

TRABAJOS FIN DE MÁSTER



Universidad de Jaén

Centro de Estudios de Postgrado

**Estudio descriptivo sobre la asociación entre el
colesterol remanente y el riesgo de accidente
cerebrovascular isquémico.**

Autor: Dulcenombre de María Martínez Cámara

Máster: Máster en Investigación en Ciencias de la Salud

Director: Isabel María López Medina
Departamento del director: Enfermería

Fecha: 14/06/2024



CREEA

ABREVIATURAS

ACV: Accidente cerebrovascular

ADA: Asociación Estadounidense de Diabetes

ACO: Anticoagulantes Orales

ADO: Antidiabéticos Orales

ANGPTL3: Angiopoyetina similar a 3

Apo-B: Apolipoproteína B

ApoC-III: Apolipoproteína CIII

CETP: Proteína transportadora de ésteres de colesterol

COMPASS: "Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies"

CT: Colesterol total

CT/HDL: Colesterol total/lipoproteínas de alta densidad

DA: Dislipemia aterogénica

DL: Dislipemia

ECA: Ensayos clínicos aleatorizados

ECV: Enfermedad cardiovascular

FRCV: Factores de Riesgo Cardiovascular

GLP1: Péptido secretado por células enteroendocrinas tipo L

HbA1c: Hemoglobina glicada

HTA: Hipertensión

IPE: Éster etílico de ácido eicosapentanoico

IMC: Índice de masa corporal

LDL: Lipoproteínas de baja densidad

LDL/HDL: Lipoproteína de baja densidad/lipoproteína de alta densidad

noHDL: Lipoproteína no de alta densidad

noHDL/HDL: Lipoproteína no de alta densidad/lipoproteína de alta densidad

PCR: Proteína C reactiva

PESA: "Progression of Early Subclinical Atherosclerosis"

RC: Remanentes de colesterol

RMN: Resonancia magnética nuclear

SAF: Síndrome antifosfolípídico

SCORE2-OP: SCORE2 "older people"

TAC: Tomografía axial computarizada

Tg: Triglicéridos

Tg/HDL: Triglicéridos/lipoproteína de alta densidad

TRL: Triglicéridos ricos en lipoproteínas

TSA: Troncos supraaórticos

TSH: Tirotropina

VLDL: Lipoproteína de muy baja densidad

INDICE

Tabla de contenido

1.	RESUMEN:	5
2.	ABSTRACT	7
3.	INTRODUCCIÓN	8
4.	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	15
5.	MATERIAL Y MÉTODOS	17
	5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO:.....	17
	5.2. POBLACIÓN DE REFERENCIA Y MUESTRA DE ESTUDIO:	17
	5.3. RECOGIDA DE DATOS Y FUENTES DE INFORMACIÓN:	17
	5.4. LIMITACIONES DEL ESTUDIO:.....	28
	5.5. ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN:.....	28
6.	RESULTADOS	30
7.	DISCUSIÓN	37
8.	BIBLIOGRAFÍA	42
9.	ANEXOS	46

1. RESUMEN:

Introducción: La enfermedad cerebrovascular constituye una forma de manifestación de la enfermedad cardiovascular considerada la primera causa de muerte a mundial, impulsada por factores de riesgo como la dislipemia, la diabetes mellitus y la hipertensión arterial. Junto a estos factores de riesgo clásicos se han definido otros factores de riesgo cardiovascular “residual o persistente” responsables y relacionados con el desarrollo y recurrencia de eventos cardiovasculares como son: las lipoproteínas ricas en triglicéridos y sus remanentes de colesterol, la lipoproteína A y la inflamación mediada por la proteína C reactiva.

Objetivo: Analizar si existe asociación entre los factores de riesgo residual como son los remanentes de colesterol y el mecanismo patogénico de los eventos cerebrovasculares (aterotrombóticos o cardioembólicos), la mortalidad bruta y la tasa de reingreso por causa cardiovascular.

Material y métodos: Se realiza un estudio descriptivo dónde se lleva a cabo un análisis retrospectivo sobre los pacientes hospitalizados por accidente cerebrovascular (ACV) isquémico (aterotrombótico y cardioembólico) durante el año 2022 en el Hospital Universitario de Jaén (HUU). Se incluyeron un total de 391 pacientes en los que se recogieron variables de tipo epidemiológico, clínico, diagnósticas y terapéuticas. Se calcularon los niveles de remanentes de colesterol, restando al colesterol total (CT) el colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) y el colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL). Se agruparon los pacientes en cuartiles de remanentes de colesterol y se analizaron las distintas variables del estudio.

Resultados: De las distintas variables estudiadas se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en el tipo de ACV isquémico en función de los remanentes de colesterol. En el cuartil superior de remanentes de colesterol, el 73% de los ACV isquémicos fueron aterotrombóticos frente al 27% con mecanismo cardioembólico. En el cuartil inferior el 52% fueron aterotrombóticos y el 48% cardioembólicos ($p=0,003$). También se encontró asociación significativa en la prevalencia de fibrilación auricular, que fue del 21% en el cuartil inferior, frente al 8 % del cuartil superior de remanentes de colesterol ($p=0,011$). Por otro lado, se encontraron diferencias en la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), siendo del 10% sin tratamiento y 31,66% en tratamiento en el cuartil inferior, frente al 3,33% y 55% respectivamente del cuartil superior de remanentes de colesterol ($p=0,037$). Por último, hubo diferencias significativas en relación con el tabaquismo, siendo más prevalente en el cuartil superior, con un 67.76% frente al 38,32% del cuartil inferior ($p=0,003$). No se ha encontrado asociación estadística en términos de mortalidad al año por todas las causas y patología cardiovascular ni en reingresos al año por todas las causas y enfermedad cardiovascular.

Conclusiones: Los niveles elevados de remanentes de colesterol se asociaron significativamente con el ACV aterotrombótico y la DM2, con lo que su determinación puede ayudar a identificar a pacientes en riesgo de sufrir este evento. No se encontraron asociaciones significativas con el resto de las variables analizadas. Se propone un

seguimiento a largo plazo para valorar si el antecedente de un ictus se considera un factor predictor de mortalidad a largo plazo.

2. ABSTRACT

Introduction: Cerebrovascular disease constitutes a form of manifestation of cardiovascular disease considered the first cause of death worldwide, driven by risk factors such as dyslipidemia, diabetes mellitus and arterial hypertension. Along with these classic risk factors, other “residual or persistent” cardiovascular risk factors responsible for and related to the development and recurrence of cardiovascular events have been defined, such as: TG-rich lipoproteins and their cholesterol remnants, lipoprotein A and inflammation mediated by C-reactive protein.

Objective: To analyze whether there is an association between residual risk factors such as CR and the pathogenic mechanism of cerebrovascular events (atherothrombotic or cardioembolic), crude mortality and the rate of readmission due to cardiovascular causes.

Material and methods: A descriptive study was carried out in which a retrospective analysis was made of patients hospitalized for ischemic stroke (atherothrombotic and cardioembolic) during the year 2022 at the University Hospital of Jaén (HUJ). A total of 391 patients were included and epidemiological, clinical, diagnostic and therapeutic variables were collected. The remaining cholesterol levels were calculated by subtracting low-density lipoprotein cholesterol (c-LDL) and high-density lipoprotein cholesterol (c-HDL) from total cholesterol (TC). Patients were grouped into CR quartiles and the different study variables were analyzed.

