INFORME DE INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Medicina Interna/ Neurología

ACCIDENTE CEREBROVASCULAR Y FACTORES DE RIESGO. ESTUDIO PROSPECTIVO CONTROLADO

REVISTA ARGENTINA DE MEDICINA
ISSN 1515-3460
Buenos Aires
Vol 2 | Núm 5 | May 2015
Páginas 12-20.

Recibido: 17/02/2015
Aceptado: 26/04/2015

STROKE RISK FACTORS. PROSPECTIVE CONTROLLED STUDY

[1]Adriana Arpa, [2]Andrés Vilela, [3]Pablo Kuschner, [4]Arturo González Vázquez, [5]Patricia Cappanera, [6]Andrea Sánchez, [7]Rosa Castagna, [8]Pascual Valdez.

[1]H. G. A. D. Vélez Sarsfield
Clínica Médica
adriarpa@gmail.com

[2]H. G. A. D. Vélez Sarsfield
Clínica Médica
andresvilela74@yahoo.com.ar

[3]H. G. A. D. Vélez Sarsfield
Clínica Médica
pablokuschner@yahoo.com.ar

[4]H. G. A. D. Vélez Sarsfield
Clínica Médica
ajgvazquez2011@gmail.com

[5]H. G. A. D. Vélez Sarsfield
Laboratorio
patricappanera@yahoo.com.ar

[6]H. G. A. D. Vélez Sarsfield
Laboratorio
andreacsanchez@gmail.com

[7]H. G. A. D. Vélez Sarsfield
Terapia Intensiva
rocastamd@gmail.com

[8]H. G. A. D. Vélez Sarsfield
Terapia Intensiva
rpascual46@gmail.com

AUTOR PARA CORRESPONDENCIA
Prof. Dr. Pascual Valdez.
Mariano Acha 1359. 1430 CABA.
rpascual46@gmail.com

RESUMEN

Objetivos Comparar presencia de factores de riesgo entre pacientes con *stroke* (S) y controles (C), determinar predictores de *stroke*.

Material y métodos Diseño prospectivo, observacional, longitudinal, analítico. Se incluyen pacientes de 18 o más años con primer *stroke* y controles con edad de ± 5 años con respecto al caso correspondiente e igual género y sin antecedentes de *stroke*. Muestreo consecutivo con 46 casos y 46 controles.

Resultados Mujeres 58,69 %. *Stroke* isquémico 86,95 %. Edad 69,76 ± 1,41, tabaquismo 35,86 %, sedentarismo 84,78 %, alto nivel de estrés en 30,43 %, antecedentes familiares de enfermedad vascular 29,34 %, nefropatía crónica 8,69 %, en todos los casos pNS entre S y C. IMC fue 27,18 ± 0,54, (S 28,64 ± 0,85, C 25,72 ± 0,63, p 0,006). Cardiopatía 77,17 %, (S 89,13 %, C 65,21 %, p 0,006). Hipertensión 64,13 % (S 89,13 %, C 39,13 %, p 0,00001). Diabetes 33,69 % (S 45,65 %, C 21,73 %, p 0,02. Dislipemia 56,52 % (S 65,21 %, C 47,82 %, p 0,14). Mal control: 67,79 % de hipertensos (S 82,92 %, C 33,33 %, p 0,0005), 77,41 % de diabéticos (pNS entre S y C) y el 88,46 % de dislipémicos (pNS entre S y C). Predictores de S en análisis univariado: mayor IMC (p 0,01), hipertensión (p 0,0000), diabetes (p 0,01) y cardiopatía (0,0091). En multivariado: hipertensión (0,0001).

Conclusiones En el análisis bivariado se comportaron como predictores de *stroke*: obesidad, hipertensión, diabetes y presencia de cardiopatía. En el análisis multivariado solo se comportó como predictor de *stroke* la hipertensión. La prevalencia y el mal control de hipertensión, diabetes y dislipemia fueron elevados

PALABRAS CLAVE *Stroke*, factores de riesgo, enfermedad vascular, diabetes, dislipemia, hipertensión arterial.

ABSTRACT

Objectives *Compare the presence of risk factors among patients with stroke (S) and controls (C); determine predictors of stroke.* ***Methods*** *Prospective, observational, longitudinal, analytical design. Patients 18 or older with first stroke and controls with age ± 5 years with respect to the corresponding and equal gender case and no history of stroke are included. Consecutive sampling with 46 cases and 46 controls.* ***Results*** *Women: 58.69%. 86.95%: ischemic stroke. Age: 69.76 ± 1.41, smoking: 35.86%. 84.78%: sedentary lifestyle, high stress in 30.43%, family history of vascular disease: 29.34%, 8.69%: CKD. In all cases pNS between S and C. BMI was 27.18 ± 0.54, (S 28.64 ± 0.85, 25.72 ± 0.63 C, p 0.006). Heart disease: 77.17% (89.13% S, C 65.21%, p 0.006). Hypertension: 64.13% (89.13% S, C 39.13%, p 0.00001). Diabetes: 33.69% (45.65% S, C 21.73%, p 0.02. Dyslipidemia: 56.52% (S 65.21%, C 47.82%, p 0.14). Poorly controlled: 67.79%, of hypertensive patients (82.92% S, C 33.33%, p 0.0005), 77.41% of diabetics (pNS between S and C) and 88.46% of dyslipidemia (pNS between S and C). S predictors in univariate analysis: higher BMI (p 0.01), hypertension (p 0.0000), diabetes (p 0.01) and heart disease (0.0091). In multivariate analysis: hypertension (0.0001).* ***Conclusions*** *In bivariate analysis behaved as predictors of stroke: obesity, hypertension, diabetes and heart disease presence. In multivariate analysis only hypertension was a predictor of stroke. The prevalence and poor control of hypertension, diabetes and dyslipidemia were higher.*

KEY WORDS*: Stroke risk factors, vascular disease, diabetes, dyslipidemia, hypertension.*

Introducción

La enfermedad vascular o mejor llamada enfermedad del endotelio vascular es una entidad que puede presentar manifestaciones clínicas diversas. La enfermedad endotelial con repercusión cardiocerebral es altamente prevalente en el mundo (1). El accidente cerebro vascular (ACV) es prevalente en sociedades occidentales y en las últimas décadas aumentó considerablemente en los otros grupos étnicos (2). El ACV en nuestro país, y en los países desarrollados constituye la tercera causa de muerte, después de la enfermedad isquémica del corazón y el cáncer, representando el 9,5 % del total de muertes (3). Además reviste mayor significancia social debido a la importante tasa de invalidez que produce (4).

