

Multimed 2016; 20(3)

MAYO-JUNIO

ARTÍCULO ORIGINAL

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS. GRANMA  
HOSPITAL PROVINCIAL CARLOS MANUEL DE CÉSPEDES BAYAMO**

**Factores de riesgo de Enfermedad Cerebrovascular  
Isquémica en pacientes con Fibrilación Auricular**

**Risk factors of ischemic cerebrovascular diseases in Patients  
with auricular fibrillation**

**Esp. Diana Lago Santiesteban,<sup>I</sup> Esp. Yasel Lago Santiesteban,<sup>I</sup> Esp. Salvador  
Bárzaga Morell,<sup>I</sup> Ms.C. Orlando Iglesias Pérez,<sup>II</sup> Dr. Rolando Vega Torres.<sup>II</sup>**

<sup>I</sup> Hospital Provincial Carlos Manuel de Céspedes. Bayamo. Granma, Cuba.

<sup>II</sup> Dirección Provincial de Salud. Bayamo. Granma, Cuba.

**RESUMEN**

Se realizó un estudio analítico de cohorte en pacientes atendidos en el servicio de Terapia Intensiva y Emergencias del Hospital General Universitario "Carlos Manuel de Céspedes" de Bayamo desde el 1<sup>ro</sup> de mayo de 2013 hasta el 30 de abril de 2015, con el objetivo de identificar los factores de riesgo independientes para la aparición de Enfermedad Cerebrovascular Isquémica (ECV) en pacientes con diagnóstico de Fibrilación Auricular (FA). La muestra estuvo integrada por 114 pacientes. Se incluyeron como variables de interés la edad, sexo, comorbilidad y marcadores biológicos. Como medida de resumen del análisis estadístico se emplearon las frecuencias relativas, absolutas, rango, medias y desviaciones estándar. La edad mayor de 65 años elevó el riesgo de aparición de esta entidad (RR: 2,428), así como el hábito de fumar (RR: 5,117), mientras que el sexo masculino no mostró ser un factor

de riesgo (RR: 1,320). La hipertensión arterial incrementó la probabilidad de aparición de la enfermedad a más de siete veces (RR: 7,927), seguida de la diabetes mellitus (RR: 3,177). El colesterol sérico (RR: 6,950) y la proteína C reactiva (RR: 5,444) fueron los marcadores biológicos que más contribuyeron a su aparición. Para la significación estadística consideramos valores de  $p < 0,05$ .

**Descriptores DeCS:** TRASTORNOS CEREBROVASCULARES/EPIDEMIOLOGÍA; FIBRILACIÓN ATRIAL.

### **ABSTRACT**

It was carried out an analytical cohort study in patients treated in the Intensive Therapy and Emergency Services at the University Hospital "Carlos Manuel de Cespedes" in Bayamo from May 1, 2013 until April 30, 2015, with the aim of identifying independent risk factors for the onset of ischemic cerebrovascular diseases (CVD) in patients diagnosed with auricular fibrillation (AF). The sample consisted of 114 patients. They were included as variables of interest as age, sex, comorbidity and biological markers. As a summary of the statistical analysis there were applied the relative and absolute frequencies, range, measures and standard deviations. The age over 65 years increased the risk of this entity (RR: 2.428) as well as the smoking habit (RR: 5.117), while the male sex was not a risk factor (RR: 1.320). Hypertension increased the likelihood of the disease to more than seven times (RR: 7,927), followed by diabetes mellitus (RR: 3,177). Serum cholesterol (RR 6,950) and C-reactive protein (RR 5,444) were the biological markers that mostly contributed to their appearance. For the significant statistics we considered the values of  $p < 0.05$ .

**Subject heading:** CEREBROVASCULAR DISORDERS/EPIDEMIOLOGY; ATRIAL FIBRILLATION.

### **INTRODUCCIÓN**

La enfermedad cerebrovascular (ECV) es un problema de salud mundial, constituye la tercera causa de muerte, la primera causa de discapacidad en el adulto y la segunda causa de demencia. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), 15 millones de personas sufren un ictus cada año; entre ellos 5,5 millones mueren (el 10% de todas las muertes producidas) y otros 5 millones quedan con discapacidad

---

permanente. Por otra parte se estima, que de 38 millones de días perdidos de vida saludable en 1990, esta cifra llegara a 61 millones en 2020.<sup>1</sup>

Según un cálculo de Hankey y Warlow,<sup>1</sup> basado en un meta-análisis de estudios epidemiológicos en una población de 1 millón de habitantes ocurrirán 2400 ictus (1800 incidentes y 600 recurrentes) y 500 ataques transitorios. Del total de ictus 20% morirá en los siguientes 28 días al debut y 600 tendrán limitaciones motoras al final del primer año.

La ECV no es solo un problema de salud en los países desarrollados. En los últimos 20 años estos países han experimentado una caída del 29 % en la incidencia de todos los tipos de ictus, sobre todo en mujeres, y una reducción de la mortalidad del 25%, excepto para el ictus hemorrágico. En cambio se estima que en los países en vías de desarrollo ha existido una transición rápida entre 1990 y 2020; las ECV producen dos veces más muerte que las producidas por el VIH, la malaria y la tuberculosis juntos.

En Cuba es también la tercera causa de muerte; en el año 2014 se produjeron, 4656 muertes debidas a un ictus oclusivo en los varones, mientras que en las mujeres fue de 4600. Con una tasa de mortalidad general de 8,6 por c/1000 habitantes, siendo la tasa de mortalidad por enfermedades crónicas no trasmisibles la más elevada, con 712.4 defunciones por cada 100 000 habitantes y la de mayor incremento respecto al año anterior. En Granma con 639 defunciones, ocupa el tercer lugar por provincias. Además, es la tercera causa de años de vida saludables perdidos en nuestro país.<sup>2</sup>

Muchos de los factores de riesgo son comunes a todas las enfermedades cardiovasculares tales como: antecedentes personal de ECV (enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca o enfermedad arterial periférica); hipercolesterolemia, trastornos en el metabolismo de los glúcidos, hipertensión arterial, hábitos tóxicos; entre otros, que aumentan el riesgo de desarrollar un primer ictus, comparado con quienes no tienen estos antecedentes, aun después de ajustar otros factores de riesgo.<sup>3, 4-10</sup>