Results: Of the different variables studied, statistically significant differences in the type of ischemic stroke were obtained according to cholesterol remnants. In the upper quartile of cholesterol remnants, 73% of ischemic strokes were atherothrombotic versus 27% with cardioembolic mechanism. In the lower quartile 52% were atherothrombotic and 48% cardioembolic ($p=0.003$). A significant association was also found in the prevalence of atrial fibrillation, which was 21% in the lower quartile, compared to 8% in the upper quartile of cholesterol remnants ($p=0.011$). On the other hand, differences were found in the prevalence of type 2 diabetes mellitus (DM2), being 10% without treatment and 31.66% on treatment in the lower quartile, compared to 3.33% and 55% respectively in the upper quartile of cholesterol remnants ($p=0.037$). Finally, there were significant differences in relation to smoking, being more prevalent in the upper quartile, with 67.76% versus 38.32% in the lower quartile ($p=0.003$). No statistical association was found in terms of all-cause mortality per year and cardiovascular pathology or in all-cause readmissions per year and cardiovascular disease.

Conclusions: Elevated levels of cholesterol remnants were significantly associated with atherothrombotic stroke and DM2, so their determination may help to identify patients at risk for this event. No significant associations were found with the rest of the variables analyzed. Long-term follow-up is proposed to assess whether a history of stroke is considered a predictor of long-term mortality.

3. INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular (ECV) es una enfermedad con notable repercusión, considerándose la primera causa de muerte a nivel mundial (1,2). La base de la ECV es la aterosclerosis, considerada un proceso de envejecimiento con acúmulo de material lipídico y calcificación a nivel vascular, que desemboca en un evento cardiovascular. Es por ello por lo que requiere la identificación y el abordaje terapéutico de los factores de riesgo implicados. Estos factores de riesgo cardiovascular (FRCV) se dividen en modificables y no modificables. Por un lado, entre los factores de riesgo no modificables se encuentran la edad y el género (3) y, por otro lado, entre los factores de riesgo modificables, además de hábitos de vida poco saludables como el consumo de tabaco y alcohol y el exceso de grasas en la dieta, destacan la hipertensión arterial, la dislipemia y la diabetes, entre otros (4).

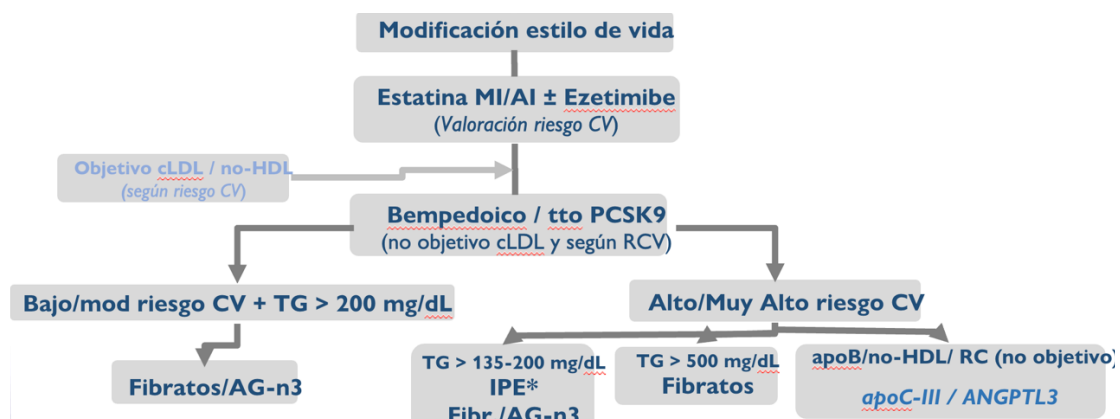
Entre las enfermedades que contribuyen a aumentar el riesgo cardiovascular se encuentran la dislipemia (DL), la diabetes (DM) y la hipertensión (HTA). La dislipemia es muy frecuente en la población y se encuentra relacionada con la patología cardiovascular, especialmente a través del colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) (6). Sin embargo, se han descrito otros marcadores lipoproteicos como las partículas dependientes de apolipoproteína B (apoB), para analizar el perfil lipídico de manera individualizada (7). La dislipemia aterogénica (DA) es un diagnóstico muy frecuente en patología cardiovascular y, sobre todo, en pacientes diabéticos. Se define por niveles elevados de triglicéridos ricos en lipoproteínas (TRL) y colesterol remanente (RC), los cuales están estrechamente vinculados con el riesgo vascular residual. TRL y RC son actualmente considerados objetivos terapéuticos clave. Los niveles de RC se calculan al restarle al colesterol total (CT), el colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) y el colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL), considerándose elevados valores superior o igual a 30 mg/dL.

$$\text{Remanentes de colesterol (RC)} = \text{CT} - \text{cLDL} - \text{cHDL}$$

Los TRL son partículas que contienen apolipoproteína B y triglicéridos (Tg), producidos en el intestino y el hígado, y son metabolizados por la lipoproteína lipasa (LPL), transformándose gradualmente en colesterol remanente (RC). Valores elevados en la concentración sanguínea de TRL y triglicéridos están asociados con la aterosclerosis, mediadas por la proteína transportadora de ésteres de colesterol (CETP). La CETP tiene como función principal la remodelación de las lipoproteínas. Investigaciones como el estudio PESA y KP-REACH han demostrado la asociación entre niveles elevados de TRL y RC con un mayor riesgo cardiovascular residual (15,39,40). Además, se ha sugerido que c-noHDL y la apolipoproteína B (Apo-B) son predictores de riesgo cardiovascular más óptimos que el c-LDL en ciertos grupos de pacientes (15). Tras haber valorado de manera integral el perfil lipídico del paciente, si presentan dislipemia, se considera prioritario el tratamiento con estatinas u otros fármacos de grupos más potentes para disminuir las moléculas responsables de las calcificaciones ateroscleróticas.

A pesar de que la dislipemia tiene diferentes etiologías, desde genético hasta adquirido por los hábitos de vida, la DA es muy frecuente en los pacientes con ECV como la cardiopatía isquémica, la DM tipo 2 y en el síndrome metabólico. Se considera que junto con los RC da lugar a un riesgo residual vascular o permanente. En múltiples revisiones se describe la infraestimación de la prevalencia de la DA debido a que se encuentra infradiagnosticada, aunque en los DM está descrito un 34% (16,36). La DA incluye como criterios diagnósticos los siguientes: "Tg >150 mg/dL, HDL <40 mg/dL en hombres y <45 mg/dL en mujeres, cLDL >100 mg/dL, c-noHDL >130 mg/dL, CT/HDL >5 en hombres y >4,5 en mujeres y LDL pequeñas y densas con índice Tg/HDL >2 (16). Se considera un criterio de alto riesgo vascular el diagnóstico de DA en un paciente diabético dando lugar a más riesgo de isquemia cardiaca, isquemia periférica y accidentes cerebrovasculares a pesar de tener LDL <130 mg/dL (16). Se considera prioritario un control óptimo de los valores del perfil lipídico para disminuir la recidiva de eventos cardiovasculares, por lo que se necesita un tratamiento hipolipemiante intensivo. Antes de plantear tratamiento farmacológico se recomienda la evaluación del riesgo vascular de manera individualizada en función de la escala SCORE2, SCORE2-OP ó SCORE2-Diabetes. Por un lado, las medidas higiénico-dietéticas son de vital importancia, entre ellas la dieta y tener una actividad física de >150 minutos tres veces en semana. El estudio CORDIO-PREV ha objetivado una reducción de un 25% en pacientes con ECV ya establecida si el paciente sigue una dieta mediterránea en comparación con los que siguen una dieta hiposódica e hipocalórica, teniendo como consecuencia una mayor adherencia, pilar fundamental para la prevención primaria y secundaria (37). Si en la valoración del riesgo vascular es alto o muy alto riesgo se debe comenzar con tratamiento farmacológico, mientras que si es bajo o moderado se debería iniciar con modificación de hábitos de vida. El tratamiento farmacológico recomendado son estatinas de moderada o alta intensidad, y si no se consiguen controles óptimos adaptados al riesgo calculado, se combinaría con Ezetimibe para una mayor intensificación. Si se consiguen buen control del c-LDL se mantendría con este tratamiento, pero si no fuera suficiente se puede plantear una optimización del tratamiento como representa el siguiente esquema (36,37) (ver figura 1).