Los ACV se deben a diversas causas. La más frecuente es el accidente aterotrombótico de alguna de las arterias cerebrales por afectación local o embolias a partir de ateromas de la aorta y de las arterias carótidas y se lo denominará accidente cerebro vascular isquémico (ACVi). La segunda causa es la hemorragia intraparenquimatosa o subaracnoidea cerebral a la que llamaremos accidente cerebro vascular hemorrágico (ACVh). La diferencia entre las dos variantes etiopatogénicas puede llegar a ser de 5-6 a 1 a favor del accidente isquémico (1).

Las etiologías de los ACVi reconocen principalmente las siguientes causas: ateroesclerótica, embolica, hipoperfusión sistémica severa y persistente y las enfermedades propias de la sangre como podrían ser los estados de hipercoagulabilidad, viscosidad sanguínea, etc. (5). De estos aproximadamente entre el 75 y 85 % son de etiología ateroesclerótica y el resto responde a los otros orígenes, siendo el porcentaje mayoritario el embolismo.

En definitiva el impacto que produce la enfermedad vascular y en particular la que involucra la afección cerebral, el ACVi es altamente prevalente en la mayoría de las sociedades y al aumentar la expectativa de vida de la población, también se incrementa la posibilidad de presentar esta enfermedad. Esta entidad conlleva alta tasa de mortalidad y además representan una causa frecuente de internaciones en adultos, así como Incapacidad física y cognitiva. Representan un gasto considerable en salud y es causa de ausentismo laboral prolongado.

Son muchos y conocidos los factores predisponentes y relacionados con el evento cerebro vascular (6), aunque probablemente existan otros tantos que aún ni siquiera sospechamos (7).

Uno de los principales y más estudiados es la hipertensión (HTA). En relación a esto existen estudios con resultados disímiles acerca de la conveniencia del manejo exhaustivo de la tensión arterial durante el periodo agudo de instalación del ictus pero el tema no presenta controversias al momento de decidir la conveniencia de manejar este factor con el objeto de prevenir, entre otras cosas, el ACV tanto isquémico como hemorrágico (8).

Otros factores conocidos son la edad, la dislipemia, la obesidad, la diabetes, la resistencia a la insulina, la enfermedad cerebro vascular manifiesta por otro evento previo (ACV previo) entre otros. La proporción de nuevos eventos se incrementa sensiblemente a partir de los 60 años siendo el 75 % de casos primeros eventos y el resto recidivas (5).

Los hallazgos del estudios INTERHEART (9-13) (estudio de 15 152 casos de infarto de miocardio –IAM– y 14 820 controles, realizado en 52 países) sugieren que hay 9 factores de riesgo modificables que explican la mayoría de los casos de infarto de miocardio (tabaquismo, hipertensión, diabetes, índice cintura cadera, patrones dietarios, actividad física, alcoholismo, dislipemia y factores psicosociales). Y que un estudio equivalente es necesario para evaluar la contribución de los mismos factores de riesgo para el *stroke* (14). A su vez, algunos autores plantean diferencias regionales entre factores de riesgo, y mencionan que existen pocos estudios prospectivos para identificar los mismos (4,15-18). Pero también se plantea la heterogeneidad del ACV, y que es muy simplista asumir que el impacto de los factores de riesgo es el mismo que para la enfermedad coronaria (19), como asimismo su fisiopatología; por ejemplo el IAM suele deberse a ruptura de placa en una arteria coronaria epicárdica, pero este proceso se da en menos del 25 % de los casos de ACV (isquémico de grandes vasos) (20).

En este contexto, se lleva a cabo esta investigación, cuyos objetivos son los siguientes:

- ☞ Comparar presencia de factores de riesgo entre pacientes con *stroke* y controles.
- ☞ Determinar predictores de *stroke*.
- ☞ Cuantificar prevalencia de hipertensión, diabetes y dislipemia, como así también de mal control y de casos nuevos.

Materiales y Métodos

Diseño

Prospectivo, observacional, longitudinal, analítico. Se trata de estudio cuantitativo con grupo control.

Población

Los casos se definieron por:

Criterio de inclusión

1. Primer accidente cerebrovascular (ACV) isquémico o hemorrágico (hematoma intraparenquimatoso o hemorragia subaracnoidea).
2. Dentro de los primeros 5 días desde el comienzo de los síntomas.
3. Dentro de los primeros 3 días de internación.
4. Con TC o RMN realizadas en los primeros 7 días.
5. De 18 o más años de edad.

Criterio de exclusión

1. Que no sea el primer ACV.
2. Que sea un accidente isquémico transitorio (síntomas que duren menos de 24 hs y que además no tengan lesiones isquémicas agudas en la TC o RMN).
3. Pacientes que excedan los límites de tiempo estipulados en los puntos 2 y 3 de los criterios de inclusión.
4. Pacientes que no puedan comunicarse por afasia o demencia y que no tengan un representante válido que responda por ellos. Si tienen un representante válido, podrán ser incluidos.
5. Hematoma subdural, extradural, tumor, absceso cerebral.
6. Hospitalización actual por síndrome coronario agudo o infarto agudo de miocardio.
7. Pacientes con ACV causados por procedimientos quirúrgicos no cerebrales, de cualquier tipo.
8. Pacientes que no estén en condiciones de proporcionar su consentimiento
9. Sepsis.
10. Problemas de lenguaje.
11. Absceso cerebral.
12. Hipoglucemia.
13. Convulsiones.
14. Esclerosis múltiple.
15. Encefalitis.

Criterio de eliminación

No hay.

Tiempo

Marzo 2011-Marzo 2013.

Espacio

H. G. A. D. Vélez Sarsfield.

Los controles se definieron por:

Criterio de inclusión

1. Edad de ± 5 años con respecto al caso correspondiente e igual género.
2. Reclutados de las siguientes opciones:
   1. Comunidad.
   2. Familiar de paciente internado (excepto de cirugía cardíaca).
   3. Visitas.
   4. Pacientes de atención ambulatoria.
   5. Internados.

Criterio de exclusión

1. Tener historia o antecedente de un ACV.
2. Imposibilidad de comunicarse.
3. Estar internado por un síndrome coronario agudo o infarto agudo de miocardio. El haber tenido un síndrome coronario agudo en el pasado (solo como antecedente) no constituye un criterio de exclusión.
4. Imposibilidad de proporcionar consentimiento.
5. Sin procesos inflamatorios o infecciosos agudos.
6. Que no sean hermanos, hijos ni padres de personas con enfermedad cerebrovascular o coronaria.

