

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

“INFLUENCIA DE LA FUNCIÓN TIROIDEA
PREVIAMENTE DESCONOCIDA EN EL ICTUS
ISQUÉMICO AGUDO”

Francisco Javier Ros Forteza

Salamanca 2013

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

“INFLUENCIA DE LA FUNCIÓN TIROIDEA
PREVIAMENTE DESCONOCIDA EN EL ICTUS
ISQUÉMICO AGUDO”

TESIS DOCTORAL

Realizada por: Francisco Javier Ros Forteza
Dirigida por: Prof. Dr. Laureano Jesús Cacho Gutiérrez

Fdo. Prof. Dr. Laureano Jesús Cacho Gutiérrez Fdo. F. Javier Ros Forteza

Salamanca 2013

El Dr. D. LAUREANO JESÚS CACHO GUTIÉRREZ, Profesor asociado de Medicina, del departamento de Medicina de la Universidad de Salamanca y Jefe de Servicio de Neurología del Hospital Universitario de Salamanca,

CERTIFICA que:

El presente trabajo de investigación, “INFLUENCIA DE LA FUNCIÓN TIROIDEA PREVIAMENTE DESCONOCIDA EN EL ICTUS ISQUÉMICO AGUDO”, realizado por Don Francisco Javier Ros Forteza, se ha desarrollado bajo mi dirección y supervisión, y reúne, a mi juicio, los suficientes méritos de rigor y originalidad para que el autor pueda optar con él al grado de Doctor. Y para que conste, firmo la presente en Salamanca, a 15 de septiembre de dos mil trece.

Fdo. Dr. D. Laureano Jesús Cacho Gutiérrez

ILMO. SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN DE DOCTORADO

DEDICATORIA

A Paula y a Maria da Glória, mis incentivos

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar y de forma muy especial, me gustaría agradecer al Prof. Dr. D. Laureano Jesús Cacho Gutiérrez todas sus orientaciones sabias y a su vez simples en la realización de este trabajo.

De manera personal, quiero expresarle todo mi agradecimiento por su profesionalidad y su buen hacer, dedicándome su tiempo después de su consulta.

Deseo expresar mi más sincero agradecimiento, a la Dra. Heidy Cabrera, por su colaboración constante cuando me encontraba ausente.

Quiero mostrar mi más profundo y sincero agradecimiento a todas las personas que han participado en este trabajo, al consejo de administración del hospital que autorizó este trabajo, directores de servicio, colegas de trabajo, enfermeras, técnicos de laboratorio, pacientes como controles, estos tuvieron que ir expresamente a primera hora de la mañana a realizar los análisis con dificultades. Agradecerles su comprensión y lo mucho que me han enseñado.

Agradecer al Prof. Dr. D. José Luis Vicente Villardón su asesoramiento estadístico y disponibilidad en la elaboración de este trabajo.

Finalmente, quiero agradecer a Paula, mi esposa y a Maria da Glória, mi hija de ocho años, el ánimo transmitido y la comprensión que tuvieron conmigo.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	7
ÍNDICE	8
ÍNDICE DE FIGURAS	11
ÍNDICE DE TABLAS	12
ABREVIATURAS.....	14
INTRODUCCIÓN	17
CAPÍTULO 1. ICTUS ISQUÉMICO: ASPECTOS HISTÓRICOS, EPIDEMIOLÓGICOS Y CLÍNICOS	25
1.1 Breve reseña histórica	25
1.2 Definición: Concepto de Ictus isquémico	25
1.3 Epidemiología del Ictus en Portugal.....	30
1.3.1 Estrategias de intervención	32
1.4 Factores de Riesgo Vascular	35
1.4.1 Introducción	35
1.4.2 Definiciones	36
1.4.3 Tipos de Factores de Riesgo Vascular	38
1.4.3.1 ¿Cuáles son los principales Factores de Riesgo Vascular modificables para el Ictus?.....	39
1.4.3.2 Prevalencia de los Factores de Riesgo Vascular género y edad- específicos en el Ictus isquémico.....	43
CAPÍTULO 2. ENFERMEDADES TIROIDEAS Y ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR	51
2.1 Relación entre Enfermedad tiroidea y Enfermedades cerebrovasculares	51
2.1.1 Introducción	51

ÍNDICE

2.1.2 Enfermedades tiroideas asociadas a Enfermedades cerebrovasculares	54
2.2 Disfunción tiroidea y hemostasia.....	59
2.3 Influencia de la función tiroidea en el Ictus isquémico	63
CAPÍTULO 3. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	83
3.1 Planteamiento del problema	83
3.2 Objetivos	85
3.3 Hipótesis	85
3.4 Tipo de estudio.....	86
3.5 Aspectos éticos	87
CAPÍTULO 4. MÉTODO.....	88
4.1 Local del estudio	88
4.2 Muestra	88
4.2.1 Grupo de pacientes con Ictus isquémico	89
4.2.1.1 Criterios de inclusión.....	89
4.2.1.2 Criterios de exclusión.....	89
4.2.2 Grupo de pacientes Control	90
4.2.2.1 Criterios de inclusión	90
4.2.2.2 Criterios de exclusión	90
4.3 Instrumentos de evaluación	90
4.3.1 Evaluación Clínica	91
4.3.2 Evaluación de imagen.....	92
4.3.3 Evaluación de laboratorio	93
4.4 Análisis estadístico.....	94
4.5 Soporte informático	94
CAPÍTULO 5. RESULTADOS	96
5.1 Resultados para Casos y Controles.....	96

ÍNDICE

5.2 Resultados para Casos.....	110
5.3 Resumen de resultados definitivos	144
5.3.1 Resultados para Casos y Controles.....	144
5.3.2 Resultados para Casos	146
CAPÍTULO 6. DISCUSIÓN.....	150
6.1 Comparación entre Controles y Casos	151
6.2 Comparaciones entre subgrupos de Ictus.....	155
6.3 Limitaciones	171
6.4 Aplicabilidad clínica y perspectivas futuras	171
CAPÍTULO 7. CONCLUSIONES.....	174
BIBLIOGRAFÍA	176
ANEXOS	204
OTROS ANEXOS.....	211

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. U-AVC da U.L.S.-Guarda

Figura 2. Flujo del análisis del Síndrome de “Eutiroideo Enfermo”

Figura 3. Relationship between thyroid dysfunction and hemostasis

Figura 4. Mean plasma T3, TSH, T4, and free T4 (FT4) in 22 patients after large hemispheric stroke

Figura 5. Alteraciones de la función tiroidea en pacientes y controles

Figura 6. Relación entre los subgrupos de Ictus y el territorio vascular según la clasificación OCSF

Figura 7. Comparación en los casos para el Tratamiento

Figura 8. Comparación en los casos para la Mortalidad

Figura 9. CRP in different situations

Figura 10. Obesity and Thyroid Function

Fig. 11. Incidencia acumulativa de Fibrilación Auricular entre los sujetos de 60 años de edad o mayores, de acuerdo a los valores de TSH basales

Figura 12. Prevalence of FA and Serum free T4 concentration

Figura 13. Kaplan-Meier survival curves showing the relation between survival from circulatory disease and serum thyrotropin concentration

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de la Oxfordshire Community Stroke (OCSP)

Tabla 2. Tipos de U-AVC en Portugal

Tabla 3. Factores de riesgo para AVC

Tabla 4. Thyrotoxicosis and Cerebrovascular Disease

Tabla 5. Influence of Hypothyroidism on Cardiovascular Risk Factors

Tabla 6. Subclinical Diseases and Risk Factors

Tabla 7. Lipid abnormalities in clinical and subclinical thyroid disorders

Tabla 8. Thyroid Hormone Deficiency and Cardiovascular Risk

Tabla 9. Coagulation Abnormalities Observed in Patients with Thyroid Diseases

Tabla 10. Summary of main abnormalities of the coagulation and fibrinolytic systems observed in patients with various endocrine and metabolic diseases

Tabla 11. Estudios actuales sobre la influencia de la función tiroidea en el Ictus isquémico

Tabla 12. Mean serum TSH, T3, T4, FT3, FT4, PRL and cortisol in different period of times after stroke

Tabla 13. Variables demográficas cualitativas de Casos y Controles

Tabla 14. Frecuencias y Porcentajes de la Función tiroidea de Casos y Controles

Tabla 15. Edad media para Casos y Controles

Tabla 16. Función tiroidea Normal y Alterado de Casos y Controles

Tabla 17. Comparación de la media de las distintas variables analíticas en Casos y Controles

Tabla 18. Comparación de los FRV en Casos y Controles

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 19. Comparación en los Casos para las variables demográficas

Tabla 20. Comparación en los Casos para la NIHSS

Tabla 21. Comparación en los Casos para la OCSP

Tabla 22. Comparación en los Casos para Lado del Ictus

Tabla 23. Comparación en los Casos para Ictus previo

Tabla 24. Comparación en los Casos para AITprevio

Tabla 25. Comparación en los Casos para Secuelas de Ictus previo

Tabla 26. Comparación en los Casos para las distintas variables analíticas

Tabla 27. Comparación en los Casos para los FRV

Tabla 28. Comparación en los Casos para el Tratamiento

Tabla 29. Comparación en los Casos para la Mortalidad

Tabla 30. Risk of death for individuals with a serum thyrotropin concentration <0.5 mU/L compared with those with a concentration of >0.5 mU/L

ABREVIATURAS

ACC/AHA American College of Cardiology/American Heart Association

AF Atrial Fibrillation

AIT Accidente Isquémico Transitorio

AR Riesgo Atribuible

AVC Accidente Vascular Cerebral

CE Craneo Encefálico

CHADS2 Congestive Heart Failure-Hypertension-Age >75- Diabetes-Stroke or
TIA

CI Confidence Interval

CRP C Reactive Protein

CVT Cerebral Vein Thrombosis

DM Diabetes Mellitus

EAFT European Atrial Fibrillation Trial

ECV Enfermedad Cerebro Vascular

FA Fibrilación Auricular

FAE Fármacos Antiepilépticos

FR Factor de riesgo

FRV Factor de Riesgo Vascular

GCA Giant Cell Arteritis

GCS Glasgow Coma Scale

Hb Hemoglobina

HIC Hemorragia intracerebral

HTA Hipertensión Arterial

ABREVIATURAS

IC Intervalo de Confianza

IMC Índice de Masa Corporal

INR International Normalized Ratio

MAV Malformación Arteriovenosa

mRS Escala de Rankin modificada

† Mortalidad

NCEP-ATP IV National Cholesterol Education Program- Adult Treatment Panel
IV

NIHSS National Institute of Health Stroke Scale

NINDS National Institute of Neurological Disorders and Stroke

NT-proBNP N-terminal del pro-péptido natriurético cerebral

OCSP Oxfordshire Community Stroke Project

OMS Organización Mundial de la Salud

OR Odds Ratio

P Prevalencia

PAI-1 Inhibidor del Activador del plasminógeno

PCR Proteína C Reactiva

PRL Prolactin

R Riesgo

RAP Riesgo Atribuible a la Población

RCo Cofactor de Ristocetina

RM CE Resonancia Magnética Craneo Encefálica

RR Riesgo Relativo

SEE Síndrome Eutiroideo Enfermo

SEN Sociedad Española de Neurología

ABREVIATURAS

SPAF Stroke Prevention in Atrial Fibrillation

SPAVC Sociedade Portuguesa do AVC

TA Tensión Arterial

TAd Tensión Arterial diastólica

TAs Tensión Arterial sistólica

TAx Temperatura

TC CE Tomografía Computerizada Craneo Encefálica

TCE Traumatismo Craneoencefálico

TE Transesofágico

TFPI Tissue Factor Pathway Inhibitor

THS Terapia Hormonal Sustitutiva

TIA Tirotoxicosis inducida por amiodarona

t-PA Activador tisular del plasminógeno

TT Transtorácico

U-AVC Unidade de AVC

UCI Unidad de Cuidados Intensivos

vs *versus*

VS Velocidad de Sedimentación

VWF Factor Von Willebrand

W Warfarina

INTRODUCCIÓN

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Es bien conocido que el ictus isquémico es una complicación de los pacientes con Fibrilación auricular (FA) y que esta asociación aumenta con la edad (25 % de los pacientes con FA son mayores de 60 años) y que el ictus cardioembólico de los pacientes con tirotoxicosis es debido a la FA (evidencia tipo A) (Squizzato A. *et al.*, 2005), pero existe insuficiente evidencia del aumento del riesgo de ictus en pacientes hipertiroideos comparado con los pacientes con FA eutiroideos. La FA en el ictus isquémico no es el único mecanismo subyacente de isquemia cerebral en la enfermedad tiroidea.

En relación al Hipotiroidismo, éste conduce a una progresión de la aterosclerosis por varios mecanismos: HTA, dislipidemia e homocisteína (evidencia tipo A) (Squizzato A. *et al.*, 2005), esta hipótesis de trabajo se inició a partir de Kocher T., 1883; desde ahí surgieron casos clínicos, estudios epidemiológicos, observaciones bioquímicas y algunos estudios de caso-control y cohortes que asocian hipotiroidismo a la aterosclerosis.

Por otra parte, la estrecha relación entre las hormonas tiroideas y el sistema de coagulación es conocido desde el inicio de este siglo (Squizzato A. *et al.*, 2007). Las alteraciones en la coagulación en la disfunción tiroidea pueden jugar un papel en el ictus, aunque los mecanismos subyacentes aun no han sido elucidados (Franchini M. *et al.*, 2009).

Todavía no está estudiado el papel de la función tiroidea en el ictus isquémico. Existen algunos estudios epidemiológicos y prospectivos inconclusivos (Squizzato A. *et al.*, 2005).

Por otra parte, en los últimos 30 años están apareciendo estudios acerca del papel de la función tiroidea en el envejecimiento (Peeters. R. P., 2009). Aunque parece existir un aumento de TSH con la edad (Atzmon G. *et al.*, 2009; Surks M.I. *et al.*, 2007), sin cambios en la T4 libre siendo el mayor aumento de la TSH en personas con el valor más bajo basal sugiriendo que el incremento de la

TSH con la edad se relaciona con una alteración en el punto de ajuste de la TSH o con una reducida bioactividad de la misma en lugar de una enfermedad tiroidea oculta (Bremner AP. *et al.*, 2012); en otros estudios demuestran el efecto contrario (Mariotti S. *et al.*, 1995). La dificultad de interpretar estos resultados es debido a la politerapia y al aumento de la prevalencia de enfermedades crónicas en este grupo de población, así como a la variabilidad interindividual.

También existe evidencia que una baja actividad de la hormonas tiroideas podría ser beneficioso en el anciano (Atzmon G. *et al.*, 2009; Gussekloo J. *et al.*, 2004; van den Beld A.W. *et al.*, 2005), mientras que un Hipertiroidismo subclínico es un predictor de mortalidad (Parle J.V. *et al.*, 2001)

Ha sido demostrado que sujetos con excepcional longevidad tienen mayores niveles de TSH (debido a factores genéticos) que los controles (Atzmon G. *et al.*, 2009). Además, un aumento de TSH (Gussekloo J. *et al.*, 2004) y una disminución de la T4 libre (van den Beld A.W. *et al.*, 2005) ha sido asociado a una mejor supervivencia en sujetos ancianos. Basado en estos estudios, ha sido argumentado que el tratamiento de sujetos ancianos con un aumento de TSH sería desfavorable (Gussekloo J. *et al.*, 2004).

En el Hipotiroidismo asociado al ictus isquémico también parece que jugaría un papel protector la baja actividad tiroidea en la evolución del ictus (Alevizaki M. *et al.*, 2006). Una mejor respuesta al stress posiblemente debido a una disminución de la sensibilidad a la estimulación adrenérgica, un menor metabolismo y otros factores desconocidos podría ser beneficiosa para el paciente.

Otra interesante observación es el hecho que en pacientes hipotiroideos que desarrollaron un ictus isquémico, la incidencia de AIT previos fue más alta, lo que explicaría que el ictus sería menos severo y de mejor evolución en este grupo de pacientes (S. Wegener *et al.*, 2004).

En relación al Hipertiroidismo, éste está asociado al ictus isquémico mediado por FA y embolismo cardíaco. El análisis de la cohorte de Framingham encontró tres veces más riesgo (durante 10 años de seguimiento) de

desarrollar FA en los pacientes mayores de 60 años con bajos niveles de TSH (Sawin C. T. *et al.*, 1994). Además es bien conocido estar asociado a un incremento del riesgo de FA en las personas de 60 años o más existiendo un alto riesgo de ictus cardioembólico en pacientes hipertiroideos con FA (Frost L. *et al.*, 2004). Sin embargo existe una ausencia de conocimiento del riesgo de ictus en los jóvenes adultos con hipertiroidismo (Sheu J.-J. *et al.*, 2010). Sheu J.-J. *et al.* realizaron un estudio prospectivo de caso-cohorte, estimando el riesgo de ictus isquémico en pacientes con hipertiroidismo en edades entre 18-44 años durante un periodo de 5 años, siendo comparado con otra cohorte de pacientes sin hipertiroidismo durante el mismo periodo. La muestra de pacientes fue de 28.584. Para ello fue comparada la cohorte de pacientes con hipertiroidismo (3.176 pacientes) con la de pacientes sin hipertiroidismo (25.408 pacientes). Fue realizado el análisis de regresión de Cox (análisis de supervivencia) entre las dos cohortes.

Fueron obtenidos los siguientes resultados: un 0.7 % de los pacientes (198) desarrollaron ictus isquémico, 1 % (31) en la cohorte de pacientes con hipertiroidismo y 0.6 % (167) en la cohorte de pacientes sin hipertiroidismo. Después de ser ajustada la edad, sexo, ingresos, nivel de urbanización, HTA, D. Mellitus, FA, hiperlipemia, enfermedad coronaria y si fueron tratados los pacientes con antiarrítmicos, el riesgo de ictus isquémico durante los 5 años de seguimiento fue de 1.44 más alto (intervalo de confianza 95 %, 1.02-2.12; $p=0.0038$) para la cohorte de pacientes con hipertiroidismo comparado con la cohorte de pacientes sin hipertiroidismo.

Los autores concluyen que el Hipertiroidismo está asociado a un incremento del ictus isquémico en adultos jóvenes.

Este estudio indica que el hipertiroidismo y el tratamiento antitiroideo pueden tener consecuencias cerebrovasculares a corto y largo plazo. En previos estudios se ha sugerido que el hipertiroidismo y el tratamiento con radioyodo están asociados a un incremento del riesgo vascular a largo plazo (Osman F. *et al.*, 2001). Considerando que 12-18 meses es la óptima duración del tratamiento antitiroideo (Kharlip J. *et al.*, 2009), el esfuerzo para la prevención del ictus debería ser realizado después de la restauración del eutiroidismo.

INTRODUCCIÓN

Además excepto para el ictus cardioembólico relacionado con la FA, los actuales mecanismos que contribuyen en la asociación entre hipertiroidismo e ictus no están totalmente comprendidos.

El hipertiroidismo está asociado a una HTA sistólica, incremento de la espesura intima-media en territorio carotideo, presión de pulso y volumen sanguíneo, que pueden contribuir para la morbilidad vascular y la mortalidad. Además se crea un estado de hipercoagulabilidad, hipofibrinólisis y disfunción endotelial que pueden contribuir para el aumento del riesgo de tromboembolismo.

Por otra parte, el riesgo de ictus isquémico en pacientes con FA inducida por hipertiroidismo no está claro (Siu C.-W. *et al.*, 2009). En este estudio prospectivo de cohortes, pacientes con FA inducida por hipertiroidismo tuvieron mayor riesgo de ictus isquémico que los pacientes hipertiroides sin FA, y eventual pacientes con FA sin enfermedad tiroidea. Sin embargo, el uso de warfarina fue asociada con una menor riesgo de ictus isquémico en la cohorte global de pacientes con FA.

Estos hallazgos sugieren que la FA de reciente comienzo que ocurre en la presencia de hipertiroidismo confiere un alto riesgo de ictus isquémico, y podría justificar un manejo más agresivo en la trombo-profilaxis, especialmente en pacientes con persistente FA u otros factores de riesgo de ictus isquémico.

El hipertiroidismo es un común desorden metabólico que puede exacerbar una enfermedad cardíaca preexistente o causar de nuevo alteraciones cardiovasculares como FA, insuficiencia cardíaca e hipertensión pulmonar (Siu C.-W. *et al.*, 2007a; 2007b).

Actualmente es controversial que la FA inducida por hipertiroidismo confiera un alto riesgo de ictus isquémico que exceda el riesgo de los pacientes con FA sin enfermedad tiroidea. La FA inducida por hipertiroidismo no es considerado un factor de riesgo *mayor* de ictus isquémico en las recomendaciones internacionales actuales (Fuster V. *et al.*, 2006).

Estudios observacionales previos han aportado una alta incidencia de embolismo sistémico de 8-24 % en pacientes con FA inducida por

hipertiroidismo (Staffurth J.S. *et al.*, 1977; Hurley D.M. *et al.*, 1981; Yuen R.W. *et al.*, 1979).

En pacientes con FA inducida por hipertiroidismo, sin embargo un subsecuente estudio de caso-control concluyó que la edad mejor que la FA fue el único factor de riesgo de ictus isquémico en los pacientes con FA inducida por hipertiroidismo (Petersen P. *et al.*, 1988). No obstante, la pérdida del grupo control en la edad y sexo puede haber contribuido para un análisis de confusión. Así, la incidencia de ictus isquémico en este estudio fue más alta en los pacientes con FA inducida por hipertiroidismo comparado con los pacientes hipertiroides sin FA (6.4 % vs. 1.7 %). En este estudio, en el que están incluidos sexo y edad en las cohortes de pacientes hipertiroides sin FA y pacientes con FA sin enfermedad tiroidea, se confirma que la FA de reciente comienzo confiere un aumento del riesgo de ictus isquémico en pacientes con FA inducida por hipertiroidismo.

El mecanismo para el incremento del riesgo de tromboembolismo asociado a FA de reciente comienzo en pacientes con hipertiroidismo es incierto. Se postula que la restauración espontánea del ritmo sinusal en pacientes con FA después de restablecer el estado normotiroideo puede conferir un incremento del riesgo de ictus isquémico en ausencia de tratamiento anticoagulante. No obstante, la mayoría de casos de ictus isquémicos estaban agrupados en la fase precoz de hipertiroidismo incontrolado mientras los pacientes estaban todavía en FA. Por consiguiente, la conversión espontánea al ritmo sinusal no contribuye a un aumento del riesgo de eventos tromboembólicos en tales pacientes. Alternativamente fue propuesto hace décadas que el hipertiroidismo puede precipitar un estado de hipercoagulabilidad (Franchini M., 2006), el cual, podría tener un efecto sinérgico con aquel asociado a la FA (Lip G.Y. *et al.*, 1996), contribuyendo al incremento del riesgo tromboembólico.

El estudio de Siu C.-W. *et al.* (2009) tiene importantes implicaciones clínicas. Primero, en contraste con las recomendaciones actuales (Fuster V. *et al.*, 2006), la iniciación precoz de tratamiento antitrombótico debe ser considerado en todos los pacientes hipertiroides con FA de reciente comienzo, especialmente en aquellos con persistente FA y otros FR de ictus isquémico en

el primer mes de su presentación. Segundo, sólo 2/3 pacientes con FA inducida por hipertiroidismo fueron medicados con tratamiento antitrombótico, siendo un 60 % de ellos tratados con aspirina. Esto está probablemente relacionado con la percepción de un bajo riesgo de ictus en este estudio poblacional (aproximadamente 80 % tuvo una puntuación CHADS₂ de 0-1). Sin embargo, el alto riesgo de ictus isquémico en esta fase precoz de la enfermedad sugiere que CHADS₂ score podría no ser aplicable en la FA inducida por el hipertiroidismo dado el alto riesgo de ictus en la fase aguda de la enfermedad y debería ser considerada la anticoagulación precoz en todos los pacientes hipertiroideos con FA de inicio reciente, especialmente en aquellos con persistente FA y otros FRV asociados en el 1º mes de su presentación (Siu C.W. *et al.*, 2009).

Este estudio también tuvo las siguientes limitaciones. Primero, en los pacientes hipertiroideos sin FA documentada, los episodios asintomáticos de FA no tuvieron acceso de forma rutinaria a una monitorización ambulatoria electrocardiográfica. Segundo, la eficacia del tratamiento antitrombótico, incluyendo aspirina y warfarina, para la prevención del ictus isquémico en pacientes con FA inducida por hipertiroidismo no fue analizada en este estudio. Por lo tanto, no permanece claro si el inicio precoz del tratamiento antitrombótico, puede prevenir el ictus isquémico en pacientes con FA inducida por hipertiroidismo.

Este estudio proporciona datos de interés sobre la historia natural de la FA inducida por hipertiroidismo que puede permitir una mejor estratificación del riesgo en tales pacientes.

Actualmente no existen ensayos que envuelvan la relación riesgo-beneficio o la eficacia del uso de anticoagulación en pacientes con FA tiorotóxica.

En un análisis de los ensayos clínicos antedichos, Presti y Hart (1989) observaron que existe un incremento de la tasa de embolismo, que en su mayoría afectaba al sistema nervioso central, el cual es particularmente devastador; y que las embolias parecen ocurrir durante la fase precoz de FA tiorotóxica, particularmente en pacientes con insuficiencia cardíaca. Los autores concluyen que, en ausencia de una nueva evidencia, la decisión de administrar

INTRODUCCIÓN

anticoagulación a corto plazo debería ser tomada en cada caso particular después de un cuidadoso análisis de la edad, enfermedad cardíaca asociada, y el riesgo del tratamiento.

Existen algunas discrepancias en las recomendaciones internacionales.

El *American College of Chest Physicians* (Singer D.E. *et al.*, 2008) reconoce que algunos estudios presentan una alta incidencia de complicaciones tromboembólicas en la FA tirotóxica, pudiendo existir problemas metodológicos significativos que complican la interpretación de aquellos resultados (Staffurth J.S. *et al.*, 1977; Yuen R.W. *et al.*, 1979; Bar-Sela S. *et al.*, 1981; Hurley D.M. *et al.*, 1981). Los autores de las recomendaciones concluyen que la tirotoxicosis no parece ser un FR validado de ictus y recomiendan el tratamiento antitrombótico sin tener en cuenta si el hipertiroidismo está presente (Singer D.E. *et al.*, 2008).

El *American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)* (Fuster V. *et al.*, 2006) aun no siendo definitivamente probado el incremento de riesgo, recomienda el tratamiento anticoagulante “en ausencia de una específica contraindicación por lo menos hasta que el estado eutiroideo haya sido restaurado y la insuficiencia cardíaca haya sido curada”.

Debería ser advertido que el efecto anticoagulante de los antagonistas de la vitamina K es afectado por el estado tiroideo del paciente- el efecto anticoagulante incrementa los niveles de hormonas tiroideas, y los fármacos antitiroideos (tales como propiltiouracilo o metimazol) pueden disminuir tal efecto-. En vista de esta dinámica situación, una monitorización cuidadosa se requiere para mantener el INR dentro de los niveles recomendados durante el tratamiento de los pacientes con FA e hipertiroidismo (Traube E. *et al.*, 2011).

En conclusión, la mayoría de estudios mencionados han demostrado una alarmante incidencia de embolismo arterial en pacientes con tirotoxicosis y FA. Sin embargo, la mayoría de estudios basados en la evidencia (Petersen P. *et al.*, 1988) no encontraron que la tendencia al incremento del riesgo embólico fuera estadísticamente significativo independiente del FR cuando otros FR conocidos fueran considerados. Este hallazgo puede ser debido en parte a la

INTRODUCCIÓN

inusual alta incidencia de ictus en el grupo de los controles, a la pequeña muestra de pacientes, y a la falta de control por la presencia de insuficiencia cardíaca. Dada esta falta de clara evidencia, la clasificación de la tirotoxicosis por ACC/AHA como un moderado factor de riesgo tromboembólico parece ser razonable, y las recomendaciones para el inicio de anticoagulación cuando no existen contraindicaciones parece ser justificado.

Más ensayos basados en la evidencia son necesarios para clarificar esta cuestión (Traube E. *et al.*, 2011).

CAPÍTULO 1. ICTUS ISQUÉMICO: ASPECTOS HISTÓRICOS, EPIDEMIOLOGICOS Y CLÍNICOS

1.1 Breve reseña histórica

Hace más de 2.400 años el padre de la Medicina, Hipócrates, reconoció y describió el accidente cerebrovascular como el “inicio repentino de parálisis”.

En tiempos antiguos el accidente cerebrovascular se conocía como “apoplejía”, un término general que los médicos aplicaban a cualquier persona afectada repentinamente por parálisis. Debido a que muchas condiciones pueden conducir a una parálisis repentina, el término apoplejía no indicaba un diagnóstico o causa específica. Los médicos sabían muy poco acerca de la causa del accidente cerebrovascular y la única terapia establecida era alimentar y cuidar al paciente hasta que el mismo siguiera su curso.

La primera persona en investigar los signos patológicos de la apoplejía fue Johann Jacob Wepfer. Nacido en Schaffhausen, Suiza, en 1620, Wepfer estudió medicina y fue el primero en identificar los signos “*posmortem*” de la hemorragia en el cerebro de los pacientes fallecidos de apoplejía. De los estudios de autopsias obtuvo conocimiento sobre las arterias carótidas y vertebrales que suministran sangre al cerebro. Wepfer fue también la primera persona en indicar que la apoplejía, además de ser ocasionada por la hemorragia en el cerebro, podría también ser causada por un bloqueo de una de las arterias principales que suministran sangre al cerebro. Así pues, la apoplejía vino a conocerse como enfermedad cerebrovascular (NINDS, 2000).

1.2 Definición: Concepto de Ictus isquémico

Está ocasionado por la alteración cualitativa o cuantitativa del aporte circulatorio a un territorio encefálico, determinando un déficit neurológico de duración superior a las 24 h., y que es expresión de una necrosis tisular:

Entidades nosológicas o subtipos etiológicos (Arboix A. *et al.*, 1998; Grupo de Estudio de las Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN, 1992; Díez Tejedor E. *et al.*, 1999).

Infarto aterotrombótico o arteriosclerosis de grandes vasos (Martí-Vilalta J.L. *et al.*, 1999; Adams H.P. Jr. *et al.*, 1994).

Infarto generalmente de tamaño medio o grande, de topografía cortical o subcortical, carotídea o vertebrobasilar, en un paciente con presencia de uno o varios FRV cerebral. Es imprescindible la presencia de arteriosclerosis clínicamente generalizada (coexistencia de cardiopatía isquémica y/o enfermedad vascular periférica) o la demostración mediante técnicas no cruentas (Doppler) o cruentas (angiografía) de oclusión o estenosis en las arterias cerebrales (> 50 o < 50 % con dos o más FR), correlacionable con la clínica del paciente. En los pacientes con arteriosclerosis clínicamente generalizada y FA; es imprescindible para poder efectuar una correcta clasificación nosológica la realización de un estudio con ecocardiografía (para valorar el tamaño auricular, la fracción de eyección ventricular y la presencia de trombos) y del estudio eco-Doppler (para valorar la presencia de una estenosis arterial moderada o grave).

Infarto cerebral de tipo lacunar o enfermedad arterial de pequeño vaso (Arboix A. *et al.*, 1990; Mohr J.P. *et al.*, 1997).

Infarto de pequeño tamaño lesional (<15 mm.), localizado en el territorio de distribución de las arteriolas perforantes cerebrales, que ocasiona clínicamente un síndrome lacunar (hemiparesia motora pura, síndrome sensitivo puro, síndrome sensitivo-motriz, hemiparesia atáxica y disartria-mano torpe), en un paciente con hipertensión arterial (HTA) y otros FRV cerebral. Aunque la microateromatosis y la hipohialinosis de las arteriolas perforantes cerebrales constituyen el sustrato patológico más frecuentemente hallado en los infartos lacunares, otras causas potenciales, aunque infrecuentes, son el embolismo cardíaco, el embolismo arteria-arteria, la arteritis infecciosa o el estado protrombótico.

Infarto cardioembólico (Cerebral Embolism Study Group, 1983; Arboix A. *et al.*, 1997)

Infarto generalmente de tamaño medio (1.5-3 cm.) o grande (> 3 cm.), de topografía habitualmente cortical, con un inicio frecuente de la sintomatología en vigilia, una instauración habitualmente instantánea (minutos) o aguda (horas) de la focalidad neurológica, y generalmente con un máximo déficit neurológico al inicio de la enfermedad. Es imprescindible la presencia de una cardiopatía embolígena demostrada y la ausencia de oclusión o estenosis arterial significativa concomitantemente.

Infarto de causa inusual (Arboix A. *et al.*, 2001; Whisnant J.P. *et al.*, 1990)

Infarto de tamaño pequeño, mediano o grande, de territorio cortical o subcortical, carotideo o vertebrobasilar, en un paciente sin FRV cerebral, en el que se ha descartado el infarto cardioembólico, lacunar o aterotrombótico. Suele estar ocasionado por una arteriopatía distinta de la arteriosclerótica (displasia fibromuscular, ectasias arteriales, enfermedad de moya-moya, síndrome de Sneddon, disección arterial, etc.), o por una enfermedad sistémica (conectivopatía, infección, neoplasia, síndrome mieloproliferativo, metabolopatía, trastorno de la coagulación, etc.). Puede ser la forma de inicio de la enfermedad de base, o aparecer durante el curso evolutivo de esta.

Infarto de etiología indeterminada (Whisnant J.P. *et al.*, 1990; Pérez A., 2000; Espigares A., 2000)

Infarto de tamaño medio o grande habitualmente, cortical o subcortical, tanto de territorio carotideo como vertebrobasilar. Pueden distinguirse, a su vez, varias situaciones o subtipos:

1. Por coexistencia de dos o más etiologías potenciales: en este caso deben anotarse todas, preferentemente en orden de probabilidad diagnóstica.
2. Por causa desconocida o criptogénico: aquel caso en el que tras un estudio completo no queda englobado en ninguna de las categorías diagnósticas anteriores.

3. Por estudio incompleto o insuficiente (EAFT Study Group, 1996): es decir, por falta de procedimientos diagnósticos que descartaran satisfactoriamente las etiologías aterotrombótica, arteriopatía de pequeño vaso, cardioembólica y, en su caso, de causa inhabitual. Constituye la situación diagnóstica menos deseable en la práctica clínica.

Topografía parenquimatosa

Una aproximación topográfica parenquimatosa cerebral de utilidad se observa en la Clasificación de la Oxfordshire Community Stroke (OCSP) (tabla 1) propuesta por Bamford *et al.* en 1991 (Pérez A., 2000).

Tabla 1 Clasificación de la Oxfordshire Community Stroke (OCSP)

<p>A. Infarto total de la circulación anterior o TACI (<i>total anterior circulation infarction</i>) Cuando el déficit neurológico cumple los tres criterios siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Disfunción cerebral superior o cortical (p. ej., afasia, discalculia o alteraciones visuespaciales)2. Déficit motor y/o sensitivo en al menos dos de las tres áreas siguientes: cara, extremidad superior, extremidad inferior3. Hemianopsia homónima <p>B. Infarto parcial de la circulación anterior o PACI (<i>partial anterior circulation infarction</i>) Cuando se cumple alguno de los criterios siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Disfunción cerebral superior o cortical (p. ej., afasia, discalculia o alteraciones visuespaciales), o2. Cuando se cumplen dos de los tres criterios de TACI, o3. Déficit motor y/o sensitivo más restringido que el clasificado como LACI (p. ej., déficit limitado a una sola extremidad) <p>C. Infarto lacunar o LACI (<i>lacunar infarction</i>) Cuando no existe disfunción cerebral superior ni hemianopsia y se cumple uno de los siguientes criterios:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Síndrome motor puro que afecte al menos dos de las tres partes del cuerpo (cara, brazo y pierna)2. Síndrome sensitivo puro que afecte a dos de las tres partes del cuerpo (cara, brazo y pierna)3. Síndrome sensitivo-motor puro que afecte al menos dos de las tres partes del cuerpo (cara, brazo y pierna)4. Hemiparesia-ataxia ipsilateral5. Disartria-mano torpe6. Movimientos anormales focales y agudos.

D. Infarto en la circulación posterior o POCI (*posterior circulation infarction*)

Cuando se cumple alguno de los criterios siguientes:

1. Afección ipsilateral de pares craneales con déficit motor y/o sensitivo contralateral
2. Déficit motor y/o sensitivo bilateral
3. Patología oculomotora
4. Disfunción cerebelosa sin déficit de vías largas ipsilaterales (p. ej., hemiparesia-ataxia)
5. Hemianopsia homónima aislada

Mecanismo de producción (Arboix A. *et al.*, 1998; Grupo de Estudio de las Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN, 1992; Díez Tejedor E. *et al.*, 1999; Whisnant J.P. *et al.*, 1990; Pérez A., 2000).

Infarto cerebral trombótico

Cuando es secundario a la estenosis u oclusión de una arteria intracraneal o extracraneal de los troncos supraaórticos y está producida por la alteración aterosclerótica de la pared de la arteria.

Infarto cerebral embólico

Cuando la oclusión de una arteria, habitualmente intracraneal, está producida por un émbolo originado en otro punto del sistema vascular. El émbolo puede ser: a) arterial (embolismo arteria-arteria), de una arteria intracraneal, de un tronco arterial supraaórtico o del cayado aórtico; b) cardíaco (émbolo corazón-arteria); c) pulmonar, y d) de la circulación sistémica, si existe un defecto del tabique auricular (embolia paradójica). Los émbolos pueden ser ateromatosos, plaquetarios, fibrinosos, de colesterol, de elementos sépticos o microbianos, de aire, de grasa, de material cartilaginoso y de células tumorales.

Infarto cerebral hemodinámico

Está ocasionado por un bajo gasto cardíaco o por hipotensión arterial, o bien durante una inversión de la dirección del flujo sanguíneo por fenómeno de robo.

1.3 Epidemiología del Ictus en Portugal

Dentro del Programa Nacional de Prevención y Control de las Enfermedades Cardiovasculares (2006)- Ministerio de Salud (Direcção Geral da Saúde), el ictus es considerado una enfermedad social, con génesis y repercusión social (Pereira Miguel J., 1994).

El ictus debe ser encarado como un problema de salud pública, justificando la elaboración de un Programa Nacional que promueva la salud, prolongue la vida activa, disminuya la morbilidad y mejore la calidad de vida en todas las fases de su historia natural (Pereira Miguel J., 1994).

El ictus fue responsable en 1990, por 4.4 millones de muertes en todo el mundo. Portugal es, entre los países de Europa Occidental, aquel con mayor tasa de mortalidad estandarizada para la población patrón mundial de la OMS (para hombres 129 muertes por 100.000 habitantes y para mujeres 107 muertes por 100.000 habitantes); por ejemplo en Francia, el mismo año, los respectivos valores fueron de 37/100.000 y de 30/100.000, o sea, cerca de la cuarta parte (Correia M., 2006).

Como se verifica, la tasa de mortalidad por ictus no es uniforme entre los países, siendo esa mortalidad particularmente elevada en Portugal para la población con menos de 65 años, lo que llevó a la realización de un estudio nacional de base hospitalaria teniendo como objetivo los pacientes con ictus de ese grupo de edad.

La tasa de mortalidad tampoco es uniforme en las diferentes regiones del país, por ejemplo, el año 1999, en la provincia de Vila Real fue de 208/100.000 para hombres y 137/100.000 para mujeres y en la provincia de Portoalegre de 140/100.000 y de 129/100.000, respectivamente para hombres y mujeres, estandarizada para la población patrón europea.

Ya existe información en Portugal que nos permite conocer el ictus en diversos aspectos y en diferentes regiones.

En la provincia de Coímbra, en el año 1992, un estudio realizado en la población con edad igual o superior a 50 años reveló una prevalencia de ictus

del 8 % (10.2 % en hombres y 6.6 % en mujeres); de estos pacientes, el 32 % presentaban una incapacidad moderada y el 19 % una incapacidad grave o dependencia total (Gonçalves A. F. *et al.*, 1997).

En relación a la incidencia, calculada a partir del primer evento vascular cerebral en la vida de un individuo, fue estimada en estudios de base poblacional en dos áreas geográficas en el Norte de Portugal (1999-2000): la incidencia en las áreas rurales (por 100.000 habitantes) fue de 202 (IC 95 %, 169 a 234) y en las áreas urbanas fue de 173 (IC 95 %, 153 a 192), después de un ajuste para la edad y sexo para la población patrón europea (Correia M. *et al.*, 2004).

En otras regiones, Torres Vedras, la incidencia anual de ictus por 1000 habitantes fue de 2.4, en Oporto de 2.69 y en Trás-os-Montes de 3.05 (Correia M., 2006).

La letalidad a los 28 días, en los estudios realizados en cada uno de estos locales, fue, respectivamente, de 27.6 %, 16.9 % y 14.6 % (Correia M., 2006).

Es posible comparar los valores de incidencia anual de ictus en Portugal con los de otros países; podemos imaginar que en cada uno de estos países la población, en su estructura por edad y sexo, es la misma, usando para ello poblaciones ficticias, como la “Población Patrón Europea” (método conocido por “patronización”).

Considerando esta población patrón, la incidencia anual de ictus por 1.000 habitantes en Oporto es de 1.73 y en Trás-os-Montes de 2.02, valores de los más elevados entre los países europeos; como ejemplos en Alemania la incidencia es de 1.34 y en Italia 1.36.

Teniendo como base los valores de incidencia de la región del norte de Portugal, podemos esperar que en esta región ocurran por año 15.400 nuevos pacientes con ictus (dos por hora) y que de estos, 4.500 pacientes hayan fallecido al final de un año.

En relación a los **Factores de riesgo vascular**, debemos tener en consideración que cerca del 17 % de la población portuguesa refiere ser hipertensa (Entrevista Nacional de Salud 1998/99) -aproximadamente 30 % en

rastreos realizados-, que cerca del 19 % de la población con edad igual o superior a 10 años refiere ser fumadora de más de 20 cigarrillos por día (Entrevista Nacional de Salud 1998/99) y que el 50 % de la población portuguesa presenta exceso de peso (Carmo, Isabel do *et al.*, 2000), siendo Portugal el país de la Unión Europea que más consume calorías por día y menos camina a pie (Health and Fitness Survey; Dublin: Institut of European Food Studies, 2000).

Portugal es, aun, el país de la Unión europea con mayor tasa de mortalidad por ictus, favorecida por la alta prevalencia de HTA, insuficientemente diagnosticada y tratada, por el desvirtuamiento de nuestra tradicional dieta mediterránea y por el tabaquismo no controlado en hombres y mujeres de media edad y en aumento en las jóvenes (Murjal L. *et al.*, 2002).

En el estudio “Physicians health study”, la presión arterial sistólica reveló ser la única medida necesaria para prever el riesgo de ictus (Bowman *et al.*, 2006).

Aumenta la tendencia al abuso de alcohol y la ingestión de calorías alimentares, que agravan el exceso de peso, favoreciendo, cada vez más, la obesidad y la diabetes tipo 2, los cuales, contribuyen para el aumento de la morbilidad cardiovascular y mortalidad precoz.

El sumatorio de comportamientos de riesgo es agravado por la falta de actividad física diaria, ligada al uso exagerado de transportes y de largos periodos frente al televisor, que hacen del sedentarismo un factor añadido de riesgo cardiovascular.

1.3.1 Estrategias de intervención

Se basan en la prevención primaria y secundaria del ictus, a través de la complementariedad entre acciones a la población y al individuo.

Las acciones dirigidas a la población, comprenden un conjunto de medidas destinadas a la población o a grupos sociales específicos, comenzando por la educación para la salud, teniendo como objetivo disminuir la prevalencia de los

factores de riesgo vascular (conocidos) y aumentar la prevalencia de los factores de protección (actividad física regular y alimentación sana).

Las acciones individuales, comprenden las específicamente dirigidas a personas identificadas como portadoras de factores de riesgo vascular o enfermedad cerebrovascular, y las acciones, de naturaleza informativa, formativa y normalizadora, dirigidas a los profesionales de salud, contribuyendo para una mejor práctica clínica.

Una de las estrategias de intervención, es identificar portadores de factores de riesgo cardiovascular, a través de la realización de exámenes periódicos de salud.

Dado el carácter multifactorial del ictus, se vuelve fundamental, en la práctica profesional diaria, el cálculo sistemático del riesgo cardiovascular, evaluando, en cada individuo, su riesgo cardiovascular relativo, absoluto y proyectado, de forma que, pueda ser inducida la modificación de uno o más factores de riesgo.

Deberán ser diana particular de esta estrategia, además de la población general, los niños y jóvenes, las mujeres con edad igual o superior a 50 años, los hombres con edad igual o superior a 40 años y todos los individuos con historia familiar de enfermedad cardiovascular precoz o muerte súbita, o factores de riesgo conocidos.

Se pretende implementar para este efecto, ciclos de mejoría de calidad en el control del riesgo cardiovascular.

También se pretende mejorar el acceso al diagnóstico y tratamiento del ictus, de forma rápida y segura, mediante una mejora en la prestación de asistencia sanitaria general y específica, acceso a trombólisis a través de la “Via verde de AVC” (equivalente al código ictus en España), y rehabilitación precoz, intrahospitalaria y continuada después del alta hospitalaria. Esto sólo es posible con la creación de las Unidades de ictus, que fue aprobado por la Direcção Geral da Saúde en Agosto de 2001. Así fueron creadas y publicadas redes de referencia para su diagnóstico, orientaciones técnicas sobre el tratamiento precoz en la fase aguda del ictus y su rehabilitación (Direcção Geral da Saúde,

Direcção de Serviços de Planeamento; Unidades de AVC: recomendações para o seu desenvolvimento; Lisboa, 2001).

Tabla 2 Tipos de U-AVC en Portugal

Nota. Fuente: ANEXO 2. Alto Comissariado da Saúde: Coordenação Nacional para as Doenças Cardiovasculares. Lisboa 2007. p. 45-49.

U-AVC de Nivel A (Central): guardias de 24 h. Neuroradiología, Cirugía vascular y Neurocirugía. Helitransporte. Formación continuada de Ictus.

U-AVC de Nivel B (Regional): guardias de < 24 h. Telemedicina con trombólisis intravenosa. Formación programada de Ictus.

U-AVC de Nivel C (Básica): sin guardias. Área de ingreso específica. Formación programada de Ictus.



Fig. 1 U-AVC da U.L.S.-Guarda: 8 camas agudos

Nota. Fuente: Guia das U-AVC, 1ª ed., 2011- SPAVC. Ferrer: p. 28.

El documento orientador sobre la Vía verde de AVC, fue elaborado por la Coordinación Nacional para las enfermedades cardiovasculares en conjunto con las Administraciones Regionales de Salud y el Instituto Nacional de Emergencia Médica (Recomendações Clínicas para o AVC, Alto Comissariado da Saúde, Lisboa-2007).

Otra de las estrategias, es mejorar los sistemas de información.

Consiste no sólo en mejorar la información existente sobre la epidemiología del ictus, sino también adecuar y crear sistemas de información que permitan el acompañamiento, monitorización y evaluación del presente Programa.

Mejorar la información sobre la epidemiología del ictus es fundamental para tener un mejor conocimiento de esta enfermedad.

Son bien conocidos los factores de riesgo vascular clásicos.

