV).

El efecto del colesterol en el proceso de ateromatosis está ya bien establecido. Los niveles elevados de colesterol total, así como de lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), lipoproteína a (Lp- α) y triglicéridos, junto con la disminución de los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL) son responsables de la creación de placas de ateroma. De los factores anteriores, el colesterol LDL, y especialmente el LDL oxidado, se considera el factor que más contribuye a la ateromatosis.

El proceso ateromatoso se lleva a cabo en tres etapas. En la primera, el colesterol LDL penetra en la pared vascular, se une a los glucosaminoglucanos, que forman parte de la matriz extracelular de la íntima. Esta unión se ve facilitada por la apolipoproteína B-100 (ApoB-100). La acumulación de LDL en la pared vascular contribuye a la formación de golpes de grasa. Tras la adhesión de las LDL en la pared vascular, sufren oxidación por los radicales libres producidos localmente, se altera la molécula y las células adyacentes de la pared vascular producen quimiocinas, como la MCP - 1, junto con factores de crecimiento, que son responsables de la acumulación de monocitos y macrófagos. Estos últimos, provocan una mayor oxidación de las LDL, lo que resulta en una carga negativa, el reconocimiento por los receptores scavenger de la membrana de los macrófagos y el aumento de la captación de LDL dentro de los macrófagos, ya que estos receptores no

son inhibidos por el aumento de la concentración intracelular de colesterol. El resultado final es una enorme acumulación de LDL en los macrófagos, que se transforman en células espumosas. Estas células representan la primera etapa del proceso ateromatoso.

Durante la segunda etapa, se forma la placa ateromatosa. Las células espumosas producen factores de crecimiento y, junto con las LDL oxidadas, atraen a las células musculares lisas. Estas últimas se diferencian en fibroblastos y empiezan a producir colágeno. Este colágeno recubre las células espumosas, que son destruidas o forzadas a la apoptosis. El resultado final es la formación de un depósito de colesterol extracelular atrapado bajo una cápside fibrosa. La parte cercana a la pared vascular aún intacta es la activa de la placa, donde se producen las células espumosas. A medida que la placa se extiende hacia las capas internas de la pared vascular, el punto de formación de las células espumosas se vuelve inestable y puede provocar la ruptura de la placa.

En el tercer estadio, el de la lesión complicada, el arrebato de la cápside fibrosa de la placa ateromatosa conduce a la evacuación masiva del depósito de colesterol. La arteria puede obstruirse debido a la acumulación de plaquetas y a la coagulación, provocando un infarto. Si no es así, la placa seguirá agrandándose.

Evitar la formación y la inestabilidad de la placa ateromatosa es una prioridad máxima para los pacientes con riesgo cardiovascular. Las estatinas pueden contribuir a ello.

Lípidos e Ictus:

La dislipidemia es un factor de riesgo importante de enfermedad cardiovascular secundaria a aterosclerosis. Sin embargo, la relación entre la concentración sérica de colesterol y la incidencia de ictus parece ser más compleja, en el sentido de que el colesterol es un factor de riesgo establecido de aterosclerosis, pero el grado de riesgo varía según los subtipos de ictus.

Los estudios que han examinado los tipos de ictus isquémico y hemorrágico han hallado en general una asociación débil pero positiva del colesterol elevado con el ictus isquémico, en particular para los subtipos de ictus aterosclerótico de grandes arterias y lacunar, y una asociación inversa de los niveles de colesterol con el ictus hemorrágico. La mayoría, pero no todos, de los grandes estudios observacionales han descubierto que los niveles elevados de colesterol y lipoproteínas de baja densidad se asocian a un mayor riesgo de ictus isquémico. La fuerte relación entre el colesterol y la aterosclerosis carotídea soporta el rol del colesterol en la patogénia del ictus isquémico de grandes vasos.

Se ha demostrado que las estatinas, la ezetimiba y los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) reducen el riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores. Entre estos tres fármacos, las estatinas son los mejor estudiados y han demostrado su eficacia para reducir el riesgo de ictus isquémico recurrente. La evidencia disponible sugiere que la reducción de lípidos por otros medios (p. ej., fibratos, secuestradores de ácidos biliares, niacina, dieta) no tiene un impacto significativo en la prevención secundaria del ictus o en la prevención de otros eventos cardiovasculares.

Se ha demostrado que las estatinas, la ezetimiba y los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) reducen el riesgo de acontecimientos cardiovasculares adversos graves. Entre estos tres fármacos, las estatinas son los mejor estudiados y han demostrado su eficacia para reducir el riesgo de ictus isquémico recurrente. La evidencia disponible sugiere que la reducción de lípidos por otros medios (p. ej., fibratos, secuestradores de ácidos biliares, niacina, dieta) no tiene un impacto significativo en la prevención secundaria del ictus o la prevención de otros eventos cardiovasculares.

Por lo tanto, parece plausible que los efectos protectores de las estatinas no estén mediados únicamente por la reducción del colesterol, sino por propiedades pleiotrópicas (p. ej., antiaterotrombóticas, antiinflamatorias).

Incluso los pacientes con concentraciones séricas de colesterol "medias" parecen beneficiarse del tratamiento con estatinas en términos de reducción del ictus. Así se demostró en el ensayo Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL), en el que el nivel basal medio de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) era de 133 mg/dl (3,4 mmol/l), y en el ensayo Heart Protection Study, en el que el nivel basal medio de LDL-C era de 131 mg/dl (3,4 mmol/l).

Enfoque de la reducción del LDL-C:

- **Pacientes de alto riesgo:** En los pacientes de alto riesgo (p. ej., aquellos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica, incluso con accidente isquémico transitorio o ictus isquémico) que pueden tolerar las estatinas, se inicia la reducción del C-LDL con un tratamiento con estatinas de alta intensidad, independientemente del C-LDL basal, para reducir el riesgo de ictus y eventos cardiovasculares. Generalmente se utiliza atorvastatina 80 mg/día, ya que éste fue el agente y la dosis utilizados en el ensayo SPARCL que mostró un beneficio para la prevención secundaria del ictus isquémico.

Aunque la totalidad de la evidencia no identifica claramente un umbral por debajo del cual una reducción adicional del c-LDL produzca escasos beneficios, se cree que en la mayoría de los pacientes con enfermedades cardiovasculares deben realizarse esfuerzos para reducir el cLDL a <70 mg/dl (1,8 mmol/l). Se recomienda un enfoque similar para los pacientes con otros tipos de enfermedad cardiovascular en alto riesgo de un evento cardiovascular recurrente o inicial.

- **Pacientes con intolerancia a las estatinas:** Para los pacientes que no toleran el tratamiento con estatinas de alta intensidad, puede utilizarse la dosis máxima tolerada de una estatina. Las alternativas son el tratamiento con estatinas de intensidad moderada (p. ej., atorvastatina

10 a 20 mg al día, rosuvastatina 5 a 10 mg al día, simvastatina 20 a 40 mg al día, pravastatina 40 a 80 mg al día, lovastatina 40 mg al día o fluvastatina 40 mg al día en dos dosis divididas) o el tratamiento con estatinas de baja intensidad (p. ej., pravastatina 10 a 20 mg al día o lovastatina 20 mg al día). Para los pacientes cuyo nivel de LDL-C sigue siendo ≥ 70 mg/dL ($\geq 1,8$ mmol/L) a pesar del tratamiento con estatinas tolerado al máximo, es razonable añadir ezetimiba o un inhibidor de la PCSK9.

Para los pacientes que no toleran ningún régimen de estatinas, se utiliza un regimen con ezetimiba y se considera añadir un inhibidor de la PCSK9 si el LDL-C se mantiene ≥ 70 mg/dL ($\geq 1,8$ mmol/L).

Beneficio de la reducción del LDL-C:

Los datos de ensayos controlados aleatorizados han establecido que la reducción del LDL-C, principalmente con estatinas, reduce el riesgo de eventos cardiovasculares mayores, incluyendo tanto el ictus inicial como el recurrente, independientemente de la edad, el sexo o la concentración de lípidos en sangre antes del tratamiento. Una revisión sistemática de la literatura hasta julio de 2017 identificó nueve ensayos controlados aleatorizados que evaluaron las estatinas en más de 10.000 pacientes con ictus isquémico o AIT. Un metaanálisis en red de estos datos mostró que el riesgo de ictus isquémico se redujo con el tratamiento con estatinas frente a la ausencia de estatinas (7,6 frente a 9,3 por ciento, OR 0,81; IC del 95%: 0,70-0,93; reducción del riesgo absoluto [RRA] 1,6 por ciento; IC del 95%: 0,6-2,6), al igual que el riesgo de eventos cardiovasculares (22,8 frente a 28 por ciento, OR 0,75; IC del 95%: 0,69-0,83; RRA 5,4 por ciento; IC del 95%: 3,6-6,8). El mayor beneficio se observó con el tratamiento con dosis altas de estatinas (p. ej., atorvastatina 80 mg diarios o simvastatina 40 mg diarios).

El ensayo SPARCL de 2006 fue el primero en demostrar que el tratamiento con estatinas disminuía el riesgo de ictus isquémico recurrente entre los

pacientes con antecedentes de ictus o AIT. En el ensayo participaron 4731 pacientes ambulatorios sin cardiopatía coronaria conocida que habían sufrido un ictus o un AIT en un plazo de uno a seis meses; los pacientes fueron asignados aleatoriamente a tratamiento con atorvastatina 80 mg/día o placebo. Los pacientes debían tener un LDL-C basal de 100 a 190 mg/dL (2,6 a 4,9 mmol/L). El nivel basal medio de LDL-C fue de 133 mg/dL (3,4 mmol/L). Los pacientes con ictus hemorrágico se incluyeron si se consideraba que estaban en riesgo de ictus isquémico o cardiopatía coronaria. Se excluyó a los pacientes con fibrilación auricular, otras fuentes cardíacas de embolia o hemorragia subaracnoidea.

En una mediana de seguimiento de 4,9 años, la atorvastatina produjo una reducción media del c-LDL de 56 mg/dl (1,4 mmol/l) y redujo los ictus mortales o no mortales (11,2 frente a 13,1%; cociente de riesgos instantáneos [CRI] ajustado: 0,84; IC 95%: 0,71-0,99; RRA a los cinco años: 2,2%; IC 95%: 0,2-4,2%) [33]. La atorvastatina también produjo una reducción de todos los acontecimientos coronarios (5,2 frente a 8,6%; CRI 0,58; IC 95%: 0,46-0,73) y de todos los acontecimientos cardiovasculares (22,4 frente a 29%; CRI 0,74; IC 95%: 0,66-0,83). No hubo diferencias entre los grupos de atorvastatina y placebo en cuanto a la mortalidad global.

En el ensayo Treat Stroke to Target (TST), los pacientes con un ictus isquémico reciente o un AIT fueron asignados aleatoriamente a un objetivo inferior de LDL-C de <70 mg/dl (1,8 mmol/l) o a un objetivo superior de LDL-C de 90 a 110 mg/dl (2,3 a 2,8 mmol/l). El nivel medio de LDL-C al inicio del estudio era de 135 mg/dL (3,5 mmol/L). El nivel de LDL-C se redujo mediante el ajuste de la dosis de estatinas en la mayoría de los casos, con la adición de ezetimiba en aproximadamente el 34% de los pacientes del grupo objetivo inferior. El ensayo se interrumpió prematuramente por falta de financiación, con datos de 2.860 pacientes que fueron seguidos durante una mediana de 3,5 años. El nivel medio de LDL-C alcanzado en el grupo de objetivo inferior fue de 65 mg/dl (1,7 mmol/l) y en el grupo de objetivo superior fue de 96 mg/dl (2,5 mmol/l). El objetivo primario combinado de eventos cardiovasculares graves (es decir, ictus isquémico, infarto de miocardio, nuevos síntomas que

condujeron a una revascularización coronaria o carotídea urgente, o muerte cardiovascular) se redujo en el grupo de LDL-C más bajo en comparación con el grupo de LDL-C más alto (8,5 frente a 10,9%; HR ajustado 0,78; IC del 95%: 0,61-0,98; RRA: 2,4%).