Criterio de eliminación

No hay.

Tiempo

Deben ser reclutados dentro de los 60 días de incorporado el caso.

Espacio

H. G. A. D. Vélez Sarsfield

Muestra

La misma fue consecutiva, se estudiaron 46 casos y 46 controles.

Análisis estadístico

Descriptiva (media, ES, IC95 %, mediana, MAD, porcentajes con sus IC 95 %).

Inferencial (Chi cuadrado, *test* T de Student, *test* de Mann Whitney, *odds ratio* e intervalos de confianza 95 %, Riesgo Relativo (RR) e intervalos de confianza 95 %). Se consideraron diferencias significativas cuando el p valor fue menor a 0,05.

Regresión logística uni y multivariada con *odds ratio* e intervalos de confianza 95 %.

Se usaron como programas estadísticos: Statistix 2.0 y Epi Info 6.04.

Aspectos éticos

Los casos (o sus representantes) y los controles son invitados a participar en el estudio, previa explicación y firma de un consentimiento informado.

El protocolo y el consentimiento son analizados y aprobados por un comité externo (Carlos Barklay) y por el comité hospitalario local. Cumple con la ley 3301 de la CABA.

Definiciones, instrumento y operacionalización de variables

Se registraron género, edad, caso (ACV isquémico o hemorrágico) o control, hipertensión, diabetes o dislipemia previa, tabaquismo, peso (kg), talla (metros), perímetro de cintura (cm), sedentarismo, grado de estrés, antecedentes familiares de enfermedad coronaria, hipertensión, diabetes o dislipemia actual, nefropatía crónica o cardiopatía crónica.

- ✍ ACV isquémico: presencia de foco con TAC y/o RMN de ingreso normal o con criterios de isquemia. En el caso que sea normal se debe confirmar en una segunda imagen en 48 horas.
- ✍ ACV hemorrágico: Presencia de foco con evidencia de sangrado en la TAC o RMN.

- Hipertensión, diabetes o dislipemia previa: NO o No sabe - Si sin tratamiento - Si con tratamiento irregular, poca adherencia, o no se controla - Si con tratamiento regular y se controla.
- Tabaquismo: Nunca – Ex fumador - Actual de 5 o más
- Perímetro de cintura: medido a la altura del punto medio entre el reborde costal y la espina ilíaca ánterosuperior luego de espiración normal.
- Sedentario: se consideró que no era sedentario quien realiza al menos 4 veces a la semana 30 minutos de caminata.
- Grado de estrés: bajo o no tiene, medio o alto.
- Estrés se lo define como sentimiento de irritación con o sin ansiedad o como dificultad para conciliar el sueño como resultado de condiciones en su hogar o trabajo. Se preguntó si: ¿Ha tenido estrés en su trabajo el año previo?; ¿Ha tenido estrés en su casa el año previo?; ¿Cuál es su grado de estrés por problemas económicos?; ¿Cuál es su grado de autonomía en el trabajo? Según la magnitud de la respuesta se estableció una escala que categoriza al estrés en grado bajo, medio o alto.
- Hipertensión actual: Registro superior a PS 140 y/o PD 90 a la mañana siguiente a la internación (criterios JNC VII).
- Diabetes actual: cifras mayores a 126 mg% en ayunas (en 2 ocasiones) o más de 200 mg% en cualquier momento (criterios ADA).
- Dislipemia actual: criterios ATP III, cualquiera de los siguientes:
  - colesterol total mayor de 200 mg %;
  - HDL menor de 40 mg %;
  - LDL mayor de 100 mg %;
  - triglicéridos mayor de 150 mg %.
- Antecedentes familiares de enfermedad coronaria: madre o hermana con IAM/ enfermedad coronaria en menos de 65 años; padre o hermano con IAM/ enfermedad coronaria en menos de 55 años.
- Nefropatía crónica: elevación de urea y creatinina con diagnóstico de insuficiencia renal crónica durante la internación y/o microalbuminuria por sobre los valores normales establecidos por el método.
- Cardiopatía crónica: la que se diagnostica por antecedentes, cuadro clínico, daño evidenciable por electrocardiografía o por ecocardiograma.

Resultados

Se incorporaron al estudio 46 casos de *stroke* (86,95 % isquémicos y 13,04 % hemorrágicos) y 46 controles, con predominio de mujeres (58,69 %). La edad media fue 69,76 ± 1,41 sin diferencias entre *stroke* y controles (S 69,96 ± 1,98, C 69,82 ± 2,02, p 0,91).

Negaban o desconocían al ingreso la hipertensión 42 pacientes (45,65 %), la diabetes 74 pacientes (80,43 %) y la dislipemia 75 pacientes (81,52 %).

La prevalencia actual de tabaquismo fue 33 (35,86 %), sin diferencias significativas al comparar no fumadores *vs.* fumadores/ ex fumadores (p 0,83).

El peso fue 75,16 ± 1,90, superior en *stroke* respecto a controles (80,04 ± 3,01 *vs.* 70,28 ± 2,14, p 0,009).

La talla fue 1,65 ± 0,06 cm, sin diferencias entre *stroke* y controles (p 0,39).

El perímetro de cintura fue 83,29 ± 1,80 cm, superior en el *stroke* (87,03 ± 2,85 *vs.* 79,56 ± 2,11, p 0,03).

El IMC fue 27,18 ± 0,54, mayor en el *stroke* (28,64 ± 0,85 *vs.*, 25,72 ± 0,63, p 0,006).

El sedentarismo se observó en el 84,78 %, sin diferencias entre grupos (p 1).

El nivel de estrés fue reportado como alto en el 30,43 %, sin diferencias entre grupos (0,14).

Los antecedentes familiares de enfermedad coronaria/ vascular se observaron en el 29,34 %, sin diferencia entre grupos (p 0,49).

La combinación de hipertensión previa mal controlada o que se diagnosticó en la internación fue superior en los casos de *stroke* (Tabla 1).

TABLA 1. HIPERTENSIÓN EN CASOS Y CONTROLES

	Casos	Controles
Hipertensión previa con mal control o se diagnostica en este instante	34 (36,95 %)	6 (6,52 %)
No es hipertenso o hipertensión previa con buen control	12 (13,04 %)	40 (43,47 %)

P valor X^2 casos *vs.* controles 0.0000
RR 3,6 – IC 95: 2,21, 6,15
OR 18,89 – IC 95: 6,41, 55,70

La combinación de diabetes previa mal controlada o que se diagnosticó en la internación fue superior en los casos de *stroke* (Tabla 2).