Figura 1: Algoritmo de tratamiento de Dislipemia Aterogénica.



Fuente: Modificado por F. Gómez-Delgado a partir de: Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2023 Sep 20;9(6):570-582 // Atherosclerosis. 2023 Oct 6:117313.

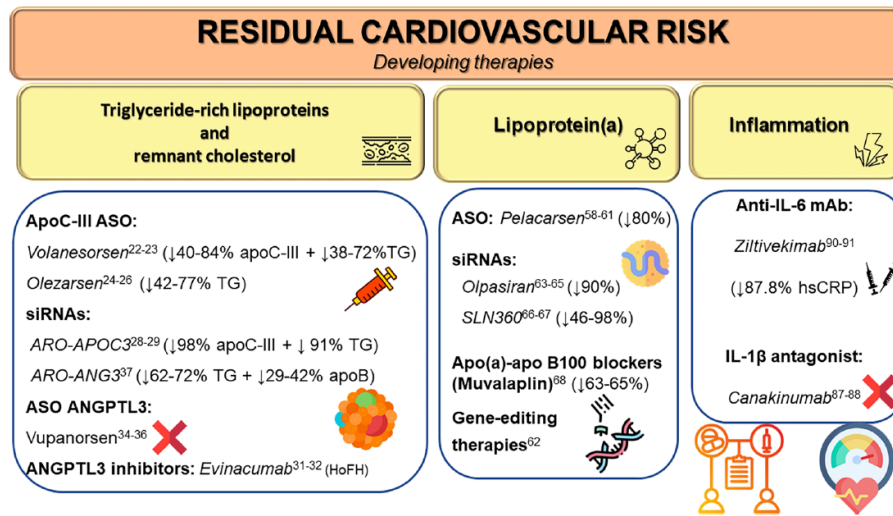
En casos severos de hipertrigliceridemia, se recomienda añadir el uso de fibratos a las medidas comentadas previamente para disminuir la incidencia de eventos vasculares y pancreatitis aguda. Los niveles de triglicéridos deseables deben de ser inferiores a 150 mg/dL (15). Se han llevado a cabo investigaciones en forma de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) utilizando diversas terapias farmacológicas para explorar si la reducción de los TRL y el RC significa una reducción de patología cardiovascular (15):

- El estudio PROMINENT estudió el Pemafibrato en diabéticos tipo II y hipertrigliceridemia leve/moderada, encontrando una reducción significativa en los niveles de triglicéridos (26.2%), colesterol VLDL (25.8%), y colesterol remanente (25.6%), pero no demostró una reducción significativa en eventos cardiovasculares graves o muerte cardiovascular (15).

- El estudio REDUCE-IT mostró que el tratamiento con éster etílico de ácido eicosapentaenoico (IPE) redujo significativamente el riesgo cardiovascular si la enfermedad cardiovascular ya se encuentra establecida, en diabéticos tipo II y factores de riesgo adicionales (15).

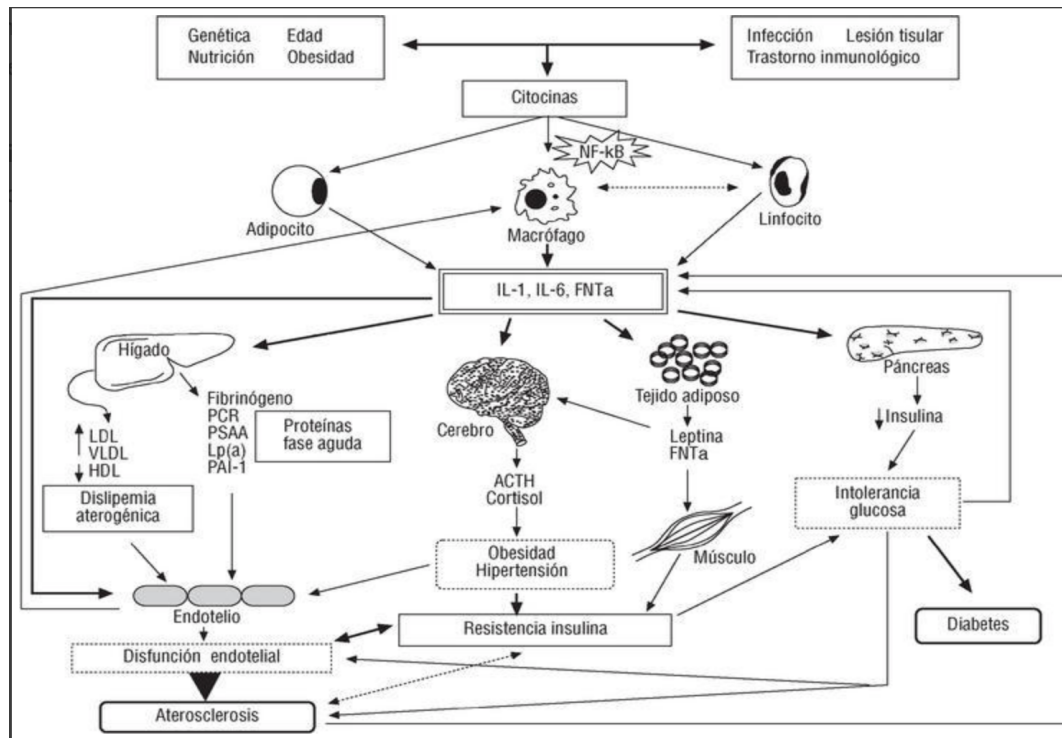
- El estudio EVAPORATE, han demostrado que el IPE no solo reduce los triglicéridos, sino que también mejora el volumen de placa y la función endotelial. Las sociedades científicas recomiendan el tratamiento con IPE para abordar el riesgo cardiovascular residual (15).

Otras estrategias terapéuticas en investigación incluyen inhibidores de la apolipoproteína C-III (apoC-III) y la angiopoyetina similar a 3 (ANGPTL3). Los estudios con Volanesorsén y Olezarsen, inhibidores de apoC-III han mostrado reducciones significativas en los triglicéridos, aunque con algunos efectos secundarios como trombocitopenia en el caso del Volanesorsén. Los inhibidores de ANGPTL3, como Evinacumab y Vupanorsen, también disminuyen los niveles de TRL y otros marcadores de riesgo cardiovascular, aunque algunos han tenido problemas de seguridad que han afectado su desarrollo clínico. En conclusión, se necesitan más ensayos clínicos aleatorizados para evaluar las terapias dirigidas a los TRL y CR y su impacto en el riesgo cardiovascular residual (15) (ver figura 2).