En un metanálisis de 2022 se identificaron 11 ensayos aleatorizados (incluido el ensayo TST) en los que participaron más de 20.000 pacientes con ictus y se compararon tratamientos basados en estatinas para reducir el LDL-C más intensivos frente a menos intensivos. La reducción más intensiva del LDL-C condujo a una reducción del riesgo de ictus recurrente en comparación con la reducción menos intensiva del LDL-C (8,1 frente a 9,3%; RR 0,88; IC del 95%: 0,80-0,96; número necesario a tratar, 90) y a un menor riesgo de eventos cardiovasculares graves (13,9 frente a 16,7%; RR 0,83; IC del 95%: 0,78-0,89). El beneficio de la reducción del LDL-C fue similar entre las diferentes estrategias de reducción del LDL-C (estatinas frente a ninguna estatina, más estatinas o ezetimiba frente a menos estatinas o ezetimiba, e inhibidores de la PCSK9 más estatinas frente a placebo más estatinas).

En el metanálisis de 2022, una reducción más intensiva del LDL-C frente a una reducción menos intensiva del LDL-C condujo a una reducción del riesgo de ictus recurrente en los ensayos con todos los pacientes con evidencia de aterosclerosis (RR 0,79; IC del 95%: 0,69-0,91), pero no en los ensayos con la mayoría de los pacientes sin evidencia de aterosclerosis (RR 0,95; IC del 95%: 0,85-1,07).

Ante lo ya explicado, entre el 2010-2018, Amarenco et al, realizaron un ensayo clínico aleatorizado con pacientes que habían sufrido un ictus isquémico o un AIT y presentaban indicios de enfermedad aterosclerótica, obteniendo como resultados que los que fueron asignados a un objetivo de colesterol LDL inferior a 70 mg por decilitro con el uso de estatinas y, en caso necesario, ezetimibe, presentaron un riesgo menor de sufrir un evento cardiovascular grave que los que fueron asignados a un objetivo de 90 mg a 110 mg por decilitro. Dichos resultados sirvieron como la base aunado a otros estudios realizados para las recomendaciones actuales de la última guía de

la Academia Americana de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón (AHA/ASA).

Diagnóstico

La presentación clínica del ictus implica la aparición súbita de un déficit clínico focal, referible a un lugar específico del SNC. Los síntomas pueden incluir hemiparesia, hemianestesia (entumecimiento de un lado del cuerpo), afasia (trastorno del lenguaje), hemianopía homónima (pérdida de la misma mitad del campo visual en cada ojo) y falta de atención hemispacial.

Para diagnosticar un ictus es necesario distinguirlo de otros síntomas similares, como migrañas, convulsiones, trastornos vestibulares, alteraciones metabólicas y trastornos funcionales. Además, hay que diferenciar el ictus isquémico una hemorragia intracerebral. Sin embargo, no existen medios clínicos para ello y la imagen cerebral es la clave del diagnóstico. A nivel mundial, el diagnóstico por imagen suele realizarse mediante tomografía computarizada (TC), pero la resonancia magnética (RM) es la modalidad de diagnóstico por imagen de primera línea en una minoría de centros de todo el mundo. El acceso rápido a la RM es una limitación común, y algunos pacientes no pueden someterse a una RM debido a implantes metálicos o agitación.

Además de su uso para el diagnóstico, las imágenes cerebrales desempeñan ahora un papel importante en la identificación de pacientes con ictus que pueden beneficiarse de terapias de reperfusión. Tradicionalmente, la trombólisis y la trombectomía se han probado en un plazo de tiempo limitado tras el último momento conocido en que el paciente estaba sano. Este enfoque basado en el tiempo ha restringido las opciones de tratamiento para pacientes con síntomas de ictus al despertar u otras presentaciones retardadas, pacientes con afasia que son incapaces de describir el inicio de sus síntomas o aquellos con falta de atención que les hace no ser conscientes de su déficit. Sin embargo, las imágenes cerebrales avanzadas permiten ahora identificar las lesiones cerebrales salvables en los pacientes y

seleccionar a los que pueden beneficiarse de la reperfusión más allá de las ventanas temporales tradicionales.

Tomografía computarizada (TC) sin contraste:

La TC cerebral sin contraste tiene una sensibilidad cercana al 100% para la detección de hemorragias intraparenquimatosas y extraaxiales (dentro del cráneo pero fuera del parénquima). Tradicionalmente, una TC cerebral que excluya la hemorragia en un paciente con signos clínicos de ictus ha constituido la base de la toma de decisiones sobre el tratamiento con trombolisis. En algunos pacientes es posible hacer un diagnóstico positivo de ictus basándose en cambios isquémicos tempranos como la pérdida de la diferenciación entre materia gris y blanca, que representa un edema iónico temprano en el cerebro irreversiblemente lesionado, o una arteria hiperdensa, que representa un trombo agudo. Sin embargo, estos signos pueden ser sutiles, y la pérdida de diferenciación entre sustancia gris y blanca es difícil de detectar en las primeras horas tras el inicio del ictus.

Angiografía y perfusión por TC:

La inyección intravenosa de un agente de contraste yodado puede utilizarse para evaluar la vasculatura cerebral mediante una adquisición estática (angiografía por TC) o una serie con resolución temporal (perfusión por TC). La angiografía por TC es muy precisa para la detección de estenosis y oclusión arteriales y, por lo tanto, puede diagnosticar el ictus isquémico y proporcionar información sobre el mecanismo del ictus si se identifica aterosclerosis o disección arterial. En todos los pacientes con ictus isquémico debe realizarse de forma rutinaria una angiografía por TC desde el cayado aórtico hasta el vértice cerebral para evaluar la idoneidad de la trombectomía endovascular si este tratamiento es una opción in situ o a través de un traslado a otro lugar. Además, la angiografía por TC puede utilizarse para evaluar la

extensión del flujo colateral, que proporciona información pronóstica adicional sobre la extensión probable de la lesión tisular⁹⁸. Sin embargo, las adquisiciones monofásicas estándar se programan para que coincidan con el pico de realce arterial, que es demasiado temprano para caracterizar con precisión el flujo sanguíneo colateral que tiene una llegada retardada. Por lo tanto, la angiografía por TC puede subestimar la extensión de las colaterales. Si la calidad del flujo sanguíneo colateral se utiliza para seleccionar a los pacientes aptos para una trombectomía, esta subestimación podría excluir a los pacientes con colaterales de llegada tardía.

La perfusión por TC caracteriza el paso completo del bolo de contraste y puede procesarse para generar mapas que indiquen el grado de retraso y reducción regional del flujo sanguíneo dentro del cerebro. En la actualidad se dispone de numerosas técnicas de software automatizadas. En consecuencia, la perfusión por TC se realiza cada vez más de forma rutinaria como herramienta diagnóstica y pronóstica que también puede ayudar a identificar a los pacientes que podrían beneficiarse de la trombectomía endovascular o la trombólisis más allá de las ventanas de tiempo tradicionales.

Imagen por resonancia magnética (IRM):

La RM ofrece múltiples secuencias que evalúan diferentes características estructurales y funcionales del tejido cerebral, como la RM de difusión, la RM de perfusión y las secuencias basadas en T2. La RM de difusión evalúa el movimiento de las moléculas de agua y es la modalidad de imagen más sensible para la detección de la isquemia aguda. La difusión está restringida en las regiones de edema citotóxico, donde se produce un cambio en la distribución del agua de los compartimentos extracelulares a los intracelulares. La RM de difusión se vuelve anormal a los pocos minutos del inicio del ictus isquémico, y las regiones con restricción de la difusión raramente recuperan un aspecto radiológico o histológico completamente normal. En las horas siguientes, la lesión adicional de la barrera

hematoencefálica conduce a un edema iónico y vasogénico, que es visible en las secuencias de RM basadas en T2 y TC sin contraste. La angiografía por resonancia magnética con tiempo de vuelo utiliza señales del flujo sanguíneo endógeno (sin contraste intravenoso) para visualizar la luz arterial, por lo que las imágenes ponderadas en función de la susceptibilidad son muy sensibles a las hemorragias. La RM de perfusión es similar a la perfusión por TC: un bolo de contraste de gadolinio intravenoso se rastrea a través de la circulación cerebral y las imágenes se procesan para formar mapas del retardo de llegada del contraste y el flujo sanguíneo. El desajuste entre una lesión de difusión pequeña y una lesión de perfusión mayor en la RM (o un déficit clínico grave) también se ha utilizado para identificar a pacientes que se beneficiarían de terapias de reperfusión más allá de las ventanas temporales tradicionales.

Tratamiento:

Prevención primaria:

Las intervenciones a nivel de población, a menudo a través de intervenciones reguladoras (como los impuestos sobre el tabaco o el azúcar), pueden tener un efecto importante en la reducción de la incidencia del ictus. Además, tanto la obesidad como la ingesta de sal contribuyen a la hipertensión, que es el factor de riesgo más importante del ictus, y estos factores pueden modificarse a nivel poblacional mediante ajustes de las políticas públicas, incluido el diseño de espacios públicos que promuevan una dieta sana y el ejercicio.

Las intervenciones dirigidas a prevenir el ictus en personas de alto riesgo se basan en la evaluación del riesgo absoluto de sufrir eventos cardiovasculares. Esta evaluación combina las distintas contribuciones de la edad, el sexo, la tensión arterial, el tabaquismo, la diabetes mellitus y los niveles de colesterol para estimar un riesgo de eventos cardiovasculares en los próximos 5 años. Un riesgo absoluto elevado (es decir, una probabilidad

>15% de sufrir un accidente cardiovascular en los próximos 5 años) debe motivar un tratamiento intensivo de todos los factores de riesgo, no sólo de los que son anormales. Normalmente, este tratamiento se lleva a cabo con medicamentos para reducir la presión arterial y el colesterol, junto con intervenciones dietéticas y de estilo de vida.

Se ha propuesto el concepto de polipíldora con una dosis baja de hipotensores, aspirina y estatinas para aumentar el cumplimiento terapéutico y reducir los costes. En la mayoría de los ensayos de polipíldoras han participado pacientes con enfermedad cardiovascular establecida. Sin embargo, la inclusión de la aspirina en una polipíldora para la prevención primaria del ictus es cuestionable debido a la falta de beneficios demostrados en pacientes sin enfermedad cardiovascular o cerebrovascular sintomática establecida en un ensayo reciente. En comparación, los tratamientos hipotensores y las estatinas tienen un papel bien establecido en la prevención cardiovascular, y existen combinaciones comerciales de varios hipotensores con o sin estatinas.

El principal factor de riesgo específico del ictus es la fibrilación auricular, cuya prevalencia aumenta considerablemente con la edad. Esta arritmia suele pasar desapercibida, ya que con frecuencia es asintomática e intermitente, por lo que se han sugerido métodos de cribado comunitario. Como se ha mencionado anteriormente, la puntuación CHA₂DS₂-VASc se utiliza para identificar a los pacientes con fibrilación auricular que se beneficiarían de la anticoagulación profiláctica para la prevención del ictus. El tratamiento antiagregante plaquetario es ineficaz para la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular.

Recomendaciones actuales para el tratamiento de hiperlipidemia de la Guía del 2021 de prevención secundaria de ictus isquémico agudo de la AHA/ASA:

Clase de la recomendación 1, con grado de evidencia A, sobre el tratamiento:

-En pacientes con ictus isquémico sin cardiopatía coronaria conocida, sin fuentes cardiacas importantes de embolia y colesterol LDL (LDL-C) >100 mg/dL, está indicada la atorvastatina 80 mg diarios para reducir el riesgo de recurrencia del ictus.

-En pacientes con ictus isquémico o AIT y enfermedad aterosclerótica (intracraneal, carotídea, aórtica o coronaria), se recomienda un tratamiento hipolipemiante con una estatina y también ezetimiba, si es necesario, hasta un objetivo de LDL-C <70 mg/dL para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares mayores.

Clase de la recomendación 2a, con grado de evidencia B-NR sobre el tratamiento:

-En pacientes con ictus isquémico que son muy alto riesgo (definido como ictus más otra ASCVD grave o más múltiples afecciones de alto riesgo), están tomando un tratamiento máximo tolerado con estatinas y ezetimibe y todavía tienen un LDL-C >70 mg/dL, es razonable tratarlos con un tratamiento inhibidor de PCSK9 (proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9) para prevenir eventos de ASCVD.

Clase de la recomendación 1, con grado de evidencia A, sobre el monitoreo:

-En los pacientes con ictus o AIT e hiperlipidemia, la adherencia de los pacientes a los cambios en el estilo de vida y los efectos de la medicación reductora del LDL-C deben evaluarse mediante la medición de los lípidos en ayunas y los indicadores de seguridad apropiados entre 4 y 12 semanas después del inicio de la estatina o del ajuste de la dosis, y posteriormente cada 3 a 12 meses, en función de la necesidad de evaluar la adherencia o la seguridad.