La Fibrilación Auricular (FA) aislada se asocia con un incremento entre 3 y 4 veces el riesgo de sufrir un ictus, aun después de ajustar otros factores de riesgo, aquellos sujetos con FA sin isquemia cerebral previa (Ataque Transitorio Isquémico (ATI) o

---

infarto cerebral) entre 2 y 4% por año tienen un ictus.<sup>1</sup> Los pacientes con fibrilación auricular con ictus o ATI previo; sin otros factores de riesgo, tienen una tasa anual de 5.9%. Por ello se considera como alto riesgo y deben recibir anticoagulación, excepto si existe contraindicación para ello. La FA aumenta 5 veces el riesgo de enfermedad cerebrovascular (ECV) y 1 de cada 5 ECV se atribuye a esta arritmia. Los ECV isquémicos asociados a FA son a menudo fatales y los pacientes que sobreviven quedan más discapacitados por su episodio isquémico y son más propensos a sufrir recurrencias que los pacientes con otras causas de ECV. En consecuencia, el riesgo de muerte por ECV relacionado con FA es el doble, y los costes de su manejo están aumentados 1,5 veces. La «FA silente» no diagnosticada es una causa probable de algunos ECV «criptogénicos». La FA paroxística conlleva el mismo riesgo de ECV que la FA persistente o permanente.<sup>11</sup>

La aterosclerosis es el trastorno más frecuente que conduce a un ictus. Se piensa que las placas ateroscleróticas provocan ictus de tres formas: 1) por trombosis mural formada en el lugar de una lesión aterosclerótica y con el coágulo que obstruye la arteria en esa localización; 2) por ulceración o ruptura de una placa que conduce a la formación de un coágulo y a la embolización distal, y 3) por hemorragia en el interior de una placa que obstruye la arteria. Las manifestaciones clínicas de un ictus dependen de la tasa de oclusión. Si esta se produce lentamente puede haber tiempo para que se desarrolle un aporte sanguíneo colateral y se evite el ictus, pero si la oclusión es abrupta sobreviene el ictus; la intensidad del daño depende del grado de aporte colateral disponible en el territorio cerebral irrigado por el vaso ocluido. Si el aporte colateral resulta marginal, puede pasar sangre suficiente a través de la región estenótica para mantener un flujo sanguíneo mínimamente adecuado; en estas circunstancias la función neurológica puede depender de forma crítica de cambios de la presión sanguínea y descensos pequeños pueden provocar ictus o ATI recurrentes.

Con mayor frecuencia puede formarse un trombo de plaquetas y fibrina sobre la superficie rugosa de una placa aterosclerótica. El trombo puede desprenderse y navegar distalmente por la corriente sanguínea hasta alojarse finalmente en una rama distal, más pequeña; este proceso se denomina *embolización arterioarterial*. Es más probable que estas oclusiones embólicas sean sintomáticas porque los vasos finales más distales no poseen aporte colateral. Sin embargo, la cantidad de territorio privado

---

de sangre resulta menor y habitualmente los síntomas son menos graves que en una oclusión del tronco principal de un vaso. Las localizaciones más comunes para que se forme un trombo intravascular son la raíz de la aorta, la bifurcación de la arteria carótida común o el punto en el que se originan las arterias vertebrales desde las arterias subclavias.<sup>12</sup>

El infarto cerebral cardioémbolico (ICE) representa el 20% del total de los ictus isquémicos. El ICE adquiere un papel principal en la etiopatogenia de los infartos cerebrales conforme el individuo envejece. Esto es debido a que con el envejecimiento se produce un progresivo incremento de las enfermedades cardiacas asociadas a un mayor riesgo de ICE, en especial de la FA, causa fundamental del ICE.

Así en la población general la prevalencia de FA y el riesgo de aparición del ictus debido a esta arritmia se incrementan de forma exponencial con la edad. De forma que la prevalencia de FA es del 2-3% en pacientes en la década de los 60 años, del 5-6% en la década de los 70 años y del 8 al 10% en los sujetos de 80 años o más. El riesgo de ICE atribuible a la FA es del 16,5% en la década de los 70 años y asciende a más del 30% en los octogenarios. Todo ello se traduce que en personas mayores de 75 años la FA constituye la causa más importante de ictus isquémico.<sup>13, 14</sup> El ICE se produce como consecuencia de la obstrucción de una arteria cerebral por un émbolo procedente del corazón, como resultado de uno de estos tres mecanismos: formación de trombos dentro de las cavidades cardiacas debido a alteraciones locales de la hemostasia, como en la FA, liberación de material desde la superficie valvular alterada, tal es el caso de la endocarditis, y, por último debido al paso de material de las venas a la circulación arterial (émbolos paradójicos).<sup>15, 16</sup>

En la actualidad, la causa más frecuente de los ICE es la FA no valvular (FANV), al disminuir la prevalencia de cardiopatía valvular reumática.<sup>13, 14</sup> La FANV es la arritmia más prevalente en nuestro medio y su presencia multiplica el riesgo de ictus por cinco, condicionando un riesgo anual de ictus de hasta un 12%. Algunos factores incrementan dicho riesgo: edad superior a 65 años, diabetes mellitus, hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca congestiva, antecedentes de ataque isquémico transitorio de ictus y evidencia en la ecocardiografía de disfunción ventricular, calcificación del anillo mitral con dilatación de la aurícula izquierda.<sup>12-14</sup> Los émbolos

---

procedentes del corazón pueden ser de diferente tamaño, pero los que proceden de las cavidades cardíacas son con frecuencia grandes, y suelen producir infartos cerebrales de tamaño medio o grande (más de 3 cm). Por ello, los ICE son habitualmente más graves y se asocian a una mayor discapacidad y peor pronóstico que los ictus de otra etiología.<sup>15</sup> Además, el riesgo de recurrencia de los ICE es elevado a corto y a largo plazo. Desde finales de la década de 1980, numerosos ensayos clínicos (como el AFASAK, BATEASPAF, etc.) han demostrado la eficacia de la anticoagulación (AC) en la reducción del riesgo de ictus isquémico en pacientes con FANV. Estos estudios, en su conjunto, muestran un riesgo anual de ictus del 4,5% para el grupo control, frente al 1,4 para el grupo con AC (reducción del riesgo del 68%). Sin embargo, la evidencia científica de la eficacia y seguridad del tratamiento anticoagulante en la fase aguda del ICE es tema de controversia.<sup>17</sup>