Por ejemplo, los datos epidemiológicos recientes sobre la HTA en Portugal, no permiten por si solo explicar la elevada prevalencia del ictus, por lo que podrá tener la población portuguesa particularidades, de orden genético y/o ambiental, diferentes de las de otros países europeos, siendo importante, por lo tanto, conocer la verdadera situación actual en Portugal.

Para este efecto, se están desarrollando estudios científicos sobre la prevalencia del ictus, factores genéticos y factores de riesgo vascular, tratamiento y control de los diferentes tipos de ictus en Portugal.

Este Programa será evaluado por las Administraciones Regionales de Salud, a través de los siguientes indicadores por sexo:

- Proporción de utilizadores de la Vía verde para o AVC
- Proporción de ingresos en Unidades de ictus

La monitorización del impacto nacional en la obtención del beneficio de salud cardiovascular será efectuada por una Comisión Nacional de Acompañamiento, creada por el “Alto Comissário da Saúde”, a través de los siguientes indicadores por sexo:

- Incidencia de ictus por debajo de los 65 años
- Mortalidad anual por ictus
- Mortalidad anual por ictus por debajo de los 65 años
- Número de años perdidos por ictus

1.4 Factores de Riesgo Vascular

1.4.1 Introducción

Será por la promoción de la salud y por el conocimiento de los factores de riesgo vascular (FRV) para el ictus, por su divulgación y consecuente reconocimiento por la población en general, por su prevención, detección e intervención terapéutica precoz, que podemos, a largo plazo, disminuir la incidencia de ictus, principal causa de muerte en Portugal (SPAVC, 2010).

1.4.2 Definiciones

Riesgo: es la probabilidad de un evento ocurrir (Last J.M. A dictionary of epidemiology. New York, Oxford University Press 2001). En epidemiología, es habitualmente usado para designar la probabilidad de un resultado (*outcome*) en la secuencia de una exposición (Last J. M., 2001). Términos como factor de riesgo, factor de riesgo modificable, indicador de riesgo, determinante de enfermedad y marcador de riesgo, son utilizados de forma indiferente y con definiciones poco precisas. La definición más común de factor de riesgo, constante en el diccionario de Epidemiología, es la siguiente: «aspecto del comportamiento o estilo de vida, exposición ambiental, característica innata o hereditaria personal o poblacional que, por las evidencias epidemiológicas, está relacionado con un estado de salud considerado importante para ser prevenido» (Last J. M., 2001).

La referida definición continúa listando algunos de los significados atribuidos al término factor de riesgo:

- Marcador de riesgo: un atributo o exposición que se asocia a una probabilidad aumentada de enfermedad, no siendo necesariamente un factor causal.
- Determinante: un atributo o exposición que aumenta la probabilidad de ocurrencia de enfermedad u otro resultado de salud (*outcome*).
- Factor de riesgo modificable: determinante que puede ser modificado por intervención, reduciendo la probabilidad de enfermedad.

En la presente revisión el término factor de riesgo será usado en la forma más alargada, evitando controversias sobre los diferentes significados del término.

El riesgo puede traducir de forma cuantitativa diferentes medidas de asociación (Everitt B., 1995; Whisnant J. P., 1997):

- Riesgo absoluto: probabilidad de ocurrencia de un evento en una población. Es igual a la incidencia de una enfermedad, o sea, la tasa en la cual los individuos sin una enfermedad desarrollan esa enfermedad en un determinado periodo de tiempo, calculado como: número de nuevos casos de una enfermedad en un periodo de tiempo / población en riesgo de desarrollar esa enfermedad en un periodo de tiempo.

- Riesgo relativo: medida de asociación entre una exposición a un factor y el riesgo de un determinado resultado de salud, calculado como: tasa de incidencia de una enfermedad entre los expuestos / tasa de incidencia de una enfermedad entre los no expuestos.

- Riesgo atribuible en la población (RAP): expresado en porcentaje, es la proporción de una enfermedad que es debida a un determinado factor de riesgo (riesgo atribuible) x 100. El riesgo atribuible (AR) se calcula de la siguiente forma:

$$AR = \frac{P(R - 1)}{P(R - 1) + 1}$$

siendo P, la prevalencia de la enfermedad y R, el riesgo relativo de la enfermedad, asociado al factor de riesgo.

Para la demostración de la existencia de un factor de riesgo, es fundamental la ejecución de estudios de cohorte o de caso-control, diseñados de forma rigurosa y cuidadosamente seleccionados, para confirmar la asociación estadística en causa.

No obstante, un único ensayo clínico randomizado o un metaanálisis de ensayos clínicos tiene la capacidad para determinar si la modificación de un factor de riesgo (intervención terapéutica) tiene implicaciones clínicas significativas en un resultado de salud (Carneiro A. V., 2005).

La bibliografía médica muestra varios ejemplos en que la modificación de un factor de riesgo vascular bien documentado (como la hiperhomocistinemia) no se refleja en una disminución del riesgo de AVC (Toole J.F., Malinow M.R. *et al.*, 2004).

Diversos niveles de prevención de enfermedad han sido presentados, siendo que el “Center for Disease Control and Prevention” propuso un esquema de clasificación en 3 niveles, para la prevención y control de la enfermedad coronaria y vascular cerebral (Mensah G.A., Dietz W.H. *et al.*, 2005).

1. Promoción de salud: estrategias diseñadas para una población, independientemente de su estado de salud o de sus factores de riesgo.

El objetivo es prevenir el desarrollo de factores de riesgo y reducir los niveles medios de riesgo de la población.

2. Prevención primaria: estrategias dirigidas para individuos sin patología coronaria o ictus, pero con uno o más factores de riesgo importantes y establecidos para estas patologías. Se pretende prevenir un primer evento coronario o vascular cerebral.
3. Prevención secundaria: estrategias dirigidas para personas con enfermedad coronaria, equivalente coronario (como diabetes) o ictus establecidos. El objetivo es evitar eventos recurrentes, o sus complicaciones, y evitar la muerte prematura.

Debe ser considerado que la reducción relativa de riesgo (RRR) es casi constante para los diversos riesgos de base en intervenciones no quirúrgicas destinadas a disminuir la progresión de una enfermedad (McAlister F.A., 2002).

Entonces, en prevención secundaria las mismas estrategias utilizadas en prevención primaria garantizan mayores reducciones absolutas del riesgo, siendo más costo-efectivas (Straus S.E., Majumdar S.R., McAlister F.A., 2002), aunque, no necesariamente más eficaces.

1.4.3 Tipos de Factores de Riesgo Vascular

Factores de riesgo definitivos y no modificables:

Edad

Sexo

Raza

Origen geográfico

Bajo peso al nacer

Factores genéticos

Factores de riesgo modificables bien documentados:

Hipertensión Arterial (HTA)

Tabaco

Diabetes Mellitus (DM)

Dislipidemia

Fibrilación Auricular (FA)

Estenosis Carotídea

Accidente isquémico transitorio (AIT) o ictus previo

Enfermedad de Células Falciformes

Alcohol

Obesidad y distribución abdominal de la grasa corporal

Sedentarismo

Nutrición y Dieta

Terapia hormonal sustitutiva (THS)

Factores de riesgo potencialmente modificables menos bien documentados:

Síndrome metabólico

Anticonceptivos orales

Embarazo

Drogas de abuso

Síndrome de Apnea del Sueño

Migraña

Hiperhomocistinemia

Lipoproteína(a), razón Apo B/Apo A1 y lipoproteína asociada a la fosfolipase A2

Otras alteraciones hematológicas con riesgo potencial de ictus

Otras cardiopatías y embolismo aórtico

Otras arteriopatías

Inflamación e infección

Fuente: Factores de riesgo para AVC, edição 2010, SPAVC. www.spavc.org. Technimed: p. 7.

1.4.3.1 ¿Cuáles son los principales Factores de Riesgo Vascular modificables para el Ictus?

Principales FRV biológicamente plausibles, consistentes entre los estudios e independientes de otros factores (Hankey G.J., 2006), que tienen una asociación fuerte y causal con el ictus:

- En la **enfermedad ateromatosa** - Hipertensión arterial (**HTA**), hipercolesterolemia, tabaquismo, estenosis carotídea y Diabetes Mellitus (DM).
- En el **embolismo cardíaco** - Fibrilación auricular (**FA**) y valvulopatía.
- En el **ictus hemorrágico** el peso específico de la **HTA** es muy importante, seguido por el alcohol (Ariesen M.J. *et al*, 2003), angiopatía amiloide en el anciano, uso de anticoagulantes, de drogas de abuso vasoactivas (como la cocaína), malformaciones vasculares (MAV) y hemorragias en lesiones tumorales subyacentes.
- En la **hemorragia subaracnoidea** no traumática, frecuentemente consecuente a la rotura de aneurisma arterial, el factor de riesgo modificable que se destaca es el **tabaquismo**, seguido por la HTA y por el alcohol (Feigin V.L. *et al.*, 2005).

En términos globales (Mundiales) cinco factores de riesgo son responsables por más del 80 % del riesgo global (isquémico y hemorrágico) del ictus (O'Donnell M.J. *et al.*, 2010):

Tabla 3 Factores de riesgo para AVC

Variável	Prevalência controlo	Prevalência caso	OR [IC 99%]	RAP [IC 99%]
HTA	32%	56%	2,6 [2,3-3,1]	35% [30-39]
Tabagismo	24%	36%	2,1 [1,7-2,5]	19% [15-23]
Distribuição abdominal da gordura	33%	41%	1,6 [1,4-2,0]	26% [19-36]
Dieta não saudável	30%	35%	1,4 [1,1-1,6]	19% [11-30]
Ausência de actividade física regular	8%	12%	1,4 [1,1-2,0]	28% [14-48]

Com a adição de outros cinco factores de risco, o risco atribuível na população [RAP] aumenta para 90%¹⁶:

Variável	Prevalência controlo	Prevalência caso	OR [IC 99%]	RAP [IC 99%]
Diabetes Mellitus	12%	19%	1,4 [1,1-1,7]	5% [3-9]
Consumo excessivo de Álcool	11%	16%	1,5 [1,2-1,9]	4% [1-14]
Depressão	14%	20%	1,4 [1,1-1,7]	5% [3-10]
e Stress Psicosocial	15%	20%	1,3 [1,1-1,6]	5% [2-10]
Causas Cardíacas*	5%	12%	2,4 [1,8-3,2]	7% [5-9]
Razão Apo B/ Apo A1	33%	47%	1,9 [1,5-2,4]	25% [16-37]

* Causas cardíacas – Fibrilhação ou flutter auricular, enfarte do miocárdio prévio, valvulopatia reumatismal ou prótese valvular.

Nota. Fuente: O'Donnel M.J. *et al* (2010). Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhage stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 376:112-23. Factores de riesgo para AVC, edición 2010, SPAVC. www.spavc.org. Tecnimede: p. 12.

Factores de riesgo vascular y riesgo aditivo:

La determinación en cada paciente del perfil de riesgo es extremadamente importante en la planificación de la intervención terapéutica. Los riesgos son aditivos, existe una sobreposición sinérgica o complementaria en la actuación de los diferentes FRV en la formación de la trombosis arterial. Por ejemplo, en los pacientes diabéticos es tan importante el control de la glicemia como el control riguroso de la tensión arterial y de los niveles de colesterol (Goldstein L.B. *et al.*, 2010).

Han sido propuestos varios modelos de estratificación del riesgo de ictus, aplicables a las poblaciones estudiadas. Se basan en estimativas, partiendo de los FRV individuales e intentando detectar los pacientes de alto riesgo, en los cuales será mayor el beneficio de la aplicación de medidas preventivas. No existe no obstante en uso un modelo de predicción/estratificación del riesgo de ictus debidamente validado y globalmente aceptado (Elkind M.S.V., 2005).

Enfermedad Vascular y factores de riesgo como un continuo:

a) Los FRV actúan antes y después de la ocurrencia del ictus, siendo un continuo en la intervención terapéutica en términos de prevención primaria y secundaria.

b) Los FRV se mantienen importantes determinando el riesgo vascular a largo plazo, a lo largo de decenas de años (Harmsen P. *et al.*, 2006).

c) La enfermedad ateromatosa es una enfermedad sistémica, ejerciendo los factores de riesgo efecto en los diversos lechos vasculares, condicionando compromiso cardíaco, arterial periférico y cerebral. No hay así compartimentos estancos, cualquier intervención preventiva produce beneficios globales.

d) No hay una dicotomía estanca tipo “este valor no es perjudicial, una décima más de este valor es un riesgo”. Existe un continuo de riesgo: una pequeña reducción de los niveles medios de la TA o Colesterol en la población, puede producir un enorme beneficio en la disminución de la incidencia del ictus y esto podrá ser realizado progresivamente con simples medidas dietéticas y de mantenimiento de la actividad física:

La **promoción de la salud**, con adopción de un estilo de vida saludable:

- No fumar
- Mantener actividad física
- Dieta saludable
- Moderar el consumo de alcohol
- Peso óptimo

puede, en términos de población, reducirse en 70-80 % para los hombres y hasta un 80 % para las mujeres el riesgo del primer ictus (Chiuve *et al.*, 2008).

1.4.3.2 Prevalencia de los Factores de Riesgo Vascular género y edad-específicos en el Ictus isquémico

La HTA, DM, FA e hipercolesterolemia son los principales FRV controlables medicamente para el ictus, mientras que el tabaco, consumo de alcohol y la obesidad son los más importantes estilos de vida de riesgo para el ictus (Goldstein L.B. *et al.*, 2006). Entre las enfermedades predisponentes, las enfermedades de las arterias coronarias están particularmente asociadas a un alto riesgo de ictus (Goldstein L.B. *et al.*, 2006).

Mujeres y hombres comparten los mismos factores de riesgo vascular para el ictus. Sin embargo, al inicio del ictus la FA y la HTA son más prevalentes en las mujeres en la mayoría de las publicaciones, mientras en hombres, la prevalencia de enfermedad cardíaca, enfermedad arterial periférica, DM, tabaco y consumo de alcohol es más alta (Reeves, M.J. *et al.*, 2008).

La HTA es ligeramente más prevalente en hombres hasta la edad de 45 años (Hyattsville, 2010). Después de los 45 años, la prevalencia se vuelve a incrementar (aunque ligeramente), siendo más alta en mujeres hasta los 65 años, volviendo a acelerarse en los años siguientes, mientras que se estabiliza en hombres después de esta edad (Hyattsville, 2010).

La FA es consistentemente más prevalente en hombres que en mujeres (Naccarelli G.V., 2009). La mayoría de estudios reportan, sin embargo, mayor prevalencia de FA entre mujeres con ictus (Eriksson M. *et al.*, 2009; Reeves M.J. *et al.*, 2009; Roquer J. *et al.*, 2003; Stuart-Shor E.M. *et al.*, 2009; Kapral M.K. *et al.*, 2005; Reid J. *et al.*, 2008). Este hallazgo contradictorio puede ser explicado por el alto riesgo de ictus en mujeres con FA aportado en el “Copenhagen City Heart Study” y en el “Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Study” (Friberg J. *et al.*, 2004; Hart R.G. *et al.*, 2003). En los últimos estudios, sin embargo, el riesgo de ictus fue sólo más alto en mujeres > 75 años, y no puede ser excluido que el alto riesgo de ictus en estas mujeres relativo a los hombres refleje sólo que el exceso de mortalidad en hombres con FA reduzca la casualidad de sobrevivir en esta edad, siendo considerado un desplazamiento de la mortalidad.

La prevalencia de infarto de miocardio previo es más alta en hombres hasta la 7ª década, después de esta edad la prevalencia se hace más alta en mujeres (Heart Disease and Stroke Statistics -2004 Update. Dallas: American Heart Association, 2003).

La claudicación arterial intermitente en el “A Nationwide Danish Study” fue más alta en hombres, con un declive en ambos sexos a partir de los 75 años, sin embargo las tasas de prevalencia son paralelas en hombres y mujeres indicando que la claudicación arterial intermitente asociada al ictus siguen el mismo camino en hombres y mujeres (Andersen K.K. *et al.*, 2010).

La prevalencia de DM es más alta en hombres en todas las edades, excepto en los pacientes ancianos, en quienes la tasa de prevalencia es similar para hombres y mujeres (Carstensen B. *et al.* 2008).

La DM y el síndrome metabólico son reconocidos que incrementan el riesgo de ictus isquémico en hombres y mujeres (Golstein L.B. *et al.*, 2006), estudios apuntan que ambos FRV tienen un fuerte impacto en mujeres (Kannel *et al.*, 1979; Galassi *et al.*, 2006). Por ejemplo, un estudio de base poblacional en Dinamarca encontró que la DM tipo 2 dobló el riesgo de ictus en hombres en todos los grupos de edad, mientras en las mujeres el efecto fue significativamente más alto (RR 2.5-6.5) (Almdal *et al.*, 2004). Sin embargo, la prevalencia del síndrome metabólico (el sumatorio de obesidad, obesidad abdominal, dislipidemia, HTA e hiperglicemia) es similar en hombres y mujeres (Ford E.S. *et al.*, 2002), siendo su efecto más intenso en mujeres. Un reciente estudio encontró que el síndrome metabólico dobló el riesgo de ictus isquémico en mujeres, no teniendo efecto en hombres (Boden-Albala B. *et al.*, 2008). Además mujeres con síndrome metabólico desarrollan más arteriosclerosis precoz que los hombres con este síndrome (Iglseider B. *et al.*, 2005).

La contribución de enfermedades específicas al síndrome metabólico es diferente en hombres y mujeres (Dallongeville J. *et al.*, 2004), y esta diferencia parece modificar el riesgo de enfermedad vascular (Hanefeld M. *et al.*, 2007).

En relación a la obesidad existe asociación entre obesidad y riesgo de enfermedad cardiovascular en individuos de mediana edad y no en ancianos (Kurth T. *et al.*, 2002; Janssen I., 2007).

El excesivo consumo de alcohol es conocido que incrementa el riesgo de ictus (Goldstein L.B. *et al.*, 2006), y esto puede explicar la más alta prevalencia de consumo por encima del límite entre los jóvenes y hombres de mediana edad en la cohorte con ictus (Andersen K.K. *et al.*, 2010).

La prevalencia del consumo de tabaco es ligeramente más baja en mujeres, sin embargo la prevalencia global en la cohorte de ictus es un 33 % más alta que en la población general danesa (Ekholm *et al.*, 1987), resaltando que a los 50 años (pico de prevalencia), la prevalencia del consumo de tabaco en la cohorte de ictus dobla a la de la población general, lo que indica que el tabaco introduce un incremento de riesgo de ictus en jóvenes y adultos de mediana edad (Andersen K.K. *et al.*, 2010).

La migraña es un factor de riesgo independiente de ictus. En un reciente metaanálisis de 14 estudios observacionales, el riesgo de ictus en las personas con migraña fue mayor que el doble (RR 2.16, 95 % CI 1.89-2.48) (Etminan M. *et al.*, 2005). El riesgo de ictus asociado a migraña fue eventualmente más elevado en mujeres menores de 45 años (RR 2.76, 2.17-3.52), y en mujeres que usaban anticonceptivos orales (RR 8.72, 5.05-15.05).

Algunos factores de riesgo de ictus son específicos en mujeres en edad reproductiva. Un reciente metaanálisis concluyó que el uso de anticonceptivos orales incrementa el riesgo de ictus isquémico casi 3 veces (RR 2.75, 95 % CI 2.24-3.38), aunque el riesgo absoluto es todavía pequeño (un ictus por 24.000 mujeres por año) (Gillum L.A. *et al.*, 2000).

La gravidez produce cambios hemostáticos, incluyen un incremento de los factores de coagulación, una disminución de los anticoagulantes y de la actividad fibrinolítica, los cuales contribuyen al incremento del riesgo de trombosis (Brenner B., 2004). Globalmente, la incidencia de ictus relacionado con la gravidez es baja; una reciente estimación de la incidencia en “US

Nationwide Inpatient Sample” fue de 34.2 por 100.000 parturientas comparado con 11 por 100.000 mujeres en edad no fértil (James A.H. *et al.*, 2005).

El riesgo para todos los subtipos de ictus se incrementa con la gravidez, pero el riesgo relativo para hemorragia cerebral es más alto que para el ictus isquémico (Salonen Ros H. *et al.*, 2001; Kittner S.J. *et al.*, 1996). Un estudio sueco de base poblacional encontró que el mayor riesgo de ictus fue en el período peri-parto (de 2 días antes hasta 1 día después del parto; RR para infarto cerebral 33.8, 10.5-84.0; RR para hemorragia cerebral 95.0, 42.1-194.8), aunque el exceso de riesgo persistía en el puerperio (de 2 días hasta 6 semanas después del parto) (Salonen Ros H. *et al.*, 2001). Ciertas complicaciones de la gravidez adicionalmente incrementan el riesgo de ictus, incluyen pre-eclampsia, eclampsia, hemorragia obstétrica después del parto, e infección después del parto (James A.H. *et al.*, 2005).

En relación a los factores familiares, el ictus isquémico tiende a agregarse en familias, con una historia familiar positiva confiriendo un riesgo relativo de ictus de aproximadamente 1.3-1.8 (Flossmann E. *et al.*, 2004). Más recientemente, han surgido publicaciones que sugieren que la hereditabilidad del ictus podría diferir para hombres y mujeres (Touze E. *et al.*, 2007; 2008). Resultados de un metaanálisis de historia familiar de ictus mostró que mujeres probandos tenían más probabilidad de tener una historia familiar positiva de ictus en cualquier pariente que los hombres probandos (OR 1.15, 95 % CI 1.03-1.28) (Touze E. *et al.*, 2008). Las mujeres probandos además, tenían más probabilidad que los hombres probandos de tener una historia de ictus en sus madres que en sus padres (OR 1.25, 1.15-1.37). (Touze E. *et al.*, 2008). Estos hallazgos estaban de acuerdo con el trabajo previo, “The Oxford Vascular Study” (Touze E. *et al.*, 2007). Otras explicaciones para estas observaciones incluyen factores ambientales compartidos entre miembros de la familia o un recuerdo de historia familiar entre hombres y mujeres con ictus. Más investigación es necesaria para comprender si los mecanismos sexo-específicos genéticos existen para el ictus isquémico.

En relación a la edad, la prevalencia de los FRV puede variar con la edad y el ictus debido a que los FRV pueden variar también con la edad (Goldstein L.B. *et al.*, 2006).

Factores de riesgo para el 1º Ictus en el anciano:

Sexo: el ictus es más común en el varón anciano entre 65-79 años (nivel de evidencia 1A), sin embargo la mujer abarca la mayor proporción de pacientes de más edad (> 80 años) con ictus (nivel de evidencia 1A).

FA: el riesgo de ictus para pacientes con FA aumenta con la edad avanzada, sobre todo a partir de los 80 años (nivel de evidencia 1A). Otras enfermedades cardiovasculares tales como cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca congestiva siguen siendo FR de ictus en el anciano, sobre todo en los muy ancianos (nivel de evidencia 2A).

Estenosis carotídea: es un factor de riesgo de ictus en el anciano, también en el octogenario (nivel de evidencia 1A).

HTA: es un FR importante de ictus en pacientes < 80 años, pero es menos importante en pacientes > 80 años (nivel de evidencia 1B).

Hipercolesterolemia: sigue siendo FR de ictus en el anciano, pero no en el paciente muy anciano (nivel de evidencia 2A).

Síndrome metabólico: es un fuerte FR independiente de ictus isquémico agudo no embólico en el anciano (nivel de evidencia 3B).

Adiponectin: tiene un modesto papel en la etiología del ictus isquémico en el anciano (nivel de evidencia 3B).

Fuente: Niveles de evidencia definidos por *Centre for Evidence-based Medicine, Oxford, UK* (<http://www.cebm.net/>).

Chen, R.-L., Balami J.S., Esiri M.M., Chen L.-K., Buchan A.M. (2010). Ischemic stroke in the elderly: an overview of evidence. *Nature Reviews Neurology* 6: p. 260.

El perfil de los FRV difiere en los pacientes con ictus de 80 o más años y los pacientes < 80 años, individualmente (Rojas J.I. *et al.*, 2007). Por ejemplo, un

estudio demostró que la incidencia de ictus isquémico en pacientes < 80 años era más alta en hombres que en mujeres (Rojas, J.I. *et al.*, 2007). Sin embargo, la mayoría de pacientes > 80 años con ictus son mujeres (Kammersgaard L.P. *et al.*, 2004). Este hallazgo es probablemente explicado por la diferente supervivencia entre los sexos o el hecho que las mujeres tienden a sufrir ictus en una etapa más tarde de la vida que los hombres (Rojas, J.I. *et al.*, 2007).

La FA y la insuficiencia cardíaca congestiva, ambas incrementadas dramáticamente su prevalencia con la edad (Krahn A. D. *et al.*, 1995), han sido claramente asociadas al ictus isquémico cardioembólico- el más frecuente subtipo de ictus isquémico en pacientes > 85 años (Arboix A. *et al.*, 2006). En el estudio de Framingham, la FA fue más prevalente entre los pacientes ancianos (Wolf P. A. *et al.*, 1991), y el riesgo de ictus atribuible a la FA fue determinado al incremento substancial con la edad, aumentando desde un 1.5 % para individuos de 50-59 años y hasta 23.5 % para individuos de 80-89 años (Wolf P. A. *et al.*, 1991). Además, este estudio demostró que la incidencia de ictus está incrementada 4 veces en individuos con insuficiencia cardíaca y casi 5 veces en pacientes con FA (Wolf P. A. *et al.*, 1991). De forma similar, como resultado de un incremento en la disfunción cardiovascular con la edad, el infarto de miocardio es más común en el grupo de los pacientes ancianos que en los jóvenes (Shuaib A. *et al.*, 1991).

La estenosis de arteria carótida es otro FRV “*maior*” para el ictus isquémico (Chaturvedi *et al.*, 2010). A pesar de la buena evidencia de la alta incidencia de estenosis de arteria carótida en el anciano (de Weerd M. *et al.*, 2009), tal estenosis es sustancialmente subinvestigada en la práctica clínica diaria en pacientes con ictus o AIT en pacientes de 80 o más años de edad (Fairhead J.F. *et al.*, 2006). Además, los pacientes muy ancianos pueden con toda seguridad y éxito ser sometidos a angioplastia carotídea y *stent* (Miller M.T. *et al.*, 2005; Teso D. *et al.*, 2005). Efectivamente, tales pacientes tienen similar ictus y tasas de mortalidad que las encontradas en pacientes jóvenes (< 65 años) y pacientes de 65-79 años de edad (Velez, C.A. *et al.*, 2008; Grant *et al.*, 2010). El estudio CaRES (Carotid Revascularization using Endarterectomy or Stenting Systems) demostró que el riesgo de muerte, ictus o infarto de miocardio en pacientes de < 80 años pareció ser más alto seguido de

endarterectomía carotídea que de angioplastia carotídea y *stent* (Zarins C.K. *et al.*, 2009). Por contraste, no fue encontrada una relación entre octogenarios sometidos a estos procedimientos y muerte, ictus o infarto de miocardio (Zarins C.K. *et al.*, 2009).

Existen pocos estudios en relación a los FRV para el ictus isquémico en los pacientes ancianos, y éstos pueden constituir un subgrupo con características diferentes, en especial en el grupo de pacientes > 85 años (Arboix A. *et al.*, 2006). En este estudio fue encontrado un perfil de FRV diferente y significativo en pacientes de igual o > 85 años con ictus isquémico. Así, la insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal crónica, sexo mujer, ictus previo y FA fueron variables directamente asociadas con ictus isquémico en el grupo de pacientes > 85 años en el análisis multivariante, sin embargo no fue analizado un grupo control.

Por otra parte, la HTA es particularmente relevante como FR de ictus isquémico lacunar y aterotrombótico (Helgason C.M. *et al.*, 1997; Arboix A. *et al.*, 2000).

La DM es además un factor predictor de infarto lacunar (You R. *et al.*, 1995). La frecuencia de infarto lacunar es significativamente más baja en el grupo de pacientes > 85 años (19.5 %) comparado con el grupo de pacientes < 85 años (27.7 %) (Arboix A. *et al.*, 2006). Por consiguiente, esto puede estar relacionado con una menor frecuencia de HTA y DM en el grupo de pacientes > 85 años como fue demostrado en un estudio previo (Arboix A. *et al.*, 2000).

Así, la HTA, DM, hiperlipidemia y tabaquismo intenso (> 20 cigarrillos por día) también fueron menos frecuentes en el grupo > 85 años (Arboix A. *et al.*, 2006).

En relación a la función renal, su alteración en pacientes muy ancianos de acuerdo con el estudio de Wannamethee *et al.* (1997), los cuales demostraron que el aumento de la creatinina sérica fue un marcador de incremento del riesgo de enfermedad cerebrovascular en sujetos normotensos e hipertensos.

El AIT es un factor de riesgo independiente de ictus en pacientes ancianos (Rodgers H. *et al.*, 2004; Kaarisalo M.M. *et al.*, 2000).

Como en otros estudios, no fue encontrado que la obesidad medida por el índice de masa corporal (IMC) fuera un FR de ictus en personas más ancianas (Simons L.A. *et al.*, 1998). Previos estudios han encontrado que la obesidad central puede ser más importante FR que el IMC.

La actividad física ha sido demostrada estar asociada a la disminución del riesgo de ictus (Abbott R.D., *et al.*, 1994; Wannamethee G. *et al.*, 1992). House *et al.*, comunicaron un incremento de riesgo de ictus con los eventos de la vida (House A. *et al.*, 1990), y en el estudio Dubbo una mayor puntuación en la escala depresión fue asociado con un incremento del riesgo de ictus (Simons L.A. *et al.*, 1998). Esta última, puede ser un factor de confusión como marcador de otras causas de enfermedad.

Como la incidencia de ictus aumenta marcadamente con la edad, dado el envejecimiento de la población, el ictus será un problema de salud pública por el futuro imprevisible (Abbott R. *et al.*, 2003). Sin embargo, el ictus no es consecuencia inevitable del envejecimiento, así identificando y modificando los FRV para el ictus en personas de todas las edades, son oportunidades para reducir la incidencia y mortalidad de esta devastadora enfermedad.

CAPÍTULO 2. ENFERMEDADES TIROIDEAS Y ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

2.1 Relación entre Enfermedad tiroidea y Enfermedades cerebrovasculares

2.1.1 Introducción

La **Tirotoxicosis** es el síndrome clínico que resulta de la exposición de los tejidos a un aumento de las hormonas tiroideas circulantes. Cuando el exceso de hormona tiroidea se debe a hiperactividad tiroidea se denomina **Hipertiroidismo**, lo cual ocurre en la mayoría de los casos (Acha F.J. *et al.*, 2009).

El diagnóstico de Tirotoxicosis se establece mediante las pruebas de función tiroidea, con unos niveles suprimidos o bajos de TSH y elevación de T4 y T3. El hallazgo de niveles suprimidos de TSH junto con niveles normales de T3 y T4 se denomina, **Hipertiroidismo subclínico**.

La prevalencia del hipertiroidismo subclínico en países industrializados varía entre un 1-4 % y se incrementa con la edad y en mujeres (Surks M.I. *et al.*, 2004; Wiersinga W.M. *et al.*, 1995).

Tirotoxicosis inducida por amiodarona (TIA):

- **TIA-Tipo 1:** es inducida por el yodo y suele afectar a tiroides patológicos.
- **TIA-Tipo 2:** también llamada “tiroiditis destructiva farmacológica”, suele afectar a tiroides normales.

Se denomina **Hipotiroidismo** a la situación clínica creada por un déficit de hormonas tiroideas en los tejidos diana de las mismas. Esta situación puede estar producida por patología a nivel de la glándula tiroidea, por insuficiente estimulación de un tiroides normal debido a enfermedad hipotálamo-hipofisario o por resistencia de los tejidos a la acción de las hormonas tiroideas. Se acompaña de niveles de hormona tiroidea disminuidos con niveles de hormona estimuladora del tiroides (TSH) variables según la etiología del déficit:

- Fallo de la glándula tiroidea (**Hipotiroidismo primario**), la TSH se encuentra elevada, cuando la T4 libre está disminuida, se denomina **Hipotiroidismo franco**, y si está normal, **Hipotiroidismo subclínico** (Elviro R. *et al.*, 2009).

La prevalencia del hipotiroidismo subclínico en países industrializados varía entre un 4-10 % y es más frecuente en mujeres (Surks M.I. *et al.*, 2004; Wiersinga W.M. *et al.*, 1995). Aproximadamente un 2-5 % por año progresarán a hipotiroidismo franco (Vanderpump M.P. *et al.*, 1995).

- Fallo del eje hipotálamo-hipofisario, la TSH se encuentra disminuida, bien por un déficit en su producción a nivel hipofisario (**Hipotiroidismo secundario**) o por fallo en la secreción del factor liberador de tirotropina (TRH) por parte del hipotálamo (**Hipotiroidismo terciario**) (Elviro R. *et al.*, 2009).

- Por último, aunque su frecuencia sea baja, la sintomatología del hipotiroidismo puede deberse a un fallo en los tejidos diana, con resistencia a la acción de las mismas. En este caso encontraremos elevación de T4 y T3 libres con TSH elevada (Elviro R. *et al.*, 2009).

Hipotiroidismo en el anciano: en el anciano se produce un “reajuste” del eje hipotálamo-hipofisario, disminuyendo la secreción de TSH. Estudios recientes sugieren que esta disminución en la actividad del eje hipotálamo-hipofisario-tiroides es un mecanismo adaptativo que condiciona una disminución de la actividad metabólica y adrenérgica ejerciendo un efecto protector (Elviro R. *et al.*, 2009).

Este diagnóstico se retrasa con frecuencia en pacientes de edad avanzada. Su sintomatología es difícil de interpretar y el hipotiroidismo puede enmascarse por el empleo de fármacos que afectan a los niveles de hormona tiroidea.

El **Síndrome del eutiroides enfermo** es definido por la alteración tiroidea que aparece asociada a enfermedades graves, stress fisiológico o ayuno prolongado. En dichas situaciones se producen alteraciones a nivel del eje hipotálamo-hipofisario (alteración de la secreción de TSH) y del metabolismo extratiroideo de las hormonas periféricas. Es posible que dichas alteraciones no sean más que un mecanismo de adaptación fisiológico que actúa de forma protectora frente al catabolismo asociado a la enfermedad severa, y de hecho,

no existe evidencia de que la corrección de las hormonas tiroideas en este contexto aporte beneficio.

El patrón típico cursa con niveles séricos de T3 disminuidos, TSH normal o disminuida y niveles de T4 variables, siendo lo más frecuente normales.

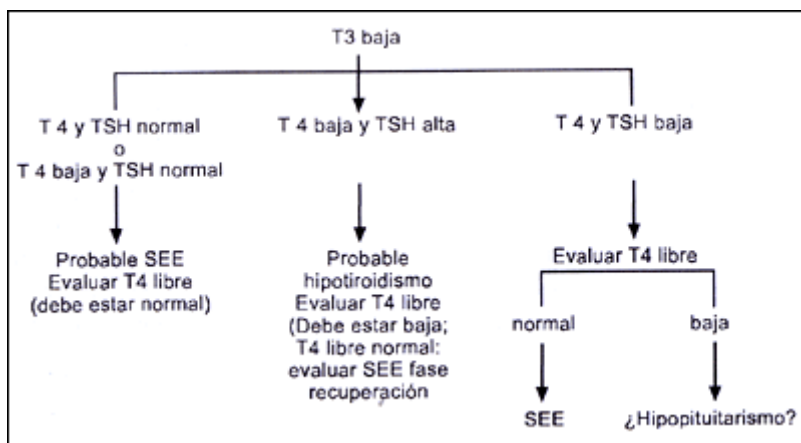


Figura 2 Fig. 1. Flujo del análisis del Síndrome de “Eutiroideo Enfermo”

Nota. Fuente: Dra. Lorena Mosso Gómez (2010). Boletín de la Escuela de Medicina. Depto. de Endocrinología Pontificia Universidad Católica de Chile. Vol. 29, N° 3. www.esuela.med.puc.cl/publ/boletin/tiroidea/sindromepaciente.html

Drogas asociadas a Hipotiroidismo: el hipotiroidismo puede estar inducido por fármacos que actúan a diferentes niveles en el proceso de formación y liberación de las hormonas tiroideas.

Las más frecuentes son: tionamidas, litio, amiodarona, contrastes radiológicos ricos en yodo, dobutamina, colestiramina, hidróxido de aluminio, carbonato cálcico, sucralfato y sulfato ferroso.

Probablemente el hipotiroidismo más frecuente es el asociado al uso de amiodarona. Este aparece entre 6-12 meses desde el inicio del tratamiento. En casos de autoinmunidad tiroidea positiva, el hipotiroidismo suele hacerse permanente. Por el contrario, en casos de autoinmunidad negativa, hasta el 90 % de los pacientes representan recuperación de la función tiroidea en 2-4 meses tras la retirada del fármaco.

2.1.2 Enfermedades tiroideas asociadas a Enfermedades cerebrovasculares

En la literatura existe evidencia tipo A que el hipertiroidismo es causa de ictus de etiología cardioembólica por la asociación con la Fibrilación auricular y que el hipotiroidismo conduce a una progresión de la aterosclerosis por varios mecanismos (HTA, dislipidemia e homocisteína).

Tabla 4 Thyrotoxicosis and Cerebrovascular Disease

TABLE 2. Thyrotoxicosis and Cerebrovascular Disease

	Possible Pathogenesis	Frequency of Association	Evidence
Cardioembolic stroke	AF (certain)	25% of AF in patients >60 years of age	A*
Noncardioembolic stroke	Hypercoagulability state, APS	Unknown	D
CVT	Hypercoagulability state, APS, vascular compression	Rare	D
GCA	Autoimmunity	From 0 to 6-fold increase	D
Moyamoya	Unknown	Rare	D

*Insufficient evidence of an increased risk compared with nonthyrotoxic AF patients.
Grade A indicates well-designed controlled cohort or case control studies with concordant results; B, a well-designed controlled cohort or case control studies; C, cohort or case-control studies with 1 or 2 of the following limits: not concordant results, not well designed (not controlled study, limited No. of patients, etc), insufficient statistical power; D, only case reports or case series or >2 limits in C, or indirect evidence from studies with other primary and secondary objectives.

AF: Atrial Fibrillation. APS: Antiphospholipid Syndrome. CVT: Cerebral Vein Thrombosis. GCA: Giant Cell Arteritis.

Nota. Fuente: Squizzato A. *and col.* (2005). Thyroid Diseases and Cerebrovascular Disease. Stroke 36: p. 2307.

Tabla 5 Influence of Hypothyroidism on Cardiovascular Risk Factors

TABLE 3. Influence of Hypothyroidism on Cardiovascular Risk Factors

	Effect	Evidence
Lipids	Increased total and LDL cholesterol	A
Blood pressure	Diastolic hypertension	A
Smoking	Impaired thyroid hormone actions	B
Homocysteinemia	Mild increase	A
Endothelium	Endothelial dysfunction	C
CRP	Mild increase	C
Coagulation abnormalities	Different coagulation profile in moderate and severe hypothyroidism	C
See Table 2 legend for grades.		

Nota. Fuente: Squizzato A. *and col.* (2005). Thyroid Diseases and Cerebrovascular Disease. Stroke 36: p. 2307.

Tabla 6 Subclinical Diseases and Risk Factors

TABLE 4. Subclinical Diseases and Risk Factors

	Effect	Evidence
Subclinical hyperthyroidism		
AF	Increased incidence (2.8- 5-fold)	Serum TSH <0.1 mU/L: A Serum TSH 0.1–0.45 mU/L: C
Subclinical hypothyroidism		
Lipids	Mild increased in total and LDL cholesterol	Serum TSH >10 mU/L: A Serum TSH 4.5–10 mU/L: C
Blood pressure	Mild increase in diastolic pressure	C
Homocysteine	None	B
See Table 2 legend for grades.		

Nota. Fuente: Squizzato A. *and col.* (2005). Thyroid Diseases and Cerebrovascular Disease. Stroke 36: p. 2308.

En la enfermedad tiroidea, la dislipidemia y las alteraciones metabólicas coexistentes, en combinación con las alteraciones hemodinámicas inducidas

por las hormonas tiroideas explican el alto riesgo de enfermedad cardiovascular (Peppas M. *et al.*, 2011).

Tabla 7 Lipid abnormalities in clinical and subclinical thyroid disorders

Journal of Lipids

3

TABLE 2: Lipid abnormalities in clinical and subclinical thyroid disorders.

	Clinical hypothyroidism	Subclinical hypothyroidism	Clinical hyperthyroidism	Subclinical hyperthyroidism
Total cholesterol	Increased	Increased or unaltered	Decreased (rarely unaltered)	Decreased or unaltered
LDL	Increased	Increased (rarely unaltered)	Decreased (rarely unaltered)	Decreased or unaltered
HDL	Unaltered or increased	Unaltered (rarely decreased)	Unaltered or decreased	Unaltered? (a few data exist)
Lipoprotein (a)	Unaltered or increased	Unaltered (rarely increased)	Decreased? (a few data exist)	Unaltered? (a few data exist)
Triglycerides	Unaltered or increased	Unaltered (rarely increased)	Unaltered (rarely decreased)	Unaltered? (a few data exist)
Apolipoprotein B	Unaltered or increased	Unaltered or increased	Decreased? (a few data exist)	Unaltered? (a few data exist)
Apolipoprotein A1	Unaltered or increased	Unaltered (usually)	Unaltered or decreased	Unaltered? (a few data exist)

Nota. Fuente: Peppas M., Betsis G., Dimitriadis G. (2011). Review article: Lipid abnormalities and cardiometabolic risk in patients with overt and subclinical thyroid disease. *Journal of Lipids* July; 18. doi:10.1155/2011/575840.

Han sido descritas diferentes enfermedades cerebrovasculares (ECV) en pacientes portadores de enfermedad tiroidea (Squizzato *et al.*, 2005):

Hipertiroidismo:

- FA e ictus cardioembólico: la prevalencia de tirotoxicosis en pacientes con FA es del 2-5 % (Petersen P. *et al.*, 1989; Klein I. *et al.*, 1994; Woeber K.A., 1992; Krahn A.D. *et al.*, 1996). Sin embargo un anormal nivel de TSH es común en pacientes con FA de inicio reciente, sólo < 1% de FA de inicio reciente son causados por hipertiroidismo (Krahn A.D. *et al.*, 1996). Así un *screening* de rutina de la TSH de pacientes que han tenido FA puede ser mejor aplicado a aquellos pacientes de alto riesgo de padecer una enfermedad tiroidea clínica no diagnosticada.

Todavía es controvertido si la frecuencia de ictus y embolismo sistémico está incrementada o no en la FA tirotóxica.

- Estado de hipercoagulabilidad: trombosis venosa cerebral e ictus isquémico sin arritmias cardíacas.
- Otros: Síndrome antifosfolípido, vasculitis cerebral, enfermedad de Moyamoya y compresión vascular.

Hipotiroidismo:

- Aterosclerosis: en 1878, Greenfield encontró una arteriosclerosis difusa en una mujer de 58 años con mixedema en la autopsia (Greenfield W.S., 1878; Cappola A.R *et al.*, 2003). En 1883, Kocher notó que la arteriosclerosis ocurría comúnmente después de la extirpación del tiroides y planteó la hipótesis de la relación causal entre el hipotiroidismo y la aterosclerosis. Desde aquí, han ido apareciendo casos clínicos, estudios epidemiológicos, observaciones bioquímicas, y estudios de caso-control y de cohortes que relacionan el hipotiroidismo con la arteriosclerosis (Cappola A.R *et al.*, 2003). La aterosclerosis de la arteria coronaria es dos veces más común en pacientes con hipotiroidismo comparado con los controles emparejados por sexo y edad, y un adecuado tratamiento con hormona tiroidea podría proteger contra su progresión (Vanhaelst L. *et al.*, 1967; Perk M. *et al.*, 1997). No existen estudios randomizados que hayan evaluado el impacto del tratamiento con hormona tiroidea en los resultados de los parámetros cardiovasculares (Surks M.I. *et al.*, 2004).

El hipotiroidismo subclínico ciertamente influencia los FRV; sin embargo, su relación con la aterosclerosis todavía está en debate.

Además en pacientes eutiroideos, una correlación entre los niveles de hormonas tiroideas y aterosclerosis ha sido sugerida.

Aunque no existen estudios de caso-control y de cohorte que investiguen el hipotiroidismo como un posible factor de riesgo de ictus aterotrombótico, el hipotiroidismo ejerce una clara influencia en los FRV para la aterosclerosis, pudiendo conducir a la ECV (Rothwell P.M. *et al.*, 2004).

- Factores de Riesgo Vascular: el incremento de la morbilidad cardiovascular en pacientes con hipotiroidismo ha sido atribuido a los tradicionales FRV:

aumento de los niveles de LDL-colesterol y a la HTA diastólica (Saito I. *et al.*, 1994).

En relación a los lípidos, el hipotiroidismo es caracterizado por hipercolesterolemia (Morris M.S., *et al.*, 2001), y a la inversa, 4-14 % de los pacientes con hipercolesterolemia padecen hipotiroidismo (Diekman T. *et al.*, 1995), una relación que frecuentemente no se sospecha.

El tratamiento con tiroxina, en una dosis TSH-supresora, usualmente conduce a una considerable mejora del perfil lipídico. Los cambios en las lipoproteínas son correlacionados con los cambios en los niveles de T4 libre.

En contraposición, el efecto del hipotiroidismo subclínico en los niveles de lípidos permanece controvertido, probablemente por la gran variabilidad individual.

Con referencia a la HTA, el hipotiroidismo puede alterar particularmente los valores de la TA diastólica (Rothwell P.M. *et al.*, 2004; Saito I. *et al.*, 1994).

Más de la mitad de los pacientes con hipotiroidismo hipertensos muestran una disminución de la actividad renina plasmática (Saruta T. *et al.*, 1980).

Nuevamente, la relación entre el hipotiroidismo subclínico y la HTA tiene menor evidencia.

Otro FRV es la homocisteína, que es un FR independiente para la enfermedad cardiovascular, enfermedad vascular aterosclerótica prematura, y trombosis venosa (Welch G.N. *et al.*, 1998). Es todavía controvertido si la hiperhomocistinemia ligera es un factor causal.

Fueron relatados ligeros aumentos de homocisteína (< 20µmol/L) en pacientes con hipotiroidismo y una ligera disminución del mismo en pacientes con hipertiroidismo (Morris M.S. *et al.*, 2001; Lien E.A. *et al.* 2000; Diekman M.J.M. *et al.*, 2001). La T4 libre plasmática es un determinante independiente de la concentración de homocisteína.

Finalmente, Biondi B. y Klein I. (2004) resumen en la tabla siguiente las alteraciones cardiovasculares que se producen en el hipotiroidismo.

Tabla 8 Table 2. Thyroid Hormone Deficiency and Cardiovascular Risk

Thyroid Hormone Deficiency and Cardiovascular Risk
Increased risk for functional cardiovascular changes
<ul style="list-style-type: none"> • Normal/depressed systolic function at rest • Left ventricular diastolic dysfunction at rest and during exercise • Impaired left ventricular systolic function on exercise • Increased systemic vascular resistance • Increased prevalence of diastolic heart failure in the elderly
Increased risk for atherosclerosis
<ul style="list-style-type: none"> • Increased prevalence of hypertension • Altered flow-mediated endothelium-dependent vasodilatation • Atherogenic lipid profile • Hyperhomocysteinemia • Coagulation abnormalities • Elevated C-reactive protein levels

Nota. Fuente: Biondi B., Klein I. (2004). Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease. *Endocrine* 24: p. 3.