TABLA 2. DIABETES EN CASOS Y CONTROLES

	Casos	Controles
Diabetes previa con mal control o se diagnostica en este instante	17 (18,47 %)	7 (7,0 %)
No es diabético o diabetes previa con buen control	29 (31,52 %)	39 (42,39 %)

P valor X^2 casos *vs.* controles 0,03
RR 1,66 – IC 95: 1,14, 2,42
OR 3,27 – IC 95: 1.20, 8,70

La combinación de dislipemia previa mal controlada o que se diagnosticó en la internación no fue estadísticamente superior en los casos de *stroke* (Tabla 3).

TABLA 3. DISLIPEMIA EN CASOS Y CONTROLES

	Casos	Controles
Dislipemia previa con mal control o se diagnostica en este instante	25 (27,17 %)	21 (22,82 %)
No es dislipémico o dislipemia previa con buen control	21 (22,82 %)	25 (27,17 %)

P valor X^2 casos *vs.* controles 0.53
RR 1,19 – IC 95: 0,79, 1
OR 1,42 – IC 95: 0,62, 3,22

La presencia de insuficiencia renal y/o microalbuminuria fue del 8.69 %, sin diferencias entre *stroke* y controles (p 0,45).

La presencia de cardiopatía fue del 77,17 %, superior en el *stroke* respecto a controles (S 89,13 %, C 65,21 %, p 0.006).

Luego de los controles al ingreso, la prevalencia final de hipertensión fue 64,13 %, mayor en *stroke* (89,13 % *vs.* 39,13 %, p 0.00001), de diabetes 33,69 %, mayor en *stroke* (45,65 % *vs.* 21,73 %, p 0,02), y de dislipemia 56,52 %, sin diferencias entre *stroke* y controles (65,21 % *vs.* 47.82 %, p 0.14) (Tabla 4).

TABLA 4. NÚMERO TOTAL DE DIABÉTICOS, HIPERTENSOS Y DISLIPÉMICOS

	Total (n 92)	Casos (n 46)	Controles (n 46)	X2	OR e IC95
Hipertensión	59 (64.13 %, IC 95: 53.46, 73,86)	41 (89.13 %, IC95: 76.43,96,37)	18 (39,13 %, IC95: 25,08, 54,62)	0,00001	12,75 (4,24, 38,37)
Diabetes	31(33,69 %, IC95: 24,16, 44,30)	21(45,65 %, IC95: 30,89, 60,98)	10(21,73 %, IC95: 10,94, 36,36)	0,02	3,02 (1,22, 7,51)
Dislipemia	52 (56,52 %, IC95: 45,78, 66,83)	30 (65,21 %, IC95: 49,75, 78,64)	22 (47,82 %, IC95: 32,88, 63,05)	0,14	2,05 (0,88, (4,73)

Presentan mal control el 67,79 % de los hipertensos (82,92 % en casos *vs.* 33,33 % en controles, p 0,0005), 77,41 % de los diabéticos (pNS entre casos y controles) y el 88,46 % de los dislipémicos (pNS entre casos y controles) (Tabla 5).

TABLA 5. NÚMERO DE DIABÉTICOS, HIPERTENSOS Y DISLIPÉMICOS EN MAL CONTROL

	Total	Casos	Controles	X^2	OR e IC95
Hipertensión	40/59 (67,79 %, IC95: 54,36, 79,37)	34/41(82,92 %)	6/18 (33,33 %)	0.0005	9,71 (2,72, 34,72)
Diabetes	24/31 (77,41 %, IC95: 58,90, 90,40)	17/21 (80,95 %)	7/10 (70,00 %)	0,82	1,82 (0,32, 10,34)
Dislipemia	46/52 (88,46 %, IC95: 76,55,95.64)	25/30 (83,33 %)	21/22 (95,45 %)	0,36	0,24 (0,03, 2,20)

Se comportaron como predictores de *stroke* en análisis univariado: mayor IMC (p 0,01), hipertensión (p 0,0000), diabetes (p 0,01) y cardiopatía (0,0091). En cambio, en el modelo multivariado el único predictor fue la hipertensión (p 0,0001, OR 19,50, IC 95 % 4,58, 83,08). Todos los modelos de regresión fueron validados con el *test* de *deviance* y el de Hosmer-Lemeshow.

Se diagnosticaron 9 casos nuevos de hipertensión, 13 de diabetes y 35 de dislipemia.

Fallecieron en el estudio 3 pacientes (6,52 %), un *stroke* hemorrágico y dos *stroke* isquémicos, 16,66 % y 5 % respectivamente.

Conclusiones y discusión

Las conclusiones del presente estudio son las siguientes:

- No hubo diferencias entre *stroke* y controles en: edad, tabaquismo, sedentarismo, nivel de estrés, antecedentes familiares de enfermedad vascular, insuficiencia renal (y/o microalbuminuria) y dislipemia.
- La cardiopatía previa, hipertensión y diabetes fueron más prevalentes en *stroke* respecto a controles.
- El peso, perímetro de cintura, IMC fueron superiores en *stroke* respecto a controles.
- La combinación de hipertensión previa mal controlada o que se diagnosticó en la internación fue superior en los casos de *stroke* Lo mismo ocurrió con la diabetes pero no así con la dislipemia.
- En el análisis bivariado se comportaron como predictores de *stroke*: obesidad, hipertensión, diabetes y presencia de cardiopatía.
- En el análisis multivariado solo se comportó como predictor de *stroke* la hipertensión.
- La prevalencia de hipertensión, diabetes y dislipemia fue 64 %, 33 % y 56 % respectivamente.
- Estaban en mal control de hipertensión, diabetes y dislipemia: 67 %, 77 % y 88 % respectivamente.
- El mal control en la hipertensión fue superior en el *stroke* respecto a controles, sin diferencias para diabetes y dislipemia.
- Se realizaron 57 diagnósticos nuevos (sumando casos nuevos de hipertensión, diabetes y dislipemia) en los 92 pacientes estudiados.

Los estudios longitudinales como el de Framingham, identificaron factores de riesgo modificables, relacionados con el desarrollo de enfermedad vascular, como hipertensión, hipercolesterolemia, obesidad, tabaquismo y estilo de vida sedentario.