Figura 2: Tratamientos emergentes para disminuir el riesgo residual

Fuente: Gómez-Delgado, 2024 (15)

En cuanto a la diabetes, se ha demostrado una sólida evidencia de que la presencia de un mal control en metabolismo de los glúcidos produce un mayor riesgo de ECV. La mayoría de los pacientes con DM tipo 2 tienen sobrepeso u obesidad, predisponiendo así a un estado de inflamación crónica en la que también se ha descrito un mayor riesgo de patología cardiovascular. La inflamación crónica desempeña una labor esencial en el debut y en el avance de la aterosclerosis. Diversas investigaciones muestran que moléculas relacionadas con la inflamación como la proteína C reactiva (PCR), el fibrinógeno y las interleucinas son marcadores pronósticos de la gravedad y avance de placa aterosclerótica en la población en general y en diabéticos. Investigaciones recientes muestran que un estado proinflamatorio está vinculado de manera positiva con la resistencia a la insulina y a la calcificación endotelial en etapas precoces. El tejido adiposo y la obesidad secreta moléculas activamente biológicas (la interleucina 6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF), la leptina y la adiponectina) provocando un ambiente inflamatorio en el organismo y considerándose éste un estímulo para la aterogénesis y para la resistencia a la insulina. Estos resultados indican la posibilidad de una respuesta inmunológica e inflamatoria que es responsable del desarrollo de enfermedades como el síndrome metabólico, la diabetes mellitus y la aterosclerosis (9). Para disminuir el efecto aterogénico de la diabetes se aconseja la optimización de tratamiento antidiabético siguiendo las guías de la Sociedad Española de Endocrinología para obtener valores objetivo de hemoglobina glicada (HbA1c) y colaborar así en la prevención secundaria del paciente (6-8). (Ver figura 3)

Figura 3: Fisiopatología de la diabetes y la inflamación y su papel aterosclerótico

Fuente: Sánchez-Recalde, 2001

La hipertensión arterial es otro de los principales FRCV, pues se ha demostrado que tanto la presión arterial sistólica como la diastólica elevadas (140/90 mmHg) están relacionadas con mayor riesgo de mortalidad por evento vascular según el estudio MRFIT (*"Multiple Factor Intervention Trial"*) (10).

Una de las manifestaciones de la ECV y del proceso arteriosclerótico es el accidente cerebrovascular (ACV), que presenta una elevada carga de morbimortalidad (1). En las últimas revisiones se ha observado un aumento de hasta el 40% en la incidencia de ictus isquémico en adultos jóvenes a nivel mundial, con variaciones significativas entre países (11). En la población de los adultos mayores se muestra un incremento en la incidencia de ACV, con una mayor prevalencia de complicaciones vasculares a medida que aumenta la edad (12). El deterioro funcional significativo que supone haber padecido un ACV, junto con el mal control vascular constatado de FRCV en estos pacientes (2), hace priorizar las medidas de prevención secundaria para reducir el impacto social, económico y sanitario de esta enfermedad (3,4). Es crucial considerar las características epidemiológicas específicas de cada región con la intención de individualizar las diferentes estrategias de prevención y tratamiento para garantizar el éxito en el abordaje de esta patología (12,13). El ictus, al considerarse una ECV, tiene como factores de riesgo principales la HTA, la DM y la DL. En las últimas revisiones también se destaca la importancia de la inflamación crónica, como se ha comentado previamente, pues se ha observado mayor concentración de moléculas proinflamatorias

en pacientes con ECV. En menor proporción, los ictus cardioembólicos podrían estar justificados por alteraciones autoinmunes relacionadas con mayor riesgo de embolias, como podría ser el síndrome antifosfolipídico (SAF).

Este análisis se basa en ictus isquémicos, pudiendo clasificarse en ictus aterotrombóticos y cardioembólicos. La etiología subyacente de los ictus aterotrombóticos es la acumulación de placa aterosclerótica a nivel del endotelio de los vasos sanguíneos cerebrales. Esta acumulación de placa en fases avanzadas puede producir un estrechamiento de la luz del vaso e impedir el paso del flujo sanguíneo. Esto produce una hipoperfusión cerebral que da lugar a un ictus. Los ictus cardioembólicos están relacionados con la presencia de fibrilación auricular (FA), arritmia que aumenta el riesgo de émbolos desde el corazón al cerebro debido a la alteración en la contracción cardíaca propia de la arritmia.

El tratamiento utilizado en el accidente cerebrovascular está basado en la etiología causante de éste, por lo que es importante un diagnóstico precoz. Para el diagnóstico, en el caso de presentar sintomatología sugestiva a ictus, en Urgencias se activa el "Código Ictus" y se procede a la realización de pruebas complementarias de manera precoz, pues el tratamiento a corto plazo es un factor de buen pronóstico. La prueba diagnóstica Gold Standard es el TAC sin contraste, con el objetivo de descartar hemorragia pues, si se confirma, se considera una contraindicación para la realización de fibrinólisis y no se realizarían más pruebas de imagen. En el caso en el que se descarta la hemorragia, se completa con TAC de perfusión para valorar las áreas de penumbra y de infarto y con angioTAC de troncos supraaórticos (TSA) y polígono de Willis para evaluar la circulación intra y extracraneal, la oclusión, estenosis y disección. La RMN sin contraste y la angioRMN es la prueba más específica para la isquemia y se solicita durante el ingreso para catalogar de manera más adecuada el proceso cerebrovascular (14). El tratamiento consiste en la realización de fibrinólisis si no presenta ninguna contraindicación para el tratamiento. El tratamiento al alta se debe individualizar en función de la etiología del tipo de ictus para la prevención secundaria. En el caso de ser de causa aterotrombótica, los pacientes deben estar antiagregados para disminuir la acumulación de placa aterosclerótica y disminuir el riesgo de recidiva. Si es de causa cardioembólica, deben estar anticoagulados para disminuir el riesgo de embolias ante la presencia de una arritmia que favorece este tipo de episodios. Además del tratamiento con antiagregación o anticoagulación, se destaca el control de FRCV para pacientes con alto o muy alto riesgo cardiovascular para disminuir los nuevos eventos cardiovasculares (14).

Tras la revisión de investigaciones relacionadas con el presente estudio, *Madsen, C. M et all* objetivó que los niveles de RC más altos se encuentran asociados a mayor riesgo de ictus isquémico incluso tras haber optimizado el tratamiento dirigido hacia el control de los FRCV (42). *Karpf, D. M* describe los RC como un objetivo terapéutico a destacar para la prevención del accidente cerebrovascular (41).

Aunque los estudios mencionados proporcionan evidencia sólida sobre la asociación entre los RC y el ictus, hay limitaciones en términos de poblaciones

estudiadas, diseño del estudio y variables controladas. En estos artículos no se determinan qué factores se encuentran relacionados con los RC y en qué sentido, por lo que este trabajo fin de máster los aporta, además de evaluar el factor pronóstico a corto plazo que tienen los RC en términos de mortalidad y reingreso por patología cardiovascular.

Por lo tanto, en nuestro trabajo se pretende analizar el papel de la DA medida a través de RC y el riesgo de ACV isquémico (aterotrombótico vs. cardioembólico) en pacientes que ingresan por dicho evento. De igual forma se ha planteado si existe asociación entre los niveles de RC y las distintas variables clínicas, analíticas y terapéuticas, así como la mortalidad y reingresos al año por algún evento cardiovascular.

4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

4.1 HIPÓTESIS:

Existen múltiples factores que asocian determinados FRCV con el riesgo cardiovascular definido como “residual” o “persistente”. Entre estos factores destacan, la DA medida por LRT y RC, la inflamación o los niveles de lipoproteína a LP(a).

La hipótesis planteada para este estudio es la siguiente: Los niveles de RC relacionados con esta DA se encuentran relacionados con el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico (aterotrombótico vs. cardioembólico) así como con otros factores de riesgo cardiovascular (consumo de tabaco y alcohol, diabetes mellitus e hipertensión arterial, entre otros). Igualmente, los niveles de remanentes de colesterol aumentan el riesgo de recurrencia de enfermedad cardiovascular y aumenta el riesgo de mortalidad a largo plazo tras el accidente cerebrovascular isquémico.