Todavía no está establecido si el tratamiento con tiroxina reduce el riesgo de eventos cardiovasculares o si previene la progresión de la enfermedad cardiovascular preexistente (Biondi B., Klein I., 2004).

2.2 Disfunción tiroidea y hemostasia

La relación entre el sistema hemostático y la enfermedad tiroidea es conocida desde el siglo XIX. La primera asociación clínica fue descrita en 1913, cuando Kalieve relata un caso de un paciente con tirotoxicosis que desarrolla un episodio de trombosis venosa cerebral (Squizzato A. *et al.*, 2007).

Varias anomalías han sido descritas en pacientes con disfunción tiroidea clínica y subclínica. Estas modificaciones interesan la hemostasia primaria y secundaria y van desde alteraciones analíticas subclínicas hasta eventos que amenazan la vida hemorrágicos o trombóticos (Simone J.V. *et al.*, 1965; Myrup B. *et al.*, 1995; Hofbauer L.C. *et al.*, 1997; Squizzato A. *et al.*, 2007; Franchini M. *et al.*, 2004; Marongiu F. *et al.*, 2004). Aunque varias hipótesis han sido propuestas para explicar esta asociación, los exactos mecanismos subyacentes todavía no han sido elucidados.

Varios elementos en el proceso de formación del trombo pueden ser envueltos. Ambos, disfunción tiroidea y autoinmunidad pueden modificar la fisiología de la hemostasia primaria y secundaria y conducir a una hemorragia o trombosis. La púrpura trombocitopénica idiopática, el síndrome antifosfolipídico secundario y la hemofilia adquirida han sido asociados en casos individuales con enfermedades tiroideas autoinmunes (Marongiu F. *et al.*, 2004).

La influencia de la hormona tiroidea en el sistema coagulación-fibrinólisis es frecuentemente mediada por la interacción entre la hormona y el receptor. Varias alteraciones han sido descritas, extendiéndose desde alteraciones bioquímicas subclínicas a ictus hemorrágico o eventos tromboembólicos fatales. La relación entre las hormonas y el sistema de coagulación es, sin embargo, frecuentemente ignorada. Una de las razones podría ser que, aunque han sido reportadas alteraciones *in vivo* en pacientes con hipotiroidismo e hipertiroidismo, la mayoría están focalizadas en alteraciones de laboratorio, y buenos estudios que relacionen la disfunción tiroidea y las manifestaciones clínicas de ictus hemorrágico y trombosis se están perdiendo.

Debe ser enfatizado que la mayoría de estudios realizados sobre el perfil hemostático de pacientes con enfermedades tiroideas tienen importantes limitaciones, tales como pequeño tamaño de la muestra, falta de grupo control, y una heterogeneidad de las enfermedades tiroideas incluidas, las cuales no muestran ninguna comparación entre los diferentes estudios siendo muy difícil realizar conclusiones (Franchini M. *et al.*, 2009).

En este contexto, son necesarios ensayos clínicos prospectivos de grandes series de pacientes para esclarecer el grado y tipo de alteraciones hemostáticas producidas en pacientes con enfermedades tiroideas.

En resumen, y con respecto al estado de hipotiroidismo, los más recientes hallazgos parecen indicar que el perfil hemostático depende del grado de déficit tiroideo (Figura 3). Así, el hipotiroidismo subclínico está asociado con un estado de hipercoagulabilidad que, en asociación con las alteraciones del perfil lipídico (aumento de LDL-colesterol) observadas en tales pacientes, puede explicar la aterogénesis acelerada y el incremento del riesgo de enfermedad cardíaca coronaria observado en pacientes con hipotiroidismo subclínico (Polikar R. *et*

al., 1993; Woeber K.A. *et al.*, 1992; Biondi B. *et al.*, 2004; Mariotti S. *et al.*, 2007; Duntas L.H. *et al.*, 2007; Sing S. *et al.*, 2008; Ochs N. *et al.* 2008).

Además, en el hipotiroidismo parece existir un aumento del riesgo de hemorragia y en el hipertiroidismo una propensión a la trombosis (Squizzato A. *et al.*, 2007).

Tabla 9 Coagulation Abnormalities Observed in Patients with Thyroid Diseases

Table 1 Coagulation Abnormalities Observed in Patients with Thyroid Diseases
Hemostasis Coagulation Abnormality
Primary hemostasis
(a) Platelets
Low peripheral platelet count (inhibition of megakaryocytopoiesis) in hypothyroidism
Low peripheral platelet count (autoimmune thrombocytopenic purpura) in hyperthyroidism
Impaired platelet function (platelet reactivity to ristocetin, collagen, adrenalin) in hypothyroidism
(b) von Willebrand factor
Acquired von Willebrand syndrome in hypothyroidism
Increased VWF:Ag and VWF:RCo levels in hyperthyroidism
Secondary hemostasis
Decreased levels of factors VII, VIII, IX, X, XI, XII in overt hypothyroidism
Increased fibrinogen, FVII:C, and FVII:C/FVII:Ag ratio in subclinical hypothyroidism
Increased levels of fibrinogen, thrombomodulin, and factors VIII and X in hyperthyroidism
Increased levels of TFPI in overt hypothyroidism and decreased levels of TFPI in subclinical hypothyroidism
Acquired hemophilia A in hypothyroidism and hyperthyroidism
Fibrinolysis
Decreased fibrinolytic activity (high α_2 -antiplasmin, t-PA, PAI-1, and low D-dimers levels) in moderate hypothyroidism
Increased fibrinolytic activity (low α_2 -antiplasmin, t-PA, PAI-1, and higher D-dimers levels) in severe hypothyroidism
Decreased fibrinolytic activity (decreased t-PA and increased PAI-1 levels) in hyperthyroidism

Ag: Antígeno. C: Actividad. VWF: Factor Von Willebrand. PAI-1: Inhibidor del Activador del plasminógeno. RCo: Cofactor de Ristocetina. t-PA: Activador tisular del plasminógeno. TFPI: Tissue factor Pathway Inhibitor.

Nota. Fuente: Franchini M., Montagnana M., Manzato F., & Vescovi P. P. (2009). Thyroid dysfunction and Hemostasis: an issue still unresolved. *Seminars in thrombosis and hemostasis* 35 (3): p. 289.

Estos hallazgos de la tabla 9 fueron revisados en la siguiente tabla por Franchini M. *et al.*, 2010.

Tabla 10 Summary of main abnormalities of the coagulation and fibrinolytic systems observed in patients with various endocrine and metabolic diseases

Endocrine disease(s)	Coagulation–fibrinolytic abnormality
Thyroid dysfunctions	
Overt hypothyroidism	aVWD, ↓ coagulation factor levels, aHA, ↑ fibrinolysis (↓ fibrinolysis in subclinical hypothyroidism)
Overt hyperthyroidism	AITP, APS, ↑ VWF levels, ↑ coagulation factor levels, ↓ fibrinolysis
Cushing's syndrome	↑ VWF levels, ↑ coagulation factor levels, ↓ fibrinolysis
GH-related pituitary dysfunctions	
Acromegaly	↑ Fibrinogen, ↓ fibrinolysis
GH deficiency	↑ Fibrinogen, ↓ fibrinolysis, endothelial dysfunction
Prolactinoma	↑ Platelet aggregation
Metabolic syndrome	Endothelial dysfunction, ↑ platelet aggregation, ↑ VWF levels, ↑ coagulation factor levels, ↓ fibrinolysis
Polycystic ovary syndrome	↓ Fibrinolysis
Primary hyperparathyroidism	↓ Fibrinolysis

aVWD, acquired von Willebrand disease; aHA, acquired hemophilia A; AITP, autoimmune thrombocytopenic purpura; APS, anti-phospholipid syndrome; VWF, von Willebrand factor.

Nota. Fuente: Franchini M., Lippi G., Manzato F., Vescovi P. P., & Targher G. (2010). Hemostatic abnormalities in endocrine and metabolic disorders. *European Journal of Endocrinology*.162: p. 446.

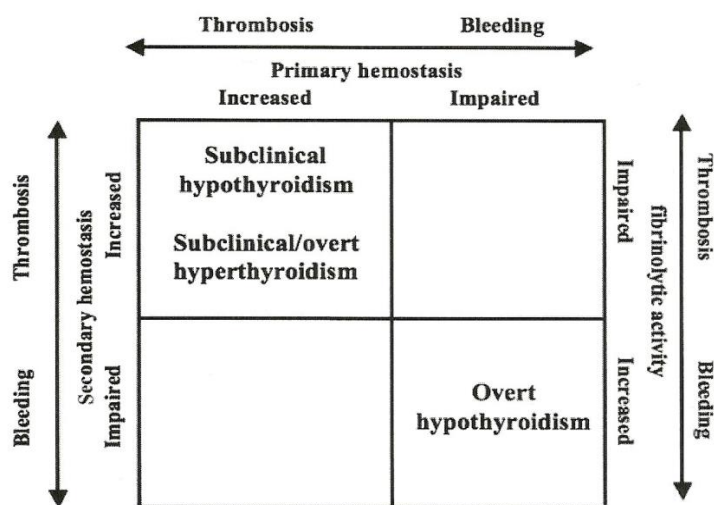


Figura 3 Relationship between thyroid dysfunction and hemostasis

Nota. Fuente: Franchini M., Montagnana M., Manzato F., & Vescovi P. P. (2009). Thyroid dysfunction and Hemostasis: an issue still unresolved. *Seminars in thrombosis and hemostasis* 35 (3): p. 291.

	>14), Laboratorio (TSH, T4 libre, Leucocitos inicial, Hb inicial, HbA1c, glucosa, urea, creatinina, perfil lipídico, PCR, homocisteína, cistatin C, PCR), NIHSS al 1º día y 30º día, <i>mRS</i> al 30º día y al 90º día
Zhang Y., 2010	T3: ↓ N Variables: Edad, Sexo, FRV, TAd, TAs, NIHSS(basal puntos; <8, 8-14, > 14), Territorios, TSH, T4, T3, Leucocitos inicial, Hb inicial, Glucosa a la admisión. Medicación: Antiagregantes, anticoagulantes
Sheu J.-J., 2010	Hipertiroidismo + - Variables: Edad (<25, 25-34, 35-44), Sexo, HTA, DM, FA, Hiperlipemia, Enfermedad coronaria, Antiarrítmicos, Ingresos, Región geográfica, Nivel de urbanización
Akhoundi F.H., 2011	Hipotiroidismo subclínico N Variables: Sexo, edad, FRV, TA media, Leucocitos, PCR, T3, T4, NIHSS, <i>mRS</i> Índice de Barthel al 1º mes y al 3º mes, † al 1º mes y 3º mes
Bengtsson D., 2011	FA RS Hipotiroidismo subclínico, Eutiroidismo, Hipertiroidismo subclínico Hipertiroidismo Variables: Sexo, edad, IMC, Diabetes Mellitus, HTA, TAs, TAd, Glucosa, HbA1c, Creatinina, Perfil lipídico, T4 libre, TSH, Ac TPO+
Ambrosius W., 2011	T3 libre terciles (≤ 1.95 ; > 1.95 y < 2.47 ; ≥ 2.47 ; todos; 1º vs 3º) Variables: NIHSS, <i>mRS</i> 30, <i>mRS</i> 360, † a 1 año, Sexo, Edad, FRV, TAs, TAd, Freq. Cardíaca, Perímetro abdominal, Leucocitos inicial, Hematocrito, Plaquetas, Glucosa, Urea, Creatinina, Fibrinógeno, TSH, T4 libre, Compresión sistema ventricular a la admisión (TC), Volumen de lesión isquémica al 7º día (TC), Territorio anterior, Territorio posterior

AAS: Ácido AcetilSalicílico. Ac TPO+: Anticuerpos antiperoxidasa +. CHADS₂: Congestive Heart Failure - Hypertension - Age >75 - Diabetes - Stroke or TIA. DM: Diabetes Mellitus. FAE: Fármacos antiepilépticos. FRV: Factores de Riesgo Vascular. GCS: Escala de Coma Glasgow. Hb: Hemoglobina. HbA1C: Hemoglobina glicada. HBPM: Heparina de Bajo Peso Molecular. IMC: Índice de Masa Corporal. *mRS*: Escala de Rankin modificada. OCSF: Clasificación de la Oxfordshire Community Stroke. PCR: Proteína C Reactiva. SSS: Scandinavian Stroke Scale. TAx: Temperatura. TAs: TA sistólica. TAd: TA diastólica. TC: TAC. †: Muerte. vs: versus.

Pacientes con ictus isquémico asociado a hipotiroidismo subclínico en la admisión demostraron una mejor recuperación funcional al 90º día (58.1 %) comparado con el grupo de pacientes con ictus con función tiroidea normal (31 %) (Baek J.-H. *et al.*, 2010). Dado que ambos grupos tuvieron una similar severidad en la escala NIHSS a la admisión, podemos postular que un hipotiroidismo subclínico no reconocido jugaría un papel importante en la recuperación de los pacientes con ictus.

Hay varios mecanismos que podrían explicar estos resultados.

Primeramente, una disminuida sensibilidad a la estimulación adrenérgica, que implica una tolerancia al stress externo previo al ictus (Pulsinelli W.A. *et al.*, 1983).

Segundo, la tasa metabólica disminuida en los pacientes hipotiroideos puede explicar su evolución funcional favorable. Existe evidencia clínica y experimental que apoya esta idea (Hoesch R.E. *et al.*, 2007; Jaramillo A. *et al.*, 2008; Lazzaro M.A. *et al.*, 2008; Polderman K.H., 2008).

Investigadores creen que el estado hipometabólico de los pacientes con ictus puede proteger el tejido cerebral del peligro durante una lesión isquémica. Trasladando esto en términos clínicos, muchos investigadores clínicos han intentado inducir condiciones hipometabólicas de forma yatrogénica tales como hipotermia o anestesia general, en pacientes con ictus agudo para probar estas cualidades protectoras; sin embargo estos estudios fallaron (Lazzaro M.A. *et al.*, 2008). A pesar de estos resultados, la hipótesis fundamental que el hipometabolismo en el tejido cerebral puede mejorar la supervivencia neuronal durante la lesión isquémica es vista como razonable.

Han sido relatados una variedad de cambios post-ictus en las hormonas relacionadas con la tiroides. Estos cambios incluyen un descenso de la tiroxina (T4) o triyodotironina (T3), un descenso de la tirotropina (TSH) y un brusco aumento de la TSH después de la inyección de la hormona liberadora de la tirotropina (TRH) (Schwarz S. *et al.*, 2003; Tasdemir N. *et al.*, 2006; Theodoropoulou A. *et al.*, 2006). Estos hallazgos podrían explicar el

mecanismo *feed-back* aberrante en las hormonas relacionadas con la tiroides observado en pacientes con ictus, específicamente una disregulación central.

El estudio de Baek J.-H. *et al.* (2010), demostró una asociación significativa del hipotiroidismo subclínico con una mejor recuperación funcional en pacientes con ictus isquémico agudo, sugiriendo que una tasa metabólica disminuida en el hipotiroidismo subclínico podría ser un posible mecanismo con efecto protector. Mínimamente, se puede decir que el hipotiroidismo subclínico puede ser un indicador pronóstico de mejor resultado funcional durante la recuperación del ictus isquémico agudo.

En el *Kalmar Stroke Study* (Bengtsson D. *et al.*, 2011) fueron incluidos 151 pacientes con el primer ictus isquémico, y separados en 2 grupos dependiendo de la presencia o no de FA: grupo FA (ictus embólico) y grupo ritmo sinusal, la función tiroidea fue analizada en las primeras 48 h.

Del total de la muestra, 30 pacientes (20 %) tuvieron FA a la admisión, éstos en media fueron 7 años más viejos teniendo una TA, triglicéridos, colesterol y LDL-colesterol significativamente más bajos que los pacientes sin FA y una tendencia a una menor prevalencia de diabetes. No hubo diferencias en las concentraciones de glucosa, HbA1c, HDL-colesterol, creatinina, o prevalencia de diabetes entre los grupos.

Una disfunción tiroidea previamente desconocida entre los pacientes con ictus fue encontrada en 19 pacientes (12 %) de ambos grupos (7 pacientes con hipertiroidismo subclínico, 1 paciente con hipertiroidismo y 11 pacientes con hipotiroidismo subclínico).

Fue encontrada una significativa y mayor prevalencia de hipertiroidismo desconocido en el grupo FA comparado con el grupo sin FA. En los pacientes con hipertiroidismo desconocido, un 50 % tuvieron FA.

Según los autores, la alta prevalencia de hipertiroidismo subclínico en el grupo FA confirma previamente el incremento bien definido del riesgo de desarrollar FA en esta condición y además sugiere una asociación con el ictus cardioembólico.

Además como el grupo con FA parece tener menores factores de riesgo tradicionales para la arteriosclerosis, esto podría sugerir que la FA podría ser atribuida a causas no vasculares, como la disfunción tiroidea. Ha sido demostrado que pacientes ancianos con hipertiroidismo son más propensos a desarrollar FA comparado con los jóvenes con hipertiroidismo (Forfar J.C. *et al.*, 1982). Por otra parte, dado ser la FA en general más común en el anciano (McNamara R.L. *et al.*, 2003), es un posible factor de confusión en este estudio, por ejemplo la FA puede ser debida a la edad en vez de al hipertiroidismo o al hipertiroidismo subclínico. Sin embargo, es de un gran interés clínico que, en pacientes con FA e hipertiroidismo, ha sido demostrado que la mayoría espontáneamente revierten a ritmo sinusal cuando los niveles de hormona tiroidea comienzan a declinar (Shimizu T. *et al.*, 2002). De acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología para pacientes con FA (Camm A.J. *et al.*, 2010), pacientes con hipertiroidismo y FA deberían ser tratados como cualquier otro paciente con FA. Eventualmente si el ritmo sinusal es restaurado, todos los pacientes deberían ser considerados de alto riesgo después de un ictus cardioembólico y continuar el tratamiento anticoagulante. Los autores piensan que el riesgo de FA recurrente y nuevos ictus cardioembólicos deberían ser inferiores, si los pacientes vuelven al estado eutiroideo y restauran el ritmo sinusal, especialmente en la ausencia de otros FRV.

En este estudio no fue encontrada una significativa y mayor prevalencia de hipotiroidismo subclínico en pacientes con ictus isquémico agudo sin FA comparado con el grupo con FA. La prevalencia en ambos grupos (FA - 7 % - y sin FA - 8 % -) parece ser comparable a la prevalencia en la población general de países industrializados.

Las limitaciones a este estudio fueron: muestra pequeña para extraer alguna conclusión, no fue analizado el comportamiento de pacientes con ictus asociado al Síndrome eutiroideo enfermo y no fueron seguidos los pacientes para confirmar esta disfunción tiroidea.

En conclusión, estos resultados indican que trastornos tiroideos desconocidos son frecuentes en los pacientes con ictus isquémico. Un hipertiroidismo o

hipertiroidismo subclínico fue asociado con ictus cardioembólico. Excepto en los casos de pacientes anticoagulados, los autores sugieren que los pacientes con ictus isquémico y FA deberían ser testados para excluir un hipertiroidismo. Si un hipertiroidismo o hipertiroidismo subclínico es confirmado el paciente debe ser referenciado a un endocrinólogo. Una extensa indicación de los test de la función tiroidea podrá ayudar a prevenir algunos casos de ictus isquémico.

En el estudio retrospectivo de Alevizaki M. *et al.* (2006), los autores demostraron que pacientes con ictus agudo de cualquier tipo, aquellos que tuvieron una insuficiencia tiroidea pueden tener menos severidad y una mejor evolución. El grupo de pacientes con hipotiroidismo presentaban mejores puntuaciones en las escalas de severidad; a pesar del pequeño número de pacientes, la diferencia fue significativa en el grupo con hipotiroidismo. El subgrupo con aumento de TSH ligero no difería del grupo control en cualquiera de los parámetros estudiados, probablemente de acuerdo con la idea que este grupo de sujetos puede incluir algunos casos en las etapas iniciales de hipotiroidismo ligero, pero además comprende sujetos normales aquellos en que los niveles de TSH volvieron a la normalidad en su evolución (Surks M.I. *et al.*, 2005; Diez J.J. *et al.*, 2005). Como el hipotiroidismo ha sido asociado a la enfermedad cardiovascular y a la aterosclerosis cuando no es tratado (Cappola A.R. *et al.*, 2003), estos hallazgos parecen a primera vista paradójicos. Sin embargo, debe ser recordado que pacientes con ictus agudo tienen una variedad de factores predisponentes. Así, es posible que pacientes hipotiroideos que desarrollan ictus de cualquier causa pueden tener una respuesta más relajada al stress, posiblemente debido a una disminución de la sensibilidad a la estimulación adrenérgica, lo cual es conocido que acompaña al hipotiroidismo (Silva J.E., 1996); así el estado hipotiroideo puede producir un beneficio en los resultados de estos pacientes en el caso de stress agudo. Estos pacientes tienen además en cierto modo bajos niveles de glucosa, el cual es otro factor asociado al stress que está ligado a un peor pronóstico en pacientes con ictus agudo (Pulsinelli W.A. *et al.*, 1983). Curiosamente los pacientes hipotiroideos tuvieron una mejor supervivencia en su evolución. A pesar que esta diferencia no alcanzó significado estadístico, esta observación

apunta en la misma dirección. No fue encontrada asociación estadística significativa entre la T4 y los resultados excepto una ligera tendencia significativa con los valores de glucosa; además es la TSH, la hormona que se altera más precozmente y es más sensible que la T4 para el diagnóstico de hipotiroidismo.

Otra interesante observación fue el hecho, que la incidencia de AIT previos fue significativamente más alta en los pacientes hipotiroideos. Esta diferencia puede verdaderamente ofrecer una explicación alternativa para la menor severidad del ictus y un mejor evolución en los pacientes hipotiroideos, como ha sido sugerido, que la preexistencia de AIT puede estar asociado con una predisposición endógena y de esta manera actuar con un factor protector en los resultados finales en el ictus agudo (Wegener S. *et al.*, 2004).

Estos hallazgos parecen ajustarse con observaciones de otro estudio, donde fue encontrado que altos valores de TSH están asociados a una mejor supervivencia en el sujeto anciano. En tal estudio, un hipotiroidismo no tratado tanto ligero como severo fue asociado con una mejor supervivencia (Gussekloo J. *et al.*, 2004). Vale la pena advertir que la media de edad de los pacientes de nuestro grupo fue de 70 años (Alevizaki M. *et al.*, 2006). Curiosamente ese mismo año, en un estudio realizado en la población del Reino Unido, de nuevo el grupo de los pacientes ancianos con ligero aumento de la TSH tuvo una mejor supervivencia a los 10 años (Parle J.V. *et al.*, 2001).

Debemos advertir que la interpretación de los valores de TSH en pacientes con stress agudo tiene ciertas dificultades; por ejemplo, los valores de TSH pueden aumentar durante la recuperación del stress. En el estudio de Alevizaki M. *et al.*, 2006; las muestras fueron tomadas en la mañana siguiente a la admisión, además los valores de T4 en este grupo de pacientes fue significativamente más bajo, lo cual indica que verdaderamente los pacientes tenían un hipotiroidismo ligero. Una limitación en este estudio fue el pequeño número de pacientes en el grupo hipotiroideo.

En el año 2007 aparece un estudio prospectivo observacional, los autores concluyen que los niveles disminuidos de T3 encontrados en pacientes con ictus agudo es un predictor de peor pronóstico y probablemente representa un

marcador de severidad de la enfermedad y no un factor causal (Alevizaki M. *et al.*, 2007). En dicho estudio los pacientes con T3 disminuida fueron ligeramente pero significativamente de más edad, tenían mayor deterioro neurológico en su presentación, mayores valores de glucosa a la admisión y más frecuentemente edema cerebral en el TAC CE.

El principal hallazgo de este estudio es la asociación independiente de los valores de T3 durante la admisión a corto y largo plazo en la evolución de los pacientes con ictus agudo. Esta asociación fue encontrada al examinar muerte y *handicap* al 1º año de evolución no siendo aportada antes en los pacientes con ictus; y una T3 disminuida parece estar asociada a un mal pronóstico independientemente de la localización del ictus. La única asociación encontrada fue el edema cerebral, el cual es por sí mismo un índice de severidad.

Sin embargo, hay que advertir que la disminución de los valores de las hormonas tiroideas ocurre en la mayoría de los pacientes con el síndrome eutiroideo enfermo y existe un *continuum* desde el valor normal hasta los valores disminuidos de T3; y cuando la enfermedad empeora, además disminuyen los valores de T4 y la probabilidad de muerte aumenta (Chopra I.J. 1997; De Groot L.J., 1999).

Como en varios estudios realizados en UCI, pacientes con ictus agudo con T3 disminuida o la combinación de T3 y T4 parece estar asociado con un peor pronóstico (Chopra I.J. 1997; De Groot L.J., 1999; McIver B. *et al.*, 1997; Van den Berghe G. *et al.*, 1998; Wartofsky L. *et al.*, 1982). Los resultados de Alevizaki M. *et al.* (2007) están de acuerdo con estos estudios y podría indicar la participación de un hipotiroidismo funcional central en la mayoría de los pacientes afectados. Curiosamente la ocurrencia de T3 y T4 disminuidas no estuvo relacionada con el área cerebral afectada por el ictus. Esto apoyaría una relación con un disturbio del metabolismo de las hormonas tiroideas y no con un disturbio estructural/funcional a nivel del eje hipotalámico-hipofisario-tiroideo, resultante de las alteraciones sanguíneas suministradas.

Finalmente, un punto interesante a discutir es que una T3 disminuida fue además asociada con un mayor severo *handicap* al 1º año de evolución; esta

asociación también parece estar relacionada con la severidad del ictus en su presentación.

Fueron varias las limitaciones a este estudio; no hubo seguimiento en la función tiroidea, sin embargo, todas las mediciones fueron tomadas en las primeras 24 h. del inicio del ictus, siendo el estudio homogéneo; tampoco fue medida la T4 libre, lo cual podría haber producido otros resultados.

En el año 2009 Siu C.-W. *et al.* efectuaron un estudio prospectivo de cohortes, así pacientes con FA inducida por hipertiroidismo tuvieron mayor riesgo de ictus isquémico que los pacientes hipertiroideos sin FA, y eventual pacientes con FA sin enfermedad tiroidea. Sin embargo, el uso de warfarina fue asociada con un menor riesgo de ictus isquémico en la cohorte global de pacientes con FA.

Estos hallazgos sugieren que la FA de reciente comienzo que ocurre en presencia de hipertiroidismo confiere un alto riesgo de ictus isquémico, y podría justificar un manejo más agresivo en la trombo-profilaxis, especialmente en pacientes con persistente FA u otros factores de riesgo de ictus isquémico.

El hipertiroidismo es un común desorden metabólico que puede exacerbar una enfermedad cardíaca preexistente o causar de nuevo alteraciones cardiovasculares como FA, insuficiencia cardíaca e hipertensión pulmonar (Siu C.-W. *et al.*, 2007a; 2007b).

En 2010, Sheu J.-J.*et al.* realizaron un estudio prospectivo de casos-cohorte, estimando el riesgo de ictus isquémico en pacientes con hipertiroidismo con edades entre 18-44 años durante un periodo de 5 años, siendo comparado con otra cohorte de pacientes sin hipertiroidismo durante el mismo periodo. La muestra de pacientes fue de 2.8584. Para ello fue comparada la cohorte de pacientes con hipertiroidismo (3.176 pacientes) con la de pacientes sin hipertiroidismo (25.408 pacientes). Fue realizado el análisis de regresión de Cox (análisis de supervivencia).

Fueron obtenidos los siguientes resultados: un 0.7 % de los pacientes (198) desarrollaron ictus isquémico, 1 % (31) en la cohorte de pacientes con hipertiroidismo y 0.6 % (167) en la cohorte de pacientes sin hipertiroidismo.

Después de ser ajustada la edad, sexo, ingresos, nivel de urbanización, HTA, D. Mellitus, FA, hiperlipemia, enfermedad coronaria y si fueron tratados los pacientes con antiarrítmicos, el riesgo de ictus isquémico durante los 5 años de seguimiento fue de 1.44 más alto (intervalo de confianza 95 %, 1.02-2.12; $p=0.0038$) para la cohorte de pacientes con hipertiroidismo comparado con la cohorte de pacientes sin hipertiroidismo.

Los autores concluyen que el Hipertiroidismo está asociado a un incremento del ictus isquémico en adultos jóvenes.

En otro estudio, Akhouni F. H. *et al.* (2011) realizaron un estudio de cohorte prospectivo de pacientes que sufrieron su primer ictus isquémico, en edades comprendidas entre 30-90 años, fueron incluidos únicamente pacientes hemodinámicamente estables en las 12 h. de presentación de los síntomas neurológicos, a la admisión en el servicio de urgencia fue analizada la función tiroidea.

Se realizó un seguimiento de los pacientes vía telefónica al 1º mes y 3º mes por un neurólogo que alertó sobre la severidad del ictus o los niveles de TSH. El seguimiento funcional fue medido por las escalas de Rankin modificada y la versión *persian* del índice de Barthel.

Fueron reclutados 77 pacientes (46 hombres y 27 mujeres), la media de edad fue de 66.7 años. Los FRV predominantes fueron AIT e HTA (43.8 %). 24 pacientes fueron diagnosticados de hipotiroidismo subclínico (32.8 %) y 49 pacientes (67.1 %) tuvieron TSH normal. Fueron comparados ambos grupos.

No hubo diferencia en edad, sexo y FRV. Aunque los pacientes con hipotiroidismo subclínico tuvieron menos severidad en la escala NIHSS, no hubo diferencias en ambos grupos. Al 1º mes y 3º mes los pacientes con hipotiroidismo subclínico tuvieron mejor resultado funcional comparado con los pacientes con TSH normal. La mortalidad fue más alta en el grupo de pacientes con TSH normal, comparado con el grupo de pacientes con hipotiroidismo subclínico, en el que no existió ninguna muerte al 1º mes y esta diferencia fue estadísticamente significativa. Además, al 3º mes la mortalidad fue más baja en el grupo de pacientes con hipotiroidismo subclínico.

Fue realizado un análisis de regresión múltiple lineal para eliminar los efectos de confusión de los otros factores en el seguimiento del ictus. Al 3º mes la severidad del ictus fue asociado con un seguimiento negativo, y la historia de AIT y el recuento de leucocitos fueron los factores significativamente asociados con un seguimiento favorable.

Resaltar que los estudios asequibles a los efectos de los niveles de TSH en la severidad del ictus y su seguimiento son limitados y han sido realizados retrospectivamente.

Recientes estudios han demostrado que los límites de referencia para la TSH difieren entre razas, con la edad (Boucai L. *et al.*, 2009) y en áreas deficientes de yodo (Volzke H. *et al.*, 2005).

Un inconveniente a este estudio fue la muestra pequeña de pacientes debido a los restrictivos criterios de inclusión, sin embargo es valioso al ser el primer estudio prospectivo que evalúa el seguimiento de pacientes con ictus isquémico con hipotiroidismo subclínico.

Una potencial limitación es la interpretación de la función tiroidea en pacientes con stress agudo. Ha sido propuesto que los niveles de TSH aumentan durante la fase de recuperación después del ictus, que es detectado entre las 24 h. (Theodoropoulou A. *et al.*, 2006) y 5 días (Schwarz S. *et al.*, 2003) después del ictus en los diferentes estudios.

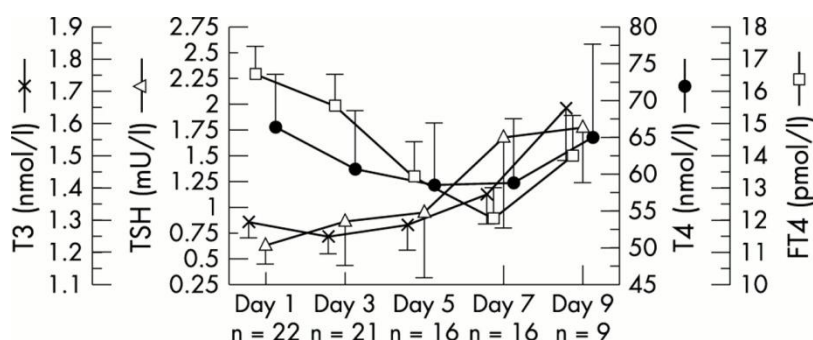


Figura 4 Figure 3 Mean plasma T3, TSH, T4, and free T4 (FT4) in 22 patients after large hemispheric stroke. Error bars = SEM. The changes in the different hormone levels did not reach statistical significance

Nota. Fuente: S Schwarz, S Schwab, K Klinga, C Maser-Gluth, M Bettendorf. (2003). Neuroendocrine changes in patients with acute spaceoccupying ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74: p.726.

Tabla 12 Mean serum TSH, T3, T4, FT3, FT4, PRL and cortisol in different period of times after stroke

Table 1 Mean serum TSH, T3, T4, FT3, FT4, PRL and cortisol in different period of times after stroke

	Day 0 (Mean ± SD)	Day 1 (Mean ± SD)	Day 7 (Mean ± SD)	Months 3 (Mean ± SD)	Normal range
TSH µIU/ml	2.01 ± 1.61*	0.97 ± 0.45*	1.28 ± 0.94	1.28 ± 0.83	0.47–5.01
T3 ng/mL	1.06 ± 0.13*	0.8 ± 0.24*	0.89 ± 0.18	1.02 ± 0.14	0.51–1.65
FT3 pg/mL	2.02 ± 0.53*	2.43 ± 0.48*	2.45 ± 0.16	2.33 ± 0.24	1.68–3.54
T4 µg/dL	7.87 ± 1.27*	8.08 ± 1.23	9.39 ± 1.64*	8.01 ± 1.08	4.5–12.0
FT4 ng/dL	1.07 ± 0.19	1.12 ± 0.25	1.20 ± 0.17	1.05 ± 0.16	0.71–1.85
Cortisol µg/dL	8.4 ± 3.6	13.4 ± 3.7	12.4 ± 4.5	13.0 ± 2.9	m: 9–23 a: 7–13
PRL ng/mL	12.8 ± 3.4	12.5 ± 8.7	8.7 ± 3.5	10.5 ± 9.8	females: 1.9–25.9 males: 2.2–18.5
Delta TSH ₀₋₂₀			4.2 ± 3.28	6.5 ± 4.91	
Delta TSH ₀₋₃₀			4.5 ± 2.06	6.0 ± 4.36	

*p < 0.05

PRL: Prolactin

Nota. Fuente: Theodoropoulou A., Metallinos I. C., Elloul J., Taleli P., Lekka N., Vagenakis A.G., & Kyriazopoulou V. (2006). Prolactin, cortisol secretion and thyroid function in patients with stroke of mild severity. *Horm Metab Res.* 38: p. 588.

Mean values of T4, T3, FT3 and TSH were found in the normal range but differ in the different times of the disease studied. On admission (day 0), TSH and T3 values were greater compared to values obtained in day 1 (F=2.69, p=0.04 and F=5.53, p=0.003 respectively) without significant changes in T4 levels. Free T3 on day 0 was lower compared to values on day 1 (F=3.05, p=0.05). Serum T4 values on day 0 was lower compared to day 7 (F=2.74, p=0.05) without significant changes in T3 and TSH levels.

Así, este estudio demostró una asociación significativa del nivel aumentado TSH con un mejor seguimiento y menos mortalidad después del ictus isquémico.

Un estudio cohorte con una muestra más amplia de pacientes y un mayor tiempo de seguimiento será necesario. Además proporcionará una mejor comprensión del hipotiroidismo subclínico y ayudará a tomar la decisión de si es necesario ser tratado en los pacientes ancianos.

Finalmente, Ambrosius W. *et al.* (2011) realizaron otro estudio prospectivo para investigar la relación existente entre los valores de T3 libre y el pronóstico de los pacientes con ictus isquémico.

Fueron estudiados 387 pacientes con ictus isquémico agudo. Para evitar cualquier factor de confusión fueron excluidos pacientes con enfermedad tiroidea, cáncer, enfermedad hematológica, insuficiencia renal severa o hepática, cardíaca y enfermedades inflamatorias o infecciosas.

Las características de la muestra fueron las siguientes: edad, sexo, FRV, fármacos que interfieren con la función tiroidea (ej. amiodarona, corticoides, fenitoína), parámetros de laboratorio, déficits neurológicos y tipo de ictus. La severidad del ictus fue medida con la escala NIHSS a la admisión y a los 7 días. Para analizar los resultados se utilizó la escala *mRS* al mes y al año del inicio del ictus. Los pacientes fueron clasificados en 2 grupos: $mRS > 2$ y $mRS \leq 2$. Fue realizado TAC CE (analizando signos iniciales de ictus y de edema cerebral) a la admisión y al 7º día. Los análisis de sangre con T3 libre, T4 libre y TSH fueron realizados a la admisión, dentro de las primeras 24 h. del inicio del ictus.

En relación a los resultados fueron incluidos 337 pacientes con ictus isquémico, de los cuales 61 (18 %) fallecieron al año. Sólo 17 sujetos tuvieron una T3 libre más baja que los valores de referencia (< 1.2 pg/ml).

Fueron divididos los pacientes con ictus en 3 grupos de acuerdo con el tercil de T3 libre (pg/ml): ≤ 1.95 (n=112), $1.95 - < 2.47$ (n=113) y ≥ 2.47 (n=113). Así los pacientes en el 1º tercil fueron de mayor edad con predominio en las mujeres. No hubo diferencias significativas en los parámetros relacionados con la historia del paciente entre el 1º y 3º tercil. Tuvieron similares resultados las variables bioquímicas medidas a la admisión. Sin embargo los pacientes con ictus en el 1º tercil demostraron un mayor recuento de leucocitos que los del 3º tercil. Adicionalmente, para los niveles de glucosa y urea las diferencias entre el 1º tercil y el 3º tercil de la T3 libre alcanzaron una significación *borderline*. En relación a los parámetros de imagen, la compresión del sistema ventricular fue estadísticamente más frecuente en los sujetos con los niveles de T3 libre más bajos de tercil comparado con los más altos ($p=0.02$ y $p=0.03$ respectivamente).

También la escala NIHSS fue de mayor valor en el 1º tercil, mientras más baja en el 3º tercil ($p=0.006$). Además a los 30 y 360 días en la escala *mRS*, fue

demostrado que los pacientes en el valor más bajo de T3 libre presentaban mayor discapacidad que aquellos en el más alto tercil ($p=0.001$ y $p=0.03$ respectivamente). La mortalidad global después de 1 año de observación de los pacientes en el 1º tercil era significativamente más alta que la de aquellos pacientes con el 3º tercil ($p=0.008$).

En relación a las curvas de supervivencia Kaplan-Mayer, las cuales demuestran la relación entre mortalidad y los terciles dieron resultados similares. Además los pacientes con valores de tercil más bajos tuvieron una peor supervivencia comparado con los sujetos en los otros terciles.

Un análisis univariante, tanto no ajustado como ajustado a la edad de los pacientes, sexo y variables importantes estadísticamente (tabaco, recuento de leucocitos, T4 libre, glucosa y creatinina, compresión del sistema ventricular) confirmaron la asociación entre la mortalidad global al año, puntuación de la escala *mRS* a los 30 y 360 días y niveles de T3 libre que parece ser independiente de otros factores.

En relación al tipo de ictus se observó de forma significativa que los pacientes con ictus lacunar se encontraban en los terciles más altos de la T3 libre (3º) y los pacientes con ictus cardioembólico en los terciles más bajos.

Así los autores observaron unos valores más bajos de la T3 libre en las situaciones más graves de ictus, como compresión del sistema ventricular, estado clínico severo y etiología cardioembólica. Por otra parte, no se encontró ninguna asociación entre el volumen de lesión isquémica y los valores de T3 libre.

Es notable que bajos valores de la T3 libre fueron asociados con un valor más alto del número de leucocitos, el cual es bien reconocido como valor predictivo de pronóstico desfavorable en el ictus (Kazmierski *et al.*, 2004; Grau *et al.*, 2004).

Estas observaciones coinciden con esta hipótesis y apuntan a una relación entre la alteración de los niveles de T3 libre y la inflamación en la patogenia del ictus.

La razón por la que la T3 libre disminuye en enfermedades severas es compleja y no está bien comprendida. Por una parte, puede ser un mecanismo adaptativo de ahorro de energía, pero por otra parte, una adaptación inadecuada que conduce al empeoramiento de la enfermedad (De Groot, 1999). Además surge otra pregunta, si el estado de T3 baja es un efecto que acompaña al desarrollo del ictus o puede ser tratado como un factor de riesgo que predisponga al inicio de la enfermedad.

En relación a los FRV la única mayor prevalencia de tabaquismo fue observada en el grupo con más bajo tercil comparado con los pacientes en los terciles más altos.

Los autores consideran la baja T3 libre como un marcador pronóstico de ictus más que un propio FRV.

Además en los más bajos terciles de la T3 libre, la concentración de T4 libre está disminuida, lo cual está relacionado con un mal pronóstico (De Groot, 1999).

Limitaciones para este estudio fueron que el estado de la T3 y T4 libres reflejan de forma más segura el estado del metabolismo tiroideo, pero algunos estudios enfatizan dificultades en su evaluación (Kilingç *et al.*, 2002).

Así la conclusión es que la T3 libre baja está fuertemente relacionada con un peor pronóstico en los pacientes con ictus y podría ser útil en la creación de un modelo de estratificación pronóstica en estas condiciones.

En relación al estudio retrospectivo de Zhang Y. *et al.* (2010), el objetivo fue investigar la asociación del estado tiroideo con la severidad clínica y evolución de los pacientes con ictus isquémico y si había asociación entre las alteraciones del eje hipofisario y el tipo de territorio vascular envuelto (circulación anterior y posterior).

Fueron divididos 2 grupos de pacientes: grupo de T3 disminuida y grupo de T3 normal. El grupo de T3 disminuida obtuvo significativamente una peor puntuación en la escala NIHSS y una mayor glicemia a la admisión comparado con el grupo de T3 normal. Fue observada una correlación negativa

significativa entre los valores de T3 y la escala de NIHSS a la admisión, no observada en otros estudios; además la media en la escala NIHSS y *mRS* tendía a ser más grave en el grupo de T3 disminuida comparado con el grupo de T3 normal en la primera evaluación clínica. Tampoco existieron diferencias significativas en el tipo de circulación envuelta entre los diferentes grupos; esto sugiere que estas alteraciones están relacionadas con un disturbio del metabolismo de las hormonas tiroideas en lugar de una alteración vascular inducida por un disturbio estructural del eje hipotalámico-hipofisario-tiroideo.

Este estudio demostró la asociación de los niveles de T3 con la evolución a corto plazo después de un ictus isquémico.

Diferentes mecanismos podrían intervenir:

1. Cambios en el metabolismo de las hormonas tiroideas periféricas debido a alteraciones en la actividad de las enzimas responsables de la conversión de T4 a T3 (Bianco A.C. *et al.*, 2002; Peeters R.P. *et al.*, 2003).
2. Participación de las citoquinas proinflamatorias.
3. Cambio en la distribución de las hormonas tiroideas o una alteración en sus proteínas transportadoras (Boelen A. *et al.*, 1993; Nagaya T. *et al.*, 2000).
4. Un exceso de liberación de glucocorticoides en enfermedades graves lo que produce una inhibición de la actividad del eje hipotálamo-hipofisario-tiroides y la conversión de T4 a T3 (Faber J. *et al.*, 1987).

En este estudio los pacientes con T3 disminuida fueron ligeramente, pero no significativamente más ancianos que los del grupo T3 normal; sin embargo en el estudio de Alevizaki M. *et al.* (2007), fue demostrado que los pacientes eran más ancianos de forma significativa en el grupo de T3 disminuida. Esto puede representar que los pacientes ancianos usualmente tienen unos niveles basales más bajos de hormonas tiroideas que no llegan a ser compensados totalmente cuando tales eventos ocurren.

Estos resultados indican que un mayor deterioro neurológico está relacionado con el grado de disminución de la T3, de esta manera monitorizando los niveles de T3 podríamos predecir el pronóstico de forma rápida, simple y factible para los clínicos en el futuro si fuera confirmado en más estudios (Rothwell P.M. *et al.*, 1995).

Fueron varias las limitaciones a este estudio; sesgos en la selección, un pequeño tamaño de la muestra, simple medición basal de la función tiroidea, no hubo seguimiento a largo plazo en la función tiroidea, e interacciones con fármacos conocidos que afectan a la función tiroidea, los cuales deberán ser tomados en cuenta en un futuro estudio.

Otro aspecto a considerar es si las muestras fueron fiables y tuvieron una lectura atenta.

Los autores proponen los siguientes estudios en un futuro:

1. Una monitorización repetida de TSH, T3 y T4 en tiempos específicos en relación al inicio del ictus (por ejemplo, inicio, 1º día, 1ª semana, 1º mes, 3º mes).
2. Realizar un análisis ajustado, tales como regresión logística y test Mantel-Haenszel para examinar si la T3 es en efecto un factor predictor junto con otros factores y si la asociación entre el síndrome de la T3 baja y un peor deterioro neurológico es verdaderamente significativa.

Para esto todavía no existe una respuesta conclusiva, así como el tratamiento de la T3 disminuida en el contexto de un ictus isquémico; además debería ser concebible diseñar un estudio influenciando el efecto que proporciona el tratamiento con hormona tiroidea. Algunos estudios aportaron alguna ventaja de una “cerebral condición previa existente” cuando ocurre un ictus con hipotiroidismo (Alevizaki M. *et al.*, 2007; Baek J.-H. *et al.*, 2010; Alevizaki M. *et al.*, 2006), este resultado ha conducido a una discusión intensa sobre la cuestión de corregir los niveles disminuidos de T3 después de un ictus (Stathatos N. *et al.*, 2001; Klempere J.D. *et al.*, 1995); mientras un estudio en animales demostró un efecto neuroprotector definido por la disminución del

tamaño del infarto y una mejoría de los déficits neurológicos con la administración de T3 (Hiroi Y. *et al.*, 2006).

Una vez que el riesgo de ictus a largo plazo en pacientes con enfermedad tiroidea asociada es desconocido, fueron estudiados en un estudio transversal, de seguimiento de 20 años, 5.269 pacientes adultos en edades comprendidas entre 25-74 años en una cohorte americana (Qureshi A.I. *et al.*, 2006). El hipotiroidismo fue diagnosticado en un 9.4 % y el hipertiroidismo en un 0.7 %. El hipotiroidismo fue más frecuente en varones y afroamericanos. No hubo asociación estadística entre los FRV y el hipotiroidismo.

Durante los 20 años de seguimiento, 255 ictus fueron observados, 226 fueron isquémicos. Después de ajustar las diferentes variables (edad, sexo, raza, colesterol, índice de masa corporal, D. Mellitus, TA, tabaco) un significativo alto riesgo para todos los ictus fue observado en pacientes con hipotiroidismo, siendo el riesgo significativamente más alto en sujetos con hipotiroidismo (RR 1.6 %, intervalo de confianza 95 %, 1-2.7).