Atención en la unidad de ictus:

El tratamiento en una unidad de ictus definida geográficamente y dotada de personal médico, de enfermería y de otros profesionales sanitarios interesados en el ictus es probablemente la intervención con el mayor beneficio global, ya que la atención se rige por protocolos estandarizados que reducen tanto la morbilidad como la mortalidad para todas las formas y gravedad del ictus. Se desconocen los componentes exactos que contribuyen a este beneficio, pero es probable que la prevención de complicaciones (como la neumonía por aspiración, el tromboembolismo venoso y las úlceras por presión), la instauración precoz de la prevención secundaria selectiva y la rehabilitación sean fundamentales. La atención en unidades de ictus es posible en entornos con recursos limitados y es un componente clave de las directrices globales de la Organización Mundial del Ictus.

La unidad de ictus es la base sobre la que se construyen intervenciones agudas más complejas. Un aspecto clave de la atención en la unidad de ictus es la aplicación de estrategias de prevención secundaria basadas en el conocimiento del mecanismo del ictus. De hecho, aunque algunos aspectos de la atención son genéricos, como la reducción de la presión arterial, algunas intervenciones son específicas y requieren la identificación de la

causa del ictus, como la anticoagulación para la fibrilación auricular, la endarterectomía carotídea para la estenosis aterosclerótica sintomática grave y el cierre percutáneo del FOP. En cambio, la elección inicial del tratamiento de reperfusión viene determinada por la localización de la oclusión vascular y la presencia de tejido cerebral viable, y en general no se ve influida por el mecanismo del ictus.

Terapia antiplaquetaria:

La aspirina administrada de forma aguda en un plazo de 48 h reduce el riesgo de ictus recurrente y mejora los resultados. El beneficio es menor que con las terapias de reperfusión, pero la aspirina es ampliamente aplicable y barata. Aspirina-dipiridamol o clopidogrel son alternativas ligeramente más eficaces que la aspirina en la prevención secundaria del ictus, pero más costosas. La combinación de aspirina y clopidogrel iniciada en las 12 h siguientes a un ictus leve o un AIT y continuada durante ~3 semanas redujo la incidencia de ictus recurrente en pacientes de alto riesgo.

Terapias de reperfusión:

Trombólisis intravenosa: Existen dos fármacos principales para la trombólisis intravenosa: alteplasa y tenecteplasa. La alteplasa es una forma recombinante del activador tisular del plasminógeno (tPA), que descompone el plasminógeno en plasmina. La plasmina degrada la fibrina y disuelve el trombo. La plasmina es rápidamente inactivada por la antiplasmina y, por tanto, tiene una vida media corta fuera del trombo. En consecuencia, la alteplasa se administra como un bolo inicial seguido de una infusión de 1 hora. Este tratamiento se considera el trombolítico estándar y está autorizado en todo el mundo para el ictus isquémico.

El marco temporal óptimo para la administración de alteplasa se ha evaluado en varios ensayos. Por ejemplo, los ensayos tPA parte A y B del

NINDS demostraron un beneficio clínico tras la administración de alteplasa en las 3 h siguientes al inicio del ictus (la última vez que se supo que el paciente estaba sano). Ensayos posteriores demostraron diversos grados de beneficio con la administración de alteplasa hasta 6 h después del inicio. Los metaanálisis de datos de pacientes individuales han demostrado un claro beneficio clínico (reducción significativa de la discapacidad y mortalidad neutra) con la administración de alteplasa en las 3 h siguientes al inicio del ictus. Los metaanálisis de datos de pacientes individuales han demostrado un claro beneficio clínico (una reducción significativa de la discapacidad y de la mortalidad neutra) con la administración de alteplasa hasta 4,5 h después del inicio del síntoma. La eficacia del tratamiento se reduce a lo largo de este periodo de 4,5 h: el número necesario de pacientes a tratar para conseguir un resultado excelente en un paciente adicional aumenta de ~4,5 pacientes en 90 min a ~15 pacientes entre 3 y 4,5 h. Este efecto está relacionado con la reducción del tejido penumbral salvable con el paso del tiempo. Además, la susceptibilidad del trombo a la lisis también podría reducirse con el tiempo, disminuyendo la eficacia del tratamiento con administración retardada.

Los ensayos aleatorizados originales del tratamiento de trombólisis utilizaron TC sin contraste para identificar a los pacientes candidatos al tratamiento. El enfoque diagnóstico de excluir la hemorragia en la TC y basarse en las características clínicas que indican un ictus condujo a la inclusión de pacientes con ictus mímico y sin oclusión del vaso diana, lo que probablemente diluyó el efecto del tratamiento observado en los ensayos. Por ejemplo, en el ensayo NOR-TEST, el 17% de los participantes recibieron un diagnóstico final de ictus mímico, lo que ilustra los retos del diagnóstico cuando sólo se utiliza la TC sin contraste. Los subanálisis de la eficacia de la trombólisis han demostrado de forma consistente un fuerte efecto de la trombólisis en pacientes con una oclusión del vaso diana (incluidas pequeñas oclusiones distales) y muy poco efecto en ausencia de oclusión del vaso. Sin embargo, los pacientes con ictus lacunar con una oclusión en una pequeña arteria perforante más allá de la resolución de la angiografía no invasiva rutinaria sí parecen beneficiarse de la trombólisis.

Ensayos recientes han ampliado la ventana temporal para la trombólisis intravenosa utilizando imágenes cerebrales avanzadas. Por ejemplo, el ensayo WAKE-UP demostró una mejora de los resultados funcionales tras el tratamiento con alteplasa en pacientes con un tiempo de inicio incierto que presentaban pruebas radiológicas del inicio del ictus en un plazo de 4,5 h (indicado por la presencia de una lesión en la secuencia de difusión pero no en la secuencia FLAIR) en comparación con el tratamiento con placebo. Además, el ensayo EXTEND demostró una reducción de la discapacidad en pacientes tratados con alteplasa en comparación con placebo administrada hasta 9 h después de la última vez que se supo que el paciente estaba sano o en el punto medio entre irse a dormir y despertarse con síntomas de ictus si las imágenes de perfusión demostraban la presencia de cerebro salvable. Un metaanálisis de datos de pacientes individuales agrupó EXTEND (que utilizó predominantemente imágenes de perfusión por TC), el ensayo europeo ECASS4-EXTEND (que tenía un protocolo similar a EXTEND pero utilizó la evaluación visual del desajuste perfusión-difusión por RM) y el anterior ensayo aleatorizado EPITHET basado en RM para evaluar con más detalle el marco temporal de la administración de alteplasa. En este metaanálisis, la alteplasa mejoró los resultados funcionales en general, pero sobre todo en los pacientes con desajuste de la perfusión cuando se utilizó un programa informático automatizado de procesamiento de la perfusión.

Los umbrales aplicados por el software automatizado excluyeron al 45% de los pacientes del ensayo ECASS4-EXTEND que presentaban desajustes visuales, en su mayoría debidos a lesiones de perfusión pequeñas y leves. La independencia funcional se produjo en el 40% de los pacientes del grupo general tratado con alteplasa y aumentó al 51% en los pacientes con desajuste de la perfusión detectado mediante el software automatizado. Los pacientes tratados con alteplasa también tuvieron una probabilidad significativamente mayor de mejorar al menos 1 punto en la escala de Rankin modificada (mRS; análisis ordinal), lo que indica un beneficio neto, a pesar del riesgo del 4,6% de hemorragia intracerebral sintomática. Aproximadamente el 15-20% de todos los pacientes con ictus isquémico son elegibles para trombólisis utilizando una ventana de tratamiento de 0-4,5

horas. Queda por ver la magnitud del aumento de esta proporción con una ampliación de la ventana temporal, pero ~20% de los pacientes presentan un ictus de inicio al despertar.

La tenecteplasa es un tPA modificado genéticamente que tiene una semivida más larga que la alteplasa, lo que permite la infusión en bolo, y tiene mayor especificidad de fibrina y resistencia a los inhibidores. La tenecteplasa se ha convertido en el trombolítico estándar para el infarto de miocardio cuando no se dispone de una intervención coronaria percutánea. Varios ensayos sobre el ictus isquémico han demostrado que la eficacia y la seguridad de la tenecteplasa son similares o superiores a las de la alteplasa. En particular, los pacientes con oclusión vascular mostraron mejores resultados clínicos y de reperfusión con tenecteplasa que con alteplasa.

En consecuencia, las directrices han empezado a incluir recomendaciones relativas a la tenecteplasa y ahora se está incorporando a la práctica clínica, aunque actualmente el fármaco sólo está autorizado para el ictus isquémico en la India. Los ensayos en curso están probando tenecteplasa frente a alteplasa en la población de pacientes con ictus isquémico más amplio.

El principal efecto adverso de la trombólisis es la hemorragia, en particular la transformación hemorrágica del ictus que, en casos graves, puede empeorar la lesión cerebral y aumentar el efecto de masa. En consecuencia, aparte de la ventana de tiempo para la administración o la evidencia por imagen de tejido cerebral salvable, la elegibilidad para la trombólisis intravenosa también requiere la exclusión de factores que supongan un mayor riesgo de hemorragia intracerebral o sistémica.

Una historia previa de hemorragia intracerebral, una intervención quirúrgica reciente, un traumatismo o una hemorragia sistémica, el uso de anticoagulantes o coagulopatía y una hipertensión no controlada son algunas de las razones por las que los pacientes pueden ser excluidos del tratamiento trombolítico. El riesgo de hemorragia intracerebral sintomática varía en función de la definición utilizada. Sin embargo, utilizando la definición SITS-MOST, se produjo un hematoma parenquimatoso grande que ocupaba >30%

del área infartada con un efecto de masa importante y deterioro clínico significativo asociado o muerte en el 3,7% de los pacientes con ictus tratados con alteplasa en un metaanálisis de los ensayos de alteplasa. El riesgo absoluto de hemorragia intracerebral sintomática aumentó del 2% en los pacientes con ictus leve al 5% en los que sufrieron un ictus grave.

Trombectomía endovascular: La publicación de cinco ensayos positivos de trombectomía endovascular en 2015 revolucionó el panorama de la reperfusión del ictus. Dos años antes, tres ensayos neutros habían cuestionado el valor del abordaje endovascular; sin embargo, los ensayos positivos utilizaron una nueva generación de dispositivos más eficaces, presentaron una selección de pacientes mejorada mediante imágenes no invasivas para demostrar la oclusión del vaso diana y utilizaron flujos de trabajo de tratamiento más rápidos.

Las directrices iniciales para la trombectomía endovascular recomendaban el tratamiento en las 6 horas siguientes al inicio del ictus. Sin embargo, los ensayos más recientes DAWN12 y DEFUSE 3 demostraron un beneficio importante de la reperfusión hasta 24 horas después del inicio, siempre que las imágenes cerebrales avanzadas indiquen la presencia de tejido cerebral salvable.

De hecho, el perfil de seguridad y las tasas de éxito del procedimiento para el tratamiento en la ventana de tiempo ampliada fueron muy similares a los del tratamiento en las 6 h siguientes al inicio del ictus. Sin embargo, la proporción de pacientes con imágenes favorables se reduce con el paso del tiempo. Con la ventana de tiempo ampliada, ~15% de todos los pacientes con ictus podrían ser elegibles para trombectomía. Los criterios de DEFUSE 3 eran sustancialmente más sencillos (permitían un volumen central de hasta 70 ml) que los utilizados en DAWN, y el uso de los criterios de DEFUSE 3 hizo que un 60% más de pacientes fueran elegibles para el tratamiento que con el uso de los criterios de DAWN. Los pacientes adicionales obtuvieron el mismo beneficio terapéutico que los elegibles para DAWN.

En general, la trombectomía endovascular tiene pocos inconvenientes en los pacientes con un objetivo de oclusión arterial adecuado y una buena función premórbida. Los pacientes que no pueden someterse a trombólisis intravenosa por riesgo de hemorragia sistémica pueden ser tratados con trombectomía endovascular. El acceso vascular proximal puede complicar el procedimiento y reducir la probabilidad de éxito, pero por lo general no impediría un intento de trombectomía en un buen candidato. La trombectomía endovascular se asocia al riesgo de transformación hemorrágica, aunque la hemorragia intracerebral sintomática se produjo en una proporción similar de pacientes que recibieron trombectomía endovascular a los que recibieron trombólisis intravenosa sola en ensayos pivotaes. Puede producirse perforación o disección arterial, pero fue relativamente infrecuente (~1,3%) en los centros experimentados que participaron en ensayos aleatorizados.