Los factores de riesgo se dividen en: no modificables (antecedentes familiares. sexo, edad), modificables (dislipemias, hipertensión arterial, diabetes, resistencia a la insulina), otros (obesidad, alcohol, factores sociales y psicológicos, enfermedad vascular periférica, hiperuricemia), nuevos (factores hemostáticos, homocisteína) y erradicables (tabaquismo, dieta, sedentarismo) (21).

Una forma de predecir el riesgo futuro es a través del score de Framingham, que estima el riesgo de padecer un evento coronario en los próximos 10 años, y toma en cuenta edad, colesterolemia, HDL, presión sistólica, diabetes, tabaquismo y sexo (22).

Un estudio realizado en la comunidad en 2001 (23), con 573 pacientes mayores de 18 años de una muestra consecutiva que concurrieron voluntariamente a una encuesta sobre factores de riesgo que incluía determinaciones de glucemia, colesterol, y registro de tensión arterial, arrojó como resultados que la prevalencia de enfermedad vascular fue de 34,79 %, y en el análisis multivariado fueron predictores de enfermedad vascular: edad, antecedentes familiares, hipertensión, dislipemia y diabetes. Se encontraron casos nuevos de dislipemia: 144 (36,64 %); diabetes: 21 (8,46 %); hipertensión arterial 158 (52,31 %).

Un estudio de 3 000 casos (78 % isquémicos y 22 % hemorrágicos) y 3 000 controles (24) encontró como factores de riesgo para todos los tipos de *stroke*: historia de hipertensión (OR 2,64), tabaquismo actual (OR 2,09), mayor perímetro de cintura (OR 1,65); dieta inadecuada (OR 1,34), sedentarismo (OR 0.69 para actividad física regular); diabetes (OR 1,36), consumo de alcohol (OR 1,51), estrés (OR 1,30), cardiopatías (OR 2,38) y apolipoproteínas (OR 1,89). Las primeras 5 explican el 80 % de todos los ACV, y las otras 5 elevan la cifra al 90 %.

En relación a hipertensión, alrededor de 50 millones de personas de 60 años o más en Estados Unidos son hipertensas (25). En numerosos estudios se ha confirmado que la hipertensión es un factor de riesgo mayor para cardiopatía coronaria y *stroke*. Se considera que contribuye al daño vascular el perturbar la función endotelial y contribuir al estrés hemodinámico, que puede desencadenar la rotura aguda de la placa aterosclerótica. Los principales beneficios de la terapia contra la hipertensión se han reunido de estudios de prevención primaria. En un metaanálisis (26) que abarcó a 47 000 varones y mujeres con hipertensión de grado leve a moderado, tratados en 17 estudios aleatorios se puso de manifiesto reducción de 16 % en cardiopatía coronaria y de 38 % en *stroke* relacionada con control eficaz de la presión arterial.

En nuestro país, en un estudio con 10 500 personas, la prevalencia de hipertensión es del 26 % para la población general, y del 50 % en adultos (llegando a cifras más altas en adultos mayores); del total de hipertensos se trata solo el 45 %, pero solo está en buen control el 23 % (o el 13 % de todos los hipertensos) (27).

En consistencia con otros estudios (28), nuestros hallazgos mostraron a la hipertensión como el factor de riesgo más importante para todos los tipos de *stroke*, opinión compartida por otros autores (24). Estudios de cohortes prospectivos a gran escala y posteriores revisiones sistemáticas demostraron que la hipertensión es un importante factor de riesgo, con un riesgo atribuible poblacional de un 25-50 % (29,30).

El sedentarismo es el factor de riesgo más prevalente en el mundo, con cifras entre el 50-70 %. La actividad física y el logro de peso corporal óptimo son consideraciones importantes como formas del estilo de vida en prevención primaria y secundaria. Se calcula que 60 % de adultos estadounidenses no logra la cantidad recomendada de actividad física y un 33 % está con sobrepeso (31). El sedentarismo se presentó con alta prevalencia en nuestro estudio, siendo mencionado con una prevalencia del 54 % en la segunda encuesta nacional de factores de riesgo que realizó el Ministerio de Salud de Nación en 2009 sobre 35 000 personas (32).

En personas de 60 o más años, la inactividad física es del 60-80 %, en Buenos Aires es cercana al 83 % (encuesta multicéntrica en 7 ciudades de América Latina sobre Salud, Bienestar y Envejecimiento – SABE 2000). En el estudio MEDVAS realizado por la Sociedad Argentina de Medicina Vascular (SAMEVAS), en nuestro país el 81,.7 % de los varones y el 84,4 % de las mujeres que concurren a consulta médica son físicamente inactivos (33).

Los integrantes del equipo de salud deben estimular a los pacientes para adoptar y mantener un estilo de vida activo, pero en general los médicos dan poca importancia a esta actividad. En un estudio realizado en Missouri, solo el 15 % de los pacientes que concurrían por chequeo recibían consejo para realizar actividad física (34). Un estudio similar en nuestro medio, en Florencio Varela, habla de 12 % (33).

La obesidad y la inactividad física se vinculan a *stroke* en algunos estudios (24) así como se han vinculado al infarto miocárdico (12). La obesidad se vincula al *stroke* isquémico pero no hay evidencias de asociación con el hemorrágico (35,36). Un metaanálisis de 31 estudios observacionales (en países de altos ingresos) informó que una actividad física de maderada a intensa redujo el riesgo de *stroke* total (RR 0,6 con IC95: 0,5-0,9) (37).

Con respecto a dislipemia, casi 40 millones de personas, o 20 % de la población estadounidense adulta tienen valores de colesterolemia de 240 mg/dl o mayores y casi 100 millones, es decir, 55 % de la población adulta estadounidense tiene cifras de 200 mg/dl o más (31). El estudio mencionado del Ministerio de Salud en 2009 muestra un 29,1 % de dislipemia en nuestro medio (32).

La participación de las concentraciones altas de colesterol en suero y de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en la patogenia de la aterosclerosis es un hecho bien establecido (38). El resultado del estudio Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) (39), en el cual la mortalidad por enfermedad coronaria fue valorada en 356 222 hombres seguidos por más de seis años, demostró una relación lineal entre el aumento de colesterol total en plasma y el riesgo de cardiopatía coronaria; éste se incrementó un poco conforme los valores de colesterol total pasaron de 150 a 200 mg/dl, aunque fue de dos a cuatro veces mayor cuando se incrementaron a 250 y 300 mg/dl, en comparación con 200 mg/decilitro.