4.2. OBJETIVOS:

* Objetivo principal:

- Determinar la asociación de los remanentes de colesterol con el riesgo de ACV isquémico aterotrombótico vs cardioembólico.

* Objetivos secundarios:

- Determinar si los remanentes de colesterol son factores predictores de mortalidad por todas las causas durante el año posterior a haber presentado un ictus isquémico.
- Determinar si los remanentes de colesterol son factores predictores de mortalidad por enfermedad cardiovascular durante el año posterior a haber presentado un ictus isquémico.
- Determinar si los remanentes de colesterol elevados son factores predictores de mortalidad durante el ingreso por accidente cerebrovascular.
- Determinar si los remanentes de colesterol son factores predictores de reingreso hospitalario por todas las causas durante el año posterior a haber presentado un ACV isquémico.
- Determinar si los remanentes de colesterol son factores predictores de reingreso hospitalario por enfermedad cardiovascular durante el año posterior a haber presentado un accidente cerebrovascular isquémico.

- Determinar si los niveles de remanentes de colesterol elevados se encuentran relacionados con mayor proporción de ictus aterotrombóticos, mientras que los niveles bajos a los ictus cardioembólicos.
- Determinar si los pacientes diabéticos tienen niveles más elevados de remanentes de colesterol.
- Determinar si los pacientes con fibrilación auricular tienen más riesgo de ictus cardioembólico que aterotrombótico.
- Determinar si la toma de antidiabéticos orales, insulina, metformina y fibratos está asociada a mayores niveles de remanentes de colesterol.
- Determinar si la toma de anticoagulantes orales está relacionada con valores disminuidos de remanentes de colesterol.
- Determinar si el tabaquismo está asociado a niveles aumentados de remanentes de colesterol.
- Determinar si los remanentes de colesterol elevados están asociados a: alto LDL, Tg, VLDL, no HDL, noHDL/HDL, CT/HDL, LDL/HDL, Tg/HDL, CT y bajo HDL.
- Determinar si los valores elevados de TSH se encuentran relacionados con remanentes de colesterol elevados.
- Determinar si los remanentes de colesterol están asociados a la gravedad del ictus en función de la escala NIHHS (National institute of Health Stroke Scale).
- Determinar si el sexo se encuentra relacionado con los valores de remanentes de colesterol.
- Determinar si los remanentes de colesterol se encuentran asociados a la hipertensión arterial (HTA).

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO:

Estudio observacional descriptivo retrospectivo sobre cómo influyen los RC en el riesgo de ACV isquémico (aterotrombótico vs. Cardioembólico) en los pacientes hospitalizados por dicho evento en el Hospital Universitario de Jaén.

5.2. POBLACIÓN DE REFERENCIA Y MUESTRA DE ESTUDIO:

Se estudian a los pacientes ingresados por ictus aterotrombótico o cardioembólico en el Hospital Universitario de Jaén durante el año 2022 que cumplan los criterios de inclusión y exclusión propuestos.

- **Criterios de inclusión**

Pacientes ingresados en el Hospital Universitario de Jaén por un proceso cerebrovascular aterotrombótico o cardioembólico.

- Mayores de 18 años.

- **Criterios de exclusión**

- Edad superior a 90 años.
- Pacientes con antecedentes oncológicos que hayan estado en tratamiento con quimioterapia en el último año.
- Antecedentes personales y/o familiares de trastornos de la coagulación hereditarios/adquiridos.

Mediante un muestreo por casos consecutivos se obtienen un conjunto de 490 pacientes ingresados por accidente cerebrovascular agudo durante el año 2022.

5.3. RECOGIDA DE DATOS Y FUENTES DE INFORMACIÓN:

Dado que este estudio se basa en la revisión de registros médicos, todos los datos se extrajeron de la aplicación Estación Clínica, que forma parte de la plataforma informática Diraya Atención Hospitalaria.

- **Variables Independientes**

Variables demográficas

- Género: Es una variable cualitativa nominal. Valores: Mujer/Hombre.
- Edad: Es una variable cuantitativa discreta. Valores: Numérico.

Variables relacionadas con los hallazgos clínicos, epidemiológicos y valores analíticos:

- Historial familiar de enfermedad cardiovascular (ECV) (Cualitativa nominal). Se define como la presencia de enfermedades cardiovasculares en familiares de primer grado. Valores: Si/No.
- Historia familiar de diabetes en la familia (Cualitativa nominal). Se define como la presencia de diabetes en familiares de primer grado. Valores: Si/No.
- Antecedentes personales de infarto de miocardio (Cualitativa nominal): Se define como la presencia de infarto de miocardio entre los antecedentes personales del paciente. Valores: No, sólo angor, sólo infarto, angor e infarto.
- Antecedentes personales de revascularización con stent (Cualitativa nominal): Se define como la presencia de revascularización como tratamiento para cardiopatía isquémica en el paciente. Valores: Si/No.
- Antecedentes personales de bypass (Cualitativa nominal): Se define como la presencia del bypass como tratamiento para la cardiopatía isquémica del paciente. Valores: Si/No.
- Diagnóstico de fibrilación auricular (Cualitativa nominal): Se define como la presencia del diagnóstico de fibrilación auricular previa al ingreso. Valores: Si/No.
- Antecedentes personales de ictus (Cualitativa nominal): Se define como la presencia del ictus previo al ingreso. Valores: Si/No.
- Duración del ingreso (Cuantitativa discreta): Se define como los días que dura el ingreso. Valores: numérico.
- Desenlace del ingreso (Cualitativa nominal): Se refiere al resultado final de la hospitalización de un paciente en un entorno médico. Valores: alta/exitus.
- Diagnóstico de dislipidemia primaria/secundaria (Cualitativa nominal): Se define como la presencia de alteraciones en el perfil lipídico con tendencia al alza previa al ingreso. Valores: Si/No.
- Diagnóstico de diabetes mellitus (Cualitativa nominal): Se define como la presencia del diagnóstico de diabetes previo al ingreso. Valores: Si/No.

- Diagnóstico de hipertensión arterial (Cualitativa nominal): Se define como la presencia del diagnóstico de hipertensión previo al ingreso. Valores: Si/No.
- Diagnóstico de insuficiencia renal crónica (Cualitativa nominal): Se define como la presencia del diagnóstico de fibrilación auricular previa al ingreso. Valores: Si/No.
- Tabaquismo (Cualitativa nominal): Se refiere al consumo regular de tabaco en todas sus formas. Valores: Si/No. No se ha tenido en cuenta el nº de cigarrillos diarios que fuman.
- Consumo de alcohol (Cualitativa nominal): Se refiere al consumo regular de alcohol. Valores: no bebe, < 8 gr/día, 8-16 gr/día, >16 gr/día, no se sabe.
- Territorio afectado (Cualitativa nominal): Se refiere al territorio arterial afectado a nivel cerebral del accidente cerebrovascular. Valores: Arteria cerebral anterior (ACA), arteria cerebral media (ACM), arteria cerebral posterior (ACP), lacunar y no clasificable.
- Escala NIHHS (Cuantitativa discreta): Puntuación obtenida con la herramienta utilizada para evaluar la gravedad de un accidente cerebrovascular y para determinar el nivel de discapacidad del paciente. Valores: Numérico (0-42 puntos).
- Tipo de ictus (Cualitativa nominal): Se define como los diferentes tipos de ictus. Valores: No clasificable, aterotrombótico, cardioembólico, hemorrágico y trombofilia.
- Peso (Cuantitativa continua): Peso del paciente en kilogramos. Valores: numérico.
- Talla (Cuantitativa continua): Talla del paciente en centímetros. Valores: Numérico.
- Índice de masa corporal (IMC) (Cuantitativa continua): Es la medida utilizada para evaluar el peso corporal en relación con la altura de una persona. Se calcula dividiendo el peso en kilogramos por el cuadrado de la altura en metros ($IMC = \text{peso [kg]} / \text{altura [m]}^2$). Valores: Numérico.
- Presión arterial sistólica (PAS) (Cuantitativa discreta): Valor de tensión arterial sistólica al ingreso. Valores: Numérico.
- Presión arterial diastólica (PAD) (Cuantitativa discreta): Valor de tensión arterial diastólica al ingreso. Valores: numérico.
- Frecuencia cardiaca (FC) (Cuantitativa discreta): Valor de FC al ingreso. Valores: Numérico.