Es sobradamente conocido que la FA se asocia a un marcado aumento del riesgo de accidentes tromboembólicos arteriales, fundamentalmente cerebrales (ictus isquémico). En total, un 20-25% de los ictus isquémicos son de origen cardioembólico. La FA no valvular es la causa cardíaca más frecuente asociada a ictus, cerca del 50%. El riesgo de ictus en los pacientes con FA es de 5 a 7 veces superior que el de la población similar sin esta arritmia.<sup>18</sup>

El ictus constituye una entidad nosológica idealmente adecuada para la prevención. Tiene una alta prevalencia, supone una gran carga de enfermedad, tanto para el individuo como para su familia, un enorme coste económico para la sociedad, lo que sugiere la implementación de medidas de prevención efectivas.

El envejecimiento progresivo de la población mundial está planteando nuevos retos a la medicina moderna. Esta situación demográfica trae aparejada una miríada de problemas clínicos y epidemiológicos asociados a edades avanzadas. Dentro de ellos, las enfermedades neurológicas ocupan un lugar preponderante, sobre todo después de los 70 años.<sup>19</sup>

La fibrilación auricular, independientemente de la presencia o ausencia de patología valvular, es una causa probada de ictus embólico y aumenta el riesgo relativo, cuando se compara con controles pareados por edad, en alrededor del 5% al año.

---

Aproximadamente el 15% de todos los ictus isquémicos se asocia a una fibrilación auricular no valvular. Sin embargo, la mayoría de pacientes con fibrilación auricular nunca sufre un ictus. Con frecuencia los ictus son extensos y discapacitantes, si bien pueden producirse ictus menores, ictus silentes o ataques transitorios isquémicos. La mayor parte de los ictus isquémicos en pacientes con fibrilación auricular se deben a embolias por trombos murales en la aurícula izquierda. El riesgo de ictus asociado a fibrilación auricular aumenta en pacientes con hipertensión crónica. El riesgo de ictus embólico es mayor poco después de entrar en fibrilación auricular, aunque también puede darse una embolia durante la cardioversión a un ritmo sinusal normal independientemente de si la cardioversión es espontánea, inducida por medicación o eléctrica.<sup>12</sup>

No obstante, a pesar de la existencia de investigaciones sobre los factores de riesgo cardiovascular y la importante contribución que tienen en el conocimiento de esta temática, se justifica continuar su estudio por los motivos siguientes: la elevada incidencia y prevalencia de la ECV isquémica en pacientes con FA, no se conoce con certeza la relación independiente de sus factores de riesgo.

A pesar de la información brindada por los estudios referidos es necesario realizar investigaciones en el contexto particular de los cuidados intensivos para poder aportar datos útiles y necesarios para la gestión de salud en este nivel. Esto posibilitará elevar la excelencia en la atención a los pacientes críticamente enfermos que padecen esta enfermedad y con ello mejorar la calidad de vida de los mismos y orientarnos hacia donde deben ser dirigidas las acciones preventivas, con vista a disminuir la incidencia de esta entidad.

Aspectos que serán resueltos si la presente investigación da respuesta a la siguiente interrogante: ¿Cuáles son los factores de riesgo independientes para la aparición de la enfermedad cerebrovascular isquémica en pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular?

Se parte de la hipótesis que la edad, sexo, el hábito de fumar, la hipertensión arterial, el alcoholismo, incrementan el riesgo de aparición de la enfermedad cerebrovascular isquémica en pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular.

El presente trabajo tiene como objetivo identificar los factores de riesgo independientes para la aparición de la Enfermedad Cerebrovascular Isquémica en pacientes con diagnóstico de Fibrilación Auricular.

## MÉTODO

Se realizó un estudio analítico de cohorte en pacientes con el diagnóstico de FA atendidos en el servicio de Terapia Intensiva y Emergencia (UCI-E) del Hospital General Universitario "Carlos Manuel de Céspedes" de Bayamo en el período comprendido desde el 1<sup>o</sup> de mayo de 2013 hasta el 30 de abril de 2015, con el objetivo de identificar los factores de riesgo independientes de aparición de la ECV isquémica en pacientes con FA de base.

### Criterios de inclusión y exclusión

**Criterios de inclusión:** pacientes de 18 años o más de edad con el diagnóstico de fibrilación auricular.

Se considerará como FA a una arritmia cardiaca con las siguientes características: ECG de superficie muestra intervalos RR absolutamente irregulares es decir, los intervalos R-R no siguen un patrón repetitivo; no hay ondas P definidas en el ECG de superficie; la longitud del ciclo auricular (cuando es visible), es decir, el intervalo entre dos activaciones auriculares suele ser variable y  $< 200$  ms ( $> 300$ lpm).<sup>11-12</sup>

Pacientes con ECV isquémica, serán considerados los que cumplan lo siguiente: síndrome clínico caracterizado por síntomas rápidamente crecientes, señales focales y a veces globales (para pacientes en coma), pérdida de función cerebral, con los síntomas durante más de 24 horas o conduciendo a la muerte, sin causa evidente a excepción del vascular.<sup>19</sup>

**Criterios exclusión:** se excluirán a los pacientes con diagnóstico de vasculitis sistémica o cerebral, ingestión de anticonceptivos orales, enfermedad del colágeno, enfermedades hematológicas benignas y malignas, usuarios de drogas, y cualquier otro estado patológico que pudiera ocasionar la ECV isquémica.



---

**Criterios de salida:** pacientes que abandonen el área sin poder determinar su evolución.

**Características del universo y la muestra.** El tamaño de la muestra se determinó mediante el programa EPIDAT 3.0. Para su estimación se consideró los parámetros siguientes: nivel de confianza al 95%, poder del estudio al 90%: razón no expuesto/expuesto: 1, riesgo en expuesto: 52,8 y en no expuesto: 35,87. El tamaño de la muestra será: expuesto 45 y no expuesto 45; de acuerdo con cálculo según la corrección de Yates.