Desde 1994 se han publicado los resultados de cinco estudios mayores con estatinas (simvastatina, pravastatina o lovastatina) en comparación con dieta sola, con disminuciones significativas en los objetivos cardiovasculares de los pacientes tratados durante cerca de cinco años (40-44).

El Heart Protection Study (HPS) (45) randomizó 20536 pacientes a 40 mg al día de simvastatina o placebo, en pacientes de 40-80 años con enfermedad vascular y/o diabetes o hipertensión arterial y colesterolemia superior a 135 mg %. En un seguimiento a 5 años el grupo tratado presentó un 19,9 % de punto final combinado (infarto, accidente cerebrovascular o revascularización) contra 25,4 % en el grupo control ($p < 0,00001$). La muerte de causa vascular se redujo 17 %. Este estudio marca una conclusión de notable impacto epidemiológico, ya que propone disminuir el punto de corte para iniciar tratamiento.

Si bien la dislipemia es un potente factor de riesgo para enfermedad coronaria, es incierta la relación con el *stroke* (46). Los hallazgos epidemiológicos entre *stroke* y lipidos han sido inconsistentes, básicamente en asociar el colesterol con la isquemia cerebral (47). Un estudio (24) provee información acerca del vínculo del *stroke* isquémico con apolipoproteínas y lipoproteínas donde la reducción del riesgo por el incremento de ApoA1 y HDL fue mayor que el incremento del riesgo asociado con incremento de ApoB o colesterol no HDL. Esta relación fue sugerida por estudios previos (48) pero no por un metaanálisis (49).

Un metaanálisis de 45 estudios de cohorte prospectivos indicaron ausencia de relación entre hipercolesterolemia y *stroke* isquémico, pero sí una tendencia (RR 0,8 con IC95: 0,6-1,1) (29).

Un estudio coreano (50) con 787422 participantes indicó una relación entre el *stroke* isquémico y la dislipemia, pero de una magnitud menor que para la enfermedad coronaria.

Las apolipoproteínas se presentan como importantes predictores del *stroke* isquémico (51), lo cual se reporta en los estudios AMORIS (52) y NOMASS (53).

Dentro del *stroke* isquémico la hipercolesterolemia puede jugar un rol en las lesiones de grandes vasos, especialmente en asiáticos (54), y habría un efecto protector de HDL elevado en mujeres (48) y ensayos con estatinas y reducción de LDL indican una reducción del 20 % del riesgo relativo en países occidentales (55). Habría entonces un contraste entre hallazgos epidemiológicos y ensayos clínicos que podría relacionarse a asociaciones específicas entre subfracciones de lípidos y diferentes subtipos de *stroke* isquémicos, por ejemplo los niveles de LDL elevados podrían asociarse a *stroke* isquémico de grandes vasos pero no de los pequeños. A su vez, podría haber una relación inversa entre hipercolesterolemia y *stroke* hemorrágico (29,50).

Respecto a epidemiología del tabaquismo, en Estados Unidos los cálculos actuales son que 26 millones de varones (28 %) y 23 millones de mujeres (23 %) son fumadores, con mayor riesgo para sufrir infarto miocárdico. Estos datos muestran, además, que la mayoría de los fumadores se inician cuando son adolescentes. Cada día 3000 jóvenes en Estados Unidos se vuelven fumadores. Entre los más de 50 millones de personas en ese país que fuman productos del tabaco, 75 % comenzó antes de los 18 años y 90 % inició antes de los 21 años de edad (31). En todo el mundo, el tabaquismo es la principal causa prevenible de mortalidad cardiovascular.

Habría una rápida reducción del riesgo de eventos vasculares al cesar el tabaquismo (56). Hay incremento de riesgo de *stroke* y enfermedad carotídea subclínica para el tabaquismo (57), con una asociación lineal según número de cigarrillos fumados, y también se ha observado vínculo del *stroke* con el tabaquismo pasivo en estudios caso-control (58).

Durante varios decenios se ha reconocido que los pacientes diabéticos tiene incremento del doble al triple del riesgo de enfermedad vascular comparado con no diabéticos (59). Este exceso de riesgo es evidente en diabetes tipo 1 y tipo 2, afecta a las mujeres en un grado mayor en relación con los hombres. Más de 50 % de los pacientes diabéticos tienen datos de enfermedad vascular cuando se hace el diagnóstico, y ésta es la causa de 75 a 80 % de los ingresos hospitalarios, así como de muertes en diabetes (60).

Un estudio peruano con 164 pacientes (61 %) con ACV tipo isquémico, 79 (29 %) con ACV tipo hemorrágico, 16 (6 %) con accidente isquémico transitorio (AIT) y 11 (4 %) con hemorragia subaracnoidea (HSA) analizó la distribución del mismo en pacientes diabéticos y no diabéticos, y se encontró, que la prevalencia del ACV tipo isquémico fue significativamente mayor en los pacientes diabéticos que en los no diabéticos (83 % *vs.* 57 %, $p < 0,005$), mientras que el ACV tipo hemorrágico fue significativamente más frecuente en los pacientes no diabéticos que en los diabéticos (32 % *vs.* 12 %, $p < 0,005$) (61).

Las relaciones epidemiológicas entre la diabetes y la enfermedad cerebro vascular tienen un notable interés clínico debido a la elevada prevalencia poblacional de ambos procesos. La diabetes incrementa el riesgo de ictus en los pacientes adultos jóvenes y, principalmente, en la población femenina. La incidencia de ictus en pacientes con diabetes tipo 2 es de dos a cuatro veces superior a la de la población general. El antecedente de diabetes se ha relacionado también con un peor pronóstico en los pacientes que sufren un ictus, y con un mayor riesgo de recurrencia tras él. La enfermedad cerebro vascular subcortical (infarto lacunar, leucoencefalopatía) se asocia significativamente a la diabetes (62).

La depresión, el estrés percibido, el aislamiento social y la falta de apoyo social se asociaron con riesgo incrementado de IAM en el INTERHEART (9-13). El estrés psicosocial parece ser un factor de riesgo importante para *stroke* pero los estudios son limitados (63,64).

La cardioembolia se vincula al 15-25 % de *stroke* isquémico (65), hallándose como causas a la fibrilación auricular y a la enfermedad coronaria (66).