La trombectomía endovascular para la oclusión de la arteria basilar es objeto de ensayos aleatorizados en curso, pero se acepta ampliamente que es una intervención eficaz basada en la transferencia de los resultados endovasculares de la circulación anterior. El ensayo BEST demostró una mejora de los resultados en los pacientes tratados con trombectomía frente al tratamiento médico, pero se vio dificultado por un elevado cruce a la intervención que condujo a resultados neutros en un análisis por intención de tratar.

La intervención coronaria percutánea ha sustituido en gran medida a la trombólisis en el infarto de miocardio con elevación del segmento ST en las regiones metropolitanas. Sin embargo, para el ictus isquémico, la trombólisis intravenosa ha seguido siendo el tratamiento estándar para todos los pacientes elegibles, al que se añade después la trombectomía sin demora para evaluar la respuesta a la trombólisis. El tiempo transcurrido entre la trombólisis intravenosa y la trombectomía endovascular varía de unos minutos a varias horas, dependiendo de la necesidad de traslado interhospitalario y del tiempo necesario para el transporte.

Las unidades móviles de ictus (UMI) representan un nuevo y emocionante enfoque diseñado para trasladar la unidad de ictus al paciente. Estas

unidades son ambulancias especialmente diseñadas y equipadas con escáneres de TC que pueden realizar un triaje definitivo de la oclusión de grandes vasos e iniciar la trombólisis, potencialmente dentro de la "hora de oro" o los primeros 60 minutos tras el inicio del ictus. En Berlín (Alemania), la trombólisis de la UME se produjo una media de 25 minutos antes que la trombólisis intrahospitalaria¹⁴² y se están realizando estudios para evaluar la eficacia del modelo de UME en distintos sistemas sanitarios.¹⁴

Prevención secundaria:

La prevención del ictus recurrente requiere una combinación de estrategias estándar e intervenciones específicas y, en algunos pacientes, depende de la etiología del ictus. Los factores de riesgo del estilo de vida para el ictus incluyen el tabaquismo, el consumo excesivo de sal, la obesidad y la inactividad física, que son similares a los factores de riesgo de otras enfermedades cardiovasculares. En consecuencia, las estrategias para mejorar la dieta, aumentar la actividad física y dejar de fumar mediante cambios de comportamiento siguen siendo un reto, pero merecen la pena cuando tienen éxito.

La reducción intensiva de la presión arterial en el periodo inicial tras un ictus isquémico no ha demostrado ser beneficiosa y puede ser perjudicial para la recuperación neurológica si se compromete el flujo sanguíneo colateral. Por el contrario, tras la fase aguda del ictus isquémico, el control intensivo de la presión arterial es de vital importancia, ya que el riesgo de ictus recurrente (tanto ictus isquémico como hemorragia intracerebral) es especialmente sensible a pequeños cambios en la presión arterial; los estudios epidemiológicos no han sugerido un umbral inferior para el beneficio de la reducción de la presión arterial. Los ensayos en curso se centran en la reducción de la presión arterial a largo plazo en pacientes con ictus isquémico.

Los tratamientos antiplaquetarios (como la aspirina, el clopidogrel y la aspirina-dipiridamol) son los principales antitrombóticos utilizados tras un ictus

isquémico. El clopidogrel presenta un pequeño beneficio en la reducción absoluta del riesgo en comparación con la aspirina, aunque la aspirina se sigue prescribiendo habitualmente como tratamiento de primera línea porque es barata y está ampliamente disponible. Aspirina-dipiridamol y clopidogrel tienen una eficacia muy similar. El uso de aspirina y clopidogrel durante ~3 semanas reduce significativamente el riesgo de ictus recurrente tras un ictus leve y un AIT de alto riesgo. Con el uso a largo plazo, los beneficios de este tratamiento se ven superados por la prevalencia de episodios hemorrágicos. El tratamiento antiplaquetario no es eficaz en todos los pacientes que requieren anticoagulación, como los que presentan fibrilación auricular. Los anticoagulantes orales directos han sustituido en gran medida a la warfarina en estos pacientes debido a su comodidad y a la reducción del riesgo de hemorragia intracerebral, siempre que el aclaramiento de creatinina sea adecuado para excretar estos medicamentos y no exista una válvula protésica mecánica o una estenosis mitral moderada-grave. Sin embargo, la anticoagulación está generalmente infrutilizada en pacientes con fibrilación auricular y a menudo infradosificada debido a percepciones erróneas sobre el riesgo frente al beneficio, lo que conduce a ictus isquémicos recurrentes innecesarios.

Las estatinas a dosis altas y de alta potencia tienen un papel establecido en la prevención del ictus recurrente en pacientes con posibles mecanismos ateroscleróticos de ictus isquémico. Además, los ensayos con inhibidores de la PCSK9 han demostrado ser prometedores para reducir aún más el riesgo de ictus recurrente. Sin embargo, estos fármacos son caros y no están disponibles universalmente. Algunos pacientes no toleran las estatinas debido a su toxicidad muscular o hepática, y los inhibidores de la PCSK9 podrían ser especialmente valiosos para este grupo.

Las intervenciones quirúrgicas para la prevención del ictus recurrente pueden estar justificadas en algunos pacientes dependiendo de la causa del ictus isquémico. Los pacientes con una estenosis carotídea sintomática de >70% (evaluada en comparación con la arteria distal normal según los criterios NASCET) se benefician de la endarterectomía carotídea y existe un

beneficio menor pero significativo de la endarterectomía carotídea en pacientes seleccionados con una estenosis sintomática del 50-70%. Sin embargo, los pacientes con estenosis asintomática probablemente se traten mejor con un tratamiento médico intensivo.

El FOP ha sido una etiología de ictus controvertida en el pasado. Está presente en aproximadamente el 25% de la población general, pero está sobrerrepresentado en pacientes con ictus isquémico sin otra causa aparente¹⁶⁸. Los ensayos anteriores de cierre percutáneo de FOP no lograron demostrar una reducción del riesgo de ictus recurrente. Sin embargo, tres ensayos posteriores en pacientes menores de 60 años utilizaron una selección de pacientes más específica para excluir mecanismos alternativos y un seguimiento a más largo plazo, y demostraron un claro beneficio del cierre percutáneo del FOP frente al tratamiento médico³⁸⁻⁴⁰. La reducción de la recurrencia de ictus es de aproximadamente un 1% anual y parece seguir acumulándose con el tiempo. La reducción de la recurrencia de ictus es de aproximadamente un 1% anual y parece seguir acumulándose con el tiempo.

V. HIPÓTESIS

Los pacientes de hospitalizados en CEDIMAT en el periodo junio 2022 a mayo 2023 con ictus isquémico agudo tienen una relación positiva entre niveles de LDL-C y el grado de enfermedad aterosclerótica carotídea.

VI. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variables	Concepto	Indicador	Escala
Edad	Lapso transcurrido entre el nacimiento hasta la inclusión en este estudio.	1,2,3,4 etc.	Continua
Sexo	Estado orgánico funcional que distingue a los varones de las hembras.	-Femenino -Masculino	Dicotómica
Niveles de LDL	Cantidad de lipoproteínas de baja densidad medida en suero.	<70,70-89, 90-109, ≥110 mg/dl	Continua
Aterosclerosis carotídea	Presencia de datos a favor de enfermedad ateromatosa de las arterias carótida común, bulbo carotídeo o carótida interna medido por ultrasonografía carotídea o por angiotomografía de cuello, siendo como mínimo la presencia de engrosamiento intimal.	Si o No	Dicotómica
Grado de estenosis carotídea	Porcentaje de estenosis de las arterias carótida común, bulbo carotídeo o carótida interna medido por ultrasonografía carotídea o por angiotomografía de cuello según los criterios NASCET.	1 a 49% 50 a 69% ≥70%	Ordinal
Uso previo de estatinas	Antecedente medicamentoso de haber consumido alguno de los tipos de estatinas a cualquiera de sus dosis durante al menos 3 meses hasta el momento en que se realiza la evaluación inicial del paciente.	Si o No	Dicotómica

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

VII.1. Tipo de estudio

Según el problema y los objetivos planteados, el estudio en cuestión es observacional, retrospectivo y de carácter descriptivo. Es un estudio observacional debido a que no hay intervención por parte del equipo investigador; retrospectivo, ya que se centró en obtener información de fuentes secundarias; y descriptivo con la finalidad de reportar o describir el comportamiento de las variables.

VII.2. Área de estudio

El área de estudio es el Centro de Diagnóstico Medicina Avanzada y Telemedicina (CEDIMAT), centro de tercer nivel de atención y académico, que se especializa en la atención de pacientes con patologías cardiovasculares.

VII.3. Universo

La población objeto de estudio esta constituida por pacientes que asistieron al departamento de emergencias de CEDIMAT y fueron diagnosticados con un ictus isquémico agudo.

VII.4. Muestra

Se hizo un muestreo a conveniencia, no aleatorio, que incluyó todas las personas del universo que cumplían con los criterios de inclusión desde junio 2022 a mayo 2023.

VII.5. Criterios

VII.5.1. De inclusión:

1. Edad mayor de 18 años.
2. Pacientes hospitalizados en CEDIMAT.
3. Diagnóstico final de ictus isquémico agudo.
4. Medición de niveles de LDL durante la hospitalización por lo menos en una ocasión.
5. Realización de doppler carotídeo o angiotomografía de cabeza y cuello durante el ingreso, cuyo reporte oficial esté disponible al momento de este estudio.

VII.5.2. De exclusión:

1. Diagnóstico inicial de ictus hemorrágico.
2. Que no cumpla con los criterios de inclusión.

VII.6. Instrumento de recolección de datos

Tomando en cuenta las variables previamente establecidas, se realizó un formulario que consta de 1 página en el que se abarcan 6 acápite (ver anexos): características sociodemográficas, uso previo de estatinas, tiempo de uso previo de estatinas, niveles de LDL en suero, presencia de aterosclerosis carotídea y grado de estenosis carotídea.

VII.7. Procedimiento

Se procedió a recolectar la información para completar el formulario a través del registro local de CEDIMAT para pacientes con ictus: Registry for Stroke Care Quality (RES-Q). Los datos fueron almacenados de manera confidencial.

VII.8. Tabulación

Dichos datos fueron archivados y tabulados a través del programa Microsoft Office Excel 2021, para posteriormente ser procesados y analizados en el mismo programa.

VII.9. Análisis

Los datos obtenidos fueron incorporados en tablas y/o gráficas para valorar las frecuencias y porcentajes. Acorde a las características cualitativas o cuantitativas de las variables del estudio. Además los pacientes fueron apareados según su edad y sexo y estratificados según el uso de estatinas para reducir el efecto de las variables confusoras.

VII.10. Aspectos éticos

Todo tipo de investigación que se realice en el ámbito de salud implica consideraciones éticas, pues como objeto de estudio se encuentra el ser humano sin excluir el respeto, dignidad, integridad y valores que le competen. El presente estudio fue ejecutado con apego a las normativas éticas internacionales, incluyendo los aspectos relevantes de la Declaración de Helsinki y las pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) y fue sometido al Comité de Ética de Investigación de CEDIMAT para su adecuada autorización y aprobación, lo cual fue requisito para el inicio del proceso de recopilación y verificación de datos. El equipo investigador debe mantener el compromiso de apegarse a los principios éticos.

Todos los datos recopilados en este estudio fueron manejados con el estricto apego a la confidencialidad. A la vez, la identidad de los/as pacientes contenida en los expedientes clínicos estuvo protegida en todo momento, debido a que la misma fue obtenida a partir de un registro que asegura el anonimato de los individuos al ser identificados a través de un número ID que se genera al ingresar cada paciente a dicho registro y que no guarda relación

alguna con el resto de la información del mismo, y por tanto se prescinde del documento de consentimiento informado.

Todos los resultados que se obtuvieron tienen como objetivo ser utilizados en este estudio, así como también en futuras investigaciones que pudiesen ser factibles al continuar expandiendo dicha data. Todos los costos generados con la realización de este proyecto de tesis fueron cubiertos por el equipo investigador. No generó gastos o costo alguno para el centro de salud o los pacientes.