### **Métodos empleados en la investigación**

**Del nivel teórico:** método histórico-lógico para identificar los factores de riesgo independientes para la aparición de la Enfermedad Cerebrovascular Isquémica en pacientes con diagnóstico de Fibrilación Auricular. Método de análisis-síntesis en la revisión de la bibliografía relacionada con el objeto de investigación, conformación del marco teórico, así como el estudio de los factores de riesgo y la formulación de las conclusiones. Método hipotético-deductivo para formular las preguntas científicas e hipótesis, análisis y modificación del constructo teórico de la enfermedad y llegar a conclusiones sobre la base de los resultados obtenidos; método inducción-deducción: con el fin de establecer generalizaciones sobre la base del estudio y análisis de los resultados, lo que permite confirmar la validez de los aspectos teóricos que sustentan la investigación; método holístico-dialéctico: en la determinación validez e interpretación de los resultados.

**Del nivel empírico:** la observación para constatar las características epidemiológicas y clínicas de la enfermedad; método estadístico-analítico para determinar y evaluar los resultados.

### **Delimitación y operacionalización de las variables.**

- Variable dependiente: ECV
- Variables independientes: aquellos factores cuya influencia en la aparición de la ECV se evaluarán.

---

La edad se cuantificará en años cumplidos, variable que se convertirá en dicotómica, al considerar como expuesto a los pacientes mayores de 65 años.

El hábito de fumar se agrupará en dos categorías: fumadores (expuestos) si consumían diariamente o casi a diario cigarrillos, tabacos o pipa independiente del número fumado y exfumadores de menos de un año y como no fumadores (no expuesto) al resto de los pacientes.<sup>20</sup>

Como alcoholismo se consideró a la ingestión mayor de 1 onza de alcohol puro diario, que equivale a 1 onza (30 ml) de etanol, 8 onzas (240 ml) de vino, 24 onzas (720 ml) de cerveza, 1 y ½ onza (45ml) de ron, en el caso de las mujeres y bajo peso se reduce a 15 ml por día.<sup>2</sup>

Como exceso de sal en la dieta se considerará a la ingestión de sal superior a 5 gramos/día/por personas; esto equivale a más de una cucharadita de postre rasa por persona para cocinar, distribuida entre los platos confeccionados en el almuerzo y comida. También se incluirá a los pacientes con consumo de productos panificados o al empleo de sal de mesa (tres o más veces a la semana).

Los marcadores biológicos que se seleccionaron como componentes del índice fueron el colesterol (3,87-6,71mmol/l), ácido úrico (M: 152-357 mmol/l, H: 208-428 mmol/l), glucemia (4,2-6,1mmol/l, Creatinina (47,63- 113,4 µmol/l), PCR y presencia de microalbuminuria.

Las muestras sanguíneas para cada uno de los exámenes de laboratorios se obtendrán en ayunas (10 a 12 horas), y serán centrifugadas a temperatura ambiente a 2.000 rpm durante 10 min. La creatinina, ácido úrico, colesterol y glucemia, serán medidos con el autoanalizador HITACHI 902® en las primeras 24 horas después de su extracción. La determinación de todos los estudios se realizará por métodos enzimáticos. Como comorbilidad asociada se tendrá en cuenta la hipertensión arterial, diabetes mellitus e insuficiencia cardíaca independiente del tiempo y su gravedad.

---

**Fuentes de recolección de datos:** Los datos se obtuvieron en las consultas durante las diferentes entrevistas realizadas por el autor y colaboradores, previo conocimiento y consentimiento del paciente.

### **Análisis estadístico**

El análisis estadístico comenzó por la caracterización de la muestra, lo que implicó una descripción de todas las variables. Para las variables cuantitativas se determinaron las medias (también se calculará la mediana por la presencia de diversas variables con valores extremos) y desviaciones estándar, junto con los valores mínimos y máximos de cada distribución.

Se compararon, además, pacientes con ECV y sin ella de toda la muestra; para las variables cualitativas, se calculó el Chi cuadrado de Pearson (prueba de independencia) y para las cuantitativas la prueba t de Student, cuando la distribución de la variable tenga una forma aceptablemente parecida a la normal (evaluada por inspección del histograma y se calculó la asimetría) o la U de Mann Whitney, cuando se observe una distribución diferente a la normal, dada sobre todo por asimetría; también se determinó el nivel de significación para cada una de ellas. Para cada variable se probará la hipótesis nula de que su distribución será igual en ambas muestras. Para este paso no se empleará una prueba de bondad de ajuste, por dos razones: con el fin de evitar un aumento innecesario de la probabilidad global de cometer el error de tipo I al realizar lo que se conoce como "cadena de pruebas" y, además, se conoce que la t de Student para comparar medias se considera poco afectada por desviaciones pequeñas de las suposiciones en las que se fundamenta. Para comprobar la suposición de igualdad de las varianzas sí se utilizará una prueba de hipótesis y se empleará la t de Student modificada (por el método de Welch), cuando se rechace la hipótesis de que las varianzas de ambas poblaciones sean iguales.

La estrategia univariada consistió en la determinación del riesgo relativo (RR) para cada uno de los probables factores de riesgo para el desarrollo de la ECV isquémica en pacientes con FA, así como en la estimación de sus intervalos de confianza al 95 % (IC 95 %). Se aprobó la hipótesis de que el RR poblacional fuese significativo mayor de 1, con un nivel de significación estadística de  $p < 0,05$ . Para cada variable se tuvo en cuenta la hipótesis nula de que su distribución era igual en vivos que en fallecidos. El

---

estadígrafo utilizado con este fin fue la t de Student para las variables cuantitativas y Chi cuadrado de Pearson para las, cualitativas.

El análisis multivariado se realizó mediante la técnica de regresión logística binaria. Se generaron varios modelos predictivos. La variable dependiente fue tener una ECV o no y se generaron modelos logísticos diversos. Se empleará el procedimiento de introducción "paso a paso hacia delante" (*forward stepwise*), mediante el cálculo del estadístico de Wald. Para la generación de los modelos se emplearon condiciones restrictivas, el valor de significación límite para la introducción de las variables fue 0,05 y para la salida 0,10. Los coeficientes de las variables que se introdujeron en cada modelo se interpretaron en términos de odds ratio (OR), con IC al 95 %. Se aplicó la prueba de Hosmer-Lemeshow para evaluar la bondad de ajuste del modelo.