- Antiagregantes basal (Cualitativa nominal): Se refiere a si el paciente tomaba antiagregantes al ingreso. Valores: Si/No.
- Betabloqueantes (Cualitativa nominal): Se refiere a si el paciente tomaba betabloqueantes al ingreso. Valores: Si/No.
- IECAS (Cualitativa nominal): Se refiere a si el paciente tomaba inhibidores de la ECA (IECAs) al ingreso. Valores: Si/No.
- Diuréticos (Cualitativa nominal): Se refiere a si el paciente tomaba diuréticos al ingreso. Valores: Si/No.
- ARA II (Cualitativa nominal): Se refiere a si el paciente tomaba ARAII al ingreso. Valores: Si/No.
- Antagonistas del calcio (Cualitativa nominal): Se refiere a si el paciente tomaba antagonistas del calcio al ingreso. Valores: Si/No.
- Nitratos (Cualitativa nominal): Se refiere a si el paciente tomaba nitratos al ingreso. Valores: Si/No.
- Antiarrítmicos (Cualitativa nominal): Se refiere a si el paciente tomaba antiarrítmicos al ingreso. Valores: Si/No.
- Anticoagulantes (Cualitativa nominal): Se refiere a si el paciente tomaba anticoagulantes al ingreso. Valores: Si/No.
- Anticoagulantes (Cualitativa nominal): Se refiere a si el paciente tomaba anticoagulantes al ingreso. Valores: Si/No.
- Metformina (Cualitativa nominal): Se refiere a si el paciente tomaba metformina al ingreso. Valores: Si/No.
- Sulfonilurea (Cualitativa nominal): Se refiere a si el paciente tomaba sulfonilurea al ingreso. Valores: Si/No.
- Glitazona (Cualitativa nominal): Se refiere a si el paciente tomaba glitazona al ingreso. Valores: Si/No.
- iSGLT2 (Cualitativa nominal): Se refiere a si el paciente tomaba iSGLT2 al ingreso. Valores: Si/No.
- InhDPP4 (Cualitativa nominal): Se refiere a si el paciente tomaba inhibidores de la DPP4 al ingreso. Valores: Si/No.

- Agonistas de GLP1 (a-GLP1) (Cualitativa nominal): Se refiere a si el paciente tomaba a-GLP1 al ingreso. Valores: Si/No.
- Intensidad de estatina basal (Cualitativa nominal): Se refiere al grado de intensidad de la estatina. Valor: Baja, media, alta.
- Tipo de estatina basal (Cualitativa nominal): Se refiere a las diferentes estatinas que se utilizan en la práctica clínica. Valor: Simvastatina, pitavastatina, rosuvastatina, atorvastatina, lovastatina, fluvastatina, simvastatina y ezetimibe, pitavastatina y ezetimibe, rosuvastatina y ezetimibe, atorvastatina y ezetimibe, lovastatina y ezetimibe, fluvastatina y ezetimibe y pravastatina.
- Dosis de estatina basal (Cuantitativa discreta): Se define como la dosis de estatina que toma el paciente como hipolipemiante. Valor: Numérico.
- Fibratos (Cualitativa nominal): Se refiere a si el paciente tomaba fibratos al ingreso. Valores: Si/No.
- Otros hipolipemiantes basal (Cualitativa nominal): Se refiere a si el paciente tomaba otros hipolipemiantes al ingreso. Valores: Si/No.
- iPCSK9 (Cualitativa nominal): Se refiere a si el paciente tomaba iPCSK9 al ingreso. Valores: Si/No.
- Dosis de iPCSK9 (Cuantitativa discreta): Se define como la dosis de iPCSK9 que toma el paciente como hipolipemiante al ingreso. Valor: Numérico.
- Tipo de iPCSK9 (Cualitativa nominal): Se define como el fármaco dirigido a inhibir la PCSK9 que toma el paciente al ingreso. Valor: Nombre.
- Ezetimibe (Cualitativa nominal): Se refiere a si el paciente tomaba ezetimibe al ingreso. Valores: Si/No.
- Omega 3 (Cualitativa nominal): Se refiere a si el paciente tomaba omega 3 al ingreso. Valores: Si/No.
- Hematíes (Cuantitativa continua): Número de hematíes al ingreso. Valores: Numérico.
- Hemoglobina (Cuantitativa continua): Hemoglobina al ingreso. Valores: Numérico.
- Hematocrito (Cuantitativa continua): Hematocrito al ingreso. Valores: Numérico.
- Volumen corpuscular medio (VCM) (Cuantitativa continua): VCM al ingreso. Valores: Numérico.

- Hemoglobina corpuscular medio (HCM) (Cuantitativa continua): HCM al ingreso. Valores: Numérico.
- Concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) (Cuantitativa continua): CHCM al ingreso. Valores: Numérico.
- Leucocitos (Cuantitativa continua): Número de leucocitos al ingreso. Valores: Numérico.
- Linfocitos (Cuantitativa continua): Número de linfocitos al ingreso. Valores: Numérico.
- Monocitos (Cuantitativa continua): Número de monocitos al ingreso. Valores: Numérico.
- Neutrófilos (Cuantitativa continua): Número de neutrófilos al ingreso. Valores: Numérico.
- Eosinófilos (Cuantitativa continua): Eosinófilos al ingreso. Valores: Numérico.
- Basófilos (Cuantitativa continua): Número de basófilos al ingreso. Valores: Numérico.
- Plaquetas (Cuantitativa continua): Número de plaquetas al ingreso. Valores: Numérico.
- Valor plaquetario medio (VPM) (Cuantitativa continua): Valor plaquetario medio al ingreso. Valores: Numérico.
- Tiempo de protrombina (TP) (Cuantitativa continua): Valor de TP al ingreso. Valores: Numérico.
- Actividad del tiempo de protrombina (ActTP) (Cuantitativa continua): Valor de ActTP al ingreso. Valores: Numérico.
- INR (Cuantitativa continua): Valor de INR al ingreso. Valores: Numérico.
- Tiempo de tromboplastina activado (TTPA) (Cuantitativa continua): Valor de TTPA al ingreso. Valores: Numérico.
- Fibrinógeno al ingreso (Cuantitativa continua): Valor de fibrinógeno al ingreso. Valores: Numérico.
- Glucosa en ayunas (Cuantitativa continua): Valor de glucosa al ingreso. Valores: Numérico.