VIII. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

De un total de 142 pacientes que fueron hospitalizados en CEDIMAT con el diagnóstico de ictus isquémico agudo en el periodo julio 2022 a mayo 2023, 60 (42.3%) correspondió al total de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos en este estudio. Tras la recolección de los datos primarios, se procedió a tabular dicha información y, posteriormente, se representan los resultados más frecuentes en tablas, basados en las variables que fueron objeto de estudio.

Tabla No. 1
Distribución de los individuos según el sexo.

	Frecuencia	Porcentaje
Masculino	35	58.3
Femenino	25	41.7
Total	60	100.0

Comentario: en esta tabla se puede observar que el 58.3% (n=35) de los pacientes correspondió al sexo masculino, mientras que el 41.7% (n=25) fue de sexo femenino.

Tabla No. 2

Distribución de los individuos en el grupo según la edad.

	Frecuencia	Porcentaje
18-50 años	9	15.0
51-60 años	11	18.3
61-70 años	17	28.3
>70 años	23	38.3
Total	60	100.0

Comentario: en esta tabla se puede observar que el 15% (n=9) de los pacientes se encontró en el rango de edad entre 18-50 años, el 18.3% (n=11) estuvo dentro del rango de 51-60 años, el 28.3% (n=17) correspondió al rango entre 61-70 años y el 38.3% (n=23) fue >70 años.

Tabla No. 3

Distribución de los individuos según niveles de LDL.

	Frecuencia	Porcentaje
<70 mg/dL	17	28.3
70-89 mg/dL	8	13.3
90-109 mg/dL	9	15.0
≥110 mg/dL	26	43.3
Total	60	100.0

Comentario: en esta tabla se puede observar que el 28.3% (n=17), de los pacientes presentó niveles de LDL <70 mg/dL, el 13.3% (n=8) estuvo entre 70-89 mg/dl, el 15.0% (n=9) estuvo en el rango entre 90-109 mg/dl, y el 43.3% (n=26) presentó niveles ≥110 mg/dL.

Tabla No. 4**Distribución de los individuos según el grado de estenosis carotídea.**

	Frecuencia	Porcentaje
0%	48	80.0
1-49%	6	10.0
50-69%	5	8.3
≥70%	1	1.7
Total	60	100.0

Comentario: En esta tabla se puede observar que el 80.0% (n=48) de los pacientes no presentó aterosclerosis carotídea, mientras que el 10.0% (n=6) presentó obstrucción entre 1-49%, el 8.3% (n=5) entre 50-69% y el 1.7% (n=1) fue ≥70%.

Tabla No.5**Distribución de la relación de los individuos según el sexo y la edad.**

		SEXO		Total
		Masculino (frecuencia/porcentaje)	Femenino (frecuencia/porcentaje)	
EDAD	18-50 años	5 (55.5%)	4 (44.4%)	9 (15%)
	51-60 años	9 (81.8%)	2 (18.2%)	11 (18.33%)
	61-70 años	9 (52.9%)	8 (47%)	17 (28.33%)
	>70 años	12 (52.2%)	11 (47.8%)	23 (38.33%)
Total		35 (58.3%)	25 (41.7%)	60 (100%)

Comentario: En esta tabla se puede observar que en el rango de edad entre 18-50 años, el 55.5% (n=5) eran de sexo masculino y el 44.4% (n=4) eran de sexo femenino. En el rango de edad entre 51-60 años, el 81.8% (n=9) fue de sexo masculino y el 18.2% (n=2) fue de sexo femenino. En el rango de edad entre 61-70

años, el 52.9% (n=9) fue de sexo masculino y el 47.8% (n=11) fue de sexo femenino. En los pacientes mayores de 70 años, el 52.2% (n=12) fue de sexo masculino y el 47.8% (n=11) fue de sexo femenino.

Tabla No. 6

Distribución de la relación de los individuos con uso previo de estatinas según el sexo y la edad.

		SEXO		TOTAL
		Masculino (frecuencia/porcentaje)	Femenino (frecuencia/porcentaje)	
EDAD	18-50 años	3 (10.0%)	2 (6.7%)	5 (16.7%)
	51-60 años	4 (13.3%)	2 (6.7%)	6 (20.0%)
	61-70 años	4 (13.3%)	5 (16.7%)	9 (30.0%)
	>70 años	6 (20.0%)	4 (13.3%)	10 (33.3%)
Total		17 (56.7%)	13 (43.3%)	30 (100%)

Comentario: En esta tabla se puede observar que dentro de los pacientes que presentaban uso previo de estatinas, en el grupo de edad entre 18-50 años, el 10% (n=3) fueron de sexo masculino y el 6.7% (n=2) de sexo femenino. En el grupo entre 51-60 años, el 13.3% (n=4) fueron de sexo masculino y el 6.7% (n=2) de sexo femenino. En el grupo entre 61-70 años, el 13.3% (n=4) fueron de sexo masculino y el 16.7% (n=5) de sexo femenino. En el grupo mayor de 70 años, el 20.0% (n=6) fueron de sexo masculino y el 13.3% (n=4) de sexo femenino.

Tabla No. 7

Distribución de la relación de los individuos sin uso previo de estatinas según el sexo y la edad.

		SEXO		TOTAL
		Masculino (frecuencia/porcentaje)	Femenino (frecuencia/porcentaje)	
EDAD	18-50 años	2 (6.7%)	2 (6.7%)	4 (13.3%)
	51-60 años	5 (16.7%)	0 (0.0%)	5 (16.7%)
	61-70 años	5 (16.7%)	3 (13.3%)	8 (26.7%)
	>70 años	6 (20.0%)	7 (23.3%)	13 (43.3%)
Total		18 (60.0%)	12 (40.0%)	30 (100%)

Comentario: En esta tabla se puede observar que dentro de los pacientes que no presentaban uso previo de estatinas, en el grupo de edad entre 18-50 años, la mitad 6.7% (n=2) fueron de sexo masculino. En el grupo entre 51-60 años, todos (n=5, 13.3%) fueron de sexo masculino. En el grupo entre 61-70 años, el 16.7% (n=5) fueron de sexo masculino y el 13.3% (n=3) de sexo femenino. En el grupo mayor de 70 años, el 20.0% (n=6) fueron de sexo masculino y el 23.3% (n=7) de sexo femenino.

Tabla No. 8**Distribución de la relación de los individuos según el sexo y los niveles de LDL.**

NIVELES DE LDL		SEXO		TOTAL
		Masculino (frecuencia/porcentaje)	Femenino (frecuencia/porcentaje)	
	<70 mg/dl	10 (16.7%)	7 (11.7%)	17 (28.3%)
	70-89 mg/dl	5 (8.3%)	3 (5.0%)	8 (13.3%)
	90-109 mg/dl	3 (5.0%)	6 (10.0%)	9 (15.0%)
	>110 mg/dl	17 (28.3%)	9 (15.0%)	26 (43.3%)
Total		35 (58.3%)	25 (41.7%)	60 (100%)

Comentario: En esta tabla se puede observar que dentro de los pacientes con niveles de LDL <70mg/dl, el 16.7% (n=10) eran de sexo masculino y el 11.7% (n=7) de sexo femenino. En aquellos con niveles de LDL entre 70-89 mg/dl, el 8.3% (n=5) eran de sexo masculino y el 5.0% (n=3) de sexo femenino. Entre los que presentaron niveles de LDL entre 90-109 mg/dl, el 5.0% (n=3) eran de sexo masculino y el 10.0% (n=6) de sexo femenino. Dentro de aquellos con niveles de LDL >110 mg/dl, el 28.3% (n=17) eran de sexo masculino y el 15.0% (n=9) de sexo femenino.

Tabla No. 9

Distribución de la relación de los individuos con uso previo de estatinas según el sexo y los niveles de LDL.

NIVELES DE LDL		SEXO		TOTAL
		Masculino (frecuencia/porcentaje)	Femenino (frecuencia/porcentaje)	
	<70 mg/dl	5 (16.7%)	5 (16.7%)	10 (33.3%)
	70-89 mg/dl	3 (10.0%)	1 (3.3%)	4 (13.3%)
	90-109 mg/dl	0 (0.0%)	3 (10.0%)	3 (10.0%)
	>110 mg/dl	9 (30.0%)	4 (13.3%)	13 (43.3%)
Total		17 (56.7%)	13 (43.3%)	30 (100%)

Comentario: En esta tabla se puede observar que dentro de los pacientes con uso previo de estatinas y niveles de LDL <70mg/dl, la mitad (16.7%, n=5) eran de sexo masculino. En aquellos con niveles de LDL entre 70-89 mg/dl, el 10.0% (n=3) eran de sexo masculino y el 3.3% (n=1) de sexo femenino. Entre los que presentaron niveles de LDL entre 90-109 mg/dl, todos (10.0%, n=6) fueron de sexo femenino. Dentro de aquellos con niveles de LDL >110 mg/dl, el 30.0% (n=9) eran de sexo masculino y el 13.3% (n=4) de sexo femenino.

Tabla No. 10

Distribución de la relación de los individuos sin uso previo de estatinas según el sexo y los niveles de LDL.

NIVELES DE LDL		SEXO		TOTAL
		Masculino (frecuencia/porcentaje)	Femenino (frecuencia/porcentaje)	
	<70 mg/dl	5 (16.7%)	2 (6.7%)	7 (23.3%)
	70-89 mg/dl	2 (6.7%)	2 (6.7%)	4 (13.3%)
	90-109 mg/dl	3 (10.0%)	3 (10.0%)	6 (20.0%)
	>110 mg/dl	8 (26.7%)	5 (16.7%)	13 (43.3%)
Total		18 (60.0%)	12 (40.0%)	30 (100%)

Comentario: En esta tabla se puede observar que dentro de los pacientes sin uso previo de estatinas y niveles de LDL <70mg/dl, el 16.7% (n=5) eran de sexo masculino y el 6.7% (n=2) de sexo femenino. En aquellos con niveles de LDL entre 70-89 mg/dl y aquellos entre 90-109 mg/dl, la mitad fueron de sexo masculino (6.7%, n=2; 10%, n=3, respectivamente). Dentro de aquellos con niveles de LDL >110 mg/dl, el 26.7% (n=8) eran de sexo masculino y el 16.7% (n=5) de sexo femenino.

Tabla No. 11**Distribución de la relación de los individuos según el sexo y grados de estenosis carotídea.**

GRADOS DE ESTENOSIS CAROTIDEA		SEXO		TOTAL
		Masculino (frecuencia/porcentaje)	Femenino (frecuencia/porcentaje)	
	0%	27 (45%)	21 (35%)	48 (80%)
	1-49%	5 (8.3%)	1 (1.7%)	6 (10.0%)
	50-69%	2 (3.3%)	3 (5.0%)	5 (8.3%)
	≥70%	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (1.7%)
Total		35 (58.3%)	25 (41.7%)	60 (100%)

Comentario: En esta tabla se puede observar que los pacientes que no presentaron estenosis carotídea en el contexto de 0% de ateromatosis, 27 (45%) eran de sexo masculino y 21 (35%) de sexo femenino. En aquellos con un grado de ateromatosis entre 1-49%, 5 (8.3%) eran de sexo masculino y 1 (1.7%) fue de sexo femenino. De aquellos con una estenosis carotídea entre 50-69%, 2 (3.3%) fueron de sexo masculino y 3 (5.0%) fueron de sexo femenino. Solo hubo 1 caso (1.7%) con una estenosis $\geq 70\%$ correspondiente al sexo masculino.

Tabla No. 12

Distribución de la relación de los individuos con uso previo de estatinas según el sexo y grados de estenosis carotídea.

GRADOS DE ESTENOSIS CAROTIDEA		SEXO		TOTAL
		Masculino (frecuencia/porcentaje)	Femenino (frecuencia/porcentaje)	
	0%	15 (50.0%)	12 (40.0%)	27 (90%)
	1-49%	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	50-69%	1 (3.3%)	1 (3.3%)	2 (6.7%)
	≥70%	1 (3.3%)	0 (0.0%)	1 (3.3%)
Total		17 (56.6%)	13 (43.3%)	30 (100%)

Comentario: En esta tabla se puede observar que los pacientes con uso previo de estatinas que no presentaron estenosis carotídea en el contexto de 0% de ateromatosis, 15 (50%) eran de sexo masculino y 12 (40%) de sexo femenino. No hubo ningún paciente en este grupo que presentara un grado de ateromatosis entre 1-49%. De aquellos con una estenosis carotídea entre 50-69%, la mitad (n=1, 3.3%) fue de sexo masculino. El único caso en el estudio con una estenosis $\geq 70\%$ se encontró en el grupo que utilizó estatinas previamente, y correspondió al sexo masculino.