**Regulaciones éticas.** En el presente estudio se cumplieron los preceptos éticos básicos de los procesos investigativos clínico-epidemiológicos. La dirección del hospital y el comité de ética del centro, dieron su aprobación.

Se les informó a los pacientes que todos los datos obtenidos de sus consultas y que sean objeto del presente estudio iban a ser utilizados, siempre y cuando ellos estuviesen de acuerdo con carácter confidencial y se les aseguró su salud e intimidad.

Se permitió la libertad de retirarse del estudio si lo desean, sin repercusión negativa en su atención médica. La aceptación de los pacientes a participar en la investigación fue solicitada de forma verbal y por escrito. Se preservó la privacidad de la información y se protegió la base de datos del acceso de otras personas ajenas a la investigación.

**Control de sesgos:** Con el objetivo de aumentar la precisión y exactitud de los datos necesarios para la investigación se tuvo en cuenta el control los siguientes sesgos: sesgos de selección, de clasificación, de confusión, de información y sesgo por precisión.

El procesamiento de los resultados se realizó por la autora y un especialista ajeno al estudio y los resultados fueron confrontados.

Todo el procesamiento estadístico se realizó mediante el programa SPSS en su versión 17.0 para Windows, los coeficientes de kappa que se realizó a través del programa EPIDAT 3.

## RESULTADOS

Como se muestra en la tabla 1, al analizar los valores promedios de las variables cuantitativas, se observó que hubo diferencias significativas del número de pacientes con ECV de los que no padecieron este problema de salud.

**Tabla 1.** Factores de riesgo de enfermedad cerebrovascular isquémica con fibrilación auricular. Distribución según edad.

Edad en Años			
	S/ ECV	C/ ECV	Total
	No (%)	No (%)	No (%)
< 65 años	19 63,3	11 36,7	30 26,3
≥ 65 años	46 51,7	38 49,3	84 73,7
Total	65 57	49 43	114 100

Fuente: Historias Clínicas.

La edad mayor de 65 años predominó más de dos veces con respecto aquellos pacientes menores representando el 73,7 %, así como el sexo masculino con 57,9% (tabla 2).

**Tabla 2.** Factores de riesgo de enfermedad cerebrovascular isquémica con fibrilación auricular. Distribución según sexo.

Sexo	S/ ECV		C/ ECV		Total	
	No (%)		No (%)		No (%)	
	Femenino	24	50	24	50	48
Masculino	41	62,1	25	37,9	66	57,9
Total	65	57,1	49	42,9	114	100

Fuente: Historias Clínicas.

Como se muestra en la tabla 3, el hábito de fumar elevó el riesgo de EVE en más de cinco veces con respecto a los que no fumaban (RR: 5,117; IC: 2,779-9,422; p: 0,000) mientras que el alcoholismo, no mostró ser un factor de riesgo en la muestra estudiada, (RR: 1,093; IC: 0,709 -1,685; p: 0,685).

**Tabla 3.** Factores de riesgos de enfermedad cerebrovascular isquémica con fibrilación auricular. Análisis univariado de los hábitos tóxicos.

Hábitos tóxicos	Sin ECV		Con ECV		RR	IC = 95%	p
	Nº	%	Nº	%			
Hábito de fumar	17		29		5,117	2,779-9,422	0,000
Alcoholismo	29		20		1,093	0,709-1,685	0,685

La Hipertensión Arterial elevó el riesgo de EVE en más de siete veces con respecto a los que no tenían este factor de riesgo, (RR: 7,927; IC: 4,212-14,875; p: 0,000), seguido por la Diabetes Mellitus con un (RR: 3,177; IC: 1,419-7,115; p: 0,004), no comportándose como factor de riesgo la insuficiencia cardiaca con (RR: 1,093; IC: 0,709 -1,685; p: 0,685) (tabla 4).

**Tabla 4.** Factores de riesgos de enfermedad cerebrovascular isquémica con fibrilación auricular. Análisis univariado de la comorbilidad.

Comorbilidad	Sin ECV		Con ECV		RR	IC = 95%	p
	Nº	%	Nº	%			
	Nº = 65		Nº = 49				
Diabetes mellitus	7		22		3,177	1,419-7,115	0,004
Hipertensión arterial	46		38		7,925	4,212-14,875	0,000
Insuficiencia cardíaca	29		20		1,093	0,709-1,685	0,685

En la tabla 5, se puede observar que varios marcadores biológicos se comportan como factores de riesgo de EVE , así por ejemplo el colesterol sérico elevó en más de seis veces el riesgo con (RR:6,950;IC:1,774-7,846; p:0,000), la proteína C reactiva lo eleva en más de cinco veces (RR:5,444; IC:3,031-9,779; p:0,000), lo elevan en más de tres veces la microalbuminuria (RR: 3,882; IC: 1,774-7,846; p: 0,000) y la glucemia (RR: 3,808; IC: 2,122-6,832; p: 0,000), no comportándose como factor de riesgo la creatinina (RR:2,448;IC: 1,968-7,015;p: 0,032).

**Tabla 5.** Factores de riesgos de enfermedad cerebrovascular isquémica con fibrilación auricular. Análisis univariado de los marcadores biológicos.