Este riesgo fue independiente de los FRV establecidos, incluyendo HTA e hipercolesterolemia.

De los 5.269 pacientes, 90 de ellos usaron medicación para la enfermedad tiroidea: 21/493 pacientes con hipotiroidismo y 69/4742 con eutiroidismo.

Algunos investigadores han identificado un disturbio en el metabolismo de los lípidos relacionado con la aterogénesis en pacientes con hipotiroidismo (Fowler P.B. *et al.*, 1970; Althaus B.U. *et al.*, 1988). Una elevación del colesterol total, lipoproteína A (de Bruin T.W. *et al.*, 1993), LDL-colesterol y una disminución de la HDL-colesterol (Kung A.W. *et al.*, 1995) son observados en pacientes con hipotiroidismo.

Además la tiroxina inhibe la agregación plaquetaria inducida por el colágeno (Masaki H. *et al.*, 1992) y el efecto relajante de la pared muscular (Ishikawa T. *et al.*, 1989) se pierde en los pacientes con hipotiroidismo.

Se sabe que el hipotiroidismo se acompaña de un estado de hipercoagulabilidad (Chadarevian R. *et al.*, 1998), aumento de la viscosidad

sanguínea (Koltringer P. *et al.* 1988), aumento de la homocisteína (Morris M.S. *et al.*, 2001), vasodilatación alterada (Dowell R.T. *et al.*, 1992), y un bajo grado de inflamación -aumento de la proteína C reactiva- (Kvetny J. *et al.*, 2004).

La exacta contribución de cada uno de estos mecanismos que predisponen al aumento del riesgo de ictus isquémico que fue encontrado en este estudio, necesita ser determinada. Hasta hoy no existe evidencia si la terapéutica sustitutiva disminuye el riesgo de eventos vasculares.

Finalmente, en el estudio comparativo, observacional de Aysegül B. *et al.* (2009), participaron 113 pacientes incluidos dentro de las primeras 3 h. del ictus, 87 eran pacientes con ictus isquémico y 26 pacientes con ictus hemorrágico. Fueron medidas las siguientes variables: TSH, T4 libre, T3 libre y fue utilizada la escala de coma de Glasgow (GCS), siendo separados los pacientes en 2 subgrupos: ictus ligero ($GCS \geq 9$) e ictus severo ($GCS \leq 8$). Fueron analizados los valores hormonales y la mortalidad a los 7 días.

La media de los valores de TSH en los pacientes con ictus hemorrágico con $GCS < 8$ fue significativamente más elevada en comparación con los pacientes con ictus isquémico con $GCS \leq 8$ y $GCS \geq 9$.

Comparado con los pacientes que sobrevivieron a los 7 días, los valores más altos de TSH fueron detectados en pacientes que fallecieron a los 7 días.

En los análisis de correlación fue revelada una significativa relación negativa entre los valores de GCS y los valores de la TSH en los pacientes con ictus hemorrágico ($r = -0.552$, $p < 0.01$) y no hubo correlación entre GCS y los valores de TSH en los pacientes con ictus isquémico. También existió una significativa relación positiva entre los valores de GCS y los valores de la T3 libre en los pacientes con ictus hemorrágico. Estos hallazgos son consistentes con estudios a largo plazo, los cuales describen una alta mortalidad en pacientes con valores elevados de TSH (Parle J.V. *et al.*, 2001; Qureshi A.I. *et al.*, 2006; Papaioannou G.I. *et al.*, 2004; Squizzato A. *et al.*, 2005).

En este trabajo fue concluido que en los pacientes con ictus hemorrágico, el alto valor de la TSH en las primeras 3 h. del inicio del ictus podría ser considerado un indicador de peor pronóstico.

Estudios previos han demostrado una fuerte correlación entre aterosclerosis e hipotiroidismo (Cappola A.R. *et al.*, 2003), y la enfermedad tiroidea subclínica no tratada puede causar trastornos en el metabolismo lipídico pudiendo provocar infarto de miocardio y eventos cerebrovasculares (LeGrys V.A. *et al.*, 2004).

Las alteraciones de la hemostasia y fibrinólisis parecen ser más severas y a través de mecanismos desconocidos en los pacientes con ictus hemorrágico con GCS ≤ 8 . Estas condiciones resultan en bajos valores en la GCS y una mayor tasa de mortalidad intrahospitalaria.

Así altos valores de TSH y bajos valores de T3 libre dentro de las primeras 3 h. del ictus agudo, especialmente en aquellos pacientes con ictus hemorrágico predicen peores resultados a corto plazo.

CAPÍTULO 3. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

3.1 Planteamiento del problema

Hasta este punto del trabajo, hemos realizado una revisión de los aspectos históricos, epidemiológicos y clínicos del ictus isquémico. Posteriormente hemos descrito las diferentes formas de enfermedad tiroidea, la enfermedad tiroidea asociada a la enfermedad cerebrovascular y cómo la función tiroidea altera la hemostasia e influye en la predisposición del ictus isquémico.

Hemos visto, cómo influyen determinadas alteraciones de los factores de coagulación y de la actividad fibrinolítica en la patogenia del ictus isquémico.

Además, hemos expuesto los resultados de diferentes estudios recientes acerca de la influencia de la función tiroidea en el ictus isquémico. Podemos concluir, que aunque no ha sido demostrado por los escasos estudios existentes que la enfermedad tiroidea es un factor de riesgo vascular, existe una base científica que apoya nuestra hipótesis de trabajo, que la enfermedad tiroidea, concretamente el hipertiroidismo es un factor de riesgo de ictus de etiología cardioembólica y el hipotiroidismo es un factor de riesgo de ictus de etiología aterotrombótica.

Pensamos que estas enfermedades podríamos clasificarlas como factores de riesgo potencialmente modificables menos bien documentados.

Además, es importante considerar el ictus isquémico no sólo desde el punto de vista clínico, sino también desde la perspectiva metabólica. Así el propio organismo induce un hipotiroidismo fisiológico como mecanismo neuroprotector de la cascada isquémica, por otra parte el hipotiroidismo predispone al ictus aterotrombótico y el hipertiroidismo puede precipitar un ictus cardioembólico.

Según los autores, la alta prevalencia de hipertiroidismo subclínico en el grupo FA confirma previamente el incremento bien definido del riesgo de desarrollar FA en esta condición y además sugiere una asociación con el ictus cardioembólico (Bengtsson D. *et al.*, 2011).

También creemos que el estado tiroideo puede condicionar el pronóstico del ictus, como hemos documentado anteriormente, pacientes con ictus isquémico asociado a hipotiroidismo subclínico en la admisión demostraron una mejor recuperación funcional al 3º mes (Baek J.-H. *et al.*, 2010); y niveles disminuidos de T3 encontrados en pacientes con ictus agudo es un predictor de peor pronóstico y probablemente representa un marcador de severidad de la enfermedad y no un factor causal (Alevizaki M. *et al.*, 2007).

Uniendo ambos puntos de vista, el clínico y el metabólico, pensamos que es importante el *screening* de la función tiroidea global en la investigación del ictus. De esta forma, señalamos aquí no sólo la importancia de la evaluación clínica en estos pacientes, sino que la evaluación de la función tiroidea se haga en las fases iniciales del diagnóstico del ictus.

Finalmente, y como conclusiones importantes, vemos que aún hoy, existen datos contradictorios acerca del riesgo potencial de ictus en pacientes con alteración de la función tiroidea y que la evaluación de la función tiroidea ha pasado inadvertida en la investigación clínica rutinaria.

Estas alteraciones, constituyen una preocupación para el clínico, pues las recomendaciones actuales son contradictorias.

Por este motivo y en este trabajo nos planteamos el estudio de la función tiroidea global en todos los pacientes internados por ictus isquémico agudo independientemente de la edad. Además, analizaremos el papel que juegan otras variables analíticas (especialmente ácido úrico y NT-proBNP). Una vez que es conocido, aunque discutido el papel neuroprotector de la hiperuricemia basal en el ictus isquémico agudo (Chamorro A. *et al.*, 2002), queremos analizar si el hipotiroidismo (marcador de buen pronóstico en el ictus) está asociado a la hiperuricemia; y por otra parte sabiendo que pacientes con ictus isquémico cardioembólico tienen concentraciones medias de NT-proBNP superiores a las de los pacientes con ictus isquémico no cardioembólico, siendo esta diferencia estadísticamente significativa, el NT-proBNP podrá tener una buena capacidad para diagnosticar el ictus isquémico cardioembólico asociado a la FA permanente o paroxística (Gaspar A.C. *et al.*, 2009). De esta forma, queremos analizar si los pacientes con NT-proBNP elevados tienen

mayor asociación al ictus isquémico asociado a hipertiroidismo. Este trabajo podrá contribuir para tener una mejor atención en la investigación del ictus isquémico y en su tratamiento.

3.2 Objetivos

En el presente estudio nos hemos planteado como objetivo primario: estudiar la relación que existe entre la función tiroidea y el ictus isquémico agudo. Para ello analizaremos si existen diferencias entre pacientes y controles en las variables demográficas, en las alteraciones de la función tiroidea, en las siguientes variables (Ac. úrico, NT-proBNP, PCR, VS, Colesterol, Triglicéridos, LDL-colesterol, y HDL-colesterol) y en los FRV.

Como objetivo secundario: ver si existen diferencias en los casos. Para ello analizaremos las diferencias para las siguientes variables (sexo, edad, escala NIHSS, tipo de ictus -OCSP-, lado del ictus, ictus previo, AIT previo, secuelas de ictus previo, factores analíticos, FRV, tratamiento y mortalidad) entre los siguientes subgrupos de ictus (normotiroideo, hipertiroidismo subclínico, hipertiroidismo, hipotiroidismo subclínico, hipotiroidismo y Síndrome eutiroideo enfermo).

Nos planteamos obtener un perfil cerebrovascular en el ictus isquémico con disfunción tiroidea

3.3 Hipótesis

En base a los objetivos anteriormente planteados, proponemos que la enfermedad tiroidea es un factor de riesgo de ictus isquémico presentando las siguientes hipótesis de trabajo:

1. El hipertiroidismo es factor de riesgo de ictus isquémico de etiología cardioembólica:

- el ictus cardioembólico de los pacientes con tirotoxicosis es debido a la FA (evidencia tipo A) (Squizzato A. *et al.*, 2005), aunque la FA en el ictus

isquémico no es el único mecanismo subyacente de isquemia cerebral en la enfermedad tiroidea.

- en las personas de 60 años o más existe un alto riesgo de ictus cardioembólico en pacientes hipertiroideos con FA (Frost L. *et al.*, 2004). Sin embargo existe una ausencia de conocimiento del riesgo de ictus en los jóvenes adultos con hipertiroidismo (Sheu J.-J. *et al.*, 2010).

- por otra parte, el riesgo de ictus isquémico en pacientes con FA inducida por hipertiroidismo no está claro (Siu C.-W. *et al.*, 2009). En este estudio prospectivo de cohortes, pacientes con FA inducida por hipertiroidismo tuvieron mayor riesgo de ictus isquémico que los pacientes hipertiroideos sin FA, y eventual pacientes con FA sin enfermedad tiroidea.

- además el Hipertiroidismo subclínico es un predictor de mortalidad (Parle J.V. *et al.*, 2001).

2. El hipotiroidismo es factor de riesgo de Ictus isquémico de etiología aterotrombótica:

- el hipotiroidismo ejerce una clara influencia en los FRV para la aterosclerosis, pudiendo conducir a la Enfermedad cerebro-vascular (Rothwell P.M. *et al.*, 2004).

- el hipotiroidismo conduce a una progresión de la aterosclerosis por varios mecanismos: HTA, dislipidemia e homocisteína (evidencia tipo A) (Squizzato A. *et al.*, 2005).

- por otra parte, parece que jugaría un papel protector la baja actividad tiroidea en la evolución del ictus isquémico (Alevizaki M. *et al.*, 2006).

3.4 Tipo de estudio

La presente investigación se basa en un tipo de estudio de caso-control, de base hospitalaria, de corte transversal, observacional, de pacientes admitidos en la Unidade Local de Saúde (ULS) de Guarda, E.P.E. (Portugal) por ictus

isquémico agudo desde el día 26 de mayo de 2010 hasta el día 21 de septiembre de 2012.

3.5 Aspectos éticos

En el presente estudio se han intentado preservar al máximo varios aspectos éticos. En primer lugar, a los pacientes se les ha informado al comienzo del estudio en qué iba consistir la investigación y se les ha pedido la colaboración voluntaria. Todos los participantes han podido realizar preguntas y dudas acerca del estudio a todos se les ha dado la opción de poder abandonar el mismo en cualquier momento sin darexplicaciones y sin que ello afectara a sus cuidados médicos. Todos los pacientes han firmado un consentimiento informado, donde se les explicaba todo lo anteriormente expuesto. Sea conservado el anonimato de los pacientes, en todo momento así como el resultado de sus pruebas, incluso a los familiares, cuando nos lo requería el propio paciente.

Además, se ha procurado trabajar en todo momento con el máximo rigor científico.

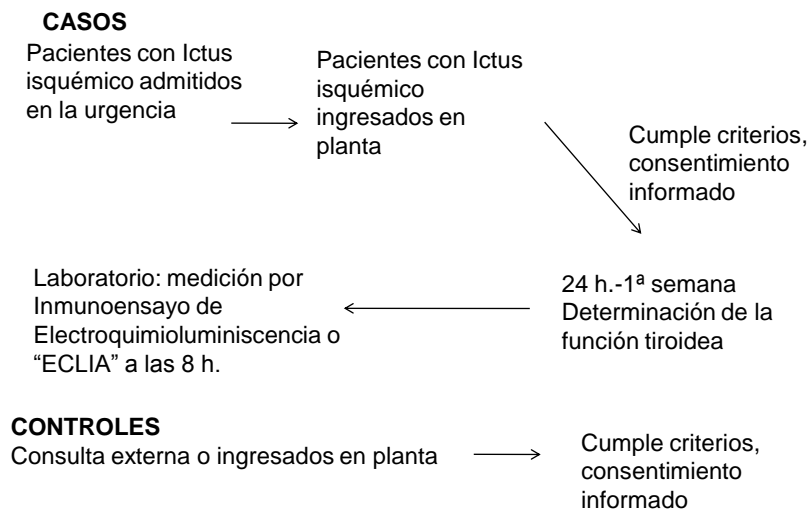
CAPÍTULO 4. MÉTODO

4.1 Local del estudio

El estudio fue realizado en la Unidad Local de Saúde de Guarda, E.P.E.
Para los casos en la Unidad de Ictus y para los controles en otras plantas y en consulta externa.

4.2 Muestra

Para llevar a cabo los objetivos planteados, se seleccionó una muestra de 354 pacientes con ictus isquémico, y 131 pacientes control.



CAPÍTULO 4. MÉTODO

	Hiper	hipo	Eu	N
Sexo				
Edad				
NIHSS				
Territorio vascular				
OCSP				
FRV				
Ac. Úrico				
NT pro-BNP				
ECG				
PCR				
VS				
Perfil lipídico				
Tratamiento tiroides				
Mortalidad				

Tabla de Casos

	Hiper	hipo	Eu	N
Sexo				
Edad				
FRV				
Ac. Úrico				
NT pro-BNP				
ECG				
PCR				
VS				
Perfil lipídico				
Tratamiento tiroides				
Mortalidad				

Tabla de Controles

4.2.1 Grupo de pacientes con ictus isquémico

Los pacientes pertenecientes a este grupo eran pacientes seleccionados de forma aleatoria por orden de llegada, fueron pacientes que entraban por la urgencia y posteriormente eran internados en la Unidad de Ictus del Hospital Sousa Martins desde el día 26 de mayo de 2010 hasta 21 de septiembre de 2012.

4.2.1.1 Criterios de inclusión

Todos los pacientes con edad mayores 18 años con ictus isquémico agudo, diagnosticados de ictus isquémico agudo por la historia clínica, evaluación clínica y TAC CE.

4.2.1.2 Criterios de exclusión

Pacientes menores 18 años, pacientes con enfermedad tiroidea previa, pacientes que estaban medicados con fármacos que interfieren con la función

tiroidea. Insuficiencia renal o hepática severas, trasplantados, enfermedad psiquiátrica severa, enfermedades hematológicas, neoplasias, secuelas neurológicas graves, consumo de drogas, alcoholismo, tabaco, infecciones agudas y TCE mayor.

4.2.2 Grupo de pacientes Control

Los pacientes pertenecientes a este grupo eran seleccionados de forma aleatoria por orden de llegada, fueron pacientes internados o seguidos en la consulta externa de Neurología del Hospital Sousa Martins por otros motivos. Así, fueron incluidos pacientes internados en los servicios de Oftalmología, Otorrinolaringología y Ortopedia, y pacientes de la Consulta externa de Neurología General.

4.2.2.1 Criterios de inclusión

El grupo de pacientes control estaba formado por pacientes mayores de 18 años que no tuvieran antecedentes de ictus, AIT, enfermedad tiroidea previa o medicados con fármacos que podían interferir con la función tiroidea.

4.2.2.2 Criterios de exclusión

Se excluyeron a aquellos pacientes que presentaban Insuficiencia renal o hepática severas, trasplantados, enfermedad psiquiátrica severa, enfermedades hematológicas, neoplasias, secuelas neurológicas graves, consumo de drogas, alcoholismo, tabaco, infecciones agudas y TCE mayor.

4.3 Instrumentos de evaluación

Para la realización del estudio y en relación a los objetivos planteados hemos seleccionado los siguientes instrumentos de evaluación:

4.3.1 Evaluación Clínica

Los datos de la historia clínica (edad, sexo, síntomas y signos-escala NIHSS- el día de la admisión) fueron tomados de los procesos clínicos registrados en la urgencia y en el ingreso (historias clínicas en papel y registro informático Alert®).

En relación a los FRV fueron definidas las siguientes variables:

Hipertensión Arterial (HTA) fue definida por cifras de TA sistólica ≥ 140 mm Hg o TA diastólica ≥ 90 mmHg en condiciones basales.

Diabetes Mellitus fue definida por cifras de glucemia venosa > 120 mg/dl a la admisión o si los pacientes tomaban insulina o antidiabéticos orales era catalogada como Tipo 1 o 2 respectivamente.

La FA fue diagnosticada con base a los antecedentes previos y registros de ECG.

La cardiopatía isquémica fue definida por una historia personal de angina de pecho, infarto de miocardio o revascularización coronaria.

La patología valvular fue definida por una historia personal de estenosis o insuficiencia.

La Insuficiencia cardiaca fue definida por una historia personal de diagnóstico previo de insuficiencia cardiaca, cardiomiopatía o enfermedad cardiaca congénita.

La Dislipidemia fue diagnosticada por una hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, o ambas, o el uso de fármacos hipolipemiantes con los valores de referencia de nuestro laboratorio.

La Obesidad fue diagnosticada por el Índice de masa corporal.

En relación a la Función tiroidea fueron definidos los diferentes tipos de disfunción tiroidea con base en los criterios clásicos (Acha, F.J. *et al.*, 2009).

La NT-proBNP normal de referencia fue de < 125 pg/ml.

La hiperuricemia fue definida de acuerdo con los valores de referencia de nuestro laboratorio (normal 2.4- 5.7 mg/dl).

Asimismo fueron recogidas las patologías asociadas, aunque no fue analizado.

El tipo de Ictus fue definido de acuerdo con la clasificación Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP).

También fue recogido el tipo de tratamiento (antiagregante, anticoagulante, estatina, trombólisis y rehabilitación), aunque no fue analizado.

En relación al tratamiento del tiroides fue también recogido y analizado.

En relación al número de días de ingreso, comorbilidad y mortalidad también fue recogido, siendo sólo analizada la mortalidad entre los diferentes grupos.

4.3.2 Evaluación de imagen

A todos los pacientes se les realizó un estudio de neuroimagen, principalmente TAC CE en la urgencia, y en algunos casos particulares también Angio-TC y/o RM CE.

En relación al estudio cardiovascular, a todos los pacientes en la urgencia se les realizó un electrocardiograma, las restantes pruebas eran opcionales, sobre todo ecocardiograma-TT, ecocardiograma-TE o Holter 24 h.

La insuficiencia cardíaca y los diferentes tipos de cardiopatía fueron definidos con base a criterios clínicos, analíticos, radiológicos y ecocardiográficos.

El estudio de doppler carotideo y vertebral no fue posible realizarlo en todos los pacientes, pues se completaba el estudio en la consulta de AVC, por lo que no fue analizado.

La ecografía tiroidea fue realizada en los pacientes que estaba indicada.

4.3.3 Evaluación de laboratorio

En relación al perfil lipídico (fue definida Hipercolesterolemia, un valor de colesterol > 200 mg/dl o LDL-colesterol >100mg/dl; y la Hipertrigliceridemia, un valor > 200 mg/dL).

El perfil tiroideo fue realizado por la mañana a las 8 h. en ayunas a todos los pacientes con ictus isquémico y a los controles. Fueron determinadas las siguientes hormonas: TSH, T4 libre y total y T3 libre y total, con el método de medición por Inmunoensayo de Electroquimioluminiscencia o "ECLIA"; los valores normales fueron TSH: 0.27-4.2 uU/mL; T3 libre y total: 2-4.4 pg/mL y 0.8-2 ng/mL; T4 libre y total: 0.93-1.7 ng/mL y 5.1-14.1 µg/dL).

A todos los pacientes se les determinó un hemograma; PCR, VS (si indicada); bioquímica (glucosa; urea; creatinina; sodio; potasio; cloro; NT-proBNP; mioglobina; D-dímeros).

La NT-proBNP normal de referencia fue de < 125 pg/ml.

La hiperuricemia fue definida por ácido úrico, > 5.7 mg/dl para el hombre y > 7 mg/dl para la mujer, según las referencias de nuestro laboratorio.

Si el paciente era joven (< 60 años) fue realizado además del protocolo de inicio, la investigación propia del ictus isquémico en el joven (Antitrombina III, proteínas S, C; mutación factor V Leyden, gen de la Protrombina GA 20210, homocisteína, marcadores de hepatitis y HIV 1 y 2, VDRL, estudio inmunológico, ECA, marcadores tumorales).

Fue realizado consentimiento informado a todos los pacientes con ictus isquémico y a los controles, siendo aprobado el estudio por el comité de ética y el Consejo de Administración de la U.L.S. de Guarda, E.P.E.

4.4 Análisis estadístico

Con los datos obtenidos hemos realizado los siguientes análisis estadísticos:

1. Para las variables demográficas cualitativas (ictus, sexo, alteraciones de la función tiroidea): se ha utilizado Frecuencias y Porcentajes.
2. Para las variables demográficas cuantitativas (edad): se ha utilizado Cálculo de medias y desviaciones típicas.
3. Para la comparación de la proporción de alteraciones de la función tiroidea y los FRV en pacientes y controles: aplicamos la prueba Chi-cuadrado.
4. Para la comparación de la media de las distintas variables en pacientes y controles: para la comparación de medias con datos independientes se ha utilizado el test t-Student. Se ha seleccionado la versión para varianzas iguales o distintas de acuerdo con el resultado del test de Levene para comparación de varianzas.
5. Para el análisis de los casos:
 - para la asociación tiroides/sexo: como ambas son variables nominales se ha utilizado un contraste Chi-cuadrado.
 - para la asociación tiroides/edad, tiroides/NIHSS: como son variables cuantitativas utilizamos un análisis de la varianza (ANOVA).
 - para la asociación tiroides/OCSP, tiroides/lado del ictus, tiroides/ictus previo, tiroides/AIT previo, tiroides/secuelas del ictus: como son variables cualitativas aplicamos la prueba Chi-cuadrado.
 - para la comparación de la media de las distintas variables: utilizamos un análisis de la varianza (ANOVA) y el test de Tukey para las comparaciones por parejas cuando se detectan diferencias estadísticamente significativas.

4.5 Soporte informático

Los datos obtenidos de las pruebas aplicadas a los participantes del estudio, así como sus datos personales y datos sociodemográficos, se han introducido en el paquete estadístico SPSS, en su versión 19.0 para el análisis estadístico

CAPÍTULO 4. MÉTODO

de los mismos. Se han empleado las herramientas de “hoja de cálculo” y “procesador de texto” Word – Microsoft 2007 para: elaboración de tablas y figuras, redacción de la tesis y la presentación del trabajo. Todo el proceso de elaboración escrita de la investigación se ha llevado a cabo en un ordenador personal tipo portátil de la marca Toshiba Tecra A9-Intel Centrino Duo, procesador 1,8 GHz y 1 GB de RAM.

CAPÍTULO 5. RESULTADOS

5.1 Resultados para Casos y Controles

DESCRIPTIVA BÁSICA: Frecuencias y porcentajes para las variables demográficas cualitativas

Tabla 13 a Frecuencia y Porcentaje de Casos y Controles

		Ictus	
		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	No	131	27,0
	Si	354	73,0
	Total	485	100,0

Muestra de 485 pacientes.

Ictus: 354 pacientes (73 %). Controles: 131 pacientes (27 %).

Tabla 13 b Sexo (Frecuencia y Porcentaje)

		Sexo	
		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	Mujer	248	51,1
	Hombre	237	48,9
	Total	485	100,0

Sexo: 248 mujeres (51,1 %). 237 hombres (48,9 %).

Ictus: 183 mujeres (51,7 %). Controles: 65 mujeres (49,6 %).

Las Frecuencias y Porcentajes son similares en los Casos y Controles.

Tabla 14 a Frecuencias y Porcentajes de la Función tiroidea de Casos y Controles

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	Normotiroideo	311	64,1
	Hipertiroidismo subclínico	18	3,7
	Hipertiroidismo	29	6,0
	Hipotiroidismo subclínico	23	4,7
	Hipotiroidismo	22	4,5
	Síndrome eutiroideo enfermo	82	16,9
	Total	485	100,0

Frecuencias y Porcentajes de la Función tiroidea del total de la muestra: Normotiroideo 64,1 %; Síndrome eutiroideo enfermo 16,9 %; Hipertiroidismo 6 %; Hipotiroidismo subclínico 4,7 %; Hipotiroidismo 4,5 %; Hipertiroidismo subclínico 3,7 %.

Tabla 14 b Frecuencias y Porcentajes de la Función tiroidea Normal y Alterado de Casos y Controles

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	Normal	313	64,5
	Alterado	172	35,5
	Total	485	100,0

Frecuencias y Porcentajes de la Función tiroidea Normal y Alterado: Normal: 313 pacientes (64,5 %). Alterado: 172 pacientes (35,5 %).

DESCRIPTIVA BÁSICA: medias y desviaciones para las variables demográficas cuantitativas

Paso a describir la edad media en los dos grupos, pacientes y controles.

Tabla 15 Edad media para Casos y Controles

Estadísticos de grupo					
	Ictus	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Edad	No	131	67,48	10,012	,875
	Si	354	78,17	10,366	,551

Edad media: para los pacientes con ictus 78.17 años; para los controles 67.48 años.

Se trata de una muestra con edad media alta, que es propia de las áreas del interior del país.

Tabla 16 a Función tiroidea Normal y Alterado

Estadísticos de grupo				
	Recodificación en normales y alterados	N	Media	Desviación típ.
Edad	Normal	313	73,15	11,494
	Alterado	172	79,16	9,868

Función tiroidea normal del total de la muestra: 313 pacientes, con una media de 73,15.

Función tiroidea alterada del total de la muestra: 172 pacientes, con una media de 79,16.

Comparación de la proporción de alteraciones de la función tiroidea en pacientes y controles. (Alteración recodificada en dos categorías)

Tabla 16 b Función tiroidea Normal y Alterado de Casos y Controles

			Recodificación en normales y alterados		Total
			Normal	Alterado	
Ictus	No	Recuento	115	16	131
		% dentro de ictus	87,8%	12,2%	100,0%
	Si	Recuento	198	156	354
		% dentro de ictus	55,9%	44,1%	100,0%
Total		Recuento	313	172	485
		% dentro de ictus	64,5%	35,5%	100,0%

Función tiroidea: de los 131 controles, 115 tienen la función tiroidea normal y 16 la tienen alterada. De los 485 casos, 198 tienen la función tiroidea normal y 156 la tienen alterada. Del total de la muestra un 35,5 % tienen la función tiroidea alterada (172 pacientes) y un 64,5 % la tienen normal.

En conclusión, presentan alteraciones de la función tiroidea el 12,2 % de los controles y el 44,1 % de los pacientes con ictus isquémico, la diferencia es estadísticamente significativa ($p \leq 0.0005$).

Comparación de la proporción de alteraciones de la función tiroidea en pacientes y controles. (Alteración codificada en varias categorías)

Tabla 16 c Disfunción tiroidea en Casos y Controles

		Ictus		Total
		No	Si	
Normotiroideo	Recuento	113	198	311
	% de ictus	86,3%	55,9%	64,1%
Hipertiroidismo subclínico	Recuento	1	17	18
	% de ictus	0,8%	4,8%	3,7%
Hipertiroidismo	Recuento	1	28	29
	% de ictus	0,8%	7,9%	6,0%
Hipotiroidismo subclínico	Recuento	4	19	23
	% de ictus	3,1%	5,4%	4,7%
Hipotiroidismo	Recuento	5	17	22
	% de ictus	3,8%	4,8%	4,5%
Síndrome eutiroideo enfermo	Recuento	7	75	82
	% de ictus	5,3%	21,2%	16,9%
	Recuento	131	354	485
	% de ictus	100,0%	100,0%	100,0%

Entre los controles: el 0,8 % tienen hipertiroidismo subclínico (1 paciente), el 0,8 % hipertiroidismo (1 paciente), el 3,1 % hipotiroidismo subclínico (4 pacientes), el 3,8 % hipotiroidismo (5 pacientes), el 5,3 % Síndrome eutiroideo enfermo (7 pacientes) y el 86,3 % normotiroideo (113 pacientes). Para los pacientes con ictus, estos porcentajes son: 4,8 % (17 pacientes), 7,9 % (28 pacientes), 5,4 % (19 pacientes), 4,8 % (17 pacientes), 21,2 % (75 pacientes), y 55,9 % (198 pacientes) respectivamente.

Se detectan diferencias estadísticamente significativas en las proporciones de las distintas alteraciones entre pacientes y controles ($p=0.004$).

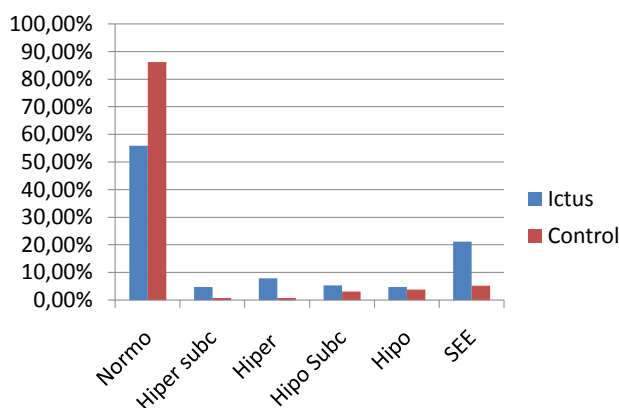


Figura 5 Alteraciones de la función tiroidea en pacientes y controles

Comparación de la mediana de las distintas variables analíticas en pacientes y controles.

Se ha utilizado el test t de Student para la comparación de medias con datos independientes. Se ha seleccionado la versión para varianzas iguales o distintas de acuerdo con el resultado del test de Levene para comparación de varianzas.

Tabla 17 a Comparación de la media de las distintas variables analíticas en Casos y Controles

Prueba de muestras independientes

Varianzas		Prueba igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias		
		F	Sig.	T		Sig. (bilateral)
Ac úrico	Iguals	1,769	,184	,750		,454
NT-proBNP	Distintas	21,501	,000	-4,887		,000
PCR	Iguals	,100	,753	-12,930		,000
VS	Iguals	1,204	,274	2,601		,010
Colesterol	Iguals	,975	,324	5,690		,000
Triglicéridos	Distintas	11,536	,001	2,219		,028
LDL-C	Iguals	1,726	,190	6,957		,000
HDL-C	Iguals	1,751	,186	6,281		,000

Se detectan diferencias estadísticamente significativas entre pacientes y controles para las variables: NT-proBNP ($p < 0.0005$), PCR ($p < 0.0005$), Vs ($p < 0.01$), Colesterol ($p < 0.0005$), Triglicéridos ($p = 0.028$), LDL-C ($p < 0.0005$) y HDL-C ($p < 0.0005$). No se detectan diferencias estadísticamente significativas entre las medias de Ácido úrico ($p = 0.454$).

Tabla 17 b Estadísticos de grupo de las distintas variables analíticas en Casos y Controles

Estadísticos de grupo				
	Ictus	N	Media	Desviación típ.
Ac úrico	No	126	5,965	7,9748
	Si	238	5,548	2,3096
NT-proBNP	No	117	378,487	1058,6737
	Si	272	2391,176	6597,7062
PCR	No	123	1,3902	3,78367
	Si	238	5,5483	2,30963
VS	No	3	85,00	16,371
	Si	144	41,26	28,962
Colesterol	No	131	194,56	44,162
	Si	354	169,65	42,303
Triglicéridos	No	131	138,67	82,552
	Si	354	121,30	57,199
LDL-C	No	131	123,89	38,046
	Si	352	97,85	36,002
HDL-C	No	131	49,992	14,8617
	Si	354	41,362	12,8733

Se presenta la tabla de valores medios para cada una de las variables analíticas.

NT-proBNP y PCR: las medias fueron más elevadas en los casos comparados con los controles.

Colesterol, LDL-colesterol y Triglicéridos: las medias fueron más elevadas en los controles comparados con los casos.

Asociación de Ictus/Control con los FRV

Para el análisis se ha utilizado el test Chi-cuadrado para tablas de contingencia.

Obesidad**Tabla 18 a** Obesidad**Tabla de contingencia**

			Obesidad		Total
			0	1	
Ictus	No	Recuento	126	5	131
		% dentro de ictus	96,2%	3,8%	100,0%
	Si	Recuento	306	47	353
		% dentro de ictus	86,7%	13,3%	100,0%
Total		Recuento	432	52	484
		% dentro de ictus	89,3%	10,7%	100,0%

El 13 % de los pacientes (47 pacientes) con ictus es obeso mientras que en el grupo de los controles solo presentan obesidad el 3,8 % (5 pacientes).

La diferencia puede considerarse estadísticamente significativa ($p=0.003$).

Cardiopatía**Tabla 18 b** Cardiopatía**Tabla de contingencia Cardiopatía * Ictus**

			Ictus		Total
			No	Si	
Cardiopatía	No	Recuento	119	158	277
		% dentro de ictus	90,8%	44,6%	57,1%
	Cardiopatía isquémica	Recuento	9	21	30
		% dentro de ictus	6,9%	5,9%	6,2%
	insuficiencia cardíaca congestiva	Recuento	2	112	114
		% dentro de ictus	1,5%	31,6%	23,5%
	Valvulopatía	Recuento	0	35	35
		% dentro de ictus	0,0%	9,9%	7,2%
	(1+2)	Recuento	0	26	26
		% dentro de ictus	0,0%	7,3%	5,4%
	(2+3)	Recuento	1	2	3
		% dentro de ictus	0,8%	0,6%	0,6%
	Total	Recuento	131	354	485
		% dentro de ictus	100,0%	100,0%	100,0%

El 90,8 % de los controles no presenta cardiopatía mientras que solamente el 44,6 % de los casos no la presenta. Cabe destacar que el 31,6 % de los casos presenta insuficiencia cardíaca congestiva mientras que en los controles solamente el 1,5 % presenta esta cardiopatía. Para el caso de la cardiopatía isquémica el porcentaje es mayor en los controles, 6,9 frente a 5,9 en los casos. Ninguno de los controles presenta valvulopatía mientras que en el 9,9 % de los casos se observa esta patología. La combinación de cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca congestiva se presenta en el 7,3 % de los casos y en ninguno de los controles. La combinación de insuficiencia cardíaca congestiva y valvulopatía se presenta en sólo 3 pacientes y no supone un porcentaje importante en ninguno de los dos grupos.

Podemos concluir que la proporción de cardiopatía es diferente en los casos y controles ($p < 0.0005$) en las siguientes cardiopatías: insuficiencia cardíaca congestiva aislada, valvulopatía aislada y la cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca congestiva asociadas.

HTA

Tabla 18 c HTA

Tabla de contingencia

			HTA		Total
			0	1	
Ictus	No	Recuento	75	56	131
		% dentro de ictus	57,3%	42,7%	100,0%
	Si	Recuento	73	281	354
		% dentro de ictus	20,6%	79,4%	100,0%
Total		Recuento	148	337	485
		% dentro de ictus	30,5%	69,5%	100,0%

El 42,7 % de los controles (56/131 pacientes) tiene HTA mientras que el 79,4 % de los casos son hipertensos (281/354 pacientes).

La diferencia en las proporciones es estadísticamente significativa ($p < 0.005$).

FA-Previa

Tabla 18 d FA-Previa

Tabla de contingencia

			FA previa		Total
			0	1	
Ictus	No	Recuento	126	5	131
		% dentro de ictus	96,2%	3,8%	100,0%
	Si	Recuento	221	133	354
		% dentro de ictus	62,4%	37,6%	100,0%
Total		Recuento	347	138	485
		% dentro de ictus	71,5%	28,5%	100,0%

Se presenta FA previa en el 3,8 % de los controles y en el 37,6 % de los casos. La diferencia es estadísticamente significativa ($p < 0.0005$).

Dislipidemia

- 1- Hipercolesterolemia
- 2- Hipertrigliceridemia
- 3- 1+2

Tabla 18 e Dislipidemia

Tabla de contingencia

			Dislipidemia				Total
			0	1	2	3	
Ictus	No	Recuento	78	48	2	3	131
		% dentro de ictus	59,5%	36,6%	1,5%	2,3%	100,0%
	Si	Recuento	239	108	0	7	354
		% dentro de ictus	67,5%	30,5%	0,0%	2,0%	100,0%
Total		Recuento	317	156	2	10	485
		% dentro de ictus	65,4%	32,2%	0,4%	2,1%	100,0%

Los controles presentan hipercolesterolemia en un 36,6 % de pacientes mientras que los casos en un 30,5 %.

Las diferencias no son estadísticamente significativas ($p=0.058$).

Diabetes Mellitus**Tabla 18 f** Diabetes Mellitus**Tabla de contingencia**

			D. Mellitus			Total
			No	Tipo I	Tipo II	
Ictus	No	Recuento	103	3	25	131
		% dentro de ictus	78,6%	2,3%	19,1%	100,0%
	Si	Recuento	278	2	74	354
		% dentro de ictus	78,5%	0,6%	20,9%	100,0%
Total		Recuento	381	5	99	485
		% dentro de ictus	78,6%	1,0%	20,4%	100,0%

Las diferencias no son significativas ($p=0.233$), los porcentajes de diabetes en casos y controles son prácticamente los mismos.

FA a la admisión

Tabla 18 g FA a la admisión

Tabla de contingencia

			FA admisión		Total
			0	1	
Ictus	No	Recuento	121	7	128
		% dentro de ictus	94,5%	5,5%	100,0%
	Si	Recuento	222	132	354
		% dentro de ictus	62,7%	37,3%	100,0%
Total		Recuento	343	139	482
		% dentro de ictus	71,2%	28,8%	100,0%

Aunque esta variable es registrada por medio del ECG a la admisión, los porcentajes son similares a los de la FA previa.

Las diferencias en los porcentajes son estadísticamente significativas ($p < 0.0005$).

Hiperuricemia**Tabla 18 h** Hiperuricemia**Tabla de contingencia**

			Ácido úrico		Total
			0	1	
Ictus	No	Recuento	127	4	131
		% dentro de ictus	96,9%	3,1%	100,0%
	Si	Recuento	332	22	354
		% dentro de ictus	93,8%	6,2%	100,0%
Total		Recuento	459	26	485
		% dentro de ictus	94,6%	5,4%	100,0%

El 3,1 % de los controles y el 6,2 % de los casos presentan el ácido úrico alterado.

La diferencia no es lo suficientemente grande para considerarla estadísticamente significativa ($p=0.170$).

5.2 Resultados para Casos

Asociación – Tiroides/Sexo

Como ambas son variables nominales se ha utilizado un contraste Chi-cuadrado para tablas de contingencia. El contraste compara las proporciones de cada uno de los subgrupos de casos en los dos sexos.

Tabla 19 a Sexo

Tabla de contingencia Tiroides2 * Sexo

			Sexo		Total
			Mujer	Hombre	
Tiroides2	Normotiroideo	Recuento	103	95	198
		% dentro de Tiroides2	52,0%	48,0%	100,0%
		% dentro de Sexo	56,3%	55,6%	55,9%
	Hipertiroidismo subclínico	Recuento	14	3	17
		% dentro de Tiroides2	82,4%	17,6%	100,0%
		% dentro de Sexo	7,7%	1,8%	4,8%
	Hipertiroidismo	Recuento	18	10	28
		% dentro de Tiroides2	64,3%	35,7%	100,0%
		% dentro de Sexo	9,8%	5,8%	7,9%
	Hipotiroidismo subclínico	Recuento	12	7	19
		% dentro de Tiroides2	63,2%	36,8%	100,0%
		% dentro de Sexo	6,6%	4,1%	5,4%
	Hipotiroidismo	Recuento	4	13	17
		% dentro de Tiroides2	23,5%	76,5%	100,0%
		% dentro de Sexo	2,2%	7,6%	4,8%
	Síndrome eutiroideo enfermo	Recuento	32	43	75
		% dentro de Tiroides2	42,7%	57,3%	100,0%
		% dentro de Sexo	17,5%	25,1%	21,2%
Total		Recuento	183	171	354
		% dentro de Tiroides2	51,7%	48,3%	100,0%
		% dentro de Sexo	100,0%	100,0%	100,0%

Se detecta una asociación significativa ($p=0.04$), es decir, la proporción de ambos sexos no es la misma en los distintos grupos, por ejemplo, de los pacientes con hipertiroidismo subclínico la mayoría son mujeres (82,4 % frente al 17,6 % de hombres) y de los pacientes con hipertiroidismo la mayoría son mujeres (64,3 % frente al 35,7 % de hombres).

CAPÍTULO 5. RESULTADOS

De las mujeres analizadas, el 56,3 % no tiene problemas de tiroides mientras que el 55,6 % de los hombres es normotiroideo. En ambos casos los porcentajes son similares por lo que las diferencias entre sexos se encuentran en los pacientes que presentan problemas ya que la distribución dentro de los subgrupos es muy diferente.

De los pacientes con hipotiroidismo la mayoría son hombres (76,5 % frente al 23,5 % de mujeres). De los pacientes con SEE también la mayoría son hombres (57,3 % frente al 42,7 % de mujeres)

Asociación – Tiroides/Edad

Se trata de ver si las edades de los distintos subgrupos son diferentes. Utilizamos un análisis de la varianza (ANOVA) para la comparación.

Tabla 19 b Edad**Descriptivos**

Edad

	N	Media	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
				Límite inferior	Límite superior		
Normotiroideo	198	76,60	,768	75,09	78,12	36	97
Hipertiroidismo subclínico	17	82,82	1,984	78,62	87,03	68	98
Hipertiroidismo	28	78,29	2,040	74,10	82,47	41	91
Hipotiroidismo subclínico	19	77,58	2,214	72,93	82,23	61	89
Hipotiroidismo	17	72,82	2,875	66,73	78,92	54	89
Síndrome eutiroideo enfermo	75	82,56	,845	80,88	84,24	61	97
Total	354	78,17	,551	77,08	79,25	36	98

La edad media más alta es para los pacientes con hipertiroidismo subclínico y con Síndrome eutiroideo enfermo. La edad más baja es para los pacientes con hipotiroidismo.

Las diferencias en las edades medias son estadísticamente significativas ($p < 0.0005$) como se pone de manifiesto en la tabla de análisis de la varianza.

En nuestra muestra el efecto edad es más prevalente en los pacientes con ictus asociado al hipertiroidismo.

Tabla 19 c Edad**Edad**

HSD de Tukey

Tiroides2	N	Subconjunto para alfa = 0.05	
		1	2
Hipotiroidismo	17	72,82	
Normotiroideo	198	76,60	76,60
Hipotiroidismo subclínico	19	77,58	77,58
Hipertiroidismo	28	78,29	78,29
Síndrome eutiroideo enfermo	75		82,56
Hipertiroidismo subclínico	17		82,82
Sig.		,351	,212

Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

En las comparaciones por parejas de los diferentes subgrupos, la edad de los pacientes con hipotiroidismo es diferente de la de los pacientes con Síndrome eutiroideo enfermo y los que tienen hipertiroidismo subclínico. A pesar de las diferencias significativas la edad media no parece un parámetro de importancia para diferenciar los grupos.

Asociación – Tiroides/NIHSS**Tabla 20 NIHSS****Descriptivos**

NIHSS

	N	Media	Desviación típica	Error típico
Normotiroideo	198	7,59	4,430	,315
Hipertiroidismo subclínico	17	8,65	5,841	1,417
Hipertiroidismo	28	9,61	5,731	1,083
Hipotiroidismo subclínico	19	7,21	3,952	,907
Hipotiroidismo	17	8,12	4,622	1,121
Síndrome eutiroideo enfermo	75	9,36	4,593	,530
Total	354	8,18	4,681	,249

El valor medio más alto es para los pacientes con hipertiroidismo. El valor medio más bajo es para los pacientes con hipotiroidismo subclínico.

Las diferencias son estadísticamente significativas ($p=0.04$). Si bien las diferencias no son importantes ya que no es posible detectarlas en las comparaciones por parejas.

Asociación – Tiroides/OCSP**Tabla 21 OCSP**

Tabla de contingencia Tiroides2 * OCSP

			OCSP					Total	
			LACI	PACI	TACI	POCI	PACI + POCI		TACI + POCI
Tiroides2	Normotiroides	Recuento	54	104	9	30	1	0	198
		% dentro de Tiroides2	27,3%	52,5%	4,5%	15,2%	0,5%	0,0%	100,0%
		% dentro de OCSP	65,9%	57,5%	29,0%	53,6%	50,0%	0,0%	55,9%
Hipertiroidismo subclínico	Hipertiroidismo subclínico	Recuento	3	6	3	5	0	0	17
		% dentro de Tiroides2	17,6%	35,3%	17,6%	29,4%	0,0%	0,0%	100,0%
		% dentro de OCSP	3,7%	3,3%	9,7%	8,9%	0,0%	0,0%	4,8%
Hipertiroidismo	Hipertiroidismo	Recuento	8	14	4	2	0	0	28
		% dentro de Tiroides2	28,6%	50,0%	14,3%	7,1%	0,0%	0,0%	100,0%
		% dentro de OCSP	9,8%	7,7%	12,9%	3,6%	0,0%	0,0%	7,9%
Hipotiroidismo subclínico	Hipotiroidismo subclínico	Recuento	5	12	0	2	0	0	19
		% dentro de Tiroides2	26,3%	63,2%	0,0%	10,5%	0,0%	0,0%	100,0%
		% dentro de OCSP	6,1%	6,6%	0,0%	3,6%	0,0%	0,0%	5,4%
Hipotiroidismo	Hipotiroidismo	Recuento	4	7	2	4	0	0	17
		% dentro de Tiroides2	23,5%	41,2%	11,8%	23,5%	0,0%	0,0%	100,0%
		% dentro de OCSP	4,9%	3,9%	6,5%	7,1%	0,0%	0,0%	4,8%
Síndrome eutiroides enfermo	Síndrome eutiroides enfermo	Recuento	8	38	13	13	1	2	75
		% dentro de Tiroides2	10,7%	50,7%	17,3%	17,3%	1,3%	2,7%	100,0%
		% dentro de OCSP	9,8%	21,0%	41,9%	23,2%	50,0%	100,0%	21,2%
Total	Total	Recuento	82	181	31	56	2	2	354
		% dentro de Tiroides2	23,2%	51,1%	8,8%	15,8%	0,6%	0,6%	100,0%
		% dentro de OCSP	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

En relación al territorio vascular, no se detecta asociación significativa ($p=0.061$), aunque se debe probablemente a que la tabla está poco ocupada.