Tabla No. 13**Distribución de la relación de los individuos sin uso previo de estatinas según el sexo y grados de estenosis carotídea.**

GRADOS DE ESTENOSIS CAROTÍDEA		SEXO		TOTAL
		Masculino (frecuencia/porcentaje)	Femenino (frecuencia/porcentaje)	
	0%	12 (40.0%)	9 (30.0%)	21 (70%)
	1-49%	5 (16.7%)	1 (3.3%)	6 (20.0%)
	50-69%	1 (3.3%)	2 (6.7%)	3 (10.0%)
	≥70%	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Total		17 (60.0%)	13 (40.0%)	30 (100%)

Comentario: En esta tabla se puede observar que los pacientes sin uso previo de estatinas que no presentaron estenosis carotídea en el contexto de 0% de ateromatosis, 12 (40%) eran de sexo masculino y 9 (30%) de sexo femenino. Entre los pacientes con un grado de ateromatosis entre 1-49%, 5 (16.7%) fueron de sexo masculino y 1 (3.3%) de sexo femenino. De aquellos con una estenosis carotídea entre 50-69%, 1 (3.3%) fue de sexo masculino y 2 (6.7%) de sexo femenino. No hubo casos con estenosis $\geq 70\%$.

Tabla No. 14

Distribución de la relación de los individuos según la edad y niveles de LDL

NIVELES DE LDL		EDAD				TOTAL
		18-50 años (frecuencia /porcentaje)	51-60 años (frecuencia /porcentaje)	61-70 años (frecuencia /porcentaje)	>70 años (frecuencia /porcentaje)	
	<70 mg/dl	0 (0.0%)	4 (6.7%)	3 (5.0%)	10 (16.7%)	17 (28.4%)
	70-89 mg/dl	1 (1.7%)	2 (3.3%)	1 (1.7%)	4 (6.7%)	8 (13.3%)
	90-109 mg/dl	3 (5.0%)	1 (1.7%)	3 (5.0%)	2 (3.3%)	9 (15.0%)
	>110 mg/dl	5 (8.3%)	4 (6.7%)	10 (16.7%)	7 (11.7%)	26 (43.3%)
Total		9 (15.0%)	11 (18.3%)	17 (28.4%)	23 (38.3%)	60 (100%)

Comentario: En esta tabla se puede observar que los pacientes con niveles de LDL <70mg/dl, fueron en su mayoría mayores de 70 años (n=10, 16.7%), seguidos de 4 (6.7%) en el grupo entre 51-60 años y 3 (5.0%) en el grupo de 61-70 años. No hubo ningún paciente con esos niveles de LDL en el grupo de 18-50 años. De aquellos con niveles de LDL entre 70-89 mg/dl, la mayor frecuencia estuvo en el grupo >70 años (n=4, (6.7%), seguido de 51-60 años (n=2, 3.3%). En los grupos de 61-70 años y 18-50 años, solo hubo 1 paciente. De aquellos entre 90-109 mg/dl se observaron frecuencias muy similares entre los grupos siendo mayores en los que tenían entre 18-50 y 61-70 años. En el grupo >110 mg/dl, la mayoría presentó entre 61-70 años (n=10, 16.7%) seguidos de los >70 años (n=7, 11.7%).

Tabla No. 15

Distribución de la relación de los individuos con uso previo de estatinas según la edad y niveles de LDL

NIVELES DE LDL		EDAD				TOTAL
		18-50 años (frecuencia /porcentaje)	51-60 años (frecuencia /porcentaje)	61-70 años (frecuencia /porcentaje)	>70 años (frecuencia /porcentaje)	
	<70 mg/dl	0 (0.0%)	3 (10.0%)	2 (6.7%)	5 (16.7%)	10 (33.3%)
	70-89 mg/dl	1 (3.3%)	1 (3.3%)	1 (3.3%)	1 (3.3%)	4 (13.3%)
	90-109 mg/dl	1 (3.3%)	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0 (0.0%)	3 (10.0%)
	>110 mg/dl	3 (10.0%)	1 (3.3%)	5 (16.7%)	4 (13.3%)	13 (43.3%)
Total		5 (16.7%)	6 (20.0%)	9 (30.0%)	10 (33.3%)	30 (100%)

Comentario: En esta tabla se puede observar que los pacientes con niveles de LDL <70mg/dl, fueron en su mayoría >70 años (n=5, 16.7%), seguidos del grupo de 51-60 años (n=3, 10.0%) y luego el de 61-70 años (n=2, 6.7%). No hubo ningún paciente con esos niveles de LDL en el grupo de 18-50 años. De aquellos con niveles de LDL entre 70-89 mg/dl, hubo 1 caso en cada grupo etario, al igual que en aquellos entre 90-109 mg/dl, a excepción en el grupo >70 años. Los que presentaron niveles de LDL >110 mg/dl, presentaron en orden de frecuencia; 5 casos en el grupo entre 61-70 años, 4 casos >70 años, 3 casos entre 18-50 años y 1 caso entre 51-60 años.

Tabla No. 16

Distribución de la relación de los individuos sin uso previo de estatinas según la edad y niveles de LDL

NIVELES DE LDL		EDAD				TOTAL
		18-50 años (frecuencia /porcentaje)	51-60 años (frecuencia /porcentaje)	61-70 años (frecuencia /porcentaje)	>70 años (frecuencia /porcentaje)	
	<70 mg/dl	0 (0.0%)	1 (3.3%)	1 (3.3%)	5 (16.7%)	7 (23.3%)
	70-89 mg/dl	0 (0.0%)	1 (3.3%)	0 (0.0%)	3 (10.0%)	4 (13.3%)
	90-109 mg/dl	2 (6.7%)	0 (0.0%)	2 (6.7%)	2 (6.7%)	6 (20.0%)
	>110 mg/dl	2 (6.7%)	3 (10.0%)	5 (16.7%)	3 (10.0%)	13 (43.3%)
Total		4 (13.3%)	5 (16.7%)	8 (26.7%)	13 (43.3%)	60 (100%)

Comentario: En esta tabla se puede observar una tendencia similar a las anteriores donde los pacientes con niveles de LDL <70mg/dl, fueron en su mayoría >70 años (n=5, 16.7%), con iguales frecuencias en los grupos de 61-70 años y 51-60 años (n=1, 3.3%). En aquellos con niveles de LDL entre 70-89 mg/dl, la mayoría fueron >70 años (n=3, 10.0%) y entre los que presentaron entre 90-109 mg/dl, se observaron 2 casos en cada grupo etario, a excepción en el grupo entre 51-60 años en que no se presentó ninguno. Los que presentaron niveles de LDL <110 mg/dl, presentaron en orden de frecuencia; 5 casos en el grupo entre 61-70 años, 3 casos >70 y entre 52-60 años, y 2 casos entre 18-50 años.

Tabla No. 17

Distribución de la relación de los individuos según la edad y grado de estenosis carotídea

GRADOS DE ESTENOSIS CAROTIDEA		EDAD				TOTAL
		18-50 años (frecuencia /porcentaje)	51-60 años (frecuencia /porcentaje)	61-70 años (frecuencia /porcentaje)	>70 años (frecuencia /porcentaje)	
	0%	5 (8.3%)	11 (18.3%)	15 (25.0%)	17 (28.3%)	48 (80.0%)
	1-49%	2 (3.3%)	0 (0.0%)	1 (1.7%)	3 (5.0%)	6 (10.0%)
	50-69%	2 (3.3%)	0 (0.0%)	1 (1.7%)	2 (3.3%)	5 (8.3%)
	≥70%	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.7%)	1 (1.7%)
Total		9 (15.0%)	11 (18.3%)	17 (28.3%)	23 (38.3%)	60 (100%)

Comentario: En esta tabla los pacientes sin ateromatosis, fueron en su mayoría >70 años (n=17, 28.3%), seguidos del grupo de 61-70 años (n=15, 25.0%), el de 51-60 años (n=11, 18.3%), y 18-50 años (n=5, 8.3%). En aquellos con ateromatosis entre 1-49%, hubo 3 pacientes mayores de 70 años, 2 mayores de 18-50 años y 1 entre 61-70 años. En los que presentaron estenosis carotídea entre 50-69%, tanto el grupo >70 años como el grupo 18-50 años presentaron 2 casos y solo 1 en el de 61-70 años. Solo hubo 1 (1.7%) caso, correspondiente al grupo de edad >70 años en aquellos con estenosis carotídea mayor o igual a 70%.

Tabla No. 18

Distribución de la relación de los individuos con uso previo de estatinas según la edad y grado de estenosis carotídea

GRADOS DE ESTENOSIS CAROTIDEA		EDAD				TOTAL
		18-50 años (frecuencia /porcentaje)	51-60 años (frecuencia /porcentaje)	61-70 años (frecuencia /porcentaje)	>70 años (frecuencia /porcentaje)	
	0%	4 (13.3%)	6 (20.0%)	8 (26.7%)	9 (30.0%)	27 (90.0%)
	1-49%	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	50-69%	1 (3.3%)	0 (0.0%)	1 (3.3%)	0 (0.0%)	2 (6.7%)
	≥70%	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.3%)	1 (3.3%)
Total		5 (16.7%)	6 (20.0%)	9 (30.0%)	10 (43.3%)	30 (100%)

Comentario: En esta tabla los pacientes con uso previo de estatinas, y sin ateromatosis, fueron en su mayoría >70 años (n=9, 30.0%), seguidos del grupo de 61-70 años (n=8, 26.7%), el de 51-60 años (n=6, 20.0%), y 18-50 años (n=4, 13.3%). No hubo pacientes con ateromatosis entre 1-49%. Solo hubo dos casos con estenosis carotídea entre 50-69%, 1 en el grupo entre 18-50 años y otro en el grupo entre 61-70 años. En aquellos con estenosis carotídea mayor o igual a 70%, solo hubo 1 caso que correspondió al grupo de edad >70 años.

Tabla No. 19

Distribución de la relación de los individuos sin uso previo de estatinas según la edad y grado de estenosis carotídea

GRADOS DE ESTENOSIS CAROTIDEA		EDAD				TOTAL
		18-50 años (frecuencia /porcentaje)	51-60 años (frecuencia /porcentaje)	61-70 años (frecuencia /porcentaje)	>70 años (frecuencia /porcentaje)	
	0%	1 (3.3%)	5 (16.7%)	7 (23.3%)	8 (26.7%)	21 (70.0%)
	1-49%	2 (6.7%)	0 (0.0%)	1 (3.3%)	3 (10.0%)	6 (20.0%)
	50-69%	1 (3.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (6.7%)	3 (10.0%)
	≥70%	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Total		4 (13.3%)	5 (16.7%)	8 (26.7%)	13 (43.3%)	30 (100%)

Comentario: En esta tabla los pacientes que no presentaban uso previo de estatinas y sin ateromatosis, se continua la tendencia donde la mayoría fue >70 años (n=8, 26.7%), seguidos del grupo de 61-70 años (n=7, 23.3%), el de 51-60 años (n=5, 16.7%), y 18-50 años (n=1, 3.3%). De igual forma en el grupo con ateromatosis entre 1-49%, la mayoría fue >70 años (n=3, 10.0%) seguido de aquellos entre 18-50 años (n=2, 6.7%) y los que se encontraban entre 61-70 años (n=1, 3.3%). Solo hubo 3 casos con estenosis carotídea entre 50-69%, 1 en el grupo entre 18-50 años y 2 en el grupo >70 años. No hubo casos en el grupo de estenosis carotídea mayor o igual a 70%.