Marcadores biológicos	Sin ECV		Con ECV		RR	IC = 95%	p
	Nº	%	Nº	%			
Colesterol sérico	17	26,1	32	65,3	6,950	1,774-7,846	0,000
PCR	9	13,8	21	42,9	5,444	3,031-9,779	0,000
Microalbuminuria	5	7,7	11	22,4	3,882	1,774-7,846	0,000
Glucemia	14	21,5	23	46,9	3,808	2,122-6,832	0,000
Ácido úrico	5	7,7	9	18,4	3,000	2,270-6,347	0,003
Creatinina	8	12,3	23	46,9	2,448	1,968-7,015	0,032

## DISCUSIÓN

Es rica y fructífera la historia de la epidemiología de las ECV. Desde la extensa cohorte de Framingham, que sirve de instrumento para evaluar el riesgo cardiovascular global, donde la HTA y las dislipemias eran los factores de riesgo principales para la enfermedad isquémica coronaria, hasta novedosos ensayos clínicos, diseñados para validar diferentes formas de tratamiento; sin embargo, estas enfermedades continúan liderando las primeras causas de muerte en países desarrollados y en vía de desarrollo, probablemente por la interrelación del individuo con su entorno. Lo antes comentado, indica la necesidad de la correcta identificación de los factores de riesgo que incrementan la incidencia de una enfermedad con elevada morbilidad y mortalidad como la enfermedad cerebrovascular, y es sin dudas, un paso importante en la evaluación del individuo con fibrilación auricular.<sup>18</sup>

Es un hecho evidente que con la edad aumenta el riesgo, de manera que uno de cada cuatro hombres y una de cada cinco mujeres padecerán un ictus si llegan a los 85 años de vida. A partir de los 55 años, el riesgo de ECV se duplica cada 10 años.<sup>6</sup>



---

En los ancianos, los índices de control de la presión arterial son menores, se incrementa la actividad simpática, disminuye la capacidad de respuesta reguladora de los sistemas y la sensibilidad de los baro receptores ; además, se expresan marcadores de la aterosclerosis como la rigidez arterial y la presión del pulso, entre otros efectos metabólicos, involutivos y apoptóticos que ocurren; estos aspectos hacen que la senectud se acompañe con mayor riesgo ECV isquémica.<sup>7</sup> Aspecto que pudieran explicar los hallazgos de la presente investigación.

Con relación al sexo masculino en el presente estudio hubo relación con el riesgo de ocurrencia de la ECV, coincidiendo con la mayoría de los estudios. <sup>3</sup>

Parecido encuentra que según los antecedentes patológicos personales de hábito de fumar el riesgo de padecimiento de ECV resulta casi dos veces más probable en las personas que fuman con relación a los no fumadores. Así mismo otros estudios sobre fumadores pasivos demuestran un riesgo doble para la ocurrencia de ictus, lo cual es similar al riesgo de fumadores activos, de manera que no parece una relación lineal, sino dependiente de umbrales de exposición, aunque se ha señalado que el hábito de fumar es un factor de riesgo independiente, transitorio, precipitante y acumulativo.

En otro estudio <sup>5</sup> se plantea que el efecto desfavorable de este hábito pudiera estar en relación con la acción de la nicotina sobre el sistema nervioso autónomo con liberación de catecolaminas, incremento de la agregación plaquetaria, alteraciones lipídicas y disfunción endotelial, también aumenta la producción de radicales libres y citoquinas, lo cual coopera con la formación de macrófagos. Además de interferir en la acción de varios antihipertensivos (RR: 1,093). Aspectos que pudieran explicar los hallazgos de la presente investigación.

El control de los factores de riesgo relacionados con las EVC requiere habitualmente modificaciones del estilo de vida y medidas terapéuticas farmacológicas. Parecido a la presente investigación una serie encuentra que la diabetes mellitus se comporta como un factor independiente para el desarrollo de enfermedad cerebrovascular (OR: 3,19).

<sup>3</sup> Es bien conocida la asociación de la *diabetes mellitus* con la enfermedad arterial sistémica en todas sus expresiones (cardiopatía isquémica, arteriopatía de miembros inferiores y enfermedad cerebrovascular. <sup>6</sup> Otros trabajos citan que la diabetes es un

---

factor de riesgo independiente para el ictus, que aumenta el riesgo relativo de su ocurrencia entre 1,8 y 6 veces.<sup>8</sup> Grados superiores de intolerancia hidrocarbonada se relacionan con riesgo creciente de ictus de forma independiente a la presencia o no de otros factores de riesgo vascular, siendo de mayor peso específico los niveles de glucemia mantenidos que el tiempo de evolución de la enfermedad.<sup>7</sup> Hechos que pueden explicar los hallazgos de la presente serie.

La hipertensión arterial (HTA) continua siendo el factor de riesgo cardiovascular más prevalente en la población y causa de daño vascular, no solo de enfermedad coronaria, sino también, cerebral o renal. La hipertensión arterial es el factor de riesgo modificable de mayor peso específico en la prevención primaria del ictus.

Identificada como el principal factor de riesgo para el ictus trombótico. Similar a nuestro estudio Das RR y colaboradores,<sup>9</sup> encontraron que la HTA está estrechamente relacionada con la enfermedad cerebrovascular; de hecho, es el factor de riesgo modificable más prevalente en la enfermedad cerebrovascular, presente hasta en un 80% de los pacientes, y además las cifras de presión arterial se relacionan con su pronóstico de forma similar en un análisis del estudio de Framingham publicado en el 2008, se ha visto que hasta un 10% de los sujetos aparentemente sanos habían sufrido infartos cerebrales silentes, y en estos sujetos, la HTA es uno de los factores relacionados. En un estudio realizado en 22 países, se concluyó que la HTA aumenta el riesgo de ictus isquémico y hemorrágico en dos veces y media: OR=2,6 y tiene un riesgo atribuible poblacional de un 35%, muy superior a otros factores de riesgo vasculares estudiados.<sup>4</sup> Otro estudio realizado demostró que la HTA está presente en el 64,2% de los pacientes mayores de 15 años y es el factor de riesgo más importante para la ocurrencia del ictus, además de demostrar una fuerte relación entre niveles elevados de tensión arterial e ictus isquémico y hemorrágico. La prevalencia de la HTA aumenta con la edad y el riesgo de ictus aumenta proporcionalmente al aumento de la tensión arterial. Estos hechos bien pueden explicar los hallazgos de la presente investigación. Hechos que pueden explicar los hallazgos de la presente serie.