En porcentajes, el grupo LACI fue más frecuente en los pacientes con hipertiroidismo en un 28,6 %; el grupo PACI en los pacientes con hipotiroidismo subclínico en un 63,2 %; el grupo TACI en los pacientes hipertiroidismo subclínico y SEE en un 17,6 % y 17,3 % respectivamente; el grupo POCI en los pacientes con hipertiroidismo subclínico en un 29,4 %. El resto de grupos no son de interés.

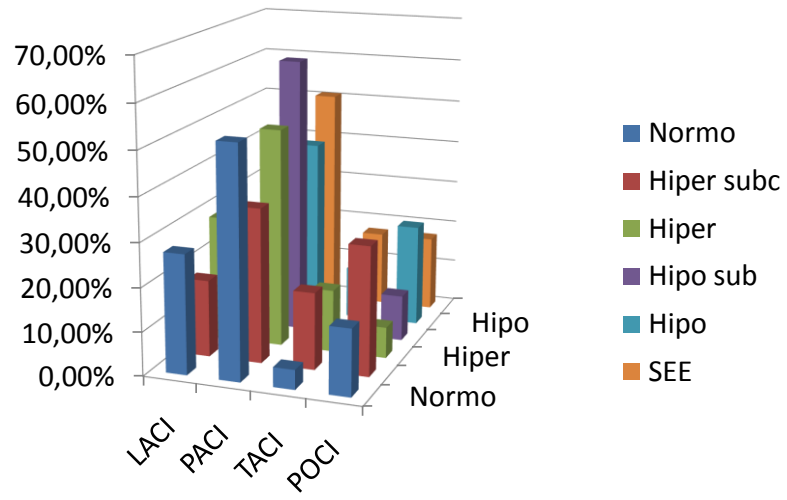


Figura 6 Relación entre los subgrupos de Ictus y el territorio vascular según la clasificación OCSP

Asociación – Tiroides/Lado del Ictus**Tabla 22** Lado del Ictus**Tabla de contingencia Tiroides2 * Lado**

			Lado			Total
			Izquierdo	Derecho	Ambos	
Tiroides2	Normotiroideo	Recuento	103	94	1	198
		% dentro de Tiroides2	52,0%	47,5%	0,5%	100,0%
		% dentro de Lado	56,6%	56,3%	20,0%	55,9%
	Hipertiroidismo subclínico	Recuento	8	9	0	17
		% dentro de Tiroides2	47,1%	52,9%	0,0%	100,0%
		% dentro de Lado	4,4%	5,4%	0,0%	4,8%
	Hipertiroidismo	Recuento	16	12	0	28
		% dentro de Tiroides2	57,1%	42,9%	0,0%	100,0%
		% dentro de Lado	8,8%	7,2%	0,0%	7,9%
	Hipotiroidismo subclínico	Recuento	10	9	0	19
		% dentro de Tiroides2	52,6%	47,4%	0,0%	100,0%
		% dentro de Lado	5,5%	5,4%	0,0%	5,4%
	Hipotiroidismo	Recuento	10	7	0	17
		% dentro de Tiroides2	58,8%	41,2%	0,0%	100,0%
		% dentro de Lado	5,5%	4,2%	0,0%	4,8%
	Síndrome eutiroideo enfermo	Recuento	35	36	4	75
		% dentro de Tiroides2	46,7%	48,0%	5,3%	100,0%
		% dentro de Lado	19,2%	21,6%	80,0%	21,2%
Total		Recuento	182	167	5	354
		% dentro de Tiroides2	51,4%	47,2%	1,4%	100,0%
		% dentro de Lado	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

La mayoría de ictus ocurren en el hemisferio izquierdo. No hay asociación estadísticamente significativa ($p=0.312$).

Asociación – Tiroides/ Ictus previo**Tabla 23** Ictus previo**Tabla de contingencia Tiroides2 * Ictus previo**

			Ictus previo		Total
			0	1	
Tiroides2	Normotiroideo	Recuento	184	14	198
		% dentro de Tiroides2	92,9%	7,1%	100,0%
		% dentro de Ictus previo	56,6%	48,3%	55,9%
	Hipertiroidismo subclínico	Recuento	16	1	17
		% dentro de Tiroides2	94,1%	5,9%	100,0%
		% dentro de Ictus previo	4,9%	3,4%	4,8%
	Hipertiroidismo	Recuento	24	4	28
		% dentro de Tiroides2	85,7%	14,3%	100,0%
		% dentro de Ictus previo	7,4%	13,8%	7,9%
	Hipotiroidismo subclínico	Recuento	17	2	19
		% dentro de Tiroides2	89,5%	10,5%	100,0%
		% dentro de Ictus previo	5,2%	6,9%	5,4%
	Hipotiroidismo	Recuento	15	2	17
		% dentro de Tiroides2	88,2%	11,8%	100,0%
		% dentro de Ictus previo	4,6%	6,9%	4,8%
	Síndrome eutiroideo enfermo	Recuento	69	6	75
		% dentro de Tiroides2	92,0%	8,0%	100,0%
		% dentro de Ictus previo	21,2%	20,7%	21,2%
Total		Recuento	325	29	354
		% dentro de Tiroides2	91,8%	8,2%	100,0%
		% dentro de Ictus previo	100,0%	100,0%	100,0%

La mayoría de los pacientes con ictus previo son normotiroideos, si bien en porcentaje corresponde a los pacientes hipertiroides (14,3 %). No hay asociación estadísticamente significativa ($p=0.812$).

Asociación – Tiroides/ AIT previo**Tabla 24** AIT previo**Tabla de contingencia Tiroides2 * AIT previo**

			AIT previo		Total
			0	1	
Tiroides2	Normotiroideo	Recuento	191	7	198
		% dentro de Tiroides2	96,5%	3,5%	100,0%
		% dentro de AIT previo	56,2%	50,0%	55,9%
	Hipertiroidismo subclínico	Recuento	16	1	17
		% dentro de Tiroides2	94,1%	5,9%	100,0%
		% dentro de AIT previo	4,7%	7,1%	4,8%
	Hipertiroidismo	Recuento	27	1	28
		% dentro de Tiroides2	96,4%	3,6%	100,0%
		% dentro de AIT previo	7,9%	7,1%	7,9%
	Hipotiroidismo subclínico	Recuento	19	0	19
		% dentro de Tiroides2	100,0%	0,0%	100,0%
		% dentro de AIT previo	5,6%	0,0%	5,4%
	Hipotiroidismo	Recuento	17	0	17
		% dentro de Tiroides2	100,0%	0,0%	100,0%
		% dentro de AIT previo	5,0%	0,0%	4,8%
	Síndrome eutiroideo enfermo	Recuento	70	5	75
		% dentro de Tiroides2	93,3%	6,7%	100,0%
		% dentro de AIT previo	20,6%	35,7%	21,2%
Total		Recuento	340	14	354
		% dentro de Tiroides2	96,0%	4,0%	100,0%
		% dentro de AIT previo	100,0%	100,0%	100,0%

La mayoría de los pacientes con ictus con AIT previo son normotiroideos si bien en porcentaje corresponde a los pacientes con Síndrome eutiroideo enfermo (6,7 %).

No hay asociación estadísticamente significativa ($p=0.669$).

Asociación – Tiroides/ Secuelas de Ictus previo**Tabla 25** Secuelas de Ictus previo**Tabla de contingencia Tiroides2 * Seq, Ictus**

			Seq, Ictus		Total
			0	1	
Tiroides2	Normotiroideo	Recuento	180	18	198
		% dentro de Tiroides2	90,9%	9,1%	100,0%
		% dentro de Seq, Ictus	56,6%	50,0%	55,9%
	Hipertiroidismo subclínico	Recuento	16	1	17
		% dentro de Tiroides2	94,1%	5,9%	100,0%
		% dentro de Seq, Ictus	5,0%	2,8%	4,8%
	Hipertiroidismo	Recuento	25	3	28
		% dentro de Tiroides2	89,3%	10,7%	100,0%
		% dentro de Seq, Ictus	7,9%	8,3%	7,9%
	Hipotiroidismo subclínico	Recuento	16	3	19
		% dentro de Tiroides2	84,2%	15,8%	100,0%
		% dentro de Seq, Ictus	5,0%	8,3%	5,4%
	Hipotiroidismo	Recuento	15	2	17
		% dentro de Tiroides2	88,2%	11,8%	100,0%
		% dentro de Seq, Ictus	4,7%	5,6%	4,8%
	Síndrome eutiroides enfermo	Recuento	66	9	75
		% dentro de Tiroides2	88,0%	12,0%	100,0%
		% dentro de Seq, Ictus	20,8%	25,0%	21,2%
	Total	Recuento	318	36	354
		% dentro de Tiroides2	89,8%	10,2%	100,0%
		% dentro de Seq, Ictus	100,0%	100,0%	100,0%

La mayoría de los pacientes con secuelas de ictus son normotiroideos si bien en porcentaje corresponde a los pacientes con hipotiroidismo subclínico (15,8 %). No hay asociación estadísticamente significativa ($p=0.903$).

Ácido úrico**Tabla 26 a** Ac úrico**Descriptivos**

Ac úrico

	N	Media	Desviación típica	Error típico
Normotiroideo	139	5,258	2,0031	,1699
Hipertiroidismo subclínico	10	5,070	2,0955	,6627
Hipertiroidismo	16	6,788	3,3635	,8409
Hipotiroidismo subclínico	13	5,400	1,5642	,4338
Hipotiroidismo	12	5,608	2,4996	,7216
Síndrome eutiroideo enfermo	48	6,102	2,7272	,3936
Total	238	5,548	2,3096	,1497

Las medias más elevadas corresponden a los pacientes con hipertiroidismo, aunque no hay diferencias estadísticamente significativas ($p=0.072$).

NT-proBNP**Tabla 26 b** NT-proBNP**Descriptivos**

NT-proBNP

	N	Media	Desviación típica	Error típico
Normotiroideo	158	1806,943	4373,7366	347,9558
Hipertiroidismo subclínico	14	2055,786	3029,6600	809,7107
Hipertiroidismo	16	1030,000	1496,6336	374,1584
Hipotiroidismo subclínico	13	3309,000	9198,7872	2551,2845
Hipotiroidismo	12	597,417	1527,6244	440,9872
Síndrome eutiroides enfermo	59	4567,051	11130,2358	1449,0333
Total	272	2391,176	6597,7062	400,0447

Las medias más elevadas corresponden al Síndrome eutiroides enfermo, aunque no hay diferencias estadísticamente significativas ($p=0.089$).

PCR**Tabla 26 c PCR****Descriptivos**

PCR

	N	Media	Desviación típica	Error típico
Normotiroideo	139	5,2576	2,00311	,16990
Hipertiroidismo subclínico	10	5,0700	2,09552	,66266
Hipertiroidismo	16	6,7875	3,36351	,84088
Hipotiroidismo subclínico	13	5,4000	1,56418	,43383
Hipotiroidismo	12	5,6083	2,49962	,72158
Síndrome eutiroideo enfermo	48	6,1021	2,72721	,39364
Total	238	5,5483	2,30963	,14971

El valor medio más alto corresponde a los pacientes con hipertiroidismo y en segundo lugar a los pacientes con Síndrome eutiroideo enfermo.

No hay diferencias estadísticamente significativas ($p=0.072$).

VS**Tabla 26 d VS****Descriptivos**

VS

	N	Media	Desviación típica	Error típico
Normotiroideo	83	39,83	31,198	3,424
Hipertiroidismo subclínico	9	38,44	28,161	9,387
Hipertiroidismo	11	40,00	24,067	7,256
Hipotiroidismo subclínico	8	46,88	24,422	8,634
Hipotiroidismo	5	34,00	18,426	8,240
Síndrome eutiroideo enfermo	28	46,57	27,828	5,259
Total	144	41,26	28,962	2,414

No hay diferencias estadísticamente significativas ($p=0.872$).

Colesterol**Tabla 26 e** Colesterol**Descriptivos**

Colesterol

	N	Media	Desviación típica	Error típico
Normotiroideo	198	168,88	40,937	2,909
Hipertiroidismo subclínico	17	180,47	48,118	11,670
Hipertiroidismo	28	167,04	33,783	6,384
Hipotiroidismo subclínico	19	190,63	49,890	11,446
Hipotiroidismo	17	183,41	56,592	13,726
Síndrome eutiroideo enfermo	75	161,75	40,119	4,633
Total	354	169,65	42,303	2,248

El valor medio más alto corresponde a los pacientes con hipotiroidismo subclínico, aunque no hay diferencias estadísticamente significativas ($p=0.872$).

Triglicéridos**Tabla 26 f** Triglicéridos**Descriptivos**

Triglicéridos

	N	Media	Desviación típica	Error típico
Normotiroideo	198	115,66	48,492	3,446
Hipertiroidismo subclínico	17	139,47	52,587	12,754
Hipertiroidismo	28	125,43	58,183	10,995
Hipotiroidismo subclínico	19	112,26	38,087	8,738
Hipotiroidismo	17	171,71	109,944	26,665
Síndrome eutiroideo enfermo	75	121,39	61,447	7,095
Total	354	121,30	57,199	3,040

El valor medio más alto corresponde a los pacientes con hipotiroidismo.

Se detectan diferencias estadísticamente significativas ($p=0.003$).

Pasamos entonces a las comparaciones por parejas. La tabla siguiente muestra las medias ordenadas y los subgrupos que pueden considerarse homogéneos con el test de Tukey.

Tabla 26 g Triglicéridos**Triglicéridos**

HSD de Tukey

Tiroides2	N	Subconjunto para alfa = 0.05	
		1	2
Hipotiroidismo subclínico	19	112,26	
Normotiroideo	198	115,66	
Síndrome eutiroideo enfermo	75	121,39	
Hipertiroidismo	28	125,43	
Hipertiroidismo subclínico	17	139,47	139,47
Hipotiroidismo	17		171,71
Sig.		,486	,290

La media de los pacientes con hipotiroidismo es mucho más elevada que la del resto y es significativamente diferente de todas las demás.

LDL-Colesterol**Tabla 26 h LDL-C****Descriptivos**

LDL-C

	N	Media	Desviación típica	Error típico
Normotiroideo	197	99,27	34,092	2,429
Hipertiroidismo subclínico	17	105,29	31,204	7,568
Hipertiroidismo	28	93,07	26,990	5,101
Hipotiroidismo subclínico	19	115,95	44,606	10,233
Hipotiroidismo	17	107,76	55,363	13,428
Síndrome eutiroideo enfermo	74	87,24	34,887	4,056
Total	352	97,85	36,002	1,919

Se detectan diferencias estadísticamente significativas ($p=0.014$).

Pasamos entonces a las comparaciones por parejas. La tabla siguiente muestra las medias ordenadas y los subgrupos que pueden considerarse homogéneos con el test de Tukey.

Tabla 26 i LDL-C**LDL-C**

HSD de Tukey

Tiroides2	N	Subconjunto para alfa = 0.05	
		1	2
Síndrome eutiroideo enfermo	74	87,24	
Hipertiroidismo	28	93,07	93,07
Normotiroideo	197	99,27	99,27
Hipertiroidismo subclínico	17	105,29	105,29
Hipotiroidismo	17	107,76	107,76
Hipotiroidismo subclínico	19		115,95
Sig.		,284	,176

El Síndrome eutiroideo enfermo, que tiene la media más pequeña y el hipotiroidismo subclínico que tiene la media más alta, son los grupos extremos, y los únicos que pueden considerarse diferentes.

HDL-Colesterol**Tabla 26 j HDL-C****Descriptivos**

HDL-C

	N	Media	Desviación típica	Error típico
Normotiroideo	198	41,793	11,4950	,8169
Hipertiroidismo subclínico	17	42,353	11,6937	2,8361
Hipertiroidismo	28	41,393	14,1666	2,6772
Hipotiroidismo subclínico	19	49,421	17,8335	4,0913
Hipotiroidismo	17	32,765	11,9192	2,8908
Síndrome eutiroideo enfermo	75	39,893	13,8326	1,5972
Total	354	41,362	12,8733	,6842

Se detectan diferencias estadísticamente significativas ($p=0.014$). Pasamos entonces a las comparaciones por parejas.

Tabla 26 k HDL-C**HDL-C**

HSD de Tukey

Tiroides2	N	Subconjunto para alfa = 0.05	
		1	2
Hipotiroidismo	17	32,765	
Síndrome eutiroideo enfermo	75	39,893	39,893
Hipertiroidismo	28	41,393	41,393
Normotiroideo	198	41,793	41,793
Hipertiroidismo subclínico	17	42,353	42,353
Hipotiroidismo subclínico	19		49,421
Sig.		,065	,068

El hipotiroidismo, que tiene la media más pequeña y el hipotiroidismo subclínico que tiene la media más alta son los grupos extremos, y los únicos que pueden considerarse diferentes.

Asociación de Ictus con los FRV**Obesidad****Tabla 27 a Obesidad****Tabla de contingencia**

			Obesidad		Total
			0	1	
Tiroides2	Normotiroideo	Recuento	170	27	197
		% dentro de Tiroides2	86,3%	13,7%	100,0%
		% dentro de Obesidad	55,6%	57,4%	55,8%
Hipertiroidismo subclínico	Hipertiroidismo subclínico	Recuento	16	1	17
		% dentro de Tiroides2	94,1%	5,9%	100,0%
		% dentro de Obesidad	5,2%	2,1%	4,8%
Hipertiroidismo	Hipertiroidismo	Recuento	24	4	28
		% dentro de Tiroides2	85,7%	14,3%	100,0%
		% dentro de Obesidad	7,8%	8,5%	7,9%
Hipotiroidismo subclínico	Hipotiroidismo subclínico	Recuento	15	4	19
		% dentro de Tiroides2	78,9%	21,1%	100,0%
		% dentro de Obesidad	4,9%	8,5%	5,4%
Hipotiroidismo	Hipotiroidismo	Recuento	14	3	17
		% dentro de Tiroides2	82,4%	17,6%	100,0%
		% dentro de Obesidad	4,6%	6,4%	4,8%
Síndrome eutiroideo enfermo	Síndrome eutiroideo enfermo	Recuento	67	8	75
		% dentro de Tiroides2	89,3%	10,7%	100,0%
		% dentro de Obesidad	21,9%	17,0%	21,2%
Total	Total	Recuento	306	47	353
		% dentro de Tiroides2	86,7%	13,3%	100,0%
		% dentro de Obesidad	100,0%	100,0%	100,0%

El mayor porcentaje de obesos corresponde a los pacientes con hipotiroidismo subclínico (21,1 %) seguidos de los pacientes con hipotiroidismo (17,6 %), el menor porcentaje corresponde a los pacientes con hipertiroidismo subclínico, aunque no se detectan diferencias estadísticamente significativas ($p=0.764$).

Cardiopatía**Tabla 27 b** Cardiopatía

Tabla de contingencia

			Cardiopatía					Total	
			No	Cardiopatía isquémica	insuficiencia cardíaca congestiva	valvulopatía	(1+2)		(2+3)
Tiroides2	Normotiroides	Recuento	93	10	57	21	16	1	198
		% dentro de Tiroides2	47,0%	5,1%	28,8%	10,6%	8,1%	0,5%	100,0%
		% dentro de Cardiopatía	58,9%	47,6%	50,9%	60,0%	61,5%	50,0%	55,9%
	Hipertiroidismo subclínico	Recuento	10	2	2	1	2	0	17
		% dentro de Tiroides2	58,8%	11,8%	11,8%	5,9%	11,8%	0,0%	100,0%
		% dentro de Cardiopatía	6,3%	9,5%	1,8%	2,9%	7,7%	0,0%	4,8%
	Hipertiroidismo	Recuento	6	4	10	5	2	1	28
		% dentro de Tiroides2	21,4%	14,3%	35,7%	17,9%	7,1%	3,6%	100,0%
		% dentro de Cardiopatía	3,8%	19,0%	8,9%	14,3%	7,7%	50,0%	7,9%
	Hipotiroidismo subclínico	Recuento	9	0	9	0	1	0	19
		% dentro de Tiroides2	47,4%	0,0%	47,4%	0,0%	5,3%	0,0%	100,0%
		% dentro de Cardiopatía	5,7%	0,0%	8,0%	0,0%	3,8%	0,0%	5,4%
	Hipotiroidismo	Recuento	10	1	2	3	1	0	17
		% dentro de Tiroides2	58,8%	5,9%	11,8%	17,6%	5,9%	0,0%	100,0%
		% dentro de Cardiopatía	6,3%	4,8%	1,8%	8,6%	3,8%	0,0%	4,8%
	Síndrome eutiroides enfermo	Recuento	30	4	32	5	4	0	75
		% dentro de Tiroides2	40,0%	5,3%	42,7%	6,7%	5,3%	0,0%	100,0%
		% dentro de Cardiopatía	19,0%	19,0%	28,6%	14,3%	15,4%	0,0%	21,2%
Total		Recuento	158	21	112	35	26	2	354
		% dentro de Tiroides2	44,6%	5,9%	31,6%	9,9%	7,3%	0,6%	100,0%
		% dentro de Cardiopatía	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

El mayor porcentaje de cardiopatía isquémica y valvulopatía corresponde a los pacientes con hipertiroidismo, en un 14,3 % y 17,9 % respectivamente; el mayor porcentaje de insuficiencia cardíaca congestiva (47,4 %) corresponde a los pacientes con hipotiroidismo subclínico.

Estas diferencias no son estadísticamente significativas ($p=0.137$).

HTA

Tabla 27 c HTA

Tabla de contingencia

			HTA		Total
			0	1	
Tiroides2	Normotiroideo	Recuento	41	157	198
		% dentro de Tiroides2	20,7%	79,3%	100,0%
		% dentro de HTA	56,2%	55,9%	55,9%
	Hipertiroidismo subclínico	Recuento	1	16	17
		% dentro de Tiroides2	5,9%	94,1%	100,0%
		% dentro de HTA	1,4%	5,7%	4,8%
	Hipertiroidismo	Recuento	7	21	28
		% dentro de Tiroides2	25,0%	75,0%	100,0%
		% dentro de HTA	9,6%	7,5%	7,9%
	Hipotiroidismo subclínico	Recuento	0	19	19
		% dentro de Tiroides2	0,0%	100,0%	100,0%
		% dentro de HTA	0,0%	6,8%	5,4%
	Hipotiroidismo	Recuento	4	13	17
		% dentro de Tiroides2	23,5%	76,5%	100,0%
		% dentro de HTA	5,5%	4,6%	4,8%
	Síndrome eutiroideo enfermo	Recuento	20	55	75
		% dentro de Tiroides2	26,7%	73,3%	100,0%
		% dentro de HTA	27,4%	19,6%	21,2%
Total		Recuento	73	281	354
		% dentro de Tiroides2	20,6%	79,4%	100,0%
		% dentro de HTA	100,0%	100,0%	100,0%

El 79,4 % de los pacientes con ictus son hipertensos. El mayor porcentaje de HTA corresponde a los pacientes con hipotiroidismo subclínico (100 %), aunque no se detectan diferencias estadísticamente significativas ($p=0.098$).

FA previa**Tabla 27 d** FA previa**Tabla de contingencia**

			FA previa		Total
			0	1	
Tiroides2	Normotiroideo	Recuento	124	74	198
		% dentro de Tiroides2	62,6%	37,4%	100,0%
		% dentro de FA previa	56,1%	55,6%	55,9%
	Hipertiroidismo subclínico	Recuento	9	8	17
		% dentro de Tiroides2	52,9%	47,1%	100,0%
		% dentro de FA previa	4,1%	6,0%	4,8%
	Hipertiroidismo	Recuento	17	11	28
		% dentro de Tiroides2	60,7%	39,3%	100,0%
		% dentro de FA previa	7,7%	8,3%	7,9%
	Hipotiroidismo subclínico	Recuento	15	4	19
		% dentro de Tiroides2	78,9%	21,1%	100,0%
		% dentro de FA previa	6,8%	3,0%	5,4%
	Hipotiroidismo	Recuento	13	4	17
		% dentro de Tiroides2	76,5%	23,5%	100,0%
		% dentro de FA previa	5,9%	3,0%	4,8%
	Síndrome eutiroideo enfermo	Recuento	43	32	75
		% dentro de Tiroides2	57,3%	42,7%	100,0%
		% dentro de FA previa	19,5%	24,1%	21,2%
Total		Recuento	221	133	354
		% dentro de Tiroides2	62,4%	37,6%	100,0%
		% dentro de FA previa	100,0%	100,0%	100,0%

El 37,6 % de los pacientes con ictus son portadores de FA previa.

El mayor porcentaje de FA previa corresponde a los pacientes con hipertiroidismo subclínico (47,1 %) y el menor porcentaje corresponde a los pacientes con hipotiroidismo subclínico (21,1 %), aunque no se detectan diferencias estadísticamente significativas ($p=0.397$).

Dislipidemia

- 1- Hipercolesterolemia
- 2- Hipertrigliceridemia
- 3- 1+2

Tabla 27 e Dislipidemia

Tabla de contingencia

			Dislipidemia			Total
			0	1	3	
Tiroides2	Normotiroides	Recuento	131	61	6	198
		% dentro de Tiroides2	66,2%	30,8%	3,0%	100,0%
		% dentro de Dislipidemia	54,8%	56,5%	85,7%	55,9%
	Hipertiroidismo subclínico	Recuento	11	5	1	17
		% dentro de Tiroides2	64,7%	29,4%	5,9%	100,0%
		% dentro de Dislipidemia	4,6%	4,6%	14,3%	4,8%
	Hipertiroidismo	Recuento	21	7	0	28
		% dentro de Tiroides2	75,0%	25,0%	0,0%	100,0%
		% dentro de Dislipidemia	8,8%	6,5%	0,0%	7,9%
	Hipotiroidismo subclínico	Recuento	15	4	0	19
		% dentro de Tiroides2	78,9%	21,1%	0,0%	100,0%
		% dentro de Dislipidemia	6,3%	3,7%	0,0%	5,4%
	Hipotiroidismo	Recuento	9	8	0	17
		% dentro de Tiroides2	52,9%	47,1%	0,0%	100,0%
		% dentro de Dislipidemia	3,8%	7,4%	0,0%	4,8%
	Síndrome eutiroides enfermo	Recuento	52	23	0	75
		% dentro de Tiroides2	69,3%	30,7%	0,0%	100,0%
		% dentro de Dislipidemia	21,8%	21,3%	0,0%	21,2%
Total		Recuento	239	108	7	354
		% dentro de Tiroides2	67,5%	30,5%	2,0%	100,0%
		% dentro de Dislipidemia	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

El 30,5 % de los pacientes con ictus son portadores de hipercolesterolemia.

El mayor porcentaje de hipercolesterolemia corresponde a los pacientes con hipotiroidismo (47, 1%).

No se detectan diferencias estadísticamente significativas ($p=0.552$).

Diabetes Mellitus**Tabla 27 f** Diabetes Mellitus

Tabla de contingencia

			D, Mellitus			Total
			No	Tipo I	Tipo II	
Tiroides2	Normotiroideo	Recuento	162	1	35	198
		% dentro de Tiroides2	81,8%	0,5%	17,7%	100,0%
		% dentro de D, Mellitus	58,3%	50,0%	47,3%	55,9%
	Hipertiroidismo subclínico	Recuento	13	0	4	17
		% dentro de Tiroides2	76,5%	0,0%	23,5%	100,0%
		% dentro de D, Mellitus	4,7%	0,0%	5,4%	4,8%
	Hipertiroidismo	Recuento	21	0	7	28
		% dentro de Tiroides2	75,0%	0,0%	25,0%	100,0%
		% dentro de D, Mellitus	7,6%	0,0%	9,5%	7,9%
	Hipotiroidismo subclínico	Recuento	12	0	7	19
		% dentro de Tiroides2	63,2%	0,0%	36,8%	100,0%
		% dentro de D, Mellitus	4,3%	0,0%	9,5%	5,4%
	Hipotiroidismo	Recuento	15	0	2	17
		% dentro de Tiroides2	88,2%	0,0%	11,8%	100,0%
		% dentro de D, Mellitus	5,4%	0,0%	2,7%	4,8%
	Síndrome eutiroideo enfermo	Recuento	55	1	19	75
		% dentro de Tiroides2	73,3%	1,3%	25,3%	100,0%
		% dentro de D, Mellitus	19,8%	50,0%	25,7%	21,2%
Total	Recuento	278	2	74	354	
	% dentro de Tiroides2	78,5%	0,6%	20,9%	100,0%	
	% dentro de D, Mellitus	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

El mayor porcentaje de Diabetes Mellitus tipo II corresponde a los pacientes con hipotiroidismo subclínico (36,8%), siendo el 25% correspondiente a los pacientes con hipertiroidismo. No se detectan diferencias estadísticamente significativas ($p=0.670$).

FA a la admisión**Tabla 27 g** FA a la admisión**Tabla de contingencia**

			FA admisión		Total
			0	1	
Tiroides2	Normotiroideo	Recuento	124	74	198
		% dentro de Tiroides2	62,6%	37,4%	100,0%
		% dentro de FA admisión	55,9%	56,1%	55,9%
	Hipertiroidismo subclínico	Recuento	9	8	17
		% dentro de Tiroides2	52,9%	47,1%	100,0%
		% dentro de FA admisión	4,1%	6,1%	4,8%
	Hipertiroidismo	Recuento	15	13	28
		% dentro de Tiroides2	53,6%	46,4%	100,0%
		% dentro de FA admisión	6,8%	9,8%	7,9%
	Hipotiroidismo subclínico	Recuento	16	3	19
		% dentro de Tiroides2	84,2%	15,8%	100,0%
		% dentro de FA admisión	7,2%	2,3%	5,4%
	Hipotiroidismo	Recuento	14	3	17
		% dentro de Tiroides2	82,4%	17,6%	100,0%
		% dentro de FA admisión	6,3%	2,3%	4,8%
	Síndrome eutiroideo enfermo	Recuento	44	31	75
		% dentro de Tiroides2	58,7%	41,3%	100,0%
		% dentro de FA admisión	19,8%	23,5%	21,2%
Total		Recuento	222	132	354
		% dentro de Tiroides2	62,7%	37,3%	100,0%
		% dentro de FA admisión	100,0%	100,0%	100,0%

El mayor porcentaje de FA a la admisión corresponde a los pacientes con hipertiroidismo subclínico (47,1 %) y el menor porcentaje corresponde a los pacientes con hipotiroidismo subclínico (15,1 %), estos porcentajes son similares a la FA previa.

No se detectan diferencias estadísticamente significativas ($p=0.118$).

Hiperuricemia**Tabla 27 h Hiperuricemia****Tabla de contingencia**

			Ácido úrico		Total
			0	1	
Tiroides2	Normotiroideo	Recuento	184	14	198
		% dentro de Tiroides2	92,9%	7,1%	100,0%
		% dentro de Ácido úrico	55,4%	63,6%	55,9%
	Hipertiroidismo subclínico	Recuento	17	0	17
		% dentro de Tiroides2	100,0%	0,0%	100,0%
		% dentro de Ácido úrico	5,1%	0,0%	4,8%
	Hipertiroidismo	Recuento	27	1	28
		% dentro de Tiroides2	96,4%	3,6%	100,0%
		% dentro de Ácido úrico	8,1%	4,5%	7,9%
	Hipotiroidismo subclínico	Recuento	16	3	19
		% dentro de Tiroides2	84,2%	15,8%	100,0%
		% dentro de Ácido úrico	4,8%	13,6%	5,4%
	Hipotiroidismo	Recuento	15	2	17
		% dentro de Tiroides2	88,2%	11,8%	100,0%
		% dentro de Ácido úrico	4,5%	9,1%	4,8%
	Síndrome eutiroideo enfermo	Recuento	73	2	75
		% dentro de Tiroides2	97,3%	2,7%	100,0%
		% dentro de Ácido úrico	22,0%	9,1%	21,2%
	Total	Recuento	332	22	354
		% dentro de Tiroides2	93,8%	6,2%	100,0%
		% dentro de Ácido úrico	100,0%	100,0%	100,0%

El mayor porcentaje de ácido úrico corresponde a los pacientes con hipotiroidismo subclínico (15,8 %) seguidos de los pacientes con hipotiroidismo (11,8 %), aunque no se detectan diferencias estadísticamente significativas ($p=0.205$).

Tratamiento**Tabla 28** Comparación en los Casos para el Tratamiento**Tabla de contingencia**

			Trat del tiroides		Total
			,0	1,0	
Tiroides2	Normotiroideo	Recuento	198	0	198
		% dentro de Tiroides2	100,0%	0,0%	100,0%
		% dentro de Trat del tiroides	57,6%	0,0%	55,9%
	Hipertiroidismo subclínico	Recuento	15	2	17
		% dentro de Tiroides2	88,2%	11,8%	100,0%
		% dentro de Trat del tiroides	4,4%	20,0%	4,8%
	Hipertiroidismo	Recuento	23	5	28
		% dentro de Tiroides2	82,1%	17,9%	100,0%
		% dentro de Trat del tiroides	6,7%	50,0%	7,9%
	Hipotiroidismo subclínico	Recuento	19	0	19
		% dentro de Tiroides2	100,0%	0,0%	100,0%
		% dentro de Trat del tiroides	5,5%	0,0%	5,4%
	Hipotiroidismo	Recuento	15	2	17
		% dentro de Tiroides2	88,2%	11,8%	100,0%
		% dentro de Trat del tiroides	4,4%	20,0%	4,8%
	Síndrome eutiroides enfermo	Recuento	74	1	75
		% dentro de Tiroides2	98,7%	1,3%	100,0%
		% dentro de Trat del tiroides	21,5%	10,0%	21,2%
Total		Recuento	344	10	354
		% dentro de Tiroides2	97,2%	2,8%	100,0%
		% dentro de Trat del tiroides	100,0%	100,0%	100,0%

El 2,8 % de los pacientes con ictus isquémico recibieron tratamiento durante la fase de ingreso. El mayor porcentaje de pacientes tratados corresponde a los pacientes con hipertiroidismo (5/23 pacientes, 17,9 %; todos tenían edad > 65 años excepto una mujer de 41 años), seguido de los pacientes con hipertiroidismo subclínico (2/15 pacientes, 11,8 %; ambos > 70 años) y de los pacientes con hipotiroidismo (2/15 pacientes, 11,8 %; ambos > 65 años). El único paciente con SEE tratado tenía 89 años. Se detectan diferencias estadísticamente significativas ($p=0.0005$).

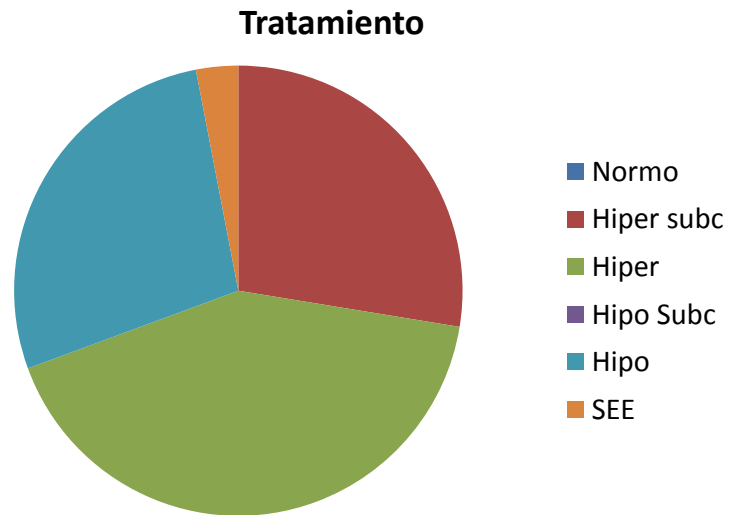


Figura 7 Comparación en los Casos para el Tratamiento

El mayor porcentaje de pacientes tratados corresponde a los pacientes con hipertiroidismo, seguido de los pacientes con hipertiroidismo subclínico y de los pacientes con hipotiroidismo.

Mortalidad**Tabla 29** Comparación en los Casos para la Mortalidad**Tabla de contingencia**

			Muerte		Total
			,0	1,0	
Tiroides2	Normotiroideo	Recuento	187	11	198
		% dentro de Tiroides2	94,4%	5,6%	100,0%
		% dentro de Muerte	60,7%	23,9%	55,9%
	Hipertiroidismo subclínico	Recuento	11	6	17
		% dentro de Tiroides2	64,7%	35,3%	100,0%
		% dentro de Muerte	3,6%	13,0%	4,8%
	Hipertiroidismo	Recuento	26	2	28
		% dentro de Tiroides2	92,9%	7,1%	100,0%
		% dentro de Muerte	8,4%	4,3%	7,9%
	Hipotiroidismo subclínico	Recuento	17	2	19
		% dentro de Tiroides2	89,5%	10,5%	100,0%
		% dentro de Muerte	5,5%	4,3%	5,4%
	Hipotiroidismo	Recuento	12	5	17
		% dentro de Tiroides2	70,6%	29,4%	100,0%
		% dentro de Muerte	3,9%	10,9%	4,8%
	Síndrome eutiroides enfermo	Recuento	55	20	75
		% dentro de Tiroides2	73,3%	26,7%	100,0%
		% dentro de Muerte	17,9%	43,5%	21,2%
Total		Recuento	308	46	354
		% dentro de Tiroides2	87,0%	13,0%	100,0%
		% dentro de Muerte	100,0%	100,0%	100,0%

El mayor porcentaje de pacientes fallecidos corresponde a los pacientes con hipertiroidismo subclínico (35,3 %), y el menor porcentaje corresponde a los pacientes normotiroideos (5,6 %).

Se detectan diferencias estadísticamente significativas ($p=0.0005$).

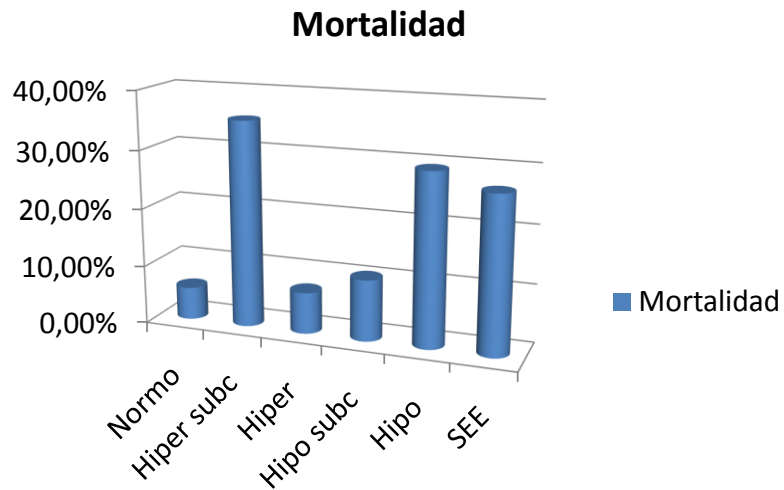


Figura 8 Comparación en los Casos para la Mortalidad

El mayor porcentaje de pacientes fallecidos corresponde a los pacientes con hipertiroidismo subclínico seguido de los pacientes con hipotiroidismo y SEE.

5.3 Resumen de resultados definitivos

5.3.1 Resultados para Casos y Controles

1. **Ictus:** 354 pacientes, 73 %. **Controles:** 131 pacientes, 27 %.
2. **Sexo:** 248 mujeres, 51,1 %. 237 hombres, 48,9 %. Ictus: 183 mujeres (51,7 %). Controles: 65 mujeres (49,6 %).
3. **Edad:** edad media de los pacientes con ictus 78.17 años; edad media de los controles 67.48 años. Esta diferencia no tuvo relevancia en los resultados estadísticos.
4. **Función tiroidea:** presentan alteraciones de la función tiroidea el 12,2 % de los controles y el 44,1 % de los pacientes con ictus isquémico, la diferencia es estadísticamente significativa ($p \leq 0.0005$).

Se detectan diferencias estadísticamente significativas en las proporciones de las distintas alteraciones entre pacientes y controles ($p=0.004$).

Entre los controles: el 0,8 % tienen hipertiroidismo subclínico, el 0,8 % hipertiroidismo, el 3,1 % hipotiroidismo subclínico, el 3,8 % hipotiroidismo, el 5,3 % Síndrome eutiroideo enfermo y el 86,3 % normotiroideos. Para los pacientes con ictus, estos porcentajes son: 4,8 %, 7,9 %, 5,4 %, 4,8 %, 21,2 % y 55,9 % respectivamente.

5. **Variables analíticas:** se detectan diferencias estadísticamente significativas entre pacientes y controles para las variables: NT-proBNP ($p < 0.0005$), PCR ($p < 0.0005$), VS ($p < 0.01$), Colesterol ($p < 0.0005$), Triglicéridos ($p = 0.028$), LDL-C ($p < 0.0005$) y HDL-C ($p < 0.0005$). No se detectan diferencias estadísticamente significativas entre las medias de Ácido úrico ($p = 0.454$).

6. **FRV:**

Obesidad: el 13 % de los pacientes con ictus isquémico presentan obesidad, mientras que en el grupo de los controles solo en un 3,8 %. La diferencia es estadísticamente significativa ($p=0.003$).

Cardiopatía: la proporción de cardiopatía es diferente en los casos y controles ($p<0.0005$).

El 90,8 % de los controles no presenta cardiopatía mientras que solamente el 44,6 % de los casos no la presentan. Cabe destacar que el 31,6 % de los casos presenta insuficiencia cardíaca congestiva mientras que en los controles solamente el 1,5 % presenta esta cardiopatía.

El 9,9 % de los casos presenta valvulopatía mientras no fue observado en los controles.

La combinación cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca congestiva se presentó en el 7,3 % de los casos y en ninguno de los controles.

HTA: el 57 % de los controles no tienen HTA mientras que sólo el 20,6 % de los casos no tienen HTA. La diferencia en las proporciones es estadísticamente significativa ($p<0.005$).

FA previa: se presenta FA previa en el 3,8 % de los controles y en el 37,6 % de los casos. La diferencia es estadísticamente significativa ($p<0.0005$).

FA a la admisión: se presenta FA a la admisión en el 5,5 % de los controles y en el 37,3 % de los casos, la diferencia es estadísticamente significativa ($p<0.0005$).

Diabetes Mellitus, Dislipidemia: las diferencias no son estadísticamente significativas.

Ácido úrico: las diferencias no son estadísticamente significativas, aunque no es un factor de riesgo vascular.

5.3.2 Resultados para Casos

1. **Sexo:** se detecta una asociación significativa ($p=0.04$), es decir, la proporción de ambos sexos no es la misma en los distintos grupos, por ejemplo, de los pacientes con hipertiroidismo subclínico la mayoría son mujeres (82,4% frente al 17,6% de hombres) y de los pacientes con hipertiroidismo la mayoría son mujeres (64,3 % frente al 35,7 % de hombres). De las mujeres analizadas, el 56,3 % no tiene problemas de tiroides mientras que el 55,6 % de los hombres es normotiroideo. En ambos casos los porcentajes son similares por lo que las diferencias entre sexos se encuentran en los pacientes que presentan problemas ya que la distribución dentro de los subgrupos es muy diferente.

De los pacientes con hipotiroidismo la mayoría son hombres (76,5 % frente al 23,5 % de mujeres). De los pacientes con SEE también la mayoría son hombres (57,3 % frente al 42,7 % de mujeres).

2. **Edad:** la edad media más alta es para los pacientes con hipertiroidismo subclínico y con Síndrome eutiroideo enfermo. La edad media más baja es para los pacientes con hipotiroidismo y el grupo normotiroideo.

Las diferencias en las edades medias son estadísticamente significativas ($p<0.0005$). A pesar de estas diferencias, la edad media no parece un parámetro de importancia para diferenciar los grupos.

3. Variables clínicas:

NIHSS: la media más alta es para los pacientes con hipertiroidismo. La media más baja corresponde a los pacientes con hipotiroidismo subclínico. Los pacientes con ictus asociado a hipertiroidismo tienen la escala NIHSS más elevada que los pacientes con ictus asociado a hipotiroidismo subclínico. Las diferencias son estadísticamente significativas ($p=0.04$).

Si bien las diferencias no son importantes ya que no es posible detectarlas en las comparaciones por parejas.

OCSP: en el recuento la mayoría de los territorios corresponde a los pacientes con ictus normotiroideo, excepto el grupo TACI que fue más prevalente en los pacientes con ictus asociado al SEE.

Si bien no fue detectada asociación significativa.

Lado del ictus: la mayoría de ictus ocurren en el hemisferio izquierdo, aunque no hay asociación estadísticamente significativa.

Ictus previo: la mayoría de los pacientes con ictus previo son normotiroideos, si bien en porcentaje corresponde a los pacientes hipertiroideos (14,3 %). No hay asociación estadísticamente significativa.

AIT previo: la mayoría de los pacientes con ictus con AIT previo son normotiroideos si bien en porcentaje corresponde a los pacientes con Síndrome eutiroideo enfermo (6,7 %). No fue detectada asociación significativa.

Secuelas de ictus previo: la mayoría de los pacientes con secuelas de ictus son normotiroideos si bien en porcentaje corresponde a los pacientes con hipotiroidismo subclínico (15,8 %). No fue detectada asociación significativa.

4. Variables analíticas:

Ácido úrico, NT-proBNP, PCR, VS: en el análisis de estas variables no fue detectada asociación significativa.

Colesterol: el valor medio más alto corresponde a los pacientes con hipotiroidismo subclínico, aunque no hay diferencias estadísticamente significativas.

Triglicéridos: se detectan diferencias estadísticamente significativas ($p=0.003$). La media de los pacientes con hipotiroidismo es mucho más elevada que la del resto y es significativamente diferente de todas las demás.

LDL-Colesterol: se detectan diferencias estadísticamente significativas ($p=0.014$). El Síndrome eutiroideo enfermo, que tiene la media más pequeña y el hipotiroidismo subclínico que tiene la media más alta, son los grupos extremos, y los únicos que pueden considerarse diferentes.

HDL-Colesterol: se detectan diferencias estadísticamente significativas ($p=0.014$). El hipotiroidismo, que tiene la media más pequeña y el hipotiroidismo subclínico que tiene la media más alta son los grupos extremos, y los únicos que pueden considerarse diferentes.

5. FRV:

El mayor porcentaje de obesos corresponde a los pacientes con hipotiroidismo subclínico (21,1 %) seguidos de los pacientes con hipotiroidismo, el menor porcentaje corresponde a los pacientes con hipertiroidismo subclínico, aunque no se detectan diferencias estadísticamente significativas.