Los vínculos entre nefropatía crónica y *stroke* parecen ser indirectos (los factores de riesgo como hipertensión, diabetes y dislipemia puede ser comunes a ambos). Un estudio chileno con 122 casos de *stroke* (67) encontró una prevalencia de insuficiencia renal crónica del 5,7 %, en todos los casos vinculada a *stroke* isquémico. En dicho estudio se desarrolló insuficiencia renal aguda en el 4,9 % de los casos. En nuestro estudio las cifras de nefropatía crónica fueron similares, 6,52 %.

En relación a la mortalidad intrahospitalaria del ACV, la OMS informa que la misma es del 6 al 14 % (68), estando nuestro estudio, con una mortalidad hospitalaria del 6,52 % dentro de dichos parámetros. El registro RENACER (Registro Nacional de Accidente Cerebrovascular) realizado en Argentina en 74 centros y que incluyó 2 678 pacientes informó una mortalidad del 8,4 % en la internación (69). Un trabajo reciente en Argentina en un centro dedicado a enfermedades neurológicas (70) con 1 514 pacientes ingresados con *stroke* en 10 años muestra una mortalidad hospitalaria del 2,5 %.

Como puntos débiles del estudio, los autores reconocen haber limitado el análisis a los factores tradicionales, no habiendo estudiado los emergentes (infecciones, inflamación, homocisteína, migraña, factores genéticos).

Bibliografía

1. Longo D, Kasper D, Jameson JL et al. Harrison TR. Principles of internal medicine.18th edition. 2012.
2. Harmsen P, Lappas G, Rosengren A, Wilhelmsen, L. Long term risk factors for stroke: twenty eight years of follow up of 7457 middle aged men in Goteborg, Sweden. Stroke 2006;37:1663.
3. Indicadores básicos 2012. Ministerio de Salud de Nación.
4. Feigin VL. Stroke in developing countries: can the epidemic be stopped and outcomes improved? Lancet Neurol 2007;6:94–97.
5. Goldman L, Ausiello D. Cecil. Tratado de Medicina Interna. 23° Edición 2009.
6. Crouse, JR, Toole, JF, McKinney, WM, et al. Risk factors for extracranial carotid artery atherosclerosis. Stroke 1987;18:990.
7. Hankey, GJ. Potential new risk factors for ischemic stroke:what is their potential? Stroke 2006;37:2181.
8. Smith, SC Jr, Allen, J, Blair, SN, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease:2006 update endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. J Am Coll Cardiol 2006;47:2130.
9. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, et al, on behalf of the INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modificable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study):case.control study. Lancet 2004;364:937–52.
10. McQueen MJ, Hawken S, Wang X, et al, for the INTERHEART study investigators. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study):a case.control study. Lancet 2008;372:224-33.
11. Teo KK, Ounpuu S, Hawken S, et al, on behalf of the INTERHEART Study Investigators. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study:a case.control study. Lancet 2006;368:647-58.
12. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, et al, on behalf of the INTERHEART Study Investigators. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27 000 participants from 52 countries:a case.control study. Lancet 2005;366:1640–49.
13. Rosengren A, Hawken S, Ôunpuu S, et al, for the INTERHEART investigators. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11 119 cases and 13 648 controls from 52 countries (the INTERHEART study):case.control study. Lancet 2004;364:953-62.
14. Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM. Stroke. Lancet 2008;371:1612-23.
15. Strong K, Mathers C, Bonita R. Preventing stroke:saving lives around the world. Lancet Neurol 2007;6:182-87.
16. O'Donnell M, Yusuf S. Tackling the global burden of stroke:the need for large.scale international studies. Lancet Neurol 2009;8:306-07.
17. Ariesen MJ, Claus SP, Rinkel GJ, Algra A. Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population:a systematic review. Stroke 2003;34:2060-65.
18. Donnan GA, Hankey GJ, Davis SM. Intracerebral haemorrhage:a need for more data and new research directions. Lancet Neurol 2010;9:133-34.
19. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identificable subtipes of cerebral infarction. Lancet 1991;337:1521-1526.
20. Caplan L. Caplan´s Stroke, A Clinical Approach. 3rd Edition 2000 Butterworth.Heinemann.
21. Trongé J. Epidemiología y factores de riesgo. En Bertolasi C y col. Cardiología 2000. Panamericana 1999;3:1905-1977.
22. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P et al. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple. risk.factor assessment equations. AHA/ACC. Circulation 1999;100:1481-1492.
23. Albornoz M, Fernández G, Valdez P y col. Factores de riesgo vascular y screening de los mismos en un área metropolitana. Libro de Resúmenes del XII Congreso Nacional de Medicina. Sociedad Argentina de Medicina. 2003.
24. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Lim Chin S, Rao.Melacini P et al.INTERSTROKE investigators* Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study):a case.control study. www.thelancet.com Published online June 18, 2010 DOI:10.1016/S0140.6736(10)60834.3.
25. May G, Eberlein K, Furberg CD et al. Secondary prevention after myocarfdial infarction:A review of long.term trials. Prog Cardiovas Dis 1983;25:335-359.
26. Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and coronary heart disease. Br Med Bull 1994;50:272-298.
27. Limansky RB, Farías JA, Cámera MI for the Multicenter Gropu for the study of Hypertension and Risk Factors. Arterial Hypertension prevalence in Argentina. J Hypertension 1992;10 (S4):S37.
28. Lawes CM, Bennett DA, Feigin VL, Rodgers A. Blood pressure and stroke:an overview of published reviews. Stroke 2004;35:776-85.
29. Cholesterol, diastolic blood pressure and stroke:13000 strokes in 450000 peoples in 45 prospective cohorts. Prospective studies collaboration. Lancet 1995;346:1647-1653.
30. McGruder H, Malarcher A, Antoinre T, Greenlund K, Croft J. Racial and ethnic disparities in cardiovascular risk factors among stroke survivors:United States 1999 to 2001. Stroke 2002;35:1557-1561.
31. American Heart Association:1997 Heart and Stroke Facs Statistical Update. Dallas, American Heart Association, 1996.

32. www.msal.gov.ar/fesp/descargas_home/seg_encuesta_nac_factores_riesgo_2011.pdf

33. Morales MS, de la Fuente MN. Cómo romper el círculo del sedentarismo. Revista Argentina de Medicina 2001;3:6-15.

34. Siegel PZ, Brackbill RM, Heath GW. The epidemiology of walking for Exercise:Implication for Promoting Activity among Sedentary Groups. Am J Public Health 1995;85:706-710.

35. Kurth T, Graziano J, Rexride K et al. Prospective study of body mass index anf risk of stroke in apparently healthy women. Circulation 2005;11:1992-1998.

36. Rexode K, Hennekens C, Willet W et al. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of stroke in women. JAMA 1997;277:1539-154.

37. Wendel.Vos G, Schuit A, Feskens E et al. Physical activity and stroke:a meta.analysis of observational data. Int J Epidemiol 2004;33:787-798.

38. Illingworth DR. tratamiento de la hipercolesterolemia. En Robinson K. Modificación de factores de riesgo en cardiopatías. Interamericana 2000;1:23-42.

39. Stamler M, Wentworth D, Neaton JD for the MRFIT Research Group:Is the relation.ship between serum cholesterol and the risk of premature death from coronary heart disease continuous or graded? Finding in 356,222 primary screenees of the multiple risk factor intervention trial (MRFIT). JAMA 1986;256:2823-2828.

40. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group:Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease:The Scandinavian Simvastatin Survival Study. Lancet 1994;344:1383-1389.

41. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA et al. The effects of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. N Engl J Med 1996;335:1001-1009.

42. Long term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group:Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patents with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. N Engl J Med 1998;339:1349--1357.

43. Downs JR, Clearfield M, Weis S et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and a women with average cholesterol levels:Results of AFCAPS/ TEXCAPS. JAMA 1998;279:1615-1622.

44. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. N Engl J Med 1995;333:1301-1307.

45. Heart Protection Study (HPS). American Heart Association. Scientific Sessions 2001.

46. Shahar E, Chambless L, Rosamond W, Boland L, Ballantyne C, McGovern P et al. Plasma lipid orifile and incident ischemic stroke:the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Stroke 2003, 34:623-631.

47. Prospective Studies Collaboration. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure:a meta.analysis of individual data from 61 prospective studies with 55 000 vascular deaths. Lancet 2007;370:1829-39.

48. Sacco RL, Benson RT, Kargman DE, et al. High.density lipoprotein cholesterol and ischemic stroke in the elderly:the Northern Manhattan Stroke Study. JAMA 2001;285:2729-2735.

49. Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. JAMA 2009;302:1993-2000.

50. Ebraim S, Sung J, Song Y, Ferrer R, Lawlor D, Darvey S. Serum colesterol, haemorrhagic stroke, ischaemic stroke and myocardial infarction:Korean national health system prospective cohort study. BMJ 2006, 333-22.

51. Kargman DE, Tuck C, Berglund L, et al. Lipid and lipoprotein levels remain stable in acute ischemic stroke:the Northern Manhattan Stroke Study. Atherosclerosis 1998;139:391-99.

52. Holme I, Aastveit AH, Hammar N, Jungner I, Walldius G. Relationships between lipoprotein components and risk of ischaemic and haemorrhagic stroke in the Apolipoprotein MOrtality RISk study (AMORIS). J Intern Med 2009;265:275-87.

53. Jeng JS, Sacco RL, Kargman DE, et al. Apolipoproteins and carotid artery atherosclerosis in an elderly multiethnic population:the Northern Manhattan stroke study. Atherosclerosis 2002;165:317-25.

54. Tirschwell D, Smith N, Heckbert S, Lemaitre R, Longstreth W, Psaty B. Association of cholesterol with stroke risk varies in stroke subtypes and patients subgroups. Neurology 2004, 63:1868-1875.

55. Hebert P, Gaziano J, Chan K, Hennekens C. Cholesterol lowering with statins drugs, risk of stroke, and total mortality. An overview of randomized trials. JAMA 1997;278:313-321.

56. Song YM, Cho HJ. Risk of stroke and myocardial infarction after reduction or cessation of cigarette smoking:a cohort study in korean men. Stroke 2008;39:2432-2438.

57. Kurth T, Kase C, Berger K, Schaeffner E, Buring J, Gaziano J. Smoking and the risk of haemorrhagic stroke in men. Stroke 2003;34:1151-1155.

58. Bonita R, Duncan J, Truelsen T, Jackson R, Beaglehole R. Passive smoking as well as active smoking increases the risk of acute stroke. Tob control 1999;8:156-160.

59. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. JAMA 1974;241:2035-2038.

60. Wingard DL, Barrett.Connor E. Heart disease and diabetes. In Harris (ed):Diabetes in America, ed 2. Bethesda, MD, National Institutes of Health.

61. Neira Sanchez ER, Seclen Santisteban S. Estudio retrospectivo de la ocurrencia de accidente cerebrovascular en pacientes diabéticos. Rev Med Hered (Perú) 2000;11:54-61.

62. Tejada García J, Redondo Robles L. Epidemiología de la enfermedad vascular cerebral en los pacientes con diabetes. Av Diabetol. 2010;26:397-402.

63. Truelsen T, Nielsen N, Boysen G et al. Self.reported stress and risk of stroke:the Copenhaen City Heart Study. Stroke 2003, 34:856-862.

64. May M, McCarron P, Stansfeld S et al. Does psychological distress predict the risk of ischemic stroke and transient ischemic attack? The Caerphilly Study. Stroke 2002, 33:7-12.

65. Ferro J. Cardioembolic stroke:un update. Lancet Neurol 2003, 2:177-188.

66. O´Donnell M, Oczkowski W, Fang J, Kearon C, Kapral M, Silva J, Bradley C, Gould L, D´UvaC, Silver F Fort he Registry of the Canadian Stroke Network. Influence of Preadmission Antithrombotic Therapy on Stroke Severity in Patients with Atrial Fibrillation. Lancet Neurol 2006, 5:749-754.

67. Retamal E, Castro A, Espinoza M, Veas E, Retamal J, González.Hernández J. Características clínicas de enfermedad cerebrovascular aguda y factores asociados a mortalidad en el Hospital de Urgencia Asistencia Pública:estudio prospectivo. Revista Memoriza.com 2010;6:32-39.

68. World Health Organization. Global Burden of Diseased Deaths, Yeras of Life Lost and Years Lost Due to Disability. In appswhoint/ghodata/?vid1/472063

69. Sposato L, Esnaola M. Zamora R, Zurrú MC, Fustinoni O, Saposnik G. ReNACer Investigator and the Argentinian Neurological Society. Quality of ischemic stroke care in emerging countries:the Argentinian National Stroke Registry (ReNACer). Stroke 2008, 39:3036-3041.

70. Rodríguez Lucci F, Pujol Lereis V, Ameriso S, Povedano G, Díaz M, Hlavnicka A, Wainsztein N, Ameriso SF. Mortalidad intrahospitalaria por accidente cerebrovascular. Medicina (Bs As) 2013, 73:331-334.