Coincidente con la bibliografía revisada, mostraron que el riesgo de presentar un episodio de ictus fue 3,84 veces mayor en los pacientes con antecedentes de hiperlipidemia. Otro estudio encontró evidencias importantes que indican que existe

---

alguna relación entre la ECV isquémica y el incremento del colesterol total y de las proteínas de baja densidad (LDL) y una disminución de las de alta densidad (HDL).<sup>4</sup> Asimismo en la bibliografía consultada,<sup>3</sup> se expresa que la hipercolesterolemia es uno de los principales factores del riesgo de enfermedad vascular arteriosclerótica. Sus complicaciones aterotrombóticas mayores generan gran morbilidad y son la primera causa de muerte en el mundo. La hipercolesterolemia está considerada entre uno de los más importantes factores de riesgo para padecer enfermedades cerebrovasculares y su importancia radica en los efectos sobre la aceleración de la arteriosclerosis de ambas enfermedades, que se potencian de forma exponencial cuando coinciden en el mismo sujeto.<sup>1</sup>

Coincidiendo con nuestro estudio, evidencia previa demuestra niveles elevados de PCR en sujetos con cifras altas de PA<sup>4</sup> y que estos podrían incrementar la PA reduciendo la producción de NO en las células endoteliales, lo que resulta en una vasoconstricción y aumento en la producción de endotelina. También promueve la adherencia de leucocitos al endotelio, la activación plaquetaria, la oxidación y la trombosis.<sup>5</sup> Forma parte de la inmunidad innata, siendo un mediador de la activación del complemento, de la producción de moléculas de adhesión celular y de la liberación de factores trombogénicos. Esta es una proteína de fase aguda, sintetizada por el hígado en respuesta a factores liberadores, su rol fisiológico es unirse a la fosfolipina expresada en la superficie de las células moribundas o muertas y a algunos tipos de bacterias, con el fin de activar el sistema del complemento, por la vía del complejo C1q.<sup>6</sup> Tiene un rol en la patogénesis de la aterosclerosis que está relacionado con la inducción de moléculas de adhesión celular, la opsonización de las LDL nativas para formar células espumosas, inducción de factores productores de monocitos, y en el secuestro de monocitos mediado por su receptor.<sup>7</sup>

La PCR ha sido asociada con un aumento en el riesgo del Infarto Agudo del Miocardio y el ictus.<sup>8</sup> La Asociación Americana del Corazón en el año 2003 recomendó el empleo de la PCR como marcador de riesgo de enfermedad cardiovascular en sujetos con un riesgo en la escala de *Framingham* de un 10-20%. En sus recomendaciones aquellos sujetos con niveles de PCR > 3mg/L se consideran en alto riesgo para desarrollar una enfermedad cardiovascular (5). También los niveles de PCR han sido correlacionados con la severidad del ictus y pronóstico a largo plazo de estos pacientes. Se ha indicado

---

que la proteína C reactiva (PCR), un reactante de fase aguda y un biomarcador de riesgo cardiovascular, podría estar implicada en la aparición de varios trastornos cardiacos. Se sabe que la inflamación aumenta la PCR y modula la función plaquetaria. Cabe destacar que también afecta a la cascada extrínseca de la coagulación y al sistema fibrinolítico potenciando la respuesta trombótica al daño vascular in vivo.<sup>9</sup> Todo lo que podría explicar los hallazgos de la presente investigación.

La microalbuminuria (ìalb) es una señal transmitida de que la vasculatura no está funcionando bien y constituye un índice de disfunción endotelial. La excreción urinaria de albúmina en los pacientes con HTA, representa un estado precoz del deterioro de la función renal y se relaciona con una mayor morbimortalidad por eventos cardiovasculares. También se ha comprobado que los pacientes con ìalb+ tienen cifras altas de PA y lípidos. Su presencia indica un incremento de la permeabilidad de las células endoteliales e implica cierto nivel de lesión, de modo que está comprometida la respuesta vascular. Numerosos estudios sugieren que está relacionada con la inflamación vascular y la rigidez arterial en pacientes con DM tipo 2 e HTA y es un factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular y para la mortalidad cardiovascular temprana en la DM tipo 2 y en la HTA esencial, la asociación aparente entre ìalb y aterosclerosis está relacionada con un perfil de factor de riesgo adverso.<sup>2</sup> Coincidiendo nuestro estudio con los elementos encontrados en estos trabajos y constituyendo elementos que pudieran dar respuesta a los hallazgos de la presente serie.

En el análisis de regresión logística se identificaron varios factores de influencia relevante para el desarrollo de ECV isquémica en individuos con FA, lo cual coincide con algunos autores AA, FG, etc.

La proteína C reactiva es un importante marcador de riesgo cardiovascular, como lo demuestra diferentes investigaciones. La importancia de este factor se puede entender, si se analiza el valor que tiene en el orden fisiopatológico la inflamación en el desarrollo y mantenimiento de la FA, al alterar la electrofisiología y estructura del atrio, así como modificaciones notables en la homeostasia del calcio intracelular, aspecto que hace que se perpetúe la FA y con ello el riesgo de ECV isquémica al incrementarse el riesgo de oclusión en arterias previamente inflamadas, donde sería más fácil su oclusión total por el coagulo formado.

Varios elementos fueron comentados sobre la importancia de la diabetes mellitus en la génesis de la ECV, pero se debe incluir, la evidencia de que en las células endoteliales neurológicas expuestas a concentraciones altas de glucosa existe un incremento intracelular de angiotensina II, lo que probablemente facilite la apoptosis creciente y la fibrosis del vascular, acelera el proceso aterosclerótico lo cual favorece el proceso oclusivo vascular. También se relaciona con el metabolismo anormal de ácidos nucleicos, elementos que le confieren un carácter independiente a este factor y explicarían los resultados de este estudio.

La creatinina elevada no solo es consecuencia de una lesión estructural de riñón por la hipertensión sino también, por la actuación de varios mecanismos humorales liderados por la angiotensina II que facilitan la fibrosis y la atrofia tanto al nivel túbulo intersticial como vascular, que es expresión de lesión permanente de los vasos, que favorece el proceso aterotrombótico, por lo que sería útil como un indicador indirecto de estos procesos fisiopatológicos que produce ECV, medibles a la cabecera del paciente.<sup>6</sup>

Desde el punto de vista fisiopatológico los efectos de la HTA sobre la circulación cerebral están bien establecidos, a mayor intensidad y precocidad de la hipertensión, existe mayor posibilidad de lesión neurológica de tipo isquémica. A partir de las cifras de 115/75, el riesgo comienza a elevarse de manera proporcional y escalonada, por lo que este será mucho mayor cuantas más altas sean las cifras de presión arterial.