El mayor porcentaje de cardiopatía isquémica y valvulopatía corresponde a los pacientes con hipertiroidismo, en un 14,3 % y 17,9 % respectivamente; el mayor porcentaje de insuficiencia cardíaca congestiva (47,4 %) corresponde a los pacientes con hipotiroidismo subclínico. Estas diferencias no son estadísticamente significativas.

El 79 % de los pacientes con ictus son hipertensos. El mayor porcentaje de HTA corresponde a los pacientes con hipotiroidismo subclínico (100 %), aunque no se detectan diferencias estadísticamente significativas.

El mayor porcentaje de FA previa y FA a la admisión, corresponde a los pacientes con hipertiroidismo subclínico (47,1 % en ambos) y el menor porcentaje corresponde a los pacientes con hipotiroidismo subclínico (21,1 % y 15,1 % respectivamente), aunque no se detectan diferencias estadísticamente significativas.

El mayor porcentaje de hipercolesterolemia corresponde a los pacientes con hipotiroidismo (47,1 %), aunque no se detectan diferencias estadísticamente significativas.

El mayor porcentaje de Diabetes Mellitus tipo II corresponde a los pacientes con hipotiroidismo subclínico (36,8 %), aunque no se detectan diferencias estadísticamente significativas

6. Tratamiento:

El mayor porcentaje de pacientes tratados corresponde a los pacientes con hipertiroidismo (17,9 %) seguido de los pacientes con hipertiroidismo subclínico (11,8 %) y de los pacientes hipotiroideos (11,8 %). Se detectan diferencias estadísticamente significativas ($p=0.0005$).

7. Mortalidad:

El mayor porcentaje de pacientes fallecidos corresponde a los pacientes con hipertiroidismo subclínico (35,3 %) y el menor porcentaje corresponde a los pacientes normotiroideos (5,6 %).

Se detectan diferencias estadísticamente significativas ($p=0.0005$).

CAPÍTULO 6. DISCUSIÓN

Nuestra investigación ha sido planteada con el propósito de estudiar la relación que existe entre la función tiroidea previamente desconocida y el ictus isquémico agudo. No hay estudios publicados en que se analice la función tiroidea global en el ictus isquémico, y los de tipo caso-control son aislados, en estos las variables clínicas y analíticas son dispares, y se evalúa la función tiroidea parcial, cara al pronóstico del ictus (Alevizaki M. *et al.*, 2006; Aysegül B. *et al.*, 2009; Baek J-H. *et al.*, 2010; Ros Forteza F.J. *et al.*, 2010; Akhoundi F.H. *et al.*, 2011; Ambrosius W. *et al.*, 2011). Así este sería el 1º estudio caso-control en que se analiza la función tiroidea global.

Para ello hemos construido una tabla registrando las siguientes variables clínicas en el grupo de casos: edad, sexo, escala NIHSS, tipo de alteración de la función tiroidea (normotiroideo, Síndrome eutiroideo enfermo, hipotiroidismo, hipotiroidismo subclínico, hipertiroidismo e hipertiroidismo subclínico), territorio vascular, lado del ictus, OCSP, AIT previo, secuelas de ictus, ictus previo, FRV. Además hemos registrado las siguientes variables analíticas (ácido úrico, NT-proBNP, PCR, VS, colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol y triglicéridos) en casos y controles.

Hemos realizado la comparación de los datos sociodemográficos, de las variables analíticas y de los FRV en casos y controles.

Además, hemos comparado los diferentes subgrupos de casos en los datos sociodemográficos, variables clínicas y analíticas.

Antes de discutir los resultados obtenidos, debemos hacer constar que estos han de tomarse con cautela, y aunque de algún valor, se trata de una muestra hospitalaria y no representativa de la población.

Aportamos una **muestra** de 485 pacientes, 354 pacientes en el grupo de casos (73 %) y 131 pacientes (27 %) en el grupo de controles.

6.1 Comparación entre Controles y Casos

El **sexo** fue parejo 248 mujeres (51,1 %) y 237 hombres (48,9 %) en el total de la muestra, siendo las frecuencias y porcentajes similares en los casos y controles.

La **edad** media de los pacientes con ictus fue de 78.17 años; la edad media de los controles de 67.48 años. Esta diferencia no tuvo relevancia en los resultados estadísticos.

El análisis de los resultados nos lleva a confirmar, en parte, la primera de las hipótesis que nos planteamos en el estudio. Efectivamente, los pacientes del grupo ictus isquémico agudo (casos) con respecto al grupo control con los que son comparados, se detectan diferencias estadísticamente significativas en las proporciones de las distintas alteraciones de la función tiroidea, algo no se ha realizado en anteriores estudios (Ros Forteza F.J. *et al.*, 2012).

Presentan alteraciones de la función tiroidea el 12,2 % de los controles y el 44,1 % de los pacientes con ictus isquémico agudo, la diferencia es estadísticamente significativa ($p \leq 0.0005$).

Se detectan diferencias estadísticamente significativas en las proporciones de las distintas alteraciones entre casos y controles ($p=0.004$). Entre los controles: el 0,8 % tienen hipertiroidismo subclínico, el 0,8 % hipertiroidismo, el 3,1 % hipotiroidismo subclínico, el 3,8 % hipotiroidismo, el 5,3 % Síndrome eutiroideo enfermo y el 86,3 % normotiroideos. Para los pacientes con ictus, estos porcentajes son: 4,8 %, 7,9 %, 5,4 %, 4,8 %, 21,2 % y el 55,9 % respectivamente.

En una Encuesta Nacional Americana sobre Salud y Nutrición, 13.344 personas sin enfermedad tiroidea conocida tuvieron los siguientes resultados (Hollowell J.G. *et al.*, 2002): el 0,7 % hipertiroidismo subclínico, el 0,5 % hipertiroidismo, el 4,3 % hipotiroidismo subclínico y el 0,3 % hipotiroidismo.

Estos resultados estarían en concordancia con los resultados obtenidos en nuestros controles.

En otro estudio se ha encontrado un 36 % de alteración de la función tiroidea en pacientes críticos con ictus isquémico admitidos en una UCI, aunque esta muestra fue de tan solo de 12 pacientes (hipotiroidismo subclínico, 5 pacientes; Síndrome eutiroideo enfermo, 6 pacientes e hipotiroidismo, 1 paciente), y se extrajo dentro de las 72 h. de la extubación (Dimopoulou I. *et al.*, 2005).

En el *Kalmar Stroke Study* (Bengtsson D. *et al.*, 2011) fueron incluidos 151 pacientes con el primer ictus isquémico, y separados en 2 grupos dependiendo de la presencia o no de FA: grupo FA (ictus embólico) y grupo ritmo sinusal, la función tiroidea fue analizada en las primeras 48 h. Una disfunción tiroidea previamente desconocida entre los pacientes con ictus fue encontrada en 19 pacientes (12 %) de ambos grupos (7 pacientes con hipertiroidismo subclínico, 1 paciente con hipertiroidismo y 11 pacientes con hipotiroidismo subclínico).

En nuestra muestra de casos, fueron normotiroideos, un 55,9 % de los pacientes y el SEE se presentó en un 21,2 %. No existen datos de prevalencia del SEE en los pacientes con ictus, aunque la prevalencia del SEE en pacientes hospitalizados puede llegar hasta un 70 % (Mosso L., 2000).

Además en nuestro estudio, los resultados de la función tiroidea superaron la prevalencia de la población general excepto en el hipotiroidismo subclínico. Estos datos podrían lanzar la hipótesis de una alteración de la prevalencia de la enfermedad tiroidea en los pacientes con ictus isquémico, lo que ya fue sugerido por Bengtsson D. *et al.* (2011).

En relación a las **Variables analíticas**: se detectan diferencias estadísticamente significativas entre pacientes y controles para las variables: NT-proBNP ($p < 0.0005$), PCR ($p < 0.0005$), VS ($p < 0.01$), Colesterol ($p < 0.0005$), Triglicéridos ($p = 0.028$), LDL-C ($p < 0.0005$) y HDL-C ($p < 0.0005$).

Estos últimos resultados son de esperar pues la NT-proBNP es marcador de ictus cardioembólico (Fonseca A.C. *et al.*, 2011).

La PCR es FRV independiente de ictus isquémico (Cao L. *et al.*, 2003) y está asociada a mayor riesgo de ictus isquémico y AIT (RR 1.25; IC 95%, 1.0 a

1.54) (Hankey G.J. *et al.*, 2006). Además la PCR está asociada al riesgo a largo plazo de eventos cardiovasculares, incluyendo ictus isquémico, como fue confirmado por un meta-análisis de 54 estudios prospectivos y registros individuales de más de 160.000 sujetos sin una historia de enfermedad vascular (Kaptoge S. *et al.*, 2010).

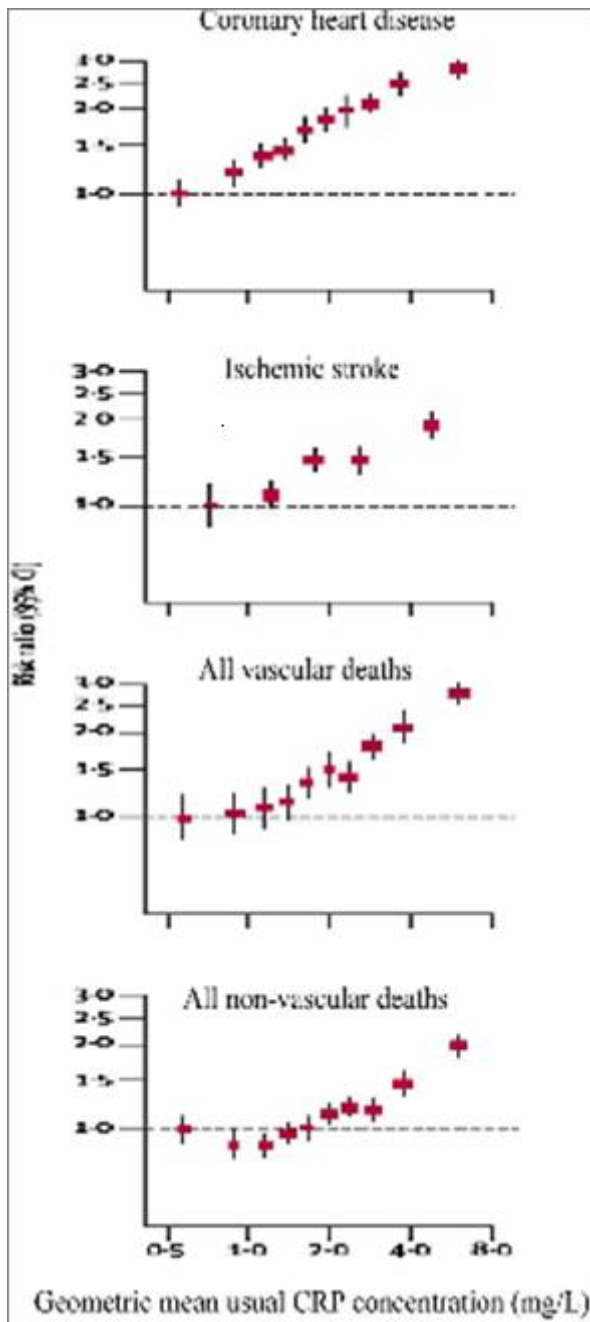


Fig. 9 CRP in different situations

Nota. Fuente: Journal of Clinical Lipidology 2011; 5:338-367 (DOI:10.1016/j.jacl.2011.07.005)

La VS, marcador de inflamación, está aumentada en los pacientes con ictus isquémico en las primeras 72 h. de la fase aguda del ictus comparado con los controles (Álvarez Pérez F.J., 2011).

En cuanto al perfil lipídico, en el colesterol total, LDL-colesterol y triglicéridos las medias fueron más elevadas en los controles comparadas con los casos, principalmente en el colesterol total y LDL-colesterol, con una diferencia de medias de 24,91 mg/dl y 26,04 mg/dl respectivamente, probablemente esté en relación con los hábitos dietéticos, además los pacientes con ictus están mejor controlados pues la mayoría estaban medicados con estatinas.

Se sabe que más de la mitad de los portugueses tienen colesterol elevado, y que los valores más altos se registran en mujeres de edad igual o mayor de 55 años. La población portuguesa posee una tasa media de colesterol de 210,7 mg/dl. Con valores iguales o superiores a 190 mg/dl, la tasa de individuos es del 68,5 %. Un valor igual o superior a 240 mg/dl representa un 23,4 % de la población, este último representa un riesgo elevado de enfermedades cardiovasculares. Estos datos pertenecen a un estudio epidemiológico sobre el “*Perfil Lipídico da População Portuguesa*” en 2001 (Eurotrials, Boletín Informativo nº 22, 2006).

En el estudio BECEL de individuos entre 18 y 96 años de todas las zonas de Portugal, la prevalencia de hipercolesterolemia fue de 68,5 % y de 23,4 % para valores iguales o superiores a 190 mg/dl y 240 mg/dl, respectivamente (Costa J. *et al.*, 2003).

Para finalizar con las variables analíticas, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre las medias de ácido úrico ($p=0.454$).

6.2 Comparaciones entre subgrupos de Ictus

Pasamos a analizar las diferencias entre los diferentes subgrupos de ictus, algo que no se ha hecho hasta ahora.

Sexo: se detecta una asociación significativa ($p=0.04$), es decir, la proporción de ambos sexos no es la misma en los distintos subgrupos.

De los pacientes con hipertiroidismo subclínico la mayoría son mujeres (82,4 % frente al 17,6 % de hombres) y de los pacientes con hipertiroidismo la mayoría son mujeres (64,3 % frente al 35,7 % de hombres).

Estos datos son concordantes con los datos epidemiológicos de la literatura (Vanderpump M.P.J., 2011), aunque no existen datos sobre el hipertiroidismo asociado al ictus isquémico.

De los pacientes con hipotiroidismo la mayoría son hombres (76,5 % frente al 23,5 % de mujeres). Esta diferencia probablemente esté en relación con el peor control de los FRV, principalmente insuficiencia cardíaca congestiva e hipercolesterolemia en nuestra muestra, pues existe un mayor riesgo vascular de los hombres para una misma edad (Grupo de trabajo de la Guía de prevención del ictus. Ministerio de Sanidad y Consumo, 2008), además considerada en su conjunto, la incidencia de ictus es un 30 % superior en los varones (Martinez-Vila E. *et al.*, 2000). En una revisión el ictus es más común en el varón entre 65-79 años (nivel de evidencia 1A), sin embargo la mujer abarca la mayor proporción de pacientes de más edad (> 80 años) (nivel de evidencia 1A) (Chen R-L. *et al.*, 2010).

En relación al hipotiroidismo subclínico la frecuencia fue más alta en las mujeres probablemente por el efecto TSH edad-dependiente (Gesing A. *et al.*, 2012).

De los pacientes con SEE también la mayoría son hombres (57,3 % frente al 42,7 % de mujeres), aunque no existen datos estadísticos fidedignos en este síndrome clínico asociado al ictus.

Edad: numerosos estudios demuestran que el incremento de la TSH debido al hipotiroidismo subclínico más aumenta con la edad, a su vez otros hallazgos sugieren que la edad está asociada -en ausencia de enfermedad tiroidea- a bajos niveles de TSH (Gesing A. *et al.*, 2012).

Además sabemos que con el incremento de la edad en los varones existe un descenso de la fracción libre de las hormonas tiroideas pero no en la concentración de TSH. En cambio, en las mujeres la fracción libre no cambia con la edad pero los valores de TSH aumentan de forma edad-dependiente (Gesing A. *et al.*, 2012).

Por otra parte, Bremner ha relatado que el aumento de la TSH –observado por otros autores con la edad- parece ser una consecuencia de una alteración en el *set point* de la TSH relacionada con la edad o de una reducida bioactividad de la TSH. Curiosamente, el mayor incremento de la TSH es observado en personas con el valor basal más bajo de la TSH, y sucesivamente personas con el valor basal más alto tienen proporcionalmente pequeños incrementos en las concentraciones de TSH (Bremner A.P. *et al.*, 2012). Vale la pena añadir que los niveles de la TRH y T4 libre no difieren entre los sujetos jóvenes, de media edad y ancianos (Mazzoccoli G. *et al.*, 2010).

Después de estas puntualizaciones teóricas, verificamos en nuestra muestra que la edad media más alta es para los pacientes con hipertiroidismo subclínico (82.82 años) y la más baja es para los pacientes con hipotiroidismo (72.82 años).

Podemos concluir que el efecto edad es más prevalente en los pacientes con ictus asociado al hipertiroidismo que en su mayoría es de causa cardioembólica por FA previa (47,1 %).

En nuestra muestra los pacientes con hipotiroidismo tienen una media de edad más joven probablemente por la progresión de la aterosclerosis en relación a HTA y dislipidemia peor controladas.

NIHSS: hemos pretendido buscar un perfil clínico a la admisión que

diferenciara los diferentes subgrupos de ictus, y hemos encontrado que el valor medio más alto corresponde a los pacientes con hipertiroidismo y el valor medio más bajo es para los pacientes con hipotiroidismo subclínico (Baek J.-H. *et al.*, 2010; Akhoundi F.H. *et al.*, 2011, sugieren la influencia favorable del hipotiroidismo subclínico en los pacientes con ictus isquémico agudo en concordancia con nuestros resultados).

Aunque las diferencias son estadísticamente significativas ($p=0.04$), estas diferencias no son importantes ya que no fue posible detectarlas en las comparaciones por parejas probablemente por existir pocos pacientes.

De todas formas existe una tendencia en que el ictus isquémico en pacientes hipertiroides es más grave, probablemente por ser de causa cardioembólica.

En nuestra muestra el segundo subgrupo de pacientes con ictus con la escala NIHSS más alta corresponde al SEE, estos resultados están en consonancia con los resultados del estudio de Ambrosius W. *et al.* (2011), que encontraron diferencias significativas al comparar los terciles 1º y 3º en la T3 libre en los pacientes con ictus isquémico agudo, así el grupo de pacientes con el 1º tercil ($\leq 1,95$ pg/ml de T3 libre) tenía mayor puntuación en la escala NIHSS comparado con el 3º tercil ($\geq 2,47$ pg/ml). También en el estudio de Zhang Y. *et al.* (2010), se detectó una correlación negativa significativa entre los niveles de T3 y los valores de la escala NIHSS a la admisión, así el grupo de la T3 baja obtuvo una media de 11,5 puntos y el grupo de la T3 normal de 6,6 puntos, siendo las diferencias estadísticamente significativas.

Además otros autores que aunque utilizaron otras escalas, también observaron que el grupo de T3 baja (que corresponde al SEE) tenía una presentación clínica más grave con puntuaciones más bajas en la escala de ictus Escandinava, así los pacientes con T3 baja obtuvieron una media de 31 puntos y los pacientes con T3 normal una media de 35,9 puntos, siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p=0.001$) (Alevizaki M. *et al.*, 2007).

Por otro lado, en otro estudio Alevizaki M. *et al.* (2006), observaron que los pacientes con hipotiroidismo tenían unas mejores puntuaciones en la escala de

ictus Escandinava con significado estadístico y propusieron el hipotiroidismo como factor protector en los pacientes con ictus isquémico.

AIT previo: en nuestra muestra la mayoría de los pacientes con ictus con AIT previo son normotiroideos si bien en porcentaje corresponde a los pacientes con SEE (6,7 %). No hay asociación estadísticamente significativa ($p=0.669$).

En el estudio de Alevizaki M. *et al.* (2006), aunque dividieron a los pacientes con ictus isquémico en diferentes grupos a los nuestros, el grupo hipotiroideo, con un 46 % fue más prevalente en los AIT previos que los otros grupos de ligero aumento de TSH (11,8 %) y no aumento de TSH (12,4 %) con diferencias significativas $-p<0.002-$. Los autores sugieren que el AIT previo actuaría como un factor predisponente endógeno protector en el resultado final contribuyendo para una menor severidad y mejor evolución del ictus.

En el estudio de Ambrosius W. *et al.* (2011), que dividieron los pacientes según diferentes terciles de T3 libre, no encontraron diferencias significativas en relación al AIT previo.

Nuestros resultados no concuerdan con los del estudio de Alevizaki M. *et al.* (2006), al no presentar el grupo hipotiroideo mayor frecuencia de AIT previo.

Secuelas de ictus previo: en nuestra muestra la mayoría de los pacientes con secuelas de ictus previo son normotiroideos si bien en porcentaje corresponde a los pacientes con hipotiroidismo subclínico (15,8 %). No hay asociación estadísticamente significativa ($p=0.903$).

En relación a las **Variables analíticas:** pasamos a analizar las diferencias entre los diferentes subgrupos de ictus.

Acido úrico: en nuestra muestra las medias más elevadas corresponden a los pacientes con hipertiroidismo, aunque no hay diferencias estadísticamente significativas ($p=0.072$).

NT-proBNP: en nuestra muestra las medias más elevadas corresponden al Síndrome eutiroideo enfermo, aunque no hay diferencias estadísticamente significativas ($p=0.089$). Existe un estudio en el que se concluyó que los niveles de NT-proBNP son influenciados por la función tiroidea, siendo cuatro veces más altos en los pacientes hipertiroideos que en los hipotiroideos ($p<0,001$), Schultz M. *et al.* (2004). Ozmen B. *et al.* (2007) también confirman estos resultados. A su vez, Mastroianni S. *et al.* (2010) concluyen que en presencia de valores elevados de la NT-proBNP en ausencia de signos de insuficiencia cardíaca es necesario considerar la posible presencia de un hipertiroidismo o un hipertiroidismo subclínico.

En nuestra muestra los niveles de NT-proBNP en los pacientes hipertiroideos fueron dos veces más altos comparado con los pacientes hipotiroideos.

PCR: en la literatura hay datos que sugieren que el aumento de la PCR en los pacientes hipotiroideos contribuye al aumento de riesgo de la aterosclerosis (Biondi B. and Klein I., 2004), aunque el nivel de evidencia es C (Squizzato A. *et al.*, 2005). En un estudio pacientes con hipotiroidismo subclínico tuvieron de forma significativa niveles más altos de PCR comparado con los controles y fue observada una correlación positiva significativa entre la TSH y la PCR en sujetos con hipotiroidismo subclínico (Sharma R. *et al.*, 2011).

No existen datos en el hipertiroidismo y sabemos que el SEE se puede acompañar de un aumento de la PCR al ser este un marcador de inflamación.

En nuestra muestra el valor medio más alto corresponde a los pacientes con hipertiroidismo y en segundo lugar a los pacientes con SEE. No hay diferencias estadísticamente significativas ($p=0.072$).

VS: en nuestra muestra no hay diferencias estadísticamente significativas ($p=0.872$).

Colesterol total: sabemos que en el hipotiroidismo existe un aumento del colesterol total y del LDL-colesterol, y que en el hipotiroidismo subclínico (TSH > 10 mU/L) existe un leve aumento del colesterol total y del LDL-colesterol con evidencia A (Squizzato A. *and col.*, 2005).

En nuestra muestra el valor medio más alto corresponde a los pacientes con hipotiroidismo subclínico, aunque no hay diferencias estadísticamente significativas ($p=0.872$).

En una revisión reciente se observa que en el hipotiroidismo subclínico el colesterol total puede estar aumentado o inalterado. La hipercolesterolemia de forma categórica la vemos en el hipotiroidismo (Peppia M. *et al.*, 2011).

Triglicéridos: sabemos que únicamente en el hipotiroidismo los triglicéridos pueden estar aumentados (Peppia M. *et al.*, 2011).

En nuestra muestra el valor medio más alto corresponde a los pacientes con hipotiroidismo, siendo detectadas diferencias estadísticamente significativas ($p=0.003$).

La media de los pacientes con hipotiroidismo es mucho más elevada que la del resto y es significativamente diferente de todas las demás. Nuestros datos corresponden a los observados en la literatura.

LDL-colesterol: en nuestra muestra se detectan diferencias estadísticamente significativas ($p=0.014$), siendo los pacientes con hipotiroidismo subclínico, los que tuvieron la media más alta (115,95 mg/dl) estando por encima del nivel recomendado.

Las principales instituciones internacionales y de nuestro entorno coinciden en recomendar cifras inferiores a 100 mg/dl, aunque no hay evidencia directa de

cuáles son los niveles de LDL-colesterol objetivo en prevención secundaria (Hayward RA *et al.*, 2006).

HDL-Colesterol: en nuestra muestra también se detectan diferencias estadísticamente significativas ($p=0.014$), siendo los pacientes con hipotiroidismo los que tiene la media más pequeña (32,76 mg/dl), estando por debajo del nivel recomendado, < 40 mg/dl en el hombre y < 50 mg/dl en la mujer según NCEP-ATP IV.

Asociación de Ictus con los FRV

Obesidad: hay una buena cantidad de pruebas que demuestran que el peso se correlaciona directamente con la TSH y la T3 libre, mientras que la T4 libre se mantiene sin cambios. Las medias para la T4 libre, T3 libre y TSH están representadas por los colores azul, rojo y verde, respectivamente. El rango de referencia normal sigue siendo útil para las tres hormonas tiroideas en sujetos con peso normal (área sombreada de amarillo), mientras que la TSH y T3 libre están por debajo del rango de referencia en pacientes con bajo peso, como lo contrario en la obesidad. Así, un nuevo rango de referencia “normal” debería ser considerado y ajustado al peso del sujeto (área sombreada en rojo).

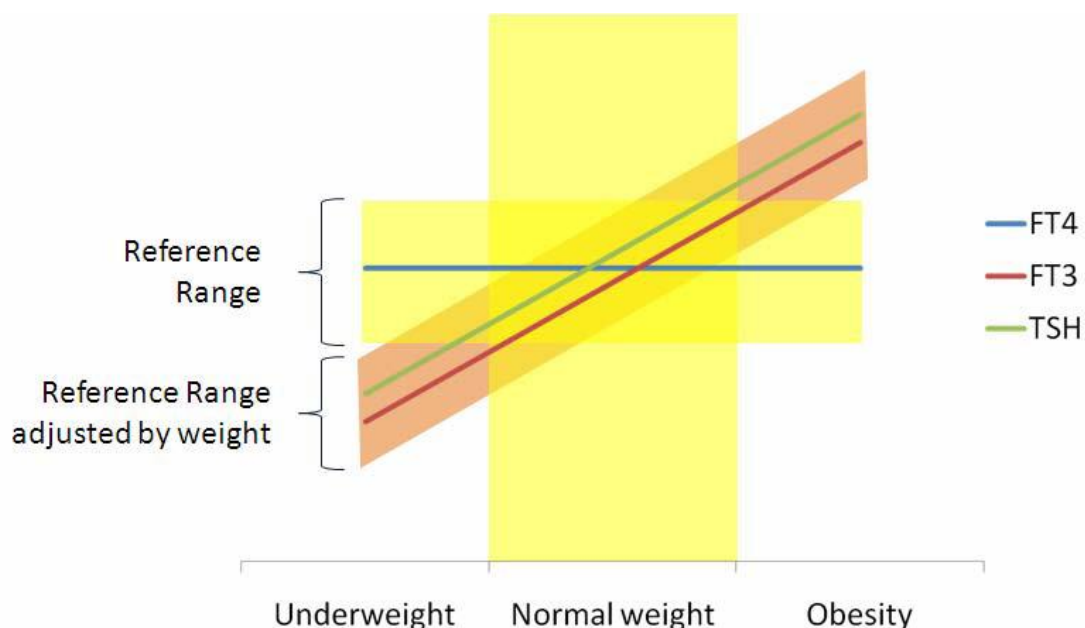


Figura 10 Obesity and Thyroid Function

Nota. Fuente: Galofré J.C., Frühbeck G., Salvador J. Obesity and Thyroid Function: Pathophysiological and Therapeutic implications. *Hot Thyroidology* 6/10. Online ISSN: 2075-2202.

Ambos hipotiroidismo subclínico e hipotiroidismo son frecuentemente asociados con sobrepeso. Existen estudios que apoyan la evidencia clínica de que una leve disfunción tiroidea está ligada a cambios significativos en el peso corporal y representa probablemente un factor de riesgo de sobrepeso y obesidad (Biondi B., 2010).

En nuestra muestra el mayor porcentaje de obesos corresponde a los pacientes con hipotiroidismo subclínico (21,1 %) seguidos de los pacientes con hipotiroidismo (17,6 %), el menor porcentaje corresponde a los pacientes con hipertiroidismo subclínico, aunque no se detectan diferencias estadísticamente significativas ($p=0.764$). Estos resultados son concordantes con los de la literatura.

Cardiopatía: el metabolismo de las hormonas tiroideas puede verse alterado frente a varios tipos de cardiopatías, produciendo en general un descenso de T3 sérica, siendo el mismo un factor predictivo de mortalidad cardiovascular.

Se ha detectado en el 20 % en el infarto agudo de miocardio y en el 30 % en pacientes con insuficiencia cardíaca (Goleniuk J. *et al.*).

En la mayoría de los pacientes con hipertiroidismo el gasto cardíaco es alto y la respuesta al ejercicio subóptima, debido a una incapacidad para aumentar la frecuencia cardíaca máxima. La presencia de cardiopatía isquémica o hipertensiva subyacentes, pueden comprometer la función ventricular (Goleniuk J. *et al.*).

Existe una asociación documentada entre la insuficiencia cardíaca diastólica y la deficiencia de hormona tiroidea. El hipotiroidismo tras asociarse a la disfunción endotelial, HTA y dislipemia se asocia a una mayor incidencia de cardiopatía isquémica la cual puede tener una evolución menos favorable en presencia de hipotiroidismo (Goleniuk J. *et al.*).

En nuestra muestra el mayor porcentaje de cardiopatía isquémica y valvulopatía corresponde a los pacientes con hipertiroidismo, en un 14,3 % y 17,9 % respectivamente; el mayor porcentaje de insuficiencia cardíaca congestiva (47,4 %) corresponde a los pacientes con hipotiroidismo subclínico. Estas diferencias no son estadísticamente significativas ($p=0.137$).

HTA: existe evidencia tipo A que el hipotiroidismo y evidencia tipo C que el hipotiroidismo subclínico son atribuidos a la HTA diastólica (Squizzato A. *and col.*, 2005).

En el hipotiroidismo, la disfunción endotelial y una alterada relajación de las células musculares lisas de los vasos conduce al incremento de la resistencia vascular sistémica, estos efectos conducen a la HTA diastólica en el 30 % de los pacientes (Taddei S. *et al.*, 2003). El hipertiroidismo ha sido documentado como causa secundaria de HTA sistólica aislada, la cual es la más común forma de HTA (Prisant L.M. *et al.*, 2006).

En nuestra muestra el 79,4 % de los pacientes con ictus son hipertensos, lo que sugiere un mal control de la HTA. El mayor porcentaje de HTA global corresponde a los pacientes con hipotiroidismo subclínico (100 %), aunque no se detectan diferencias estadísticamente significativas ($p=0.098$).

FA previa: existe evidencia tipo A que el hipertiroidismo es causa de ictus de etiología cardioembólica por la asociación con la FA (Squizzato A. *and col.*, 2005).

La prevalencia de FA en el hipertiroidismo varía entre un 2-20 % (Klein I. *et al.*, 2007). En un estudio de los FRV en pacientes de más de 85 años la FA representó un 42,6 % en pacientes con ictus isquémico > 85 años (Arboix A. *et al.*, 2006).

La FA tirotóxica no debería ser omitida por varios motivos (Forfar J.C. *et al.*, 1982):

1. Es una de las pocas formas crónicas de arritmia potencialmente reversible y un efectivo tratamiento anti-tiroideo es esperado que revierta para ritmo sinusal en el 60 % de los pacientes y una cardioversión es exitosa en la mitad restante.
2. El riesgo de embolismo sistémico no es insignificante. Así la mayoría de las muertes en pacientes con FA aislada en el estudio de Framingham fueron por eventos cerebrovasculares.
3. Los pacientes con FA hipertiroidea deberían ser anticoagulados hasta que el ritmo sinusal esté bien documentado en por lo menos 6 meses o indefinidamente si la arritmia persiste.
4. Cuando el test de la TRH fue añadido a la determinación de la función tiroidea, 1/8 pacientes atendidos en una clínica cardiológica con aparente FA aislada tuvieron hipertiroidismo.

Ha sido documentado un hipertiroidismo “oculto” para explicar entre un 7-24 % de los casos de FA (Forfar J.C. *et al.*, 1979; Ciaccheri M. *et al.*, 1984; Tajiri J. *et al.*, 1986; Bruce S.A. *et al.*, 1987); además ha sido resaltada la necesidad de pruebas dinámicas de la función tiroidea en los pacientes con FA con concentraciones de hormonas tiroideas dentro de la normalidad (Bruce S.A. *et al.*, 1987; Forfar J.C. *et al.*, 1981). Por lo tanto la FA tirotóxica ha sido considerada una condición infradiagnosticada (Forfar J.C. *et al.*, 1982).

En el estudio realizado por Sawin *et al.* (1994), se evaluaron durante un período de 10 años a 2.007 sujetos de 60 años o mayores incorporados al

estudio Framingham para establecer la prevalencia, la incidencia y el riesgo de padecer de FA en relación con los niveles plasmáticos iniciales de TSH. Esta población no presentaba FA al comienzo del estudio. La incidencia acumulativa de FA en el lapso de 10 años en quienes presentaron TSH muy baja (< 0,1 mU/L) fue de 28 %, porcentaje notoriamente superior al 11 % del grupo con TSH normal (P=0,005). Cuando la incidencia de FA se ajustó por la edad, 28 % personas/año con TSH muy baja desarrollaron FA, en comparación con 10 % personas/año en el grupo con TSH normal (Haedo A., 2012).

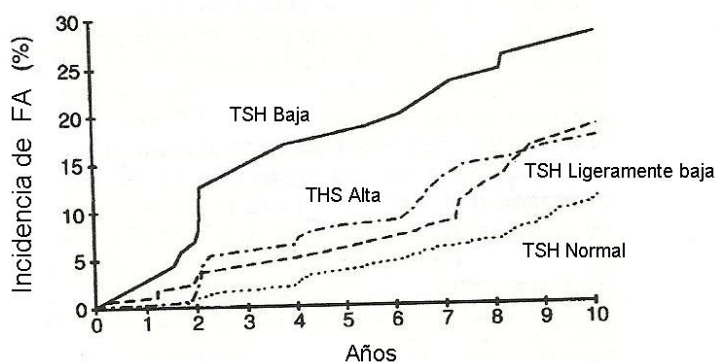


Fig. 11 Figura 2. Incidencia acumulativa de Fibrilación Auricular entre los sujetos de 60 años de edad o mayores, de acuerdo a los valores de TSH basales. Se definen valores bajos de TSH como ≤ 0.1 mU/L; ligeramente bajos, $>0.1 - 0.4$ mU/L; normal, $> 0.4 - 5.0$ mU/L; y alto, > 5.0 mU/L

Nota. Fuente: Haedo A. (2012). Disfunción tiroidea como factor de riesgo de fibrilación auricular. Rev Electrofisiología y Arritmias VI (1): p. 9-12. www.electrofisiologia.org.ar/joomla/index.php/volumen-actual/volumen-vi/numer...

Auer y colaboradores (2001), evaluaron a 23.638 pacientes admitidos en el hospital y detectaron 1.338 con hipertiroidismo clínico o subclínico. La prevalencia de FA fue de 13,8 % en los primeros y de 12,7 % en los segundos, porcentajes muy superiores al 2,3 % hallado en los pacientes eutiroideos. El riesgo relativo de FA en los hipertiroideos subclínicos fue de 5.2 comparado con los controles eutiroideos (Haedo A., 2012).

En otro estudio se encontró que la concentración de la T4 libre fue independientemente asociada con el hallazgo de FA, eventualmente en sujetos eutiroideos con valores séricos normales de T4 libre y TSH, sugiriendo una

marcada sensibilidad de riesgo de FA incluso con leves aumentos de hormona tiroidea (Franklyn J.A., 2013).

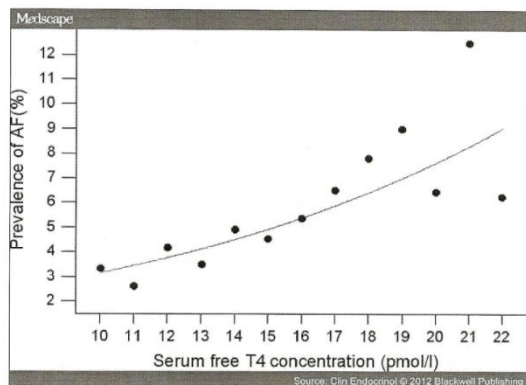


Fig. 12 Fig. 1 Prevalence of FA and Serum free T4 concentration

Nota. Fuente: Franklyn J.A. (2013). The consequences of subclinical Thyroid Dysfunction. Clin Endocrinol. 78 (1).1-8. www.medscape.com/viewarticle/776505_

En nuestra muestra el 37,6 % de los pacientes con ictus son portadores de FA previa. El mayor porcentaje de FA previa corresponde a los pacientes con hipertiroidismo subclínico (47,1 %) y el menor porcentaje corresponde a los pacientes con hipotiroidismo subclínico (21,1 %), aunque no se detectan diferencias estadísticamente significativas ($p=0.397$).

Estos porcentajes tan elevados, probablemente estén en relación con nuestra muestra de pacientes con ictus cuya media de edad es de 78.17 años. Así la edad es un posible factor de confusión en el anciano, aunque es de un gran interés clínico que, en pacientes con FA e hipertiroidismo, ha sido demostrado que la mayoría espontáneamente revierten a ritmo sinusal cuando los niveles de hormona tiroidea comienzan a declinar (Shimizu T. *et al.*, 2002).

Dislipidemia: existe alguna evidencia que sugiere que la dislipidemia puede ser un FR de arteriosclerosis de grandes arterias y subtipos de ictus lacunar (Tirschwell D.L. *et al.*, 2004). En suma, la fuerte asociación entre el colesterol y la arteriosclerosis carotídea apoya el papel del colesterol en la patogénesis del ictus isquémico de grandes arterias (Amarenco P., 2005).

En un estudio de 1.210 pacientes con concentraciones de colesterol total sérico por encima de 200 mg/dl (5,2 mmol/L), la prevalencia de hipotiroidismo fue de 1.3 % y la de hipotiroidismo subclínico fue de 11.2 %. Los autores concluyen que el *screening* del hipotiroidismo es de particular importancia en pacientes con hiperlipemia, especialmente en el grupo de mujeres mayores de 50 años (Bruckert E. *et al.*, 1993).

En otro estudio de 248 pacientes remitidos a una clínica de enfermedades de los lípidos, hubo un 2,8 % de hipotiroidismo y un 4,4 % de hipotiroidismo subclínico (Tsimihodimos V. *et al.*, 1999).

En nuestra muestra el 30,5 % de los pacientes con ictus son portadores de hipercolesterolemia. El mayor porcentaje de hipercolesterolemia corresponde a los pacientes con hipotiroidismo (47,1 %). No se detectan diferencias estadísticamente significativas ($p=0.552$).

Este alto porcentaje de hipercolesterolemia probablemente es debido a la alta prevalencia de hipercolesterolemia en la población portuguesa y al hipotiroidismo detectado en estos pacientes como observamos anteriormente.

Diabetes Mellitus: el hipertiroidismo ha sido reconocido durante mucho tiempo que promueve la hiperglucemia. Durante el hipertiroidismo, la vida media de la insulina se reduce lo más probable por el aumento de su degradación y de la liberación de precursores de insulina biológicamente inactivos. Otro mecanismo que explicaría la relación entre hipertiroidismo e hiperglucemia es el aumento de la absorción intestinal de glucosa mediado por el exceso de hormonas tiroideas (Hage M. *et al.*, 2011).

Con respecto al hipotiroidismo, una tasa disminuida de producción de glucosa y una disminución de los requerimientos de insulina es observada en los pacientes diabéticos con hipotiroidismo (Hage M. *et al.*, 2011). Por otra parte, ambos, hipotiroidismo clínico y subclínico son reconocidos como estados de insulino-resistencia (Cettour-Rose P. *et al.*, 2005; Dimitriadis G. *et al.*, 2006; Maratou E. *et al.*, 2009).

En nuestra muestra el mayor porcentaje de Diabetes Mellitus tipo II corresponde a los pacientes con hipotiroidismo subclínico (36,8 %) y el 25 % a pacientes con hipertiroidismo.

No se detectan diferencias estadísticamente significativas ($p=0.670$).

FA a la admisión: en nuestra muestra el mayor porcentaje de FA a la admisión corresponde a los pacientes con hipertiroidismo subclínico (47,1 %) y el menor porcentaje corresponde a los pacientes con hipotiroidismo subclínico (15,1 %), estos porcentajes son similares a la FA previa.

No se detectan diferencias estadísticamente significativas ($p=0.118$).

Hiperuricemia: todavía es controvertido el papel neuroprotector de la hiperuricemia en la fase aguda del ictus.

En un estudio la hiperuricemia a la admisión fue un factor predictor independiente de buen resultado funcional al alta, además fueron controlados los factores de confusión como el balance de líquidos o la función renal (Chamorro *et al.*, 2002).

Otro estudio sugiere que el ácido úrico sérico es un predictor independiente de ictus isquémico en los sujetos que no usan diuréticos, pero que la hiperuricemia por si misma puede no ser causa de ictus isquémico (Hozawa A. *et al.*, 2006).

Además se demostró que los mayores valores de ácido úrico en la fase aguda del ictus se encontraron en los pacientes que presentaron una ECV de tipo cardioembólico (Arguelles J.L. *et al.*, 2010).

Sabemos que un incremento de los niveles de ácido úrico en el hipotiroidismo se considera secundario al descenso del aclaramiento renal más que debido al aumento de su producción (Sharmila Krishna T. *et al.*, 2011).

En los diferentes subgrupos de ictus hemos analizado en qué grupo la hiperuricemia previa (como antecedente) era más prevalente.

En nuestra muestra, el mayor porcentaje de hiperuricemia previa corresponde a los pacientes con hipotiroidismo subclínico (15,8 %) seguidos de los pacientes con hipotiroidismo (11,8 %), aunque no se detectan diferencias estadísticamente significativas ($p=0.205$).

Tratamiento: mientras algunos médicos creen que una complicación tiroidea puede ser atribuida a un evento cardíaco, ocurre lo contrario en los pacientes con ictus. No está claro el momento para tratar la enfermedad tiroidea en los pacientes con ictus isquémico agudo. Si la disfunción tiroidea no fue diagnosticada previamente, ante un ictus deberemos reconsiderar el tratamiento (Cadena C., 2007).

En nuestra muestra el 2,8 % de los pacientes con ictus isquémico agudo recibieron tratamiento. El mayor porcentaje de pacientes tratados corresponde a los pacientes con hipertiroidismo (5/23 pacientes, un 17,9 %; todos tenían edad > 65 años excepto una mujer de 41 años), seguido de los pacientes con hipertiroidismo subclínico (2/15 pacientes; ambos > 70 años) y de los pacientes hipotiroideos (2/15 pacientes, un 11,8 %; ambos > 65 años). El único paciente con SEE tratado tenía 89 años.

Se detectan diferencias estadísticamente significativas ($p=0.0005$).

Estos dos subgrupos (hipertiroideo e hipotiroideo) merecen especial vigilancia por el riesgo aumentado de ictus cardioembólico y aterotrombótico, respectivamente.

Mortalidad: investigadores estudiaron las tasas de mortalidad y los problemas vasculares en una población con enfermedades tiroideas. Mientras la mortalidad no aumentó para pacientes tiroideos tratados, hubo un incremento en la enfermedad cardíaca no fatal y cerebrovascular en pacientes tratados de hipotiroidismo. Eventos cardiovasculares se incrementaron en aquellos pacientes con hipertiroidismo previo. Las razones por las cuales se incrementa el riesgo de enfermedad cardíaca no fatal e ictus en pacientes con aparente

enfermedad tiroidea estable necesita ser investigada, de acuerdo con el estudio de los autores (Flynn R.W.V. *et al.*, 2005)

Existe un estudio en que el hipertiroidismo subclínico es un predictor de mortalidad (Parle J.V. *et al.*, 2001). En este estudio, aquellos pacientes con baja pero detectable TSH y los que tuvieron TSH indetectable nos sugiere que un eventual ligero exceso de hormonas tiroideas predice un exceso de mortalidad. Estos hallazgos nos conducen a apoyar la visión de que sujetos con persistente concentración disminuida de TSH deberían ser considerados para tratamiento para restaurar la función tiroidea normal, con el objetivo de reducir el incremento de la mortalidad circulatoria (Parle J.V. *et al.*, 2001).

Tabla 30 Table 3: Risk of death for individuals with a serum thyrotropin concentration <0.5 mU/L compared with those with a concentration of >0.5 mU/L

Cause of death	Hazard ratios (95% CI)					
	After 1 year	After 2 years	After 3 years	After 4 years	After 5 years	At end of follow-up
All causes	0.4 (0.0-2.6)	2.1 (1.2-3.8)	2.2 (1.4-3.5)	1.8 (1.1-2.8)	1.8 (1.2-2.7)	1.2 (0.8-1.7)
Other (ICD-9 code)						
Malignant neoplasms (140-208)	..	2.3 (0.8-6.7)	1.9 (0.8-4.9)	1.4 (0.6-3.5)	1.7 (0.8-3.6)	1.1 (0.5-2.2)
Circulatory diseases (390-459)	..	2.3 (1.0-5.2)	2.6 (1.3-5.2)	2.3 (1.2-4.4)	2.3 (1.3-4.0)	1.4 (0.9-2.4)
Cardiovascular diseases (390-414)	..	3.3 (1.3-8.0)	3.0 (1.3-6.8)	2.3 (1.1-5.2)	2.2 (1.1-4.4)	1.4 (0.8-2.6)
Cerebrovascular diseases (430-438)	..	1.0 (0.1-7.7)	1.8 (0.4-7.9)	2.2 (0.7-7.7)	2.8 (0.9-8.2)	1.8 (0.7-4.7)
Respiratory diseases (460-519)	2.6 (0.3-22.3)	1.6 (0.4-7.1)	2.8 (1.0-8.1)	2.2 (0.8-6.4)	1.7 (0.6-4.7)	1.1 (0.5-2.6)

Table 3: Risk of death for individuals with a serum thyrotropin concentration <0.5 mU/L compared with those with a concentration of ≥0.5 mU/L

Nota. Fuente: Parle J.V., Maisonneuve P., Sheppard M.C., Boyle P., Franklyn J.A. (2001). Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. *Lancet* 358(9285): p. 863.

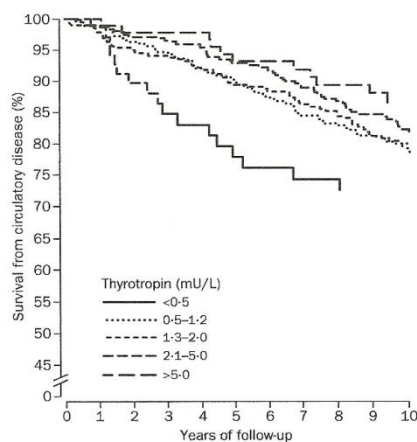


Figure 2: Kaplan-Meier survival curves showing the relation between survival from circulatory disease and serum thyrotropin concentration

Fig. 13 Fig. 2: Kaplan-Meier survival curves showing the relation between survival from circulatory disease and serum thyrotropin concentration

Nota. Fuente: Parle J.V., Maisonneuve P., Sheppard M.C., Boyle P., Franklyn J.A. (2001). Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. *Lancet* 358(9285): p. 864.