Tabla No. 20

Distribución de la relación de los individuos según los niveles de LDL y grado de estenosis carotídea

GRADOS DE ESTENOSIS CAROTIDEA		NIVELES DE LDL				TOTAL
		<70 mg/dl (frecuencia /porcentaje)	70-89 mg/dl (frecuencia /porcentaje)	90-109 mg/dl (frecuencia /porcentaje)	>110 mg/dl (frecuencia /porcentaje)	
	0%	14 (23.3%)	6 (10.0%)	6 (10.0%)	22 (36.7%)	48 (80.0%)
	1-49%	2 (3.3%)	0 (0.0%)	2 (3.3%)	2 (3.3%)	6 (10.0%)
	50-69%	0 (0.0%)	2 (3.3%)	1 (1.7%)	2 (3.3%)	5 (8.3%)
	≥70%	1 (1.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.7%)
Total		17 (28.3%)	8 (13.3%)	9 (15.0%)	26 (43.3%)	60 (100%)

Comentario: En esta tabla los pacientes sin ateromatosis presentaron en su mayoría niveles de LDL >110 mg/dl (n=22, 36.7%), seguidos de niveles <70 mg/dl (n=14, 23.3%) e iguales frecuencias en los niveles entre 70-89 mg/dl y 90-109 mg/dl (n=6, 10.0% en ambos grupos). Aquellos con un grado de ateromatosis entre 1-49%, presentaron iguales frecuencias entre los niveles de LDL <70, 90-109 y >110 mg/dl (n=2, 3.3%). Dentro de los que presentaban estenosis carotídea entre 50-69%, hubo 2 casos en los grupos entre 70-89 mg/dl y >110 mg/dl; y 1 caso en el grupo >70 mg/dl. En el grupo con una estenosis ≥70%, solo hubo 1 caso con niveles de LDL <70 mg/dl.

Tabla No. 21

Distribución de la relación de los individuos con uso de estatinas según los niveles de LDL y grado de estenosis carotídea

GRADOS DE ESTENOSIS CAROTIDEA		NIVELES DE LDL				TOTAL
		<70 mg/dl (frecuencia /porcentaje)	70-89 mg/dl (frecuencia /porcentaje)	90-109 mg/dl (frecuencia /porcentaje)	>110 mg/dl (frecuencia /porcentaje)	
	0%	9 (30.0%)	4 (13.3%)	3 (10.0%)	11 (36.7%)	27 (90.0%)
	1-49%	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (6.7%)	2 (6.7%)
	50-69%	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	≥70%	1 (3.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.3%)
Total		10 (33.3%)	4 (13.3%)	3 (10.0%)	13 (43.3%)	30 (100%)

Comentario: En esta tabla los pacientes con uso previo de estatinas sin ateromatosis presentaron en su mayoría niveles de LDL >110 mg/dl (n=11, 36.7%), seguidos de niveles <70 mg/dl (n=9, 30.0%), niveles entre 70-89 mg/dl (n=4, 13.3%) y 90-109 mg/dl (n=3, 10.0%). Solo hubo dos casos con un grado de ateromatosis entre 1-49%, correspondientes a niveles de LDL >110 mg/dl. No hubo casos con estenosis carotídea entre 50-69%, y solo 1 caso con una estenosis ≥70%, con niveles de LDL <70 mg/dl.

Tabla No. 22

Distribución de la relación de los individuos sin uso de estatinas según los niveles de LDL y grado de estenosis carotídea

GRADOS DE ESTENOSIS CAROTIDEA		NIVELES DE LDL				TOTAL
		<70 mg/dl (frecuencia /porcentaje)	70-89 mg/dl (frecuencia /porcentaje)	90-109 mg/dl (frecuencia /porcentaje)	>110 mg/dl (frecuencia /porcentaje)	
	0%	5 (16.7%)	2 (6.7%)	3 (10.0%)	11 (36.7%)	21 (70.0%)
	1-49%	2 (6.7%)	0 (0.0%)	2 (6.7%)	2 (6.7%)	6 (20.0%)
	50-69%	0 (0.0%)	2 (6.7%)	1 (3.3%)	0 (0.0%)	3 (10.0%)
	≥70%	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Total		7 (23.3%)	4 (13.3%)	6 (20.0%)	13 (43.3%)	30 (100%)

Comentario: En esta tabla los pacientes sin uso previo de estatinas sin ateromatosis presentaron en su mayoría niveles de LDL >110 mg/dl (n=11, 36.7%), seguidos de niveles <70 mg/dl (n=5, 16.7%), niveles entre 70-89 mg/dl (n=2, 6.7%) y 90-109 mg/dl (n=3, 10.0%). Dentro de los que presentaron grado de ateromatosis entre 1-49%, hubo 2 casos con niveles de LDL <70mg/dl, al igual que en aquellos con niveles entre 90-109 mg/dl y >110 mg/dl. Dentro de los que presentaron estenosis carotídea entre 50-69%, hubo 2 casos entre 70-89% y 1 caso entre 90-109 mg/dl. No hubo casos con estenosis carotídea ≥70%.

VIII.1. Análisis de los resultados

Los grupos estaban balanceados de acuerdo con sexo y edad, siendo el masculino y el grupo de ≥ 70 años los predominantes respectivamente. A mayor edad, existe una prevalencia aumentada de factores de riesgo cardiovasculares y por ende son aquellos que tienen mayor predilección para padecer de un ictus isquémico. En cuanto a su relación con el uso previo o no de estatinas, los resultados son similares entre sí de acuerdo con sus características sociodemográficas.

Las frecuencias con relación a los niveles de LDL en el grupo que utilizó estatinas en comparación con el grupo que no la estaba utilizando al momento de la hospitalización fue similar, aunque con tendencia a niveles más bajos en el grupo que la utilizaba. Estos resultados fueron semejantes en ambos sexos y en la mayoría de los grupos de edad. Estos resultados fueron consistentes al revisar los porcentajes de aquellos con niveles de LDL ≥ 110 mg/dl en ambos grupos.

El objetivo a alcanzar en pacientes que han presentado un ictus isquémico como prevención secundaria de eventos cardiovasculares mayores son niveles de LDL < 70 mg/dl¹⁴. Se observó una mayor proporción de pacientes que alcanzaron dicho objetivo en el grupo que utilizaba estatinas, lo cual era esperado.

Se evaluó la etiología del ictus, al considerarse esta variable como confusora, identificando 2 pacientes con origen cardioembólico del mismo tanto en el grupo que utilizaba previamente estatinas como en el que no se refirió uso previo de las mismas.

Con relación al grado de aterosclerosis, aquellos que no utilizaban estatinas fueron los únicos en presentar un porcentaje de obstrucción carotídea entre 1-49%, así como también representaban la mayoría en el grupo con estenosis entre 50-69%. Solo 1 paciente, que correspondió al grupo que utilizaba estatinas, presentó una estenosis $\geq 70\%$.

Al comparar los niveles de LDL con el grado de enfermedad aterosclerótica en el grupo que utilizaba estatinas, el grupo con niveles de LDL ≤ 70 mg/dl, presentó el único caso de estenosis carotídea $\geq 70\%$. Los hipolipemiantes tienen un efecto limitado en la reducción de la placa ateromatosa en aquellos pacientes que ya presentan una estenosis significativa al momento de iniciar la terapia. Los casos de estenosis entre 50-69%, a pesar de ser solo 2 en el grupo que utilizaba estatinas, presentaban niveles de LDL ≥ 110 mg/d, como era esperado.

Sin embargo, en el grupo que no utilizaba estatinas, aquellos con niveles de LDL ≥ 110 mg/d, no presentaban datos de aterosclerosis con la excepción de un caso con un grado 1-49%.

IX. DISCUSIÓN

Este estudio representa, hasta mi conocimiento, el primero en el país en evaluar la relación entre los niveles de LDL y el grado de enfermedad aterosclerótica carotídea en pacientes con ictus isquémico. La mayoría de los estudios realizados se enfocan en la evaluación de la reducción de riesgo de eventos cerebrovasculares en pacientes con uso de estatinas, sin tomar en consideración la modificación en el grado de enfermedad aterosclerótica.

Skopelitis et al, evaluaron la eficacia de la atorvastatina, en dosis de alta intensidad, en reducir la estenosis carotídea, e investigaron posibles asociaciones entre la modificación de la LDL oxidada con los cambios en el grado de estenosis en pacientes manejados de manera conservadora. En este estudio, los niveles de LDL oxidada se correlacionaron positivamente con el grado de estenosis de la arteria carótida luego de ajustar la data por sexo, edad, estado de fumador, colesterol total y niveles de LDL⁴. A pesar de que en nuestro estudio la mayoría de los pacientes no presentó datos a favor de aterosclerosis (n=48, 80%), se identificó una relación donde a mayores niveles de LDL, mayor tendencia a presentar enfermedad aterosclerótica. Cabe destacar que los individuos con niveles mayores de LDL también correspondieron a los grupos etarios mas avanzados, por lo que no es posible determinar si el factor que predispone a la aparición de placas en estos casos es el LDL, la edad, o simplemente existe una influencia mixta de ambos factores. El grupo en que se notó de manera más marcada esta asociación fue en el que utilizaba estatinas de manera previa, lo cual podría corresponder al hecho de que los individuos con indicación de terapia hipolipemiente tienden a presentar antecedentes de eventos cardiovasculares mayores u otros factores de riesgo cardiovascular que predisponen a la aparición de aterosclerosis carotídea, o en los que se espera placas de ateroma en toda la economía vascular, y por tanto también en las arterias cervicales.

Llama la atención que no se identificó una relación clara entre los niveles de LDL y el grado de obstrucción, independientemente del uso previo o no de terapia con estatinas, presentándose de hecho el único caso de estenosis $\geq 70\%$

en el grupo con niveles de LDL <70 mg/dL, el cual se encontraba utilizando hipolipemiantes de manera previa. Además, la mayoría de los individuos que presentaron ausencia de enfermedad aterosclerótica correspondían al grupo con niveles de LDL \geq 110 mg/dL (n=22, 36.7%), siendo este hallazgo preponderante en el grupo que no uso estatinas.

Estos resultados no son concordantes con los encontrados por Amarencio et al en el 2020, el cual determinó el beneficio de alcanzar una concentración de LDL-C <70 mg/dl para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con ictus isquémico con estenosis aterosclerótica de la vasculatura cerebral, mediante la reducción de la íntima en base a terapia hipolipemiente.

Meng Lee et al, realizaron un análisis estratificando los pacientes de acuerdo con la presencia de aterosclerosis, donde se demostró que los tratamientos más intensivos a base de estatinas reductoras del LDL-C se asociaron con un menor riesgo de ictus recurrente en los ensayos con todos los pacientes que presentaban evidencia de aterosclerosis, pero no en los ensayos con la mayoría de los pacientes que no presentaban evidencia de aterosclerosis⁶. Sin embargo, como ya se ha mencionado anteriormente, la mayoría de los pacientes evaluados en este estudio no presentaron datos a favor de aterosclerosis, independientemente del uso previo de estatinas. De estos, solo en dos hubo evidencia que justificara una etiología cardioembólica del ictus. A pesar de estos hallazgos, hay que tomar en cuenta que muchos pacientes requieren de una evaluación continua en búsqueda de causas cardioembólicas con monitoreo prolongado del ritmo cardíaco; y estos pacientes solo recibieron monitoreo por telemetría por un periodo de tiempo limitado y las evaluaciones a futuro en el seguimiento ambulatorio no fueron tomadas en consideración a la hora de recopilar los datos obtenidos.

IX.1. Conclusiones

El análisis de la información colectada permite describir las siguientes conclusiones de este estudio:

- El sexo predominante fue el sexo masculino.
- El grupo de edad de presentación más común fue el de >70 años, mientras que el presentado con menor frecuencia fue el de 18-50 años.
- Los niveles de LDL predominantes fueron ≥ 110 mg/dL, y los menos frecuentes fueron los niveles de 70-89 y 90-109 mg/dL.
- La mayoría de los pacientes no presentaban aterosclerosis carotídea, y solo en 1 caso se presentó un porcentaje de obstrucción $\geq 70\%$, el cual correspondió al grupo con uso previo de estatinas.
- En general tanto en el sexo masculino como femenino el grupo etario predominante fue el de >70 años. Las edades presentadas con menor frecuencia fueron de 18-50 años en el masculino, y de 51-60 años en el femenino.
- En los individuos que utilizaban estatinas de manera previa el grupo de edad predominante en el sexo masculino fue el de >70 años, y el menos frecuente el de 18-50 años. El grupo de etario predominante en el sexo femenino fue el de 61-70 años, y los menos frecuentes fueron los de 18-50 y de 51-60 años.
- En los individuos que no utilizaban estatinas de manera previa el grupo de edad predominante fue el de >70 años en ambos sexos. Los grupos etarios presentados con menor frecuencia fueron de 18-50 años en el masculino, y de 51-60 años en el femenino.
- En general el grupo de niveles de LDL predominante en ambos sexos fue el de ≥ 110 mg/dL. Los grupos presentados con menor frecuencia fueron de 90-109 mg/dL en el masculino, y de 70-89 mg/dL en el femenino.
- En los individuos que utilizaban estatinas el grupo de niveles de LDL predominante en el sexo masculino fue el de ≥ 110 mg/dL, y en el

femenino fue el de <70 mg/dl. Los grupos presentados con menor frecuencia fueron de 90-109 mg/dL en el masculino, y de 70-89 mg/dL en el femenino.