Cada incremento de 20 mmHg en la PAS o 10 mmHg en la PAD dobla el riesgo de enfermedad cardiovascular. Estos hechos pudieran dar respuesta a los hallazgos de la presente serie.<sup>3</sup>

## **CONCLUSIONES**

El factor de riesgo de mayor influencia en la ocurrencia de la enfermedad cerebrovascular isquémica en pacientes con fibrilación auricular fue la proteína C reactiva, seguida de la hipertensión arterial, las cifras elevadas creatinina y la diabetes mellitus. Otras variables que se describen hipotéticamente influyentes en riesgo de enfermar, como edad, sexo, tabaquismo, ingestión de alcohol y

sedentarismo, obesidad, no constituyeron factores de riesgo independiente, por lo que su relación con la aparición de la entidad objeto de investigación, debe estar mediada por al menos una de los cuatro factores más importantes. Finalmente con los valores obtenidos por el modelo de ajuste de la función de regresión logística para los factores de influencia independiente en el riesgo de aparición de esta enfermedad, se podrá estimar la probabilidad de su ocurrencia.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Buergo Zuaznabar MA, Fernández Concepción O. Guía de práctica clínica enfermedades cerebrovasculares. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2009.
2. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et. An Updated Definition of Stroke for the 21st Century: A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013; 44:2064-2089.
3. Tzoulaki I, Murray GD, Lee AJ, Rumley A, Lowe GDO, Fowkes FGR. Relative value of inflammatory, hemostatic, and rheological factors for incident myocardial infarction and stroke: the Edinburgh Artery Study. *Circulation* [Internet]. 2012 [citado 16 Ene 2014]; 115:2119-27. Disponible en: <http://circ.ahajournals.org/content/115/16/2119.long>.
4. Alfonso Guerra JP. Daño en órganos relacionados con la hipertensión arterial. Factores de riesgo modificables: En: Alfonso Guerra JP, Pérez Caballero MD, Hernández Cueto MJ, García Barreto D, editores. Hipertensión arterial en la atención primaria de salud. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2012. p. 129-139.
5. Sharman JE. New insights into cardiovascular risk from the exercise central waveform. *Artery Res* [Internet]. 2008 [citado 11 de enero del 2014]; 2(4): 132-37. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1872931208005024>
6. Silla Stoel M, Rosón Hernández B. Evaluación del consumo de alcohol y diagnóstico de patrón de consumo. *Trastornos Adictivos* [Internet]. 2009 [citado 26 Dic 2013]; 11(3): 191-9. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es/revistas/trastornos-adictivos->

[182/evaluacion-consumo-alcohol-diagnostico-patron-consumo-13141397-caso-clinico-2012.](#)

7. Sasai H, Sairenchi T, Irie F, Otaka E, Iso H, Tanaka K, Ota H, Muto T. Long-term exposure to elevated blood pressure and mortality from cardiovascular disease in a Japanese population: the Ibaraki Prefectural Health Study. *Hypertens Res* [Internet]. 2011 [citado 14 Ene 2014]; 34: 139-144. Disponible en: <http://www.nature.com/hr/journal/v34/n1/full/hr2010173a.html>.
8. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2011 [citado 15 Mar 2013]; 123:104-23. Disponible en: <http://circ.ahajournals.org/content/123/1/104.full>.
9. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYP, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et. Guías de práctica clínica para el manejo de la fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol*. 2012; 63(12):1483.
10. Ferro JM. Cardioembolic stroke: An update. *Lancet Neurol* 2012; 2:177–88.
11. Lip GYH, Lim HS. Atrial fibrillation and stroke prevention. *Lancet Neurol* 2013; 6: 981–993.
12. Paciaroni M, Agnelli G, Michele's, Caso V. Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2012; 38: 423–430.
13. Olivot JM, Albers GW. Using advanced MRI techniques for patient selection before acute stroke therapy. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2013; 12: 230–239.
14. Bang OY. Multimodal MRI for ischemic stroke: from acute therapy to preventive strategies. *J Clin Neurol* 2011; 5:107–119.

- 
15. Hohnloser SH, Pajitnev D, Pogue J, Healey JS, Pfeffer MA, Yusuf S, et al. Incidence of stroke in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation in patients taking oral anticoagulation or combined antiplatelet therapy: an ACTIVE W Substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 50:2156-61.
  16. Barrero FJ, Gómez MJ, Gutiérrez J, López MI, Casado A. Análisis descriptivo de pacientes ingresados por enfermedad cerebrovascular aguda. *Rev Neurol* 2012; 32(6): 511-19.
  17. Páramoa JA, Belouqui O, Rodríguez JA, Díez J, Orbe J. Asociación de la metaloproteinasa-10 y el tabaquismo en sujetos sin enfermedad cardiovascular. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2011 [citado 22 Dic 2011]; 61(12): 1267-73. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es/asociacion-metaloproteinasa-10-el-tabaquismo-sujetos/articulo/13129750/>.
  18. Baena-Díez JM, Javier Félix F, Grau M, Cabrera de León A, Sanz H, Leal M. Tratamiento y control de los factores de riesgo según el riesgo coronario en la población española del estudio DARIOS. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2011 [citado 15 Ene 2012]; 64(9): 766-73. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es/tratamiento-control-los-factores-riesgo/articulo/90025317/>.
  19. Silla Stoel M, Rosón Hernández B. Evaluación del consumo de alcohol y diagnóstico de patrón de consumo. *Trastornos Adictivos* [Internet]. 2009 [citado 26 Abr 2011]; 11(3):191-9. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es/revistas/trastornos-adictivos-182/evaluacion-consumo-alcohol-diagnostico-patron-consumo-13141397-caso-clinico-2012>.
  20. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burniere M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* [Internet]. 2009 [citado 30 Feb 2015]; 27(11): 1-38. Disponible en: <http://www.ish.org.il/2009GuidelinesESH.pdf>



Recibido: 1 de abril de 2016.

Aprobado: 15 de abril de 2016.

*Diana Lago Santiesteban.* . Hospital Provincial Carlos Manuel de Céspedes. Bayamo.  
Granma, Cuba. E-mail: [dianal@grannet.grm.sld.cu](mailto:dianal@grannet.grm.sld.cu)