- Urea en ayunas (Cuantitativa continua): Valor de urea al ingreso. Valores: Numérico.
- Creatinina en ayunas (Cuantitativa continua): Valor de glucosa al ingreso. Valores: Numérico.
- Filtrado glomerular en ayunas (FG) (Cuantitativa continua): Valor de FG al ingreso. Valores: Numérico.
- Albúmina en ayunas (Cuantitativa continua): Valor de albúmina al ingreso. Valores: Numérico.
- Proteínas en ayunas (Cuantitativa continua): Valor de proteínas en ayunas al ingreso. Valores: Numérico.
- Bilirrubina total (Cuantitativa continua): Valor de bilirrubina total al ingreso. Valores: Numérico.
- Urato (Cuantitativa continua): Valor de urato en ayunas al ingreso. Valores: Numérico.
- Homocisteína (Cuantitativa continua): Valor de homocisteína al ingreso. Valores: Numérico.
- Sodio (Cuantitativa continua): Valor de sodio al ingreso. Valores: Numérico.
- Potasio (Cuantitativa continua): Valor de potasio al ingreso. Valores: Numérico.
- Aspartato transaminasa (AST) (Cuantitativa discreta): Valor de AST en ayunas al ingreso. Valores: Numérico.
- Alanina transaminasas (ALT) (Cuantitativa discreta): Valor de ALT al ingreso. Valores: Numérico.
- Gammaglobulina transaminasa (GGT) (Cuantitativa discreta) Valor de GGT al ingreso. Valores: Numérico.
- Fosfatasa alcalina (FA) (Cuantitativa discreta) Valor de FA al ingreso. Valores: Numérico.
- Creatin kinasa (CK) (Cuantitativa discreta): Valor de CK al ingreso. Valores: Numérico.
- Colesterol total (CT) (Cuantitativa discreta): Valor de CT al ingreso. Valores: Numérico.

- Colesterol HDL (cHDL) (Cuantitativa discreta): Valor de cHDL al ingreso. Valores: Numérico.
- Triglicéridos (Tg) (Cuantitativa discreta): Valor de Tg al ingreso. Valores: Numérico.
- Colesterol LDL (cLDL) (Cuantitativa discreta): Valor de cLDL al ingreso. Valores: Numérico.
- Colesterol VLDL (cVLDL) (Cuantitativa discreta): Valor de cVLDL al ingreso. Valores: Numérico.
- ApoA (Cuantitativa discreta): Valor de ApoA al ingreso. Valores: Numérico.
- ApoB (Cuantitativa discreta): Valor de ApoB al ingreso. Valores: Numérico.
- Lipoproteína A (LpA) (Cuantitativa discreta): Valor de LpA al ingreso. Valores: Numérico.
- Remanentes de colesterol (Cuantitativa discreta): Valor de remanentes de colesterol al ingreso. Valores: Numérico.
- Colesterol no HDL (cnoHDL) (Cuantitativa continua): Valor de colesterol no HDL al ingreso. Valores: Numérico.
- CT/HDL (Cuantitativa continua): Cociente de colesterol total y HDL al ingreso. Valores: Numérico.
- LDL/ApoB (Cuantitativa continua): Cociente entre LDL y apoB al ingreso. Valores: Numérico.
- LDL/HDL (Cuantitativa continua): Cociente entre LDL y HDL al ingreso. Valores: Numérico.
- No HDL/HDL (Cuantitativa continua): Cociente entre no HDL/LDL al ingreso. Valores: Numérico.
- Triglicéridos/HDL (Cuantitativa continua): Cociente entre triglicéridos y HDL al ingreso. Valores: Numérico.
- Proteína C reactiva PCR (Cuantitativa discreta): Valor de PCR al ingreso. Valor: Numérico.
- TSH (Cuantitativa discreta): Valor de TSH al ingreso. Valor: Numérico.

- Folato (Cuantitativa discreta): Valor de folato al ingreso. Valor: Numérico.
- Vitamina B12 (Cuantitativa discreta): Valor de vitamina B12 al ingreso. Valor: Numérico.

Variables relacionadas con el tratamiento farmacológico optimizado al alta para estos pacientes:

- Antiagregantes al alta (Cualitativa nominal): Se refiere a si el paciente tomaba antiagregantes al alta. Valores: Si/No.
- Betabloqueantes al alta (Cualitativa nominal): Se refiere a si el paciente tomaba betabloqueantes al alta. Valores: Si/No.
- IECAS al alta (Cualitativa nominal): Se refiere a si el paciente tomaba IECAS al alta. Valores: Si/No.
- Diuréticos al alta (Cualitativa nominal): Se refiere a si el paciente tomaba diuréticos al alta. Valores: Si/No.
- ARAll al alta (Cualitativa nominal): Se refiere a si el paciente tomaba ARAll al alta. Valores: Si/No.
- Antagonistas de calcio al alta (Cualitativa nominal): Se refiere a si el paciente tomaba antagonistas de calcio al alta. Valores: Si/No.
- Nitratos al alta (Cualitativa nominal): Se refiere a si el paciente tomaba nitratos al alta. Valores: Si/No.
- Antiarrítmicos al alta (Cualitativa nominal): Se refiere a si el paciente tomaba antiarrítmicos al alta. Valores: Si/No.
- Anticoagulación al alta (Cualitativa nominal): Se refiere a si el paciente tomaba anticoagulación al alta. Valores: Si/No.
- Antidiabéticos al alta (Cualitativa nominal): Se refiere a si el paciente tomaba antidiabéticos al alta. Valores: Si/No.
- Metformina al alta (Cualitativa nominal): Se refiere a si el paciente tomaba metformina al alta. Valores: Si/No.
- Glicazida al alta (Cualitativa nominal): Se refiere a si el paciente tomaba glicazida al alta. Valores: Si/No.
- iSGLT2 al alta (Cualitativa nominal): Se refiere a si el paciente tomaba iSGLT al

alta. Valores: Si/No.

- InhdPP4 al alta (Cualitativa nominal): Se refiere a si el paciente tomaba inhibidores de la DPP4 al alta. Valores: Si/No.
- Agonistas de GLP1 al alta (a-GLP1) (Cualitativa nominal): Se refiere a si el paciente tomaba a-GLP1 al alta. Valores: Si/No.
- Insulina al alta (Cualitativa nominal): Se refiere a si el paciente tomaba insulina l al alta. Valores: Si/No.
- Estatinas al alta (Cualitativa nominal): Se refiere a si el paciente tomaba estatinas al alta. Valores: Si/No.
- Intensidad de estatina al alta (Cualitativa nominal): Se refiere al grado de intensidad de la estatina al alta. Valor: Baja, media, alta.
- Tipo de estatina al alta (Cualitativa nominal): Se refiere a las diferentes estatinas que se utilizan en la práctica clínica al alta. Valor: Simvastatina, pitavastatina, rosuvastatina, atorvastatina, lovastatina, fluvastatina, simvastatina y ezetimibe, pitavastatina y ezetimibe, rosuvastatina y ezetimibe, atorvastatina y ezetimibe, lovastatina y ezetimibe, fluvastatina y ezetimibe y pravastatina.
- Dosis de estatina al alta (Cuantitativa discreta): Se define como la dosis de estatina que toma el paciente como hipolipemiente al alta. Valor: numérico.
- Fibratos al alta (Cualitativa nominal): Se refiere a si el paciente tomaba fibratos al alta. Valores: Si/No.
- Otros hipolipemiantes al alta (Cualitativa nominal): Se refiere a si el paciente tomaba otros hipolipemiantes al alta. Valores: Si/No.
- iPCSK9 al alta (Cualitativa nominal): Se refiere a si el paciente tomaba iPCSK9 al alta. Valores: Si/No.
- Dosis de iPCSK9 al alta (Cuantitativa discreta): Se define como la dosis de iPCSK9 que toma el paciente como hipolipemiente al alta. Valor: numérico.
- Tipo de iPCSK9 al alta (Cualitativa nominal): Se define como el fármaco dirigido a inhibir la PCSK9 que toma el paciente al alta. Valor: Nombre.
- Ezetimibe al alta (Cualitativa nominal): Se refiere a si el paciente tomaba ezetimibe al alta. Valores: Si/No.
- Omega 3 al alta (Cualitativa nominal): Se refiere a si el paciente tomaba omega 3

al alta. Valores: Si/No.

- Variables dependientes:

Ingreso tras 1 año de ocurrencia de ictus:

- Reingreso por evento vascular (Cualitativa nominal): Ingreso por un evento vascular en el año posterior de haber padecido un ictus. Valores: Si/No.
- Tipo de evento vascular del reingreso (Cualitativa nominal): Enfermedad vascular por la que ingresa en el año posterior a la ocurrencia del ictus. Valores: no, cardiopatía isquémica, ictus, isquemia en miembros inferiores.
- Mortalidad durante el reingreso (Cualitativa nominal): Se refiere al exitus que sufre el paciente en el reingreso. Valores: Si/No.

Tratamientos previo al ingreso:

- Antihipertensivos (Cualitativa nominal): Se refiere a si el paciente tomaba antihipertensivos al ingreso. Valores: Si/No.
- Antidiabéticos (Cualitativa nominal): Se refiere a si el paciente tomaba antidiabéticos al ingreso. Valores: Si/No.
- Insulina basal (Cualitativa nominal): Se refiere a si el paciente tomaba insulina basal al ingreso. Valores: Si/No.
- Estatinas basales (Cualitativa nominal): Se refiere a si el paciente tomaba estatinas al ingreso. Valores: Si/No.

Análisis de datos:

Inicialmente, se realizó un análisis estadístico descriptivo de cada variable incluida en la base de datos. Para las variables cualitativas, se crearon tablas de frecuencia que incluyen el número de casos y el porcentaje correspondiente, además de representaciones gráficas. Respecto a las variables cuantitativas, se analizaron medidas como la media, mediana, desviación estándar, mínimo y máximo, acompañadas de representaciones gráficas mediante diagramas de caja y bigotes. La variable RC se agrupó en cuartiles y se seleccionó los grupos extremos (Q1 vs. Q4) para realizar el contraste bivariante. Dependiendo de la estructura de la tabla de contingencia, se emplearon pruebas como el cuadrado de Chi o el examen de Fisher si ambas variables eran cualitativas. Se evaluó la normalidad de las variables cuantitativas utilizando pruebas como el test de Shapiro-Wilk, según el tamaño de la muestra. Se calculó el coeficiente de correlación de Pearson o Spearman en caso de que ambas variables sean cuantitativas. Se utilizaron pruebas como la T-Student para muestras independientes o

la prueba U-Mann Whitney no paramétrica para examinar la relación entre una variable cuantitativa y otra variable cualitativa con dos modalidades. Se utilizó una ANOVA o la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis si la variable cualitativa mostró tres o más modalidades. Se realizaron comparaciones múltiples correspondientes si los hallazgos de estos análisis eran significativos. Además, se realizaron también modelos de regresión múltiple. Para todos los análisis, se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

El programa Jasp[®] versión 0.18.3 (Apple Silicon) se utilizó para procesar estadísticamente los datos recopilados sobre las variables dependientes e independientes del estudio. Los datos se ingresaron en una base de datos anonimizada creada con este propósito.

5.4. LIMITACIONES DEL ESTUDIO:

Al ser un estudio descriptivo no se pueden plantear relaciones causales, pero los hallazgos obtenidos pueden servir como base para generar nuevas hipótesis de investigación. Una limitación adicional de este trabajo proviene de la calidad de la información registrada en la historia clínica del paciente. Dado que las historias clínicas son registros de práctica clínica habitual, algunos de los parámetros o variables especificadas en este estudio no están documentados. Además, dado que este estudio descriptivo se limita a los 12 meses del año 2022, así como al momento del ingreso hospitalario, no es posible analizar los efectos a largo plazo o de manera prospectiva de las intervenciones implementadas, especialmente en términos de diagnóstico y tratamiento.

5.5. ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN:

El estudio se llevó a cabo siguiendo los principios establecidos en el informe Belmont y la Declaración de Helsinki (actualizada por la Asamblea de Brasil en 2013) para la investigación biomédica, así como la legislación vigente en materia de investigaciones biomédicas, como la Ley 14/2007 de 3 de julio. También se tomó en cuenta la Ley de Autonomía del Paciente 41/2002. De acuerdo con el Reglamento UE 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016, de Protección de Datos (RGPD), así como con la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales, todos los datos personales recopilados en este estudio fueron tratados con confidencialidad. Los participantes de la investigación tenían derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de sus datos. También tenían la capacidad de limitar el tratamiento de datos incorrectos, solicitar una copia de ellos o solicitar su transferencia a un tercero. La información recopilada se utilizó exclusivamente para este estudio. Los datos y el anonimato de los participantes no fueron accesibles para ninguna persona externa al estudio. Para lograrlo, durante el análisis de los casos, se disociaron las muestras de datos personales sensibles.

El Comité de Ética de la Investigación Provincial de Jaén ha evaluado este proyecto antes de su inicio y ha obtenido un resultado positivo, lo que permitió su

ejecución (30-04-2024; SICEIA-2024-000507).

6. RESULTADOS

De un total de 489 pacientes en el estudio, se seleccionaron 391 casos de ACV isquémico (aterotrombótico vs. cardioembólico), siendo excluidos 26 ACV hemorrágicos y 46 que eran no clasificables. 13 fallecieron durante el ingreso por ictus, por lo que se excluyeron posteriormente para el análisis de pronóstico al año en términos de mortalidad y reingreso. En la tabla 1 se encuentran representados los valores descriptivos de la muestra, y en la tabla 2, las medidas de tendencia central de los valores de RC:

Tabla 1: Variables sociodemográficas de la muestra^o

Variable	Valor
Sexo	65,55% Varones 33,88% Mujeres
Edad	Mediana: 72 años DT: 11,28 años
Tipo de ictus (n, %)	240, 49,97: Aterotrombóticos 151, 30,87: Cardioembólicos 26, 5,3: Hemorrágicos 46, 9,4: No clasificables

Tabla 2: Valores de remanentes de colesterol (RC) en la muestra

Estadísticos	Valor de RC
Mediana	22 mg/dL
Media (\bar{x})	25,99 mg/dL
Desviación típica (DT)	13,92 mg/dL
Valor mínimo	0 mg/dL
Valor máximo	148 mg/dL
Primer cuartil (Q1)	17,25 mg/dL; \bar{x} : 13,78 mg/dL
Segundo cuartil (Q2)	22 mg/dL; \bar{x} : 20,25 mg/dL
Tercer cuartil (Q3)	32 mg/dL; \bar{x} : 36,81 mg/dL
Cuarto cuartil (Q4)	\bar{x} : 43 mg/dL
Frecuencia de RC (n, %)	262, 67: Normal 102, 26: Elevado 27, 6%: Ausente

\bar{x} : Media

Estos 391 casos se dividieron en cuartiles en relación con los niveles de RC. Los sujetos pertenecientes al Q1: 21% tienen fibrilación auricular (FA), el 52% son ACV isquémicos, el 48% ACV cardioembólicos, el 10% son diabéticos sin tratamiento y el 31,66% diabéticos con tratamiento. En relación con el tratamiento previo al ingreso en el primer cuartil un 14,44% toman anticoagulantes orales (ACO), el 21,11% antidiabéticos orales (ADO), el 18,88% metformina, el 2,22% insulina y el 0% fibratos. En el cuarto cuartil el 8% tienen FA, el 73% son ACV isquémicos, el 27% cardioembólicos, el 3,33% son diabéticos sin tratamiento y el 55% diabéticos con tratamiento