- En los individuos que no utilizaban estatinas el grupo de niveles de LDL predominante en ambos sexos fue el de ≥ 110 mg/dL. Los grupos presentados con menor frecuencia fueron de 70-89 mg/dL en el masculino, y los de <70 y 70-89 mg/dL en el femenino.
- En general el grupo de grado de estenosis carotidea predominante fue el de 0%, y el que se presentó con menos frecuencia fue el de $\geq 70\%$ en ambos sexos.
- En los individuos que utilizaban estatinas el grupo de grado de estenosis carotidea predominante en ambos sexos fue el de 0%. El que se presentó con menos frecuencia fue el de 1-49% en el sexo masculino, y los de 1-49% y $\geq 70\%$ en el sexo femenino.
- En los individuos que no utilizaban estatinas el grupo de grado de estenosis carotidea predominante fue el de 0%, y el que se presentó con menos frecuencia fue el de $\geq 70\%$ en ambos sexos.
- En general los grupos de niveles de LDL predominantes fueron de <70 mg/dL en >70 años, y de ≥ 110 mg/dL el resto de edades. Los presentados con menor frecuencia fueron <70 mg/dL para individuos de 18-50 años, 90-109 mg/dL en 51-60 años, y 70-89 mg/dL en los otros dos rangos de edad.
- En los individuos que utilizaban estatinas los grupos de niveles de LDL predominantes fueron de ≥ 110 mg/dL en edades de 18-50 y 61-70 años, y de <70 mg/dL en los otros dos rangos de edad. Los presentados con menor frecuencia fueron <70 mg/dL para individuos de 18-50 años, 70-89, 90-109 y ≥ 110 mg/dL en 51-60 años, 70-89 y 90-109 mg/dL en pacientes de 61-70 años, y 90-109 mg/dL en >70 años.
- En los individuos que no utilizaban estatinas los grupos de niveles de LDL predominantes fueron de 90-109 y ≥ 110 mg/dL en edades de 18-50, ≥ 110 mg/dL 51-60 y 61-70 años, y de <70 mg/dL en >70 años. Los presentados con menor frecuencia fueron <70 y 70-89 mg/dL para individuos de 18-

50 años, 70-89 mg/dL de 61-70 años, 90-109 en pacientes de 51-60 y >70 años.

- En general el grupo de grado de estenosis carotídea predominante fue el de 0% en todas las edades. El que se presentó con menos frecuencia fue el de $\geq 70\%$ en la generalidad de los grupos etarios, lugar que es compartido con los grupos de 1-49% y de 50-69% en el rango de edad de 51-60 años.
- En los individuos que utilizaban estatinas el grupo de grado de estenosis carotídea predominante fue el de 0% en todas las edades. Los presentados con menor frecuencia fueron los de 1-49 y $\geq 70\%$ en individuos de 18-50 y 61-70 años, de 1-49, 50-69 y $\geq 70\%$ en los de 51-60 años, y los de 1-49 y 50-69% en los individuos >70 años.
- En los individuos que no utilizaban estatinas el grupo de grado de estenosis carotídea predominante fue el de 0% en todas las edades, excepto en el de 18-50 años donde el mayor fue el de 1-49%. Los presentados con menor frecuencia fueron los de $\geq 70\%$ en individuos de 18-50 y >70 años, de 1-49, 50-69 y $\geq 70\%$ en los de 51-60 años, y los de 50-69 y $\geq 70\%$ en los 61-70 años.
- En general el grupo de grado de estenosis carotídea predominante fue el de 0% en todos los rangos de LDL. Los que se presentaron con menos frecuencia fueron los de 50-69% en el de <70 mg/dL, 1-49 y $\geq 70\%$ en el de 70-89 mg/dL, y el de $\geq 70\%$ en los otros dos grupos de LDL.
- En los individuos que utilizaban estatinas el grupo de grado de estenosis carotídea predominante fue el de 0% en todos los rangos de LDL. Los que se presentaron con menos frecuencia fueron los de 1-49 y 50-69% en el de <70 mg/dL, 1-49, 50-69 y $\geq 70\%$ en los de 70-89 y 90-109 mg/dL, y los de 50-69 y $\geq 70\%$ en el de ≥ 110 mg/dL.
- En los individuos que no utilizaban estatinas el grupo de grado de estenosis carotídea predominante fue el de 0% en todos los rangos de LDL, excepto en el de 70-89 mg/dL que este lugar es compartido con el grupo de 50-69% de obstrucción. Los que se presentaron con menos frecuencia fueron los de 50-69 y $\geq 70\%$ en el de <70 mg/dL y ≥ 110 mg/dL, 1-49 y $\geq 70\%$ en los de 70-89 mg/dL, y $\geq 70\%$ en el de 90-109 mg/dL.

- Se identificó una relación entre los niveles elevados de LDL y la presencia de enfermedad aterosclerótica, más evidente en los individuos que utilizaban estatinas de manera previa. Esta asociación se encuentra sesgada por la relación directa entre los niveles de LDL y la edad, pudiendo ser este último el verdadero factor relacionado con la aparición de la placa, o tener una influencia mixta.
- No se identificó una relación clara entre los niveles de LDL y el grado de obstrucción de las placas ateroscleróticas carotídeas, independientemente del uso previo o no de estatinas.

IX.2. Limitaciones

Dentro de las limitaciones encontradas en este estudio se encuentra que fue realizado en un solo centro, privado, académico, de tercer nivel, lo cual limita la validez externa de estos resultados.

La data fue recolectada de manera retrospectiva utilizando un registro digital de pacientes con EVC donde hubo una cantidad significativa de pacientes que debió ser excluido ante el llenado incompleto de las fichas de los pacientes con variables claves para la interpretación de este estudio, lo cual limitó la muestra extraída a pesar de haberse seleccionado un periodo de tiempo donde se asistieron más de 140 pacientes con EVC isquémico agudo.

Se trata de un estudio descriptivo, lo cual restringe la capacidad para evaluar los efectos de las estatinas en los resultados clínicos y de laboratorio de los pacientes.

La cantidad limitada de pacientes con algún grado de estenosis carotídea sesga en gran medida la interpretación adecuada de los resultados, ya que en el 80% de los casos no existía ningún grado de obstrucción. Además, al no tomar en cuenta la constitución de las placas ateromatosas en este estudio, se podría estar obviando la relevancia clínica de las placas de predominio blando o las mixtas, ya que es bien conocido que ambas se asocian a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares mayores que las de predominio cálcico.

Finalmente, el desconocimiento del tiempo exacto de uso de estatinas en los pacientes para poder definir que tan comparable eran los grupos y el estatus con respecto a la presencia y grado de aterosclerosis de cada paciente previo al uso de estatinas habría aportado información valiosa para una mejor interpretación de los datos.

IX.3. Recomendaciones

Es recomendable replicar este estudio, con un cálculo muestral basado en estudios similares previos, para obtener resultados con validez externa y mayor exactitud incluyendo pruebas analíticas con valor estadístico.

Replicar este estudio de manera prospectiva, para poder obtener la información necesaria que permita demostrar si existe una relación verdadera entre los niveles de LDL y la aparición de la enfermedad aterosclerótica carotidea, así como su grado de afectación y relación con la terapia con estatinas.

Además, incluir diferentes centros, tanto públicos como privados, para poder aumentar la generalizabilidad de los resultados.

X. REFERENCIAS

1. Chorreño-Parra JA. Enfermedad vascular cerebral isquémica: revisión extensa de la bibliografía para el médico de primer contacto. *Medicina Interna de México*. 2019;35(1). doi:10.24245/mim.v35i1.2212
2. Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, et al. Atherosclerosis. *Nature Reviews Disease Primers*. 2019;5(1). doi:10.1038/s41572-019-0106-z
3. Hackam DG, Hegele RA. Cholesterol lowering and prevention of stroke. *Stroke*. 2019;50(2):537–41. doi:10.1161/strokeaha.118.023167
4. Skopelitis E, Levisianou D, Lydataki H, Kougialis S. Oxidised low density lipoprotein (LDL) modification with statin therapy is associated with reduction in carotid stenosis. *Carotid Artery Disease - From Bench to Bedside and Beyond*. 2014; doi:10.5772/57188
5. Amarenco P, Hobeau C, Labreuche J, Charles H, Giroud M, Meseguer E, et al. Carotid atherosclerosis evolution when targeting a low-density lipoprotein cholesterol concentration <70 mg/dl after an ischemic stroke of atherosclerotic origin. *Circulation*. 2020;142(8):748–57. doi:10.1161/circulationaha.120.046774
6. Lee M, Cheng C-Y, Wu Y-L, Lee J-D, Hsu C-Y, Ovbiagele B. Association between intensity of low-density lipoprotein cholesterol reduction with statin-based therapies and secondary stroke prevention. *JAMA Neurology*. 2022 Apr 1;79(4):349. doi:10.1001/jamaneurol.2021.5578
7. Tramacere I, Boncoraglio GB, Banzi R, Del Giovane C, Kwag KH, Squizzato A, et al. Comparison of statins for secondary prevention in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: A systematic review and network meta-analysis. *BMC Medicine*. 2019 Mar 26;17(1). doi:10.1186/s12916-019-1298-5
8. Cui R, Iso H, Yamagishi K, Saito I, Kokubo Y, Inoue M, et al; JPHC Study Group. High serum total cholesterol levels is a risk factor of ischemic stroke for general Japanese population: the JPHC study. *Atherosclerosis*. 2012; 221:565–569. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.01.013

9. Imamura T, Doi Y, Arima H, Yonemoto K, Hata J, Kubo M, et al. LDL cholesterol and the development of stroke subtypes and coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama study. *Stroke*. 2009; 40:382–388. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.529537
10. Sillesen H, Amarenco P, Hennerici MG, et al. Atorvastatin reduces the risk of cardiovascular events in patients with carotid atherosclerosis: a secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke*. 2008; 39:3297-3302. doi:10.1161/STROKEAHA.108.516450
11. Campbell BC, De Silva DA, Macleod MR, Coutts SB, Schwamm LH, Davis SM, et al. Ischaemic stroke. *Nature Reviews Disease Primers*. 2019;5(1). doi:10.1038/s41572-019-0118-8
12. Natalia SR, Alexis S. Overview of secondary prevention of ischemic stroke. In: Dashe JF, Kasner SE, editors. UpToDate. [Internet]. Waltham (MA): UpToDate Inc; 2017. [updated 2023 Jan 27; cited 2024 Feb 18]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/overviewofsecondarypreventionofischemicstroke?search=overview%20of%20secondary%20prevention&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#
13. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, Charles H, Abtan J, Béjot Y, et al. A comparison of two LDL cholesterol targets after ischemic stroke. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(1):9–19. doi:10.1056/nejmoa1910355
14. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, et al. 2021 guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2021;52(7). doi:10.1161/str.0000000000000375

XI. ANEXOS

XI.1. Instrumento de recolección de datos

ID: _____

I- CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

I.1. EDAD: ____

I.2. SEXO: A. F ____ B. M ____

II- USO PREVIO DE ESTATINAS

A. SI ____ B. NO ____

III- NIVELES DE LDL EN SUERO

A. <70 mg/dL ____

B. 70-89 mg/dL ____

C. 90-109 mg/dL ____

D. ≥110 mg/dL ____

IV- GRADO DE ESTENOSIS CAROTÍDEA

A. 0% ____

B. 1-49% ____

C. 50-69% ____

D. ≥70% ____

XI.2 Hoja de evaluación

SUSTENTANTE

Dr. Joan Manuel Bonilla Espino

ASESORES

Dr. Carlos Manuel Montero
(Metodológico)

Dr. Francisco Javier Taveras
(Clínico)

JURADOS

AUTORIDADES

Dra. Anyeri De Peña
Coordinadora de la Residencia
de Neurología
CEDIMAT

Dra. Julia Rodríguez Abreu
Directora Gestión del
Conocimiento
CEDIMAT

Dr. Francisco Taveras
Jefe del Departamento de Neurología
CEDIMAT

Dra. Claridania Rodriguez
Coordinadora Unidad de Pos grado
y Residencias Médicas

Dr. William Duke
Decano Facultad Ciencias
de la Salud

Calificación: _____

Fecha: _____