En nuestra muestra el mayor porcentaje de pacientes fallecidos corresponde a los pacientes con hipertiroidismo subclínico (35,3 %) y el menor porcentaje corresponde a los pacientes normotiroideos (5,6 %). Se detectan diferencias estadísticamente significativas ($p=0.0005$).

El menor porcentaje de fallecidos en los pacientes normotiroideos puede explicar el papel de la disfunción tiroidea en el pronóstico y la evolución fatal del ictus.

Estos resultados son concordantes con otros autores (Parle J.V. *et al.*, 2001).

6.3 Limitaciones

La muestra es predominantemente de sujetos ancianos, siendo en media 10 años más joven el grupo de controles, aunque esta diferencia no tuvo relevancia en los resultados estadísticos.

Sólo existió una medición basal de la función tiroidea global, puesto que este estudio es de tipo transversal. Por este motivo no se hizo seguimiento prospectivo de los pacientes, aunque se cumplieron, con rigor, las mediciones en pacientes y controles que alcanzó al 100 % de la muestra.

En relación a los FRV, alcoholismo y tabaco no son referidos. El alcohol en Portugal es factor cultural y no es referido en todas las historias clínicas, excepto si existe alcoholismo crónico.

6.4 Aplicabilidad clínica y perspectivas futuras

El presente estudio demostró que la determinación rutinaria de la función tiroidea global en la primera semana del ictus isquémico agudo puede aportar

información en la evolución, pronóstico y tratamiento del ictus. Esta información complementa a la proporcionada por los exámenes habituales de diagnóstico y es fácilmente aplicable. Asimismo, contribuye en la etiopatogenia del ictus, así el hipertiroidismo es causa de ictus de etiología cardioembólica y el hipotiroidismo es causa de ictus aterotrombótico (Squizzato A. *and col.*, 2005).

En relación a la FA, la determinación de la función tiroidea podrá desenmascarar en algunos casos un hipertiroidismo latente con consecuencias clínicas.

Además la escala CHADS₂ podría no ser aplicable en la FA inducida por el hipertiroidismo dado el alto riesgo de ictus en la fase aguda de la enfermedad y debería ser considerada la anticoagulación precoz en todos los pacientes hipertiroides con FA de inicio reciente, especialmente en aquellos con persistente FA y otros FRV asociados en el 1º mes de su presentación sugerido por Siu C.W. *et al.*, 2009.

Acerca de la dislipidemia, en todo paciente con hiperlipemia debería ser excluido un hipotiroidismo antes de iniciar tratamiento hipolipemiente. Si el hipotiroidismo está presente el paciente debería ser medicado con tiroxina 3-4 meses, si los lípidos posteriormente no se normalizan el tratamiento hipolipemiente estará indicado (Ross D.S., 2013).

Por otra parte en los pacientes con ictus isquémico agudo, la escala NIHSS tuvo una media más alta en los pacientes con hipertiroidismo, lo que sugiere una mayor gravedad a la admisión en este subgrupo, a su vez el subgrupo hipertiroides subclínico tuvo mayor mortalidad por lo que se deberán realizar otros estudios para confirmar si el hipertiroidismo es un factor de severidad en el ictus isquémico agudo y si el hipertiroidismo subclínico es un predictor de mortalidad.

La tirotoxicosis no parece ser un FR validado de ictus (Singer D.E. *et al.*, 2008).

El SEE es considerado un marcador pronóstico de ictus más que un propio FRV (Alevizaki M. *et al.*, 2007; Zhang Y. *et al.*, 2010; Ambrosius W. *et al.*, 2011), estando en consonancia con nuestros resultados.

En nuestra muestra los pacientes con ictus isquémico agudo normotiroideos, fueron los que tuvieron un mejor pronóstico, en otros estudios correspondió a los pacientes con hipotiroidismo (Alevizaki M. *et al.*, 2006) o con hipotiroidismo subclínico (Baek J-H. *et al.*, 2010; Akhoundi F.H. *et al.*, 2011).

Así el SEE y el hipertiroidismo podrían ser considerados marcadores surrogados de mal pronóstico en el ictus isquémico agudo.

Considerando las limitaciones sobre el estudio actual, sería interesante desarrollar **futuras investigaciones** potenciando una serie de aspectos:

1. Monitorizar repetidamente la función tiroidea en las varias etapas de la evolución del ictus (al inicio, a las 24 h., a la primera semana, al 1º mes, al 3º mes) ya propuesto por Zhang Y. *et al.*, 2010. También podríamos añadir la monitorización a los 6 meses y anual.
2. Correlacionar la leucoaraiosis y el volumen del infarto con la función tiroidea.
3. Incluir la función tiroidea en la estratificación del riesgo individual de ictus.
4. Realizar estudios prospectivos para demostrar si el tratamiento tiroideo contribuye para el riesgo de FA en pacientes con ictus isquémico a través de un hipertiroidismo subclínico iatrogénico referido por O'Donnell M.J. *et al.*, 2006.
5. Efectuar un seguimiento a largo plazo de los pacientes con ictus isquémico con alteraciones de la función tiroidea para comprobar el riesgo de recidiva ante un mal control tiroideo.
6. Estudiar si los pacientes con ictus isquémico agudo con alteración de la función tiroidea a la admisión, especialmente el SEE con T3 libre severamente disminuida (marcador de mal pronóstico) sometidos a trombólisis aportan diferencias en los resultados finales comparados con los pacientes normotiroideos con ictus isquémico agudo, para ello se requieren estudios multicéntricos con una muestra representativa.

CAPÍTULO 7. CONCLUSIONES

1. Este es el **primer estudio caso-control** que analiza la relación que existe entre la función tiroidea global y el ictus isquémico agudo en sujetos adultos, sin límite de edad.
2. Presentan alteraciones de la función tiroidea el 44,1% de los pacientes con ictus isquémico agudo. Esta **alta prevalencia de disfunción tiroidea**, previamente desconocida en los pacientes con ictus isquémico agudo puede tener consecuencias clínicas. Estos datos han de tomarse con cautela ya que se trata de una muestra hospitalaria.
3. No fueron detectadas diferencias estadísticamente significativas en los **FRV** en los diferentes subgrupos de pacientes con ictus isquémico agudo.
4. En los pacientes con ictus isquémico agudo fue encontrada una **asociación estadísticamente significativa**:
 - a- En las variables demográficas:
 - la mayoría de los pacientes hipertiroideos son mujeres (hipertiroidismo subclínico en un 82 % e hipertiroidismo en un 64,3 %).
 - la mayoría de los pacientes hipotiroideos y con SEE son hombres (hipotiroidismo en un 76,5 % y SEE 57,3 %).
 - la edad media fue más alta para los pacientes con hipertiroidismo subclínico (82 años) y la más baja para los pacientes con hipotiroidismo (72 años).
 - b- En las variables clínicas:
 - la escala NIHSS el valor medio más alto fue para los pacientes con hipertiroidismo subclínico y el más bajo es para los pacientes con hipotiroidismo subclínico.
 - c- En las variables analíticas:
 - la media de los triglicéridos fue más elevada en los pacientes con hipotiroidismo.

- la media de la LDL-colesterol fue más elevada en los pacientes con hipotiroidismo subclínico.
- d- En el tratamiento:
- en nuestra muestra el 2,8 % de los pacientes con ictus isquémico agudo recibieron tratamiento para la función tiroidea durante la fase de ingreso. El mayor porcentaje de pacientes tratados corresponde a los pacientes con hipertiroidismo (17,9 %) seguido de los pacientes con hipertiroidismo subclínico (11,8 %) y de los pacientes hipotiroideos (11,8 %).
- e- En la mortalidad:
- El mayor porcentaje de pacientes fallecidos corresponde a los pacientes con hipertiroidismo subclínico (35,3 %) y el menor porcentaje corresponde a los pacientes normotiroideos (5,6 %).
5. Dado el bajo coste de la función tiroidea y su amplia disponibilidad, proponemos su **screening** en todo paciente con ictus y/o FA (aunque no haya sufrido un ictus) independientemente de la edad. Asimismo, también en cualquier paciente con hiperlipemia, haya o no presentado un ictus, especialmente si es mujer y mayor de 50 años.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abbott R.D., Curb J.D., Rodriguez B.L., Masaki K.H., Popper J.S., Ross G.W., & Petrovitch H. (2003). Age-related changes in risk factor effects on the incidence of thromboembolic and haemorrhagic stroke. *J Clin Epidemiol* 56 (5): 479-486.
2. Abbott R.D., Rodriguez B.L., Burchfiel C.M., & Curb J.D. (1994). Physical activity in older middle-aged men and reduced risk of stroke: the Honolulu Heart Program. *Am J Epidemiol* 139: 881-893.
3. Acha F.J., De Castro P., & Alberto R. (2009). Hipertiroidismo, Cap. 7. En: Ballesteros Pomar M.D., Corcoy Plá R., Riobó Servan P., Salvador Rodríguez J., Cano Rodríguez I. (Editores). *Manual del residente de Endocrinología y Nutrición* (Pag. 87-102). Madrid: Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición.
4. Adams H.P. Jr., Brott T.G., Crowell R.M., Furlan A.J., Gomes C.R., Grotta J.,...Zivin J.A. (1994). Guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the stroke council, American Heart Association. *Stroke* 25: 1901-14.
5. Akhoundi F. H., Ghorbani A., Soltani A., & Meysamie A. (2011). Favorable functional outcomes in acute ischemic stroke patients with subclinical hypothyroidism. *Neurology* 77: 1-6.
6. Alevizaki M., Synetou M., Xynos K., Alevizaki C.C., & Vemmos K.N. (2006). Hypothyroidism as a protective factor in acute stroke patients. *Clinical Endocrinology* 65: 369-72.
7. Alevizaki M., Synetou M., Xynos K., Pappa T., & Vemmos K.N. (2007). Low triiodothyronine: a strong predictor of outcome in acute stroke patients. *European Journal of Clinical Investigation* 37: 651-657.
8. Almdal T., Scharling H., Jensen J.S., & Vestergaard, H. (2004). The independent effect of type diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke and death: a population-based study of 13.000 men and women with 20 years of follow-up. *Arch Intern Med* 164: 1422-26.

9. Althaus B.U., Staub J.J., Ryff-De Leche A., Oberhänsli A., & Stähelin H.B. (1988). LDL/HDL-changes in subclinical hypothyroidism: possible risk factors for coronary heart disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 28 (2): 157-63.
10. Álvarez Pérez, F.J. (2011). *Determinación de proteínas plasmáticas de fase aguda en pacientes con ictus isquémico agudo. Implicaciones etiopatogénicas y diagnósticas* (Tesis doctoral inédita). Universidad Autónoma de Barcelona y Universidade da Beira Interior-.
11. Amarencu P. (2005). Lipid lowering and recurrent stroke: another stroke paradox? *Eur Heart J* 26 (18): 1818-9.
12. Ambrosius W., Kazmierski R, Gupta V., Warot A.W., Adamczewska-Kocalkowska D., Blazejewska A.,...Nowinski W.L. (2011). Low free triiodothyronine levels are related to poor prognosis in acute ischemic stroke. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. Mar; 119(3): 139-43.
13. Andersen K. K., Andersen Z. J., & Olsen T.S. (2010). Age and gender-specific prevalence of cardiovascular risk factors in 40.102 patients with first-ever ischemic stroke. A Nationwide Danish Study. *Stroke* 41: 2768-2774.
14. Arboix A., Álvarez-Sabín J., & Soler L. (1998), en nombre del Comité de Redacción *ad hoc* del Grupo de estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN. Ictus. Clasificación y criterios diagnósticos. *Neurología* 13(Supl 3): 3-10.
15. Arboix A., Bechich S., Oliveres M., García-Eroles L., Massons J., & Targa C. (2001). Ischemic stroke of unusual cause: clinical features, etiology and outcome. *Eur J Neurol* 8: 133-139.
16. Arboix A., García-Eroles L., Massons J., Oliveres M., & Targa C. (2000). Lacunar infarcts in patients aged 85 years and older. *Acta Neurol Scand* 101: 25-9.
17. Arboix A., Miguel M., Císcar E., García-Eroles L., Massons J., & Balcells M. (2006). Cardiovascular risk factors in patients aged 85 or older with ischemic stroke. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 108: 638-643.
18. Arboix A., Morcillo C., García-Eroles L., Oliveres M., Massons J., & Targa C. (2000). Different vascular risk factor profiles in ischemic stroke subtypes: a study from de "Sagrat Cor Hospital of Barcelona Stroke Registry". *Acta Neurol Scand* 102: 264-70.

19. Arboix A., Vericat M.C., Pujades R., Massons J., García-Eroles L., & Oliveres M. (1997). Cardioembolic infarction in the Sagrat Cor-Alianza Hospital of Barcelona Stroke Registry. *Acta Neurol Scand* 96: 407-12.
20. Arboix A., Martí-Vilalta J.L., & Garcia J.H. (1990). Clinical study of 227 patients with lacunar infarcts. *Stroke* 21: 842-7.
21. Argüelles J.L., Fuentes J.R., & Fraga R.V. (2010). Los niveles de ácido úrico y su relación con la discapacidad en la fase aguda de la enfermedad cerebrovascular. *Revista Electrónica de las Ciencias Médicas en Cienfuegos. Medisur* 2010; 8(1): 3-7.
22. Ariesen M.J., Claus S.P., Rinkel G.J.E., & Algra A. (2003). Risk factors for intracerebral haemorrhage in the general population. A systematic review. *Stroke* 34: 2060-2066.
23. Atzmon G., Barzilai N., Hollowell J.G., Surks M.I., & Gabriely I. (2009). Extreme longevity is associated with increased serum thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 1251-1254.
24. Auer J., Scheibner P., Mische T., Langsteger W., Eber O., & Eber B. (2001). Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation. *Am Heart J*. 142(5): 838-42.
25. Aysegül B., Ahmet A., Serife Ö., Abdüsselam S., Kadir K.S., & Fatih K. (2009). Thyroid hormone levels during early periods of ischemic and hemorrhagic stroke could serve as an indicator of prognosis. *Neural Regeneration Research* 4(9): 659-662.
26. Baek J.-H., Chung P.-W., Kim Y. B., Moon H.-S., Suh B.C., Jin D.-K.,...Park K.-Y. (2010). Favorable influence of subclinical hypothyroidism on the functional outcomes in stroke patients. *Endocrine Journal* 57 (1): 23-29.
27. Bar-Sela S., Ehrenfeld M., & Eliakim M. (1981). Arterial embolism in thyrotoxicosis with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 141(9): 1191-2.
28. Bengtsson D., Brudin L., Wanby P., & Carlsson M. (2011). Previously unknown thyroid dysfunction in patients with acute ischemic stroke. *Acta Neurologica Scandinavica*, 1-5. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2011.01604.x
29. Bianco A.C., Salvatore D., Gereben B., Berry M.J., & Larsen P.R. (2002). "Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of

- the iodothyronine selenodeiodinases". *Endocrine Reviews* 23, nº 1: 38-89.
30. Biondi B. (2008). Should we treat all subjects with subclinical thyroid disease the same way. *European Journal of Endocrinology* 159: 343-45.
31. Biondi B. (2010). Thyroid and Obesity: an intriguing relationship. *J Clin Endocrinol Metab*, August 95(8): 3614-3617.
32. Biondi B., & Cooper D.S. (2008). The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocrine Review* 29(1): 76-131.
33. Biondi B., & Klein I. (2004). Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease. *Endocrine* 24: 1-13.
34. Biondi B., Palmieri E. A., Klain M., Schlumberger M., Filetti S., & Lombardi G. (2005). Sub-clinical hyperthyroidism: clinical features and treatment options. *European Journal of Endocrinology*. 152: 1-9. doi: 10.1530/eje.1.01809
35. Boden-Albala B., Sacco R.L., Lee H.S., Grahame-Clarke C., Rundek T., Elkind M.V.,...Paik M.C. (2008). Metabolic syndrome and ischemic stroke risk: Northern Manhattan Study. *Stroke* 39(1): 30-35.
36. Boelen A., Platvoet-Ter Schiphorst M.C., & Wiersinga W.M. (1993). "Association between serum interleukin-6 and serum 3,5,3'-triiodothyronine in nonthyroidal illness". *J Clin Endocrinol Metab* 77, nº 6: 1695-99.
37. Boucai L., & Surks M.I. (2009). Reference limits of serum TSH and free T4 are significantly influenced by race and age in an urban outpatient medical practice. *Clin Endocrinol* 70: 788-793.
38. Bowman, T. S., Gaziano, J. M., & Kase, C. S. (2006). Blood pressure measures and risk of total, ischemic, and hemorrhagic stroke in men. *Neurology* 67: 4.
39. Bremner A.P., Feddema P., Leedman P.J., Brown S.J., Beilby J.P., Lim E.M.,...Walsh J.P. (2012). Age-related changes in thyroid function: a longitudinal study of a community-based cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 97(5): 1554-1562.
40. Brenner B. (2004). Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb Res* 114: 409-14.

41. Bruce S.A., Rangedara D.C., Lewis R.R., & Corless D. (1987). Hyperthyroidism in elderly patients with atrial fibrillation and normal thyroid hormone measurements. *J R Soc Med* 80: 74-6.
42. Bruckert E., De Gennes J.L., Dairou F., & Turpin G. (1993). Frequency of hypothyroidism in a population of hiperlipidemic subjects. *Presse Med* 22(2): 57-60.
43. Cadena C. (2011). Cerebrovascular Stroke and the protection of Untreated Thyroid Disorder: Implications in Care. Recuperado de http://www.associatedcontent.com/pop_print.shtml?content_type=article&content_type_i...(2011-24-01).
44. Camm A.J., Kirchhof P., & Lip G.Y. (2010). Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eu Heart J.* 31: 2369-429.
45. Cao J.J., Thach C., Manolio T.A., Psaty B.M., Kuller L.H., Chaves P.H.M.,...Cushman M. (2003). C-Reactive Protein, Carotid Intima-Media Thickness, and Incidence of Ischemic Stroke in the Elderly. The Cardiovascular Health Study. *Circulation* 108:166-170. doi: 10.1161/01.CIR.0000079160.07364.6A
46. Cappola A.R., Fried L.P., Arnold A.M., Danese M.D., Kuller L.H., Burke G.L.,...Ladenson P.W. (2006). Thyroid status, Cardiovascular risk, and Mortality in older adults. *JAMA* 295 (9): 1033-1040.
47. Cappola A.R., & Ladenson P.W. (2003). Hypothyroidism and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 2438-44.
48. Carmo, Isabel do *et al.* (2000). Estudo da prevalência da Obesidade em Portugal; (Noticias- Sociedade Portuguesa para o estudo da Obesidade; Janeiro/Julho 2000).
49. Carneiro A. V. (2005). Types of clinical studies. Introduction. *Rev Port Cardiol* 24(6): 897-903.
50. Carstensen B., Kristensen J.K., Ottosen P., & Borch-Johnsen K. (2008). The Danish National Diabetes Register: trends in incidence, prevalence and mortality. *Diabetologia* 51: 2187-2196.
51. Cerebral Embolism Study Group (1983). Immediate anticoagulation of embolic stroke. A randomized trial. *Stroke* 14: 668-76.

52. Cettour-Rose P., Theander-Carrillo C., Asensio C., Klein M., Visser T.J., Burger A.G.,...Rohner-Jeanrenaud F. (2005). Hypothyroidism in rats decreases peripheral glucose utilisation, a defect partially corrected by central leptin infusión. *Diabetologia*, vol. 48, nº 4: 624-633.
53. Chadarevian R., Bruckert E., Ankri A., Beucler I., Giral P., & Turpin G. (1998). Relationship between thyroid hormones and plasma d-dimer levels. *Thromb Haemost* 79(1): 99-103.
54. Chamorro A., Obach V., Cervera A., Revilla M., Deulofeu R., & Aponte J.H. (2002). Prognostic significance of uric acid serum concentration in patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 33: 1048-52.
55. Chaturvedi S., Matsumura J.S., Gray W., Xu C., & Verta P. (2010). Carotid artery stenting in octogenarians. Periprocedural stroke risk predictor analysis from the multicenter Carotid ACCULINK/ACCUNET Post Approval Trial to Uncover Rare events (CAPTURE 2) clinical trial. *Stroke* 41: 757-764.
56. Chen, R.-L., Balami J.S., Esiri M.M., Chen L.-K., & Buchan A.M. (2010). Ischemic stroke in the elderly: an overview of evidence. *Nature Reviews Neurology* 6: 256-265.
57. Chiuve S.E., Rexrode K.M., Spiegelman D., Logroscino G., Manson J.E., & Rimm E.B. (2008). Primary prevention of stroke by healthy lifestyle. *Circulation* 118: 947-954.
58. Chopra I.J. (1997). Euthyroid sick syndrome: is it a misnomer?. *J Clin Endocrinol Metab* 82 (2): 329-34.
59. Ciaccheri M., Cecchi F., Arcangeli C., Dolara A., Zuppiroli A., & Pieroni C. (1984). Occult thyrotoxicosis in patients with chronic and paroxysmal isolated atrial fibrillation. *Clin Cardiol* 7: 413-6.
60. Correia M, Silva MR, Matos I., Magalhães R., Lopes J.C., Ferro J.M., & Silva M.C. (2004). Prospective community-based study of stroke in Northern Portugal: incidence and case fatality in rural and urban populations. *Stroke* 35(9): 2048-53.
61. Correia, M. (2006). A epidemiologia dos AVC em Portugal. *Saúde Pública*, nº 50, Julho 01, pag. 14.

62. Costa J., Oliveira E., David C., Borges M., Gouveia M., & Carneiro A.V. (2003). Prevalência da Hipercolesterolemia em Portugal e na Europa. A mesma realidade ?. *Rev Port Cardiol* 22 (7-8): 967-974.
63. Dallongeville J., Cottel D., Arveiler D., Tauber J.P., Bingham A., Wagner A.,...Amouyel P. (2004). The association of metabolic disorders with the metabolic syndrome is different in men and women. *Ann Nutr Metab* 48(1): 43-50.
64. de Bruin T.W., van Barlingen H., van Linde-Sibenius Trip M., van Vuurst de Vries A.R., Akveld M.J., & Erkelens D.W. (1993). Lipoprotein (a) and apolipoprotein B plasma concentrations in hypothyroid, euthyroid, and hyperthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 76(1): 121-26.
65. De Groot L.J. (1999). Dangereux dogmas in medicine: the nonthyroidal illness syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 84, nº 1: 151-164.
66. De Weerd M., Greving J.P., De Jong A. W., Buskens E., & Bots M.L. (2009). Prevalence of asymptomatic carotid stenosis according to age and sex. Systematic review and metaregression analysis. *Stroke* 40: 1105-1113.
67. Diekman M.J.M., van der Put N.M., Blom H.J., Tijssen J.G.P., & Wiersinga W.M. (2001). Determinants of changes in plasma homocysteine in hyperthyroidism and hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 54: 197-204.
68. Diekman T., Lansberg P.J., Kastelein J.J., & Wiersinga W.P. (1995). Prevalence and correction of hypothyroidism in a large cohort of patients referred for dyslipidemia. *Arch Intern Med* 155: 1490-1495.
69. Díez J.J., Iglesias P., & Burman K.D. (2005). Spontaneous normalization of thyrotropin concentrations in patients with subclinical hypothyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 90: 4124-4127.
70. Díez Tejedor E., & Soler R. (1999). Concepto y clasificación de las enfermedades cerebrovasculares. En: Castillo J., Álvarez-Sabín J., Martí-Vilalta J.L., Martínez-Vila E., Matías-Guiu J. (Editores), *Manual de enfermedades vasculares cerebrales* (Pag. 43-54). 2ª ed. Barcelona: Prous Science.
71. Dimitriadis G., Mitrou P., Lambadiari V., Boutati E., Maratou E., Panagiotakos D.B.,...Raptis S.A. (2006). Insulin action in adipose tissue

- and muscle in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metabolism* 91(12): 4930–4937.
72. Dimopoulou I., Kouyialis A.T., Orfanos S., Armaganidis A., Tzanela M., Thalassinou N., & Tsagarakis S. (2005). Endocrine alterations in critically ill patients with stroke during the early recovery period. *Neurocrit. Care* 3(3): 224-229.
73. Dörr M., Empen K., Robinson D. M., Wallaschfski H., Felix S.B., & Völzke H. (2008). The association of thyroid function with carotid artery plaque burden and strokes in a population-based sample from a previously iodine-deficient area. *European Journal of Endocrinology*. 159: 145-152.
74. Dowell R.T., Atkins F.L., & Love S. (1992). Cardiovascular alterations in the hypothyroid rat. *Methods & Findings in Experimental & Clinical Pharmacology* 14(7): 507-15.
75. Dufour D. R. (2007). Laboratory Test of Thyroid Function: Uses and Limitations. *Endocrinol Metab Clin N Am* 36: 579-594.
76. Duntas L.H., & Wartofsky L. (2007). Cardiovascular risk and subclinical hypothyroidism: focus on lipids and new emerging risk factors. What is the evidence? *Thyroid* 17: 1075-1084.
77. EAFT Study Group (1996). Silent brain infarction in nonrheumatic atrial fibrillation. *Neurology* 46: 159-65.
78. Ekholm O., Kjølner M., Davidsen M., Hesse U., Eriksen L., Christensen A.I., & Grønbæk M. (1987). Sundhed og sygelighed i Danmark and udviklingen siden.
79. Elkind M.S.V. (2005). Implications of stroke prevention trials. *Neurology* 65: 17-21.
80. Elviro R., & Iglesias P. (2009). Hipotiroidismo, Cap. 8. En: Ballesteros Pomar M.D., Corcoy Plá R., Riobó Servan P., Salvador Rodriguez J., Cano Rodriguez I. (Editores). *Manual del residente de Endocrinología y Nutrición* (Pag. 105-114). Madrid: Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición.
81. Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S., Di Angelantonio E., Lowe G., Pepys M.B., Thompson S.G.,...Danesh J. (2010). C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and

- mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet* 375(9709): 132-140.
82. Erikson M., Norrving B., Terént A., & Stegmayr B. (2009). Sex differences in stroke care and outcome in the Swedish National Quality Register for Stroke Care. *Stroke* 40: 909-914.
83. Espigares A. (2000). Ictus de causa desconocida. Concepto y criterios diagnósticos. *Neurologia* 15(Supl 3): 2-4.
84. Etminan M., Takkouche B., Isorna F.C., & Samii A. (2005). Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 330: 63.
85. Everitt B. (1995). *The Cambridge dictionary of statistics in the medical sciences*. New York, Cambridge University Press.
86. Faber J., Kirkegaard C., & Rasmussen B. (1987). "Pituitary-thyroid axis in critical illness". *J Clin Endocrinol Metab* 65, nº 2: 315-320.
87. Fairhead J.F., & Rothwell P.M. (2006). Underinvestigation and undertreatment of carotid disease in elderly patients with transient ischaemic attack and stroke: comparative population based study. *BMJ* 333: 525-527.
88. Feigin V.L., Rinkel G.J.E., Lawes C.M.M., Algra A., Bennet D.A., van Gijn J., & Anderson C.S. (2005). Risk factors for subarachnoid hemorrhage: An updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke* 36: 2773-2780.
89. Fitzgerald P.A. (2011). Endocrine Disorders, Chapter 26. En: McPhee S.J., Papadakis M.A., & Rabow M.W. (Ed.). *Current Medical Diagnosis and Treatment* (1050-1138). S. Francisco: Mc Graw Hill Lange.
90. Flossmann E., Schulz U.G., & Rothwell P.M. (2004). Systematic review of methods and results of studies of the genetic epidemiology of ischemic stroke. *Stroke* 35: 212-27.
91. Flynn R.W.V., MacDonald T.M., Jung R.T., Morris A.D., & Leese G.P. (2006). Mortality and vascular outcomes in patients treated for thyroid dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 2159-2164.
92. Fonseca A.C., Matias J.S., Pinho e Melo T., Falcão F., Canhão P., & Ferro J.M. (2011). N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a biomarker of cardioembolic stroke. *Int J Stroke* Oct; 6(5): 398-403.

93. Ford E.S., Giles W.H., & Dietz W.H. (2002). Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 287: 356-59.
94. Forfar J.C., Miller H.C., & Toft A.D. (1979). Occult thyrotoxicosis: a correctable cause of "idiopathic" atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 44: 9-12.
95. Forfar J.C., Feek C.M., Miller H.C., & Toft A.D. (1981). Atrial fibrillation and isolated suppression of the pituitary-thyroid axis: response to specific antithyroid therapy. *Int J Cardiol* 1: 43-8.
96. Forfar J.C., & Toft A.D. (1982). Thyrotoxic atrial fibrillation: an underdiagnosed condition ?. *Br Med J (Clin Res Ed)* 285(6346): 909-10.
97. Fowler P.B., Swale J., & Andrews H. (1970). Hypercholesterolaemia in borderline hypothyroidism. Stage of premyxoedema. *Lancet* 2: 488-91.
98. Franchini M. (2004). Hemostasis and thyroid diseases revisited. *J Endocrinol Invest* 27: 886-892.
99. Franchini M. (2006). Hemostatic changes in thyroid diseases: haemostasis and thrombosis. *Hematology* 11: 203-208.
100. Franchini M., Lippi G., Manzato F., Vescovi P. P., & Targher G. (2010). Hemostatic abnormalities in endocrine and metabolic disorders. *European Journal of Endocrinology*. 162: 439-451.
101. Franchini M., Montagnana M., Manzato F., & Vescovi P. P. (2009). Thyroid dysfunction and Hemostasis: an issue still unresolved. *Seminars in thrombosis and hemostasis* 35 (3): 288-94.
102. Franklyn J.A. (2013). The consequences of subclinical Thyroid Dysfunction. *Clin Endocrinol.* 78 (1).1-8. Recuperado http://www.medscape.com/viewarticle/776505_print (2013-15-06).
103. Friberg J., Scharling H., Gadsbøl N., Truelsen T., & Jensen G.B. (2004). Comparison of the impact of atrial fibrillation on the risk of stroke and cardiovascular death in women versus men (the Copenhagen City Heart Study). *Am J Cardiol* 94: 889-894.
104. Frost L., Vestergaard P., & Mosekilde L. (2004). Hyperthyroidism and risk of atrial Fibrillation or Flutter: a population-based study. *Arch Intern Med* 164: 1675-78.

105. Fuster V., Rydén L.E., Cannom D.S., Crijns H.J., Curtis A.B., Ellenbogen K.A.,...Zamorano J.L. (2006). Guidelines for the management of patients with atrial Fibrillation –Executive Summary. *Circulation* 114: 700-752.
106. Galassi A., Reynolds K., & He J. (2006). Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med* 119: 812-19.
107. Galofré J.C., Payeras F., Salvador J. (2006). Pruebas funcionales endocrinológicas. En Prieto Valtueña J.M. (Ed), *La clínica y el laboratorio* (339-420). 20ª Edición. Barcelona: Masson.
108. Galofré J. C. (2007). Manejo del hipertiroidismo subclínico. *Rev Med Univ Navarra/Vol 51, Nº 1*: 18-22.
109. Galofré J.C., Frühbeck G., Salvador J. Obesity and Thyroid Function: Pathophysiological and Therapeutic implications. *Hot Thyroidology* 6/10. 1-22. Online ISSN:2075-2202. Recuperado de http://www.hotthyroidology.com/editorial_pdf/HT_6_10.pdf
110. Gaspar Fonseca A.C., & Ferro J.M. (2009). *Peptídeo natriurético como possível marcador de acidente vascular cerebral isquémico de etiologia cardioembólica* (Tese de Mestrado em Neurociências). Faculdade de Medicina de Lisboa.
111. Gesing A., Lewinski, & Karbownik-Lewinska. (2012). The thyroid gland and the process of aging; what is new?. *Thyroid Research* 5: 16.
112. Gillum L.A., Mamidipudi S.K., & Johnston S.C. (2000). Ischemic stroke risk with oral contraceptives: a meta-analysis. *JAMA* 284: 72-78.
113. Goldstein L.B., Bushnell C.D., Adams R.J., Appel L.J., Braun L.T., Chaturvedi S.,...Pearson T.A. (2010). Guideline for the Primary Prevention of Stroke. *Stroke* 42: 517-584.
114. Goldstein L.B., Adams R., Albert M.J., Appel L.J., Brass L.M., Bushnell C.D.,...Sacco R.L. (2006). Primary prevention of ischemic stroke. A guideline from the American Heart Association /American Stroke Association Stroke Council. *Stroke* 37: 1583-1633.
115. Goleniuk J., & Arieta K. Artículo de revisión: EL corazón en la disfunción tiroidea. Recuperado el 20 de Julio de 2013 de: www.cardiomil.com.uy/archivos/tiroides.pdf

116. Gonçalves AF, & Cardoso SM. (1997). The prevalence of cerebrovascular stroke in Coimbra. *Acta Med Port.* 10(8-9): 543-50.
117. Grant A., White C., Ansel G., Bacharach M., Metzger C., & Velez C. (2010). Safety and efficacy of carotid stenting in the very elderly. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 75(5): 651-655.
118. Grau A.J., Boddy A.W., Dukovic D.A., Buggle F., Lichy C, Brandt T., & Hacke W; CAPRIE Investigators (2004). Leukocyte Count as an Independent Predictor of Recurrent Ischemic Events. *Stroke* 35(5): 1147-1152.
119. Grupo de Estudio de las Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. Manejo del paciente con enfermedad vascular cerebral aguda: recomendaciones 1992. Barcelona: Edos.
120. Grupo de trabajo de la Guía de prevención del ictus. Centro Cochrane Iberoamericano, coordinador. Guía de práctica clínica sobre la prevención primaria y secundaria del ictus. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Consumo. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques; 2008. Guía de práctica clínica: AATRM N.º 2006/15.
121. Gussekloo J., van Exel E., de Craen A.J., Meinders A.E., Frölich M., & Westendorp R.G. (2004). Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA* 292: 2591-2599.
122. Haedo A. (2012). Disfunción tiroidea como factor de riesgo de fibrilación auricular. *Rev Electrofisiología y Arritmias VI* (1): 9-12.
123. Hage M., Zantout M.S., & Azar S.T. (2011). Review article: Thyroid Disorders and Diabetes Mellitus. *Journal of Thyroid Research*. Article ID 439463, 7 pages. doi:10.4061/2011/439463
124. Hanefeld M., Koehler C., Gallo S., Benke I., & Ott P. (2007). Impact of the individual components of the metabolic syndrome and their different combinations on the prevalence of atherosclerotic vascular disease in type 2 diabetes: the Diabetes in Germany (DIG) study. *Cardiovasc Diabetol* 6: 13.
125. Hankey G.J. (2006). Potential New Risk Factors for Ischemic Stroke. What Is Their Potential? *Stroke* 37: 2181-2188.

126. Harmsen P., Lappas G., Rosengren A., & Wilhelmsen L. (2006). Long-Term Risk Factors for Stroke: twenty eight years of follow-up of 7457 middle-aged men in Göteborg, Sweden. *Stroke* 37(7): 1663-1667.
127. Hart R.G., Halperin J.L., Pearce L.A., Anderson D.C., Kronmal R.A., McBride R.,...Marler J.R. (2003). Lessons from the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Trial. *Ann Intern Med* 138: 831-838.
128. Hayward RA, Hofer TP, & Vijan S. (2006). Narrative review: lack of evidence for recommended low-density lipoprotein treatment targets: a solvable problem. *Ann Intern Med* Oct 3; 145(7): 520-30.
129. Helgason C.M., & Wolf P.A. (1997). American Heart Association Prevention Conference IV: prevention and rehabilitation of stroke. Introduction. *Stroke* 28: 1498-500.
130. Hiroi Y., Kim H.-H., Ying H., Furuya F., Huang Z., Simoncini T.,...Liao J.K. (2006). "Rapid nongenomic actions of thyroid hormone". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103 (38): 14104-09.
131. Hoesch R.E., & Geocadin R.G. (2007). Therapeutic hypothermia for global and focal ischemic brain injury--a cool way to improve neurologic outcomes. *Neurologist* 13: 331-342.
132. Hofbauer L.C., & Heufelder A.E., (1997). Coagulation disorders in thyroid diseases. *Eur J Endocrinol* 136: 1-7
133. Holm I. A., Manson J. E., Michels K. B., Alexander E.K., Willett W.C., & Utiger R.D. (2005). Smoking and other lifestyle factors and the risk of Grave's Hyperthyroidism. *Arch Intern Med*. 165: 1606-1611.
134. Hollowell J.G., Staehling N.W., Flanders W.D., Hannon W.H, Gunter E.W., Spencer C.A., & Braverman L.E. (2002). Serum TSH, T4 and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 87(2): 489-499.
135. Homoncik M., Gessl A., Ferlitsch A., Jilma B., & Vierhapper H. (2007). Altered platelet Plug formation in Hyperthyroidism and Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 92(8): 3006-12.

136. House A., Dennis M., Mogridge L., Hawton K., & Warlow C. (1990). Life events and difficulties preceding stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 53: 1024-1028.
137. Hozawa A., Folsom A.R., Ibrahim H., Javier Nieto F., Rosamond W.D., & Shahar E. (2006). Serum uric acid and risk of ischemic stroke: the ARIC Study. *Atherosclerosis* Aug; 187(2): 401-7.
138. Hu R. (1990). Changes in serum thyroid hormones in acute cerebrovascular apoplexy and their clinical significance. *Zhonghua Shen Jing Jing Shen Ke za Zhi*. 23(2): 87-9, 126.
139. Hurley D.M., Hunter A.N., Hewett M. J., & Stockigt J.R. (1981). Atrial Fibrillation and arterial embolism in hyperthyroidism. *Aust N Z J Med* 11(4): 391-393.
140. Hyattsville (2010). National Centre for Health Statistics. Health, United States: with special feature on medical Technology. DHHS Publication nº 2010-1232.
141. Iglseder B., Cip P., Malaimare L., Ladurner G., & Paulweber B. (2005). The metabolic syndrome is a stronger risk factor for early carotid atherosclerosis in women than in men. *Stroke* 36: 1212-17.
142. Ishikawa T., Chijiwa T., Hagiwara M., Mamiya S., & Hidaka H. (1989). Thyroid hormones directly interact with vascular smooth muscle strips. *Mol Pharmacol* 35(6): 760-65.
143. James A.H., Bushnell C.D., Jamison M.G., & Myers E.R. (2005). Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and the puerperium. *Obstet Gynecol* 106: 509-16.
144. Janssen I. (2007). Morbidity and mortality risk associated with na overweight BMI in older men and women. *Obesity* 15: 1827-1840.
145. Jaramillo A., Illanes S., & Diaz V. (2008). Is hypothermia useful in malignant ischemic stroke? Current status and future perspectives. *J Neurol Sci* 266: 1-8.
146. Kaarisalo M.M., Immonen-Raiha P., Marttila R.J., Lehtonen A., Torppa J., & Tuomilehto J. (2000). Long-term predictors of stroke in a cohort of people aged 70 years. *Arch Gerontol Geriatric* 31: 43-53.
147. Kammersgaard L.P., Jørgensen H.S., Reith J., Nakayama H., Pedersen P.M., & Olsen T.S. (2004). Short- and long-term prognosis for

- very old stroke patients: The Copenhagen Stroke Study. *Age Ageing* 33: 149-154.
148. Kannel W.B., & McGee D.L. (1979). Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* 241: 2035-38.
149. Kapral M.K., Fang J., Hill M.D., Silver F., Richards J., Jaigobin C., & Cheung A.M. (2005). Sex differences in stroke care and outcome. Results from the Registry of the Canadian Stroke Network. *Stroke* 36: 809-814.
150. Kazmierski R., Guzik P., Ambrosius W., Ciesielska A., Moskal J., & Kozubski W. (2004). Predictive value of white blood cell count on admission for in-hospital mortality in acute stroke patients. *Clin Neurol Neurosurg* 107(1): 38-43.
151. Kharlip J., & Cooper D.S. (2009). Recent developments in hyperthyroidism. *The Lancet* 373: 1930-32.
152. Kiliñç A.Ş., Düzoylum A., Uncugil C.F., & Yücel D. (2002). Falsely increased free triiodothyronine in sera stored in serum separator tubes. *Clinical Chemistry* 48(12): 2296-2297.
153. Kittner S.J., Stern B.J., Feeser B.R., Hebel J.R., Nagey D.A., Buchholz D.W.,...Wozniak M.A. (1996). Pregnancy and the risk of stroke. *N Engl J Med* 335: 768-74.
154. Klein I., Becker D.V., & Levey G.S. (1994). Treatment of hyperthyroid disease. *Ann Intern Med* 121: 281-288.
155. Klein I., & Danzi S. (2007). Thyroid disease and the Heart. *Circulation* 116: 1725-1735.
156. Klemperer J.D., Klein I., Gomez M., Helm R.E., Ojamaa K., Thomas S.J.,...Krieger K. (1995). "Thyroid hormone treatment after coronary-artery bypass surgery". *NEJM* 333: 1522-1527.
157. Kocher T. (1883). Ueber Kropfexstirpation und ihre Folgen. *Arch Klein Cir.* 29: 254-337.
158. Költringer P., Eber O., Wakoning P., Klima G., & Lind P. (1988). Hypothyroidism and the influence on human blood rheology. *J Endocrinol Invest* 11(4): 267-72.

159. Krahn A. D., Manfreda J., Tate R.B., Mathewson F.A., & Cuddy E.T. (1995). The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba follow-up study. *Am J. Med* 98: 466-484.
160. Krahn A.D., Klein G.J., Kerr C.R., Boone J., Sheldon R., Green M.,...Connolly S. (1996). Canadian Registry of Atrial Fibrillation Investigators. How useful is thyroid function testing in patients with recent-onset atrial fibrillation? *Arch Intern Med* 156: 2221-2224.
161. Kung A.W., Pang R.W., & Janus E.D. (1995). Elevated serum lipoprotein (a) in subclinical hypothyroidism. *Clinical Endocrinology* 43(4): 445-49.
162. Kurth T., Gaziano J.M., Berger K., Kase C.S., Rexrode K.M., Cook N.R.,...Manson J.E. (2002). Body mass index and the risk of stroke in men. *Arch Intern Med* 162: 2557-2562.
163. Kvetny J., Heldgaard P.E., Bladbjerg E.M., & Gram J. (2004). Subclinical hypothyroidism is associated with a low-grade inflammation, increased triglyceride levels and predicts cardiovascular disease in males below 50 years. *Clinical Endocrinology (Oxf)* 61(2): 232–38.
164. Last J.M. (2001). *A dictionary of epidemiology*. New York, Oxford University Press.
165. Lazzaro M.A., & Prabhakaran S. (2008). Induced hypothermia in acute ischemic stroke. *Expert Opin Investig Drugs* 17: 1161-1174.
166. LeGrys V.A., Hartmann K., & Walsh J.F. (2004). The clinical consequences and diagnosis of hypothyroidism. *Clin Lab Sci* 17(4): 203-208.
167. Lien E.A., Nedrebø B.G., Varhaug J.E., Nygard O., Aakvaag A., & Ueland P.M. (2000). Plasma total homocysteine levels during short term iatrogenic hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 1049-1053.
168. Lip G.Y., Lip P.L., Zarifis J., Watson R.D., Bareford D., Lowe G.D., & Beevers D.G. (1996). Fibrin D-dimer and beta-thromboglobulin as markers of thrombogenesis and platelet activation in atrial fibrillation. Effects of introducing ultra-low-dose warfarin and aspirin. *Circulation* 94(3): 425-431.
169. Maratou E., Hadjidakis D.J., Kollias A., Tsegka K., Peppas M., Alevizaki M.,...Dimitriadis G. (2009). Studies of insulin resistance in

- patients with clinical and subclinical hypothyroidism. *European Journal of Endocrinology* 160(5): 785–790.
170. Mariotti S., & Cambuli V.M. (2007). Cardiovascular risk in elderly hypothyroidism patients. *Thyroid* 17: 1067-1073.
171. Mariotti S., Franceschi C., Cossarizza A., & Pinchera A. (1995). The aging thyroid. *Endocr Rev* 16: 686-715.
172. Marongiu F., Cauli C., & Mariotti S. (2004). Thyroid, hemostasis and thrombosis. *J Endocrinol Invest* 27: 1065-1071.
173. Martí-Vilalta J.L., & Arboix A. (1999). The Barcelona Stroke Registry. *Eur Neurol* 41: 135-142.
174. Martínez-Vila E., & Irimia P. (2000). Factores de riesgo del Ictus. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, vol 23, supl 3: 25-32.
175. Masaki H., Nishikawa M., Urakami M., Yoshimura M., Toyoda N., Mori Y.,...Inada M. (1992). 3,3',5'-Triiodothyronine inhibits collagen-induced human platelet aggregation. *J Clin Endocrinol Metab* 75(3): 721-25.
176. Mastroianni S., Grembiale A., Succurro E., Lugarà M., Iorio F., Caruso V.,...Arturi F. (2010). B-type natriuretic peptide (NT- proBNP) and thyroid function: study in elderly subjects. *BioMed Central Geriatrics* 10 (Suppl 1): A85.
177. Mazzoccoli G., Paziienza V., Piepoli A., Muscarella L.A., Inglese M., De Cata A.,...Tarquini R. (2010). Hypothalamus-hypophysis-thyroid axis function in healthy aging. *J Biol Regul Homeost Agents* 24: 433-439.
178. McAlister F.A. (2002). Commentary: relative treatment effects are consistent across the spectrum of underlying risks ...usually. *Int J Epidemiol* 31(1): 76-7.
179. McIver B., & Gorman C.A. (1997). Euthyroid sick syndrome: an overview. *Thyroid* 7, nº 1: 125-32.
180. McNamara R.L., Tamariz L.J., Segal J.B., & Bass E.B. (2003). Management of atrial fibrillation: review of the evidence for the role of pharmacologic therapy, electrical cardioversion, and echocardiography. *Ann Intern Med* 139: 1018-33.
181. Mensah G.A., Dietz W.H., Harris V.B., Henson R., Labarthe D.R., Vinicor F., & Wechsler H.; Centers for Disease Control and Prevention

- (2005). Prevention and control of coronary heart disease and stroke-nomenclature for prevention approaches in public health: a statement for public health practice from the Centers for Disease Control and Prevention. *Am J Prev Med* 29 (5 Suppl 1): 152-7.
182. Miller M.T., Comerota A.J., Tzillinis A., Daoud Y., & Hammerling J. (2005). Carotid endarterectomy in octogenarians: does increased age indicate "high risk". *J Vasc Surg* 41: 231-237.
183. Mohr J.P., Albers G.W., Amarenco P., Babikian V.L., Biller J., Brey R.L.,...Turpie A.G. (1997). Etiology of stroke. *Stroke* 28(7): 1501-6.
184. Morris M.S., Bostom A.G., Jacques P.F., Selhub J., & Rosenberg I.H. (2001). Hyperhomocysteinemia and hypercholesterolemia associated with hypothyroidism in the third US National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis* 155: 195-200.
185. Mosso L. (2000). Síndrome del paciente eutiroideo enfermo. *Boletín de la Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile*. Vol. 29, Nº 3.
186. Murjal, L., Machado I., & de Pádua, F. *A situação de Saúde de Portugal em relação aos outros países europeus (EU 15)*; Lisboa: Instituto Nacional de Cardiologia Preventiva 2002.
187. Myrup B., Bregengård C., & Faber J. (1995). Primary haemostasis in thyroid disease. *J Intern Med* 238: 59-63.
188. Naccarelli G.V., Varker H., Lin J., & Schulman K.L. (2009). Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States *Am J Cardiol* 104: 1534-1539.
189. Nagaya T., Fujieda M., Otsuka G., Yang J.-P., Okamoto T., & Seo H. (2000). A potential role of activated NF-kappa B in the pathogenesis of euthyroid sick syndrome. *J Clin Invest* Aug; 106(3): 393-402.
190. NINDS, Diciembre. (2000). "Accidente vascular cerebral: Esperanza en la Investigación". Publicación de NIH 01-2222s. Recuperado de http://español.ninds.nih.gov/trastornos/accidente_cerebrovascular.htm#Introduction
191. O'Donnell M.J., Xavier D., Liu L., Zhang H., Chin S.L., Rao-Melacini P.,...Yusuf S. (2010). Risk factors for ischaemic and

- intracerebral haemorrhage stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *The Lancet* 376(9735): 112-23. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60834-3.
192. O'Donnel M.J, Valens N., Lansberg M.G., & Wijman C.A.C. (2006). Thyroid replacement therapy and atrial fibrillation in acute ischemic stroke. *Neurology* 67(9): 1714-5.
 193. Oatridge A., Barnard M. L., Puri B. K., Taylor-Robinson S.D., Hajnal J.V., Saeed N., & Bydder G.M. (2002). Changes in brain size with treatment in patients with hyper- or hypothyroidism. *AJNR Am J Neuroradiol* 23 (9): 1539-1544.
 194. Ochs N., Auer R., Bauer D.C., Nanchen D., Gussekloo J., Cornuz J., & Rodondi N. (2008). Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann Intern Med* 148(11): 832-845.
 195. Osman F., Gammage M. D., & Franklyn J.A. (2001). Thyroid disease and its treatment: short term and long-term cardiovascular consequences. *Curr Opin Pharmacol.* 1: 626-31.
 196. Ozmen B., Ozmen D., Parildar Z., Mutaf I., & Bayindir O. (2007). Serum N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) levels in hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Res* 32 (1-2): 1-8.
 197. Papaioannou G.I., Lagasse M., Mather J.F., & Thompson P.D. (2004). Treating hypothyroidism improves endothelial function. *Metabolism* 53(3): 278-279.
 198. Parle J.V., Maisonneuve P., Sheppard M.C., Boyle P., & Franklyn J.A. (2001). Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. *Lancet* 358(9285): 861-865.
 199. Haentjens P., Van Meerhaeghe A., Poppe K., & Velkeniers B. (2008) Subclinical thyroid dysfunction and mortality: an estimate of relative and absolute excess all-cause mortality based on time-to-event data from cohort studies. *European Journal of Endocrinology*; 159(3): 329-41. doi: 10.1530/EJE-08-0110-
 200. Peeters R.P. (2009). Thyroid function and longevity: new insights into an old dilemma. *J Clin Endocrinol Metab* 94(12): 4658-60.

201. Peeters R.P., Wouters P.J., Kaptein E., Van Toor H., Visser T.J., & Van den Berghe G. (2003). "Reduced activation and increased inactivation of thyroid hormone in tissues of critically ill patients". *J Clin Endocrinol Metab* 88, nº 7: 3202-11.
202. Peppas M., Betsis G., & Dimitriadis G. (2011). Review Article: Lipid abnormalities and cardiometabolic risk in patients with overt and subclinical thyroid disease. *Journal of Lipids*. 9 pages. doi:10.1155/2011/575840
203. Pereira Miguel, J. (1994). A decisão em Medicina Preventiva: Reflexões a partir das doenças ateroscleróticas. Faculdade de Medicina de Lisboa. 1-25. Direcção Geral de Saúde. Recuperado de <http://www.portaldasaude.pt/NR/rdonlyres/9B01E25D-D16C-422C-B3E0-140D1B591198/0/circularnormativadgs03dspsc060206.pdf>
204. Pérez A. (2000). Ictus de causa desconocida: epidemiologia. *Neurologia* 15 (Supl 3): 5-7.
205. Perk M., & O'Neill B.J. (1997). The effect of thyroid hormone therapy on angiographic coronary artery disease progression. *Can J Cardiol* 13: 273-276.
206. Petersen P., Boysen G., Godtfredsen J., Andersen E.D., & Andersen B. (1989). Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK Study. *The Lancet* 1: 175-179.
207. Petersen P., & Hansen J.M. (1988). Stroke in thyrotoxicosis with atrial fibrillation. *Stroke* 19(1): 15-18.
208. Petrea R.E., Beiser A.S., Seshadri S., Kelly-Hayes M., Kase C.S., & Wolf P.A. (2009). Gender differences in stroke incidence and poststroke disability in the Framingham Heart Study. *Stroke* 40: 1032-1037.
209. Polderman K.H. (2008). Induced hypothermia and fever control for prevention and treatment of neurological injuries. *Lancet* 371: 1955-1969.
210. Polikar R., Burger A.G., Scherrer U.S., & Nicod P. (1993). The thyroid and the heart. *Circulation* 87: 1435-1441.
211. Presti C.F., & Hart R.G. (1989). Thyrotoxicosis, atrial fibrillation, and embolism, revisited. *Am Heart J* 117(4): 976-7.

212. Prisant L.M., Gujral J.S., & Mulloy A.L. (2006). Hyperthyroidism: a secondary cause of isolated systolic hypertension. *J Clin Hypertension* 8: 596-599.
213. Pulsinelli W.A., Levy D.E., Sigsbee B., Scherer P., & Plum F. (1983). Increased damage after ischemic stroke in patients with hyperglycemia with or without established diabetes mellitus. *Am J Med* 74: 540-44.
214. Qureshi A.I., Suri M.F.K., Nasar A., Kirmani J.F., Divani A.A., & Giles W.H. (2006). Free thyroxine index and risk of stroke: results from The National Health and Nutrition Examination Survey follow-up study. *Med Sci Monit* 12(12): CR 501-506.
215. Razvi S., Ingoe L. E., McMillan C. V., & Weaver J.U. (2005). Health status in patients with sub-clinical hypothyroidism. *European Journal of Endocrinology*. 152: 713-717.
216. Reeves M.J., Fonarow G.C., Zhao X., Smith E.E., & Schwamm L.H. (2009). Quality of care in women with ischemic stroke in the GWTG program. *Stroke* 40: 1127-1133.
217. Reeves M.J., Bushnell C.D., Howard G., Gargano J.W., Duncan P.W., Lynch G.,...Lisabeth L. (2008). Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes. *Lancet Neurol* 2008; 7: 915-926.
218. Reid J., Dai D., Gubitz G.J., Kapral M.K., Christian C., & Phillips J. (2008). Gender differences in stroke examined in a 10-year cohort of patients admitted to a canadian teaching hospital. *Stroke* 39: 1090-1095.
219. Reitz C., Kretschmar K., Roesler A., von Eckardstein A., & Berger K. (2006). Relation of plasma thyroid-stimulating hormone levels to vascular lesions and atrophy of the brain in the elderly. *Neuroepidemiology* 27: 89-95.
220. Remmel K.S., Wanahita A., Moore K., & Gruenthal M. (2006). Acute ischemic stroke and hypothyroidism. *J Ky Med Assoc* 104(5): 191-3
221. Rocha E., & Pereira Miguel, J.M. (2003). Epidemiologia da Hipertensão em Portugal: uma actualização. En: Braz Nogueira J. (Ed.), *Hipertensão Arterial-Tomo I* (21-36). Biblioteca Cardiológica do Clínico Geral. Permanyer Portugal: J.T.S. Soares-Costa.

222. Rodgers H., Greenaway J., Davies T., Wood R., Steen N., & Thomson R. (2004). Risk factors for first-ever stroke in older people in the North East of England: a population-based study. *Stroke* 35: 7-11.
223. Rojas J.I., Zurrú M.C., Romano M., Patrucco L., & Cristiano E. (2004). Acute ischemic stroke and transient ischemic attack in the very old-risk factor profile and stroke subtype between patients older than 80 years and patients aged less than 80 years. *Eur J. Neurol* 14: 895-899.
224. Roquer J., Campello A.R., & Gomis M. (2003). Sex differences in first-ever-acute stroke. *Stroke* 34: 1581-1585.
225. Ros Forteza F.J., Calvo C., Pantazi I., & Cardoso F.A (May, 2010). Thyroid's dysfunction in acute ischemic stroke patients. En Hennerici, M.G. (Chair). 19 Th European Stroke Conference, Barcelona. *Cerebrovascular Diseases Vol 29(suppl 2)* 1-341. doi:10.1159/000321266.
226. Ros Forteza F.J., & Cacho Gutiérrez, L.J. (Noviembre, 2012). Influencia de la función tiroidea en el Ictus isquémico agudo: Resultados preliminares. En J. Sancho (Presidencia). LXIV Reunión anual de la Sociedad Española de Neurología, Barcelona. *Neurología Noviembre*, vol. 27.
227. Ross D.S. (2013). Lipid abnormalities in thyroid disease. Recuperado de [http://www.uptodate.com/contents/lipid-abnormalities-in-thyroid-disease?topicKey=...\(2013-21-05\)](http://www.uptodate.com/contents/lipid-abnormalities-in-thyroid-disease?topicKey=...(2013-21-05))
228. Rothwell P.M., Coull A.J., Giles M.F., Howard S.C., Silver L.E., Bull L.M.,...Anslow P. (2004). Oxford Vascular Study. Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004. *The Lancet* 363(9425): 1925-1933.
229. Rothwell P.M., & Lawler P.G. (1995). "Prediction of outcome in intensive care patients using endocrine parameters". *Critical Care Medicine* 23, nº 1: 78-83.
230. Saito I., & Saruta T. (1994). Hypertension in thyroid disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 23: 379-386.

231. Salonen Ros H., Lichtenstein P., Bellico R., Petterson G., & Cnattingius S. (2001). Increased risks of circulatory diseases in late pregnancy and puerperium. *Epidemiology* 12: 456-60.
232. Saruta T., Kajima W., Hayashi M., Kato E., & Matsuki S. (1980). Renin and aldosterone in hypothyroidism: relation to excretion of sodium and potassium. *Clin Endocrinol* 12: 483-489.
233. Sawin C.T., Geller A., Wolf P.A., Belanger A.J., Baker E., Bacharach P.,...D'Agostino R.B. (1994). Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 331: 1249-52.
234. Schultz M., Faber J., Kistorp C., Jarlov A., Pedersen F., Wiinberg N., & Hildebrandt P. (2004). N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) in different thyroid function states. *Clin Endocrinol (Oxf)* 60(1): 54-59.
235. Schwarz S., Schwab S., Klinga K., Maser-Gluth C., & Bettendorf M. (2003). Neuroendocrine changes in patients with acute space occupying ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74: 725-27.
236. Sharma R., Sharma T.K., Kaushik G.G., Sharma S., Vardey S.K., & Sinha M. (2011). Subclinical hypothyroidism and its association with cardiovascular risk factors. *Clin Lab* 57 (9-10): 719-724.
237. Sharmila Krishna T., Pavani Priyanka D., & Venkat Rao E. (2011). Alterations of serum uric acid concentrations in subjects with hypothyroidism. *International Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology*, Vol: 2: Issue-2: April-June, pag. 322.
238. Sheu J. -J., Kang J. -H., Lin H.-Chen, & Lin H.-Ching. (2010). Hyperthyroidism and risk of ischemic stroke in young adults. A 5-year follow-up study. *Stroke*. 41: 961-966.
239. Shimizu T., Koide S., Noh J.Y., Sugino K., Ito K., & Nakazawa H. (2002). Hyperthyroidism and the management of atrial fibrillation. *Thyroid* 12: 489-93.
240. Shuaib A., & Hachinski V.C. (1991). Mechanism and management of stroke in the elderly. *CMAJ* 145: 433-443.

241. Silva J.E. (1996). Catecholamines and the sympathoadrenal system in hypothyroidism. In: Werner and Ingbar's 'The Thyroid', 7th ed. Lippincott Raven publishers (845-848). Philadelphia, PA.
242. Simone J.V., Abildgaard C.F., & Schulman I. (1965). Blood coagulation in thyroid dysfunction. *N Engl J Med*. 273: 1057-1061.
243. Simons L.A., McCallum J., Friedlander Y., & Simons J. (1998). Risk factors for ischemic stroke: Dubbo study of the elderly. *Stroke* 29: 1341-1346.
244. Sing S., Duggal J., Molnar J., Maldonado F., Barsano C.P., & Arora R. (2008). Impact of subclinical thyroid disorders on coronary heart disease, cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 125: 41-48.
245. Singer D.E., Albers G.W., Dalen J.E., Fang M.C., Go A.S., Halperin J.L.,...Manning W.J. (2008). Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 133(6 Suppl): 546S-92S. doi: 10.1378/chest.08-0678
246. Siu C.-W., Zhang X.-H., Yung C., Kung A.W., Lau C.P., & Tse H.-F. (2007). Hemodynamic changes in hyperthyroidism-related pulmonary hypertension: a prospective echocardiographic study. *J Clin Endocrinol Metab* 92(5): 1736-1742.
247. Siu C.-W., Pong V., Zhang X., Chan Y.-H., Jim M.-H., Liu S.,...Tse H.-F. (2009). Risk of ischemic stroke after new-onset atrial fibrillation in patients with hyperthyroidism. *Heart Rhythm* 6: 169-173.
248. Siu C.-W., Yeung C.-Y., Lau C.-P., Kung A.W., & Tse H.-F. (2007). Incidence, clinical characteristics and outcome of congestive heart failure as the initial presentation in patients with primary hyperthyroidism. *Heart* 93(4): 483-487.
249. Squizzato A., Gerdes V. E. A., Ageno W., & Büller H.R. (2007). The coagulation system in endocrine disorders: a narrative review. *Intern Emerg Med* 2: 76-83.
250. Squizzato A., Gerdes V. E. A., Brandjes D.P.M., Büller H.R., & Stam J. (2005). Thyroid Diseases and Cerebrovascular Disease. *Stroke* 36: 2302-10.

251. Squizzato A., Romualdi E., Büller H.R., & Gerdes V. E. A. (2007). Clinical review: thyroid dysfunction and effects on coagulation and fibrinolysis: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 2415-2420.
252. Staffurth J.S., Gibberd M.C., & Fui S.N. (1977). Arterial embolism in thyrotoxicosis with atrial fibrillation. *BMJ* 2(6088): 688-690.
253. Stathatos N., Levetan C., Burman K.D., & Wartofsky L. (2001). "The controversy of the treatment of critically ill patients with thyroid hormone". *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism* 15, nº 4: 465-477.
254. Straus S.E., Majumdar S.R., & McAlister F.A. (2002). New evidence for stroke prevention: scientific review. *JAMA* 288(11): 1388-95.
255. Stuart-Shor E.M., Wellenius G.A., Dellolacono D.M., & Mittelman M.A. (2009). Gender differences in presenting and prodromal stroke symptoms. *Stroke* 40: 1121-1126.
256. Surks M.I., Goswami G., & Daniels G.H. (2005). The thyrotropin reference range should remain unchanged. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 90: 5489-5496.
257. Surks M.I., & Hollowell J.G. (2007). Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 4575-4582.
258. Surks M.I., Ortiz E., Daniels G.H., Sawin C.T., Col N.F., Cobin R.H.,...Weissman N.J. (2004). Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *J Am Med Assoc* 291: 228-238.
259. Taddei S., Caraccio N., Viridis A., Dardano A., Versari D., Chiadoni L.,...Monzani F. (2003). Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 3731-3737.
260. Tajiri J., Hamasaki S., Shimada T., Morita M., Higashi K., Ohishi S., & Sato T. (1986). Masked thyroid dysfunction among elderly patients with atrial fibrillation. *Jpn Heart J* 27(2): 183-90.

261. Tasdemir N., Haspolat K., & Tasdemir M. (2006). Hypothalamus-anterior pituitary axis dysfunction in stroke: TSH responses to administration of IV TRH. *Biotechnol & Biotechnol Eq* 20: 115-119.
262. Teso D., Edwards R.E., Frattini J.C., Dudrick S.J., & Dardik A. (2005). Safety of carotid endarterectomy in 2.443 elderly patients: lessons from nanagenarians-are we pushing the limit. *J Am Coll Surg* 200: 734-741.
263. Theodoropoulou A., Metallinos I. C., Elloul J., Taleli P., Lekka N., Vagenakis A.G., & Kyriazopoulou V. (2006). Prolactin, cortisol secretion and thyroid function in patients with stroke of mild severity. *Horm Metab Res.* 38: 587-591.
264. Tirschwell D.L., Smith N.L., Heckbert S.R., Lemaitre R.N., Longstreth W.T. Jr, Psaty B.M. (2004). Association of cholesterol with stroke risk varies in stroke subtypes and patient subgroups. *Neurology* 63(10): 1868-1875.
265. Toole J.F., Malinow M.R., Chambless L.E., Spence J.D., Pettigrew L.C., Howard V.J.,...Stampfer M. (2004). Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA* 291(5): 565-575.
266. Touze E., & Rothwell P.M. (2007). Heritability of ischaemic stroke in women compared with men: a genetic epidemiological study. (2007). *Lancet Neurol* 6: 125-33.
267. Touze E., & Rothwell P.M. (2008). Sex differences in heritability of ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 39: 16-23.
268. Tsimihodimos V., Bairaktari E., Tzallas C., Miltiadus G., Liberopoulos E., & Elisaf M. (1999). The incidence of thyroid function abnormalities in patients attending an outpatient lipid clinic. *Thyroid* 9(4): 365-8.
269. Van den Beld A.W., Visser T.J., Feelders R.A., Grobbee D.E., & Lamberts S.W. (2005). Thyroid hormone concentrations, disease, physical function, and mortality in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 6403-6409.

270. Van den Berghe G., Zegher F., & Bouillon R. (1998). Acute and prolonged critical illness as different neuroendocrine paradigms. *J Clin Endocrinol Metab* 83, nº 6: 1827-34.
271. Vanderpump M.P.J., Tunbridge W.M.G., French J.M., Appleton D., Bates D., Clark F.,...Young E.T. (1995). The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clinical Endocrinol (Oxf)* 43: 55-68.
272. Vanderpump M.P.J. (2011). *British Medical Bulletin* 2011; 99:39-51.
273. Vanhaelst L., Neve P., Chailly P., & Bastenie P.A. (1967). Coronary artery disease in hypothyroidism. Observations in clinical myxoedema. *The Lancet II*: 800-802.
274. Velez C.A., White C.J., Reilly J.P., Jenkins J.S., Collins T.J., Grise M.A.,...Ramee S.R. (2008). Carotid artery stent placement is safe in the very elderly (≥ 80 years). *Catheter. Cardiovasc Interv* 72(3): 303-308. doi: 10.1002/ccd.21635
275. Vestergaard P. (2002). Smoking and thyroid disorders - a meta-analysis. *European Journal of Endocrinology*. 146: 153-161.
276. Völzke H., Alte D., Kohlmann T., Lüdemann J., Nauck M., John U., & Meng W. (2005). Reference intervals of serum thyroid function tests in a previously iodine-deficient area. *Thyroid* 15(3): 279-285.
277. Wannamethee G., & Shaper A.G. (1992). Physical activity and stroke in British middle-aged men. *BMJ* 304: 597-601.
278. Wannamethee S.G., Shaper A.G., & Perry I.J. (1997). Serum creatinine concentration and risk of cardiovascular disease: a possible marker for increased risk of stroke. *Stroke* 28: 557-63.
279. Ward L. S., & Maciel R.M.B. (1997). Valor preditivo da dosagem das iodotironinas na avaliação prognóstica de doentes graves. *Rev Ass Med Brasil* 43 (2): 114-8.
280. Wartofsky L., & Burman K.D. (1982). Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: the 'euthyroid sick syndrome'. *Endocr Rev* 3, nº 2: 164-217.
281. Wegener S., Gottschalk B., Jovanovic V., Knab R., Fiebach J.B., Schellinger P.D.,...Weih M. (2004). Transient ischemic attacks before

- ischemic stroke: preconditioning the human brain? A multicenter magnetic resonance imaging study. *Stroke* 35(3): 616-21.
282. Welch G.N., & Loscalzo J. (1998). Mechanisms of disease: homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 338: 1042-1050.
283. Whisnant J.P., Basford J.R., Bernstein E.F., Cooper E.S., Dyken M.L., & Easton J.D. (1990). Special report from The National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases III. *Stroke* 21: 637-676. doi: 10.1161/01.STR.21.4.637
284. Whisnant J.P. (1997). Modeling of risk factors for ischemic stroke. The Willis Lecture. *Stroke* 28: 1840-1844.
285. Wiersinga W.M. (1995). Subclinical Hypothyroidism and hyperthyroidism. I. Prevalence and clinical relevance. *Neth J Med* 331: 1302-3.
286. Woeber K.A. (1992). Thyrotoxicosis and the heart. *N Engl J Med* 327: 94-98.
287. Wolf P.A., Abbott R.D., & Kannel W.B. (1991). Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 22: 983-988.
288. You R., McNeil J.J., O'Malley H.M., Davis S.M., & Donnan G.A. (1995). Risk factors for lacunar infarction syndromes. *Neurology* 45: 1483-7.
289. Yuen R.W., Gutteridge D.H., Thompson P.L., & Robinson J.S. (1979). Embolism in thyrotoxic atrial fibrillation. *Med J Aust* 1(13): 630-631.
290. Zanobetti A., & Schwartz J. (2008). Mortality displacement in the association of ozone with mortality: an analysis of 48 cities in United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 177: 184-189.
291. Zarins C.K., White R.A., Diethrich E.B., Shackelton R.J., & Siami F. S. (2009). Carotid revascularization using endarterectomy or stenting systems (CaRESS): 4-year outcomes. *J Endovasc Ther* 16: 397-409.
292. Zhang Y., & Meyer M.A. (2010). Clinical analysis on alteration of thyroid hormones in the serum of patients with Acute Ischemic Stroke. *Research and Treatment*, volume 2010: pages 1-5.

ANEXOS

I Datos descriptivos de la escala NIHSS

- 1a) Estado de conciencia
- 0 Alerta
- 1 Somnoliento (reacciona con estímulos mínimos)
- 2 Estuporoso (requiere estimulación repetida)
- 3 Coma
- 1b) Orientación
- 0 Sabe el mes y su edad
- 1 Orientación parcial
- 2 No responde
- 1c) Respuesta a las ordenes
- 0 Abre y cierra ojos
- 1 Respuesta parcial
- 2 No responde
- 2) Mirada conjugada
- 0 Normal
- 1 Parálisis parcial
- 2 Desvio forzado
- 3) Campos visuales
- 0 Normal
- 1 Hemianopsia parcial
- 2 Hemianopsia completa
- 3 Hemianopsia bilateral completa (ceguera cortical)
- 4) Parálisis facial
- 0 Normal
- 1 Parálisis minor (asimetría sonrisa)
- 2 Parálisis parcial (inf. cara)
- 3 Parálisis total de 1 ou 2 lados (sup. e inf.)

- 5a) Fuerza MSD y 5b) Fuerza MSI
- 0 Normal
- 1 claudica progresivamente (< 10 seg.)
- 2 vence gravedad pero claudica
- 3 no vence gravedad con caída
- 4 sin movimiento
- 6a) Fuerza MID y 6b) Fuerza MII
- 0 Normal
- 1 claudica progresivamente (< 5 seg.)
- 2 vence gravedad pero claudica
- 3 no vence gravedad con caída
- 4 sin movimiento

- 7) Ataxia
- 0 Ausente
- 1 Presente 1 miembro
- 2 Presente 2 miembros
- 8) Sensibilidad
- 0 Normal
- 1 Parcial
- 2 Total
- 9) Language
- 0 Normal
- 1 Moderado
- 2 Severo
- 3 Global o mutismo
- 10) Disartria
- 0 Normal
- 1 Moderada
- 2 Grave
- 11) Extinción (visual, táctil, auditiva, espacial, personal)
- 0 Ausente
- 1 Extinción a la estimulación simultánea bilateral (1 modalidad sensorial)
- 2 Hemiextinción grave (>1 modalidad sensorial)

II Datos descriptivos de los territorios vasculares según la clasificación Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP)

A. Infarto total de la circulación anterior o TACI (*total anterior circulation infarction*)

Cuando el déficit neurológico cumple los tres criterios siguientes:

1. Disfunción cerebral superior o cortical (p. ej., afasia, discalculia o alteraciones visuespaciales)
2. Déficit motor y/o sensitivo en al menos dos de las tres áreas siguientes: cara, extremidad superior, extremidad inferior
3. Hemianopsia homónima

B. Infarto parcial de la circulación anterior o PACI (*partial anterior circulation infarction*)

Cuando se cumple alguno de los criterios siguientes:

1. Disfunción cerebral superior o cortical (p. ej., afasia, discalculia o alteraciones visuespaciales), o
2. Cuando se cumplen dos de los tres criterios de TACI, o
3. Déficit motor y/o sensitivo más restringido que el clasificado como LACI (p. ej., déficit limitado a una sola extremidad)

C. Infarto lacunar o LACI (*lacunar infarction*)

Cuando no existe disfunción cerebral superior ni hemianopsia y se cumple uno de los siguientes criterios:

1. Síndrome motor puro que afecte al menos dos de las tres partes del cuerpo (cara, brazo y pierna)
2. Síndrome sensitivo puro que afecte a dos de las tres partes del cuerpo (cara, brazo y pierna)
3. Síndrome sensitivo-motor puro que afecte al menos dos de las tres partes del cuerpo (cara, brazo y pierna)
4. Hemiparesia-ataxia ipsilateral
5. Disartria-mano torpe
6. Movimientos anormales focales y agudos.

D. Infarto en la circulación posterior o POCI (*posterior circulation infarction*)

Cuando se cumple alguno de los criterios siguientes:

1. Afección ipsilateral de pares craneales con déficit motor y/o sensitivo contralateral
2. Déficit motor y/o sensitivo bilateral
3. Patología oculomotora
4. Disfunción cerebelosa sin déficit de vías largas ipsilaterales (p. ej., hemiparesia-ataxia)
5. Hemianopsia homónima aislada

III Tipos Etiológicos y criterios diagnósticos (TOAST)

Comite adhoc del GEECV de la SEN, 2002 y Laussanne Stroke Registry, Bogousslavsky 1997

Tabla 2. Clasificación de los infartos cerebrales en sus diferentes subtipos etiológicos
[adaptada del Laussane Stroke Registry, (Bogousslavsky 1997) y del comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares (Arboix *et al* 1998)]. Previamente deberá realizarse: anamnesis y exploración física, estudio de neuroimagen, Doppler de troncos supraórticos y transcraneal, estudios de hemostasia, ecocardiograma, y angiografía cerebral si fuesen preciso.

Infarto aterotrombótico.

Aterosclerosis de arteria grande. Infarto generalmente de tamaño medio o grande, de topografía cortical o subcortical y localización carotídea o vertebrobasilar, en el que se cumple alguno de los dos criterios siguientes:

A. Aterosclerosis con estenosis: estenosis mayor o igual al 50% del diámetro luminal u oclusión de la arteria extracraneal correspondiente o de la arteria intracraneal de gran calibre (cerebral media, cerebral posterior o tronco basilar), en ausencia de otra etiología.

B. Aterosclerosis sin estenosis: presencia de placas o de estenosis inferior al 50% en la arteria cerebral media, cerebral posterior o basilar, en ausencia de otra etiología y en presencia de al menos dos de los siguientes factores de riesgo vascular cerebral: edad mayor de 50 años, hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo o hipercolesterolemia.

Infarto Cardioembólico

Infarto generalmente de tamaño medio o grande, de topografía habitualmente cortical, en el que se evidencia, en ausencia de otra etiología, alguna de las siguientes cardiopatías embolígenas: presencia de un trombo o un tumor intracardiaco, estenosis mitral reumática, prótesis aórtica o mitral, endocarditis, fibrilación auricular, enfermedad del nodo sinusal, aneurisma ventricular izquierdo o acinesia después de un infarto agudo de miocardio, infarto agudo de miocardio (menos de 3 meses), o presencia de hipocinesia cardíaca global o discinesia.

Enfermedad oclusiva de pequeño vaso arterial. Infarto lacunar.

Infarto de pequeño tamaño (menor de 1.5 cm de diámetro) en el territorio de una arteria perforante cerebral, que habitualmente ocasiona clínicamente un síndrome lacunar (hemiparesia motora pura, síndrome sensitivo puro, síndrome sensitivo-motriz, hemiparesia-ataxia y disartria-mano torpe) en un paciente con antecedente personal de hipertensión arterial u otros factores de riesgo cerebrovascular, en ausencia de otra etiología.

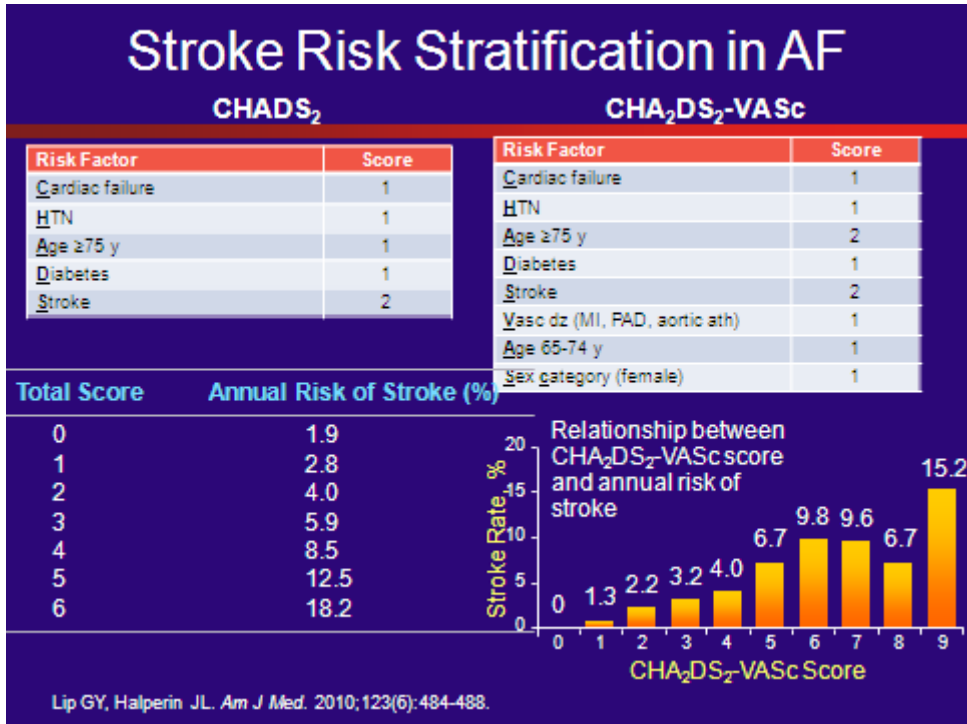
Infarto cerebral de causa inhabitual

Infarto de tamaño pequeño, mediano o grande, de localización cortical o subcortical, en territorio carotídeo o vertebrobasilar en un paciente en el que se ha descartado el origen aterotrombótico, cardioembólico o lacunar. Se suele producir por enfermedades sistémicas (conectivopatía, infección, neoplasia, síndrome mieloproliferativo, alteraciones metabólicas, de la coagulación...) o por otras enfermedades como: disección arterial, displasia fibromuscular, aneurisma sacular, malformación arteriovenosa, trombosis venosa cerebral, angeítis, migraña, etc.

Infarto cerebral de origen indeterminado

Infarto de tamaño medio o grande, de localización cortical o subcortical, en territorio carotídeo o vertebrobasilar, en el que tras un exhaustivo estudio diagnóstico, han sido descartados los subtipos aterotrombótico, cardioembólico, lacunar y de causa inhabitual, o bien coexistía más de una posible etiología. Dentro de esta etiología indeterminada se podría plantear unas subdivisiones que aclararían mejor este apartado; estudio incompleto, más de una etiología y desconocida.

IV Datos descriptivos de la escala CHADS₂ y CHA₂DS₂-VASc para la Fibrilación Auricular



V Escala de Rankin Modificada

0.	Sin síntomas.	
1.	Sin incapacidad importante	Capaz de realizar sus actividades y obligaciones habituales.
2.	Incapacidad leve	Incapaz de realizar algunas de sus actividades previas, pero capaz de velar por sus intereses y asuntos sin ayuda.
3.	Incapacidad moderada	Síntomas que restringen significativamente su estilo de vida o impiden su subsistencia totalmente autónoma (p. ej. necesitando alguna ayuda).
4.	Incapacidad moderadamente severa	Síntomas que impiden claramente su subsistencia independiente aunque sin necesidad de atención continua (p. ej. incapaz para atender sus necesidades personales sin asistencia).
5.	Incapacidad severa	Totalmente dependiente, necesitando asistencia constante día y noche.
6.	Muerte	

Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Stroke. 1988 May;19(5):604-7.

VI Índice de Barthel

COMER	
10	INDEPENDIENTE. Capaz de comer por sí solo y en un tiempo razonable. La comida puede ser cocinada y servida por otra persona.
5	NECESITA AYUDA para cortar la carne o el pan, pero es capaz de comer solo
0	DEPENDIENTE. Necesita ser alimentado por otra persona
VESTIRSE	
10	INDEPENDIENTE. Capaz de quitarse y ponerse la ropa sin ayuda
5	NECESITA AYUDA. Realiza sólo al menos la mitad de las tareas en un tiempo razonable
0	DEPENDIENTE.
ARREGLARSE	
5	INDEPENDIENTE. Realiza todas las actividades personales sin ninguna ayuda. Los complementos necesarios pueden ser provistos por otra persona.
0	DEPENDIENTE. Necesita alguna ayuda
DEPOSICIÓN	
10	CONTINENTE. Ningún episodio de incontinencia.
5	ACCIDENTE OCASIONAL. Menos de una vez por semana o necesita ayuda, enemas o supositorios
0	INCONTINENTE.
MICCIÓN (Valorar la situación en la semana anterior)	
10	CONTINENTE. Ningún episodio de incontinencia. Capaz de usar cualquier dispositivo por sí sólo.
5	ACCIDENTE OCASIONAL. Máximo un episodio de incontinencia en 24 horas. Incluye necesitar ayuda en la manipulación de sondas u otros dispositivos.
0	INCONTINENTE.
IR AL RETRETE	
10	INDEPENDIENTE. Entra y sale sólo y no necesita ayuda de otra persona
5	NECESITA AYUDA. Capaz de manejarse con una pequeña ayuda, es capaz de usar el cuarto de baño. Puede limpiarse sólo.
0	DEPENDIENTE. Incapaz de manejarse sin una ayuda mayor.
TRASLADO SILLÓN – CAMA (Transferencias)	
15	INDEPENDIENTE. No precisa ayuda
10	MÍNIMA AYUDA. Incluye supervisión verbal o pequeña ayuda física
5	GRAN AYUDA. Precisa la ayuda de una persona fuerte o entrenada.
0	DEPENDIENTE. Necesita grúa o alzamiento por dos personas. Incapaz de permanecer sentado.
DEAMBULACIÓN	
15	INDEPENDIENTE. Puede andar 50 metros, o su equivalente en casa, sin ayuda o supervisión de otra persona. Puede usar ayudas instrumentales (bastón, muleta), excepto andador. Si utiliza prótesis, debe ser capaz de ponérsela y quitársela sólo.
10	NECESITA AYUDA. Necesita supervisión o una pequeña ayuda física por otra persona. Precisa utilizar andador.
5	INDEPENDIENTE (en silla de ruedas) en 50 metros. No requiere ayuda ni supervisión.
0	DEPENDIENTE
SUBIR Y BAJAR ESCALERAS	
10	INDEPENDIENTE. Capaz de subir y bajar un piso sin la ayuda ni supervisión de otra persona
5	NECESITA AYUDA
0	DEPENDIENTE. Incapaz de salvar escalones.
<20: dependencia total; 20-40: dependencia grave; 45-55: moderada; 60 o más: leve	

OTROS ANEXOS

Termo de Consentimento Informado, Livre e Esclarecido

Estimado(a) Senhor(a):

Solicitamos a participação voluntária de V. Exa. no projecto de investigação intitulado “Influencia de la función tiroidea previamente desconocida en el Ictus Isquémico agudo”.

Esta investigação pretende estudar a relação que existe entre o AVC isquémico e a Doença tiroideia.

A qualquer momento, o(a) Senhor(a) poderá solicitar esclarecimentos sobre o trabalho que está a ser realizado e, sem qualquer tipo de prejuízo, poderá desistir de participar no mesmo.

Os dados obtidos nesta investigação poderão ser utilizados na publicação de artigos científicos, contudo, ficam garantidos o anonimato e confidencialidade dos mesmos.

Aceitação de Participação Voluntária

Eu, _____
(nome legível), declaro que fui informado(a) dos objectivos da investigação acima descrita, e concordo em participar voluntariamente na mesma. Sei que a qualquer momento posso revogar este consentimento e desistir de minha participação, sem a necessidade de prestar qualquer informação adicional.

Nota: Nos casos em que o doente esteja numa situação de substancial diminuição da sua capacidade de tomada de decisão, o consentimento livre e esclarecido poderá ser obtido através dos representantes legais do mesmo, sem supressão do direito que o doente tem à informação, cedida de acordo com a sua capacidade.

Guarda, de _____ de _____

Voluntário (ou Representante Legal)

Investigador



[
Exmº. Senhor
Dr. Javier Rós
Serviço de Neurologia
]

Sua referência

Sua comunicação de

Nossa referência

4827

Data,

Guarda, 26/05/10

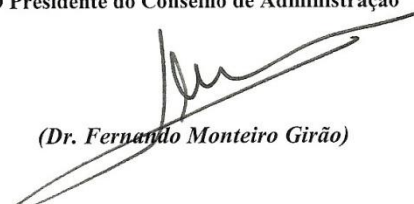
ASSUNTO: **Pedido de autorização para realização de estudo de investigação.**

Em resposta ao solicitado, informa-se V. Ex.ª. que o Conselho de Administração da Unidade Local de Saúde da Guarda, E.P.E., autoriza a realização do estudo de investigação pretendido na Unidade Local de Saúde da Guarda, E.P.E.

No final do trabalho deverá entregar um exemplar do mesmo no Conselho de Administração desta Instituição para arquivo da nossa Biblioteca.

Com os melhores cumprimentos.

O Presidente do Conselho de Administração


(Dr. Fernando Monteiro Girão)



FG/VH

Av. Rainha D. Amélia, 6300-858 Guarda Tel. 271 210 840 Fax 271 223 104, secadm@ulsguarda.min-saude.pt

THYROID'S DYSFUNCTION IN ACUTE ISCHEMIC STROKE PATIENTS

Javier Ros¹, Carmen Calvo¹, Jurie Pantazi², Adriano Cardoso³
(1) Unit of Stroke (2) Department of Medicine (3) Unit of Stroke
Unidade Local de Saúde Guarda, E. P. E. Portugal
javierros40@hotmail.com

ABSTRACT

Background: Despite thyroid's dysfunction has not been elucidated as stroke's risk factor, there are described abnormalities in these patients thyroid's function, and several haemostatic and fibrinolytic parameters are disturbed in thyroid's dysfunction patients, which suggest a possible role of this disease stroke's pathogenesis. Therefore, we studied the association between thyroid's dysfunction and transient ischemic attacks (TIA)/ ischemic stroke (IS).

Methods: In the last year, patients admitted on our Stroke's Unit with a TIA or a IS diagnosis were submitted to a thyroid hormones laboratorial evaluation.

Results: Out of 240 patients admitted, 77 % had thyroid hormones recorded; 14 % had Hypothyroidism, 2.5 % had subclinical Hypothyroidism; 8 % had Hyperthyroidism and 4 % had subclinical Hyperthyroidism. 5 % of the patients with thyroid's dysfunction and IS received thyroid's specific treatment

Conclusion: Our data support an association between thyroid's dysfunction and stroke, and we suggest that screening and eventual treatment of thyroid's dysfunction should be performed in TIA and IS patients, procedures that appear to be a predictor of these patients's prognosis. However, more research is necessary to determine thyroid's dysfunction causal role in IS/TIA patients.

Table 1 Coagulation Abnormalities Observed in Patients with Thyroid Diseases

Hemostatic Coagulation Abnormality	
Primary hemostasis	
(a) Platelets	
Low peripheral platelet count	Inhibition of megakaryopoiesis in hypothyroidism
Low peripheral platelet count	Increased megakaryopoiesis in hyperthyroidism
Impaired platelet function (altered reactivity to serotonin, collagen, adenosine)	In hypothyroidism
(b) von Willebrand factor	
Abnormal von Willebrand syndrome in hypothyroidism	Increased vWF:Ag and vWF:RCo levels in hypothyroidism
Decreased levels of factors VII, VIII, IX, X, XI, XII in overt hypothyroidism	Increased levels of factors VII, VIII, IX, X, XI, XII in overt hypothyroidism
Increased fibrinogen, FVIIc, and FVIIc/FVIIa ratio in subclinical hypothyroidism	Increased levels of fibrinogen, thrombospondin, and factors VIII and XI in hypothyroidism
Increased levels of TPA in overt hypothyroidism and decreased levels of TPA in subclinical hypothyroidism	Increased levels of TPA in overt hypothyroidism and decreased levels of TPA in subclinical hypothyroidism
Acquired hemophilia A in hypothyroidism and hyperthyroidism	Acquired hemophilia A in hypothyroidism and hyperthyroidism
Fibrinolysis	
Depressed fibrinolytic activity (high plasminogen, t-PA, PAI-1, and low D-dimers levels) in moderate hypothyroidism	Depressed fibrinolytic activity (high plasminogen, t-PA, PAI-1, and low D-dimers levels) in moderate hypothyroidism
Increased fibrinolytic activity (low plasminogen, t-PA, PAI-1, and high D-dimers levels) in severe hypothyroidism	Increased fibrinolytic activity (low plasminogen, t-PA, PAI-1, and high D-dimers levels) in severe hypothyroidism
Decreased fibrinolytic activity (depressed t-PA and increased PAI-1 levels) in hyperthyroidism	Decreased fibrinolytic activity (depressed t-PA and increased PAI-1 levels) in hyperthyroidism

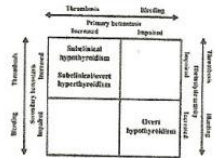
INTRODUCTION AND PURPOSE

Thyroid disease is associated with an increased risk of stroke, because the disease precipitates other cerebrovascular risks.

There are in the literature evidence^{A*} that Hyperthyroidism is cardioembolic cause of stroke by the association with atrial Fibrillation, and Hypothyroidism leads to a progression of atherosclerosis by several mechanisms (increased total and LDL Cholesterol, diastolic Hypertension and mild increase of Homocysteinemia).

Although in vitro and in vivo studies indicate a hypercoagulability state in Hyperthyroidism, there is insufficient evidence to prove that this state leads to an increased risk of cardiac emboli. Moreover in Hypothyroidism no case-control or cohort studies have ever investigated as a possible risk factor for atherothrombotic stroke.

Additional studies are needed to clarify these issues.



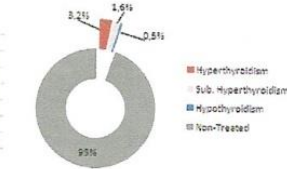
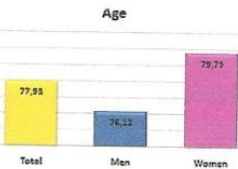
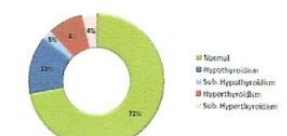
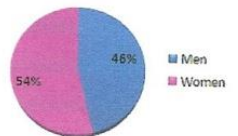
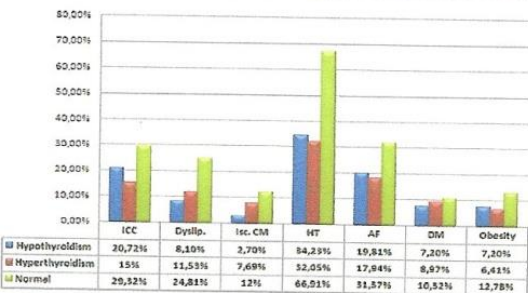
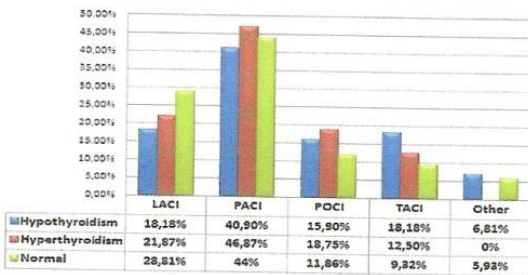
METHODS

In the last year, patients admitted on our Stroke's Unit with a TIA or a IS diagnosis were submitted to a thyroid hormones laboratorial evaluation (TSH, T4 and T3) in Acute Stroke patients.

Basic and clinical characteristics, stroke risk factors, Ischemic stroke type and brain imaging were evaluated. Neurological impairment was assessed using NIHSS.

RESULTS

Out of 240 patients admitted, 77 % had thyroid hormones recorded; 14 % had Hypothyroidism, 2.5 % had subclinical Hypothyroidism; 8 % had Hyperthyroidism and 4% had subclinical Hyperthyroidism. 5% of the patients with thyroid's dysfunction and IS received thyroid's specific treatment.



CONCLUSIONS

Overt Hypothyroidism and Hyperthyroidism are associated with an increased cardiovascular risk. Despite the high prevalence of subclinical thyroid disease and the potential progression to overt disease, the risk associated with this condition is debated.

The potential cardiovascular risk in subclinical thyroid disease is an important factor that can affect decisions about the screening and treatment of patients.

It was showed that low TSH concentration is an independent risk factor for atrial Fibrillation.

Other studies suggest that acute stroke patients with laboratory findings compatible with preexisting hypothyroidism on admission, appear to have better clinical presentation and outcome; it is speculated that a reduced response to stress possibly related to endogenous "preconditioning" may contribute to this phenomenon.

On the other hand elevated homocysteine levels associated with hypothyroidism may represent a modifiable stroke risk factor. Prospective studies are needed to verify this association.

REFERENCES

1. A. Squirraro and cols. Thyroid Disorders and Cerebrovascular Disease. Stroke 2005; 36: 2300-13.
2. A. Squirraro and cols. Clinical Review: Thyroid dysfunction and effects on coagulation and fibrinolysis: a systematic review. J Clin Endocrinol Metab 2005; 93: 1485-96.
3. Ellis and Borer's. Thyroid disease and the heart. Circulation 2007; 116: 1726-1731.
4. Garbis H and cols. The importance of subclinical thyroid disease. subclinical thyroid dysfunction. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2005; 95:581-7.
5. Surks M and cols. Subclinical thyroid dysfunction. A clinical review and guidelines for diagnosis and management. Journal of the American Medical Association 2004; 291:228-34.
6. Bernal J and cols. Subclinical hyperthyroidism: clinical features and treatment options. European Journal of Endocrinology 2007; 157: 1-6.
7. Reznicek M, Watanabe A, Moore K, Ghahramani M. Acute ischemic stroke and hypothyroidism. J Am Med Assoc 2008; 299: 1641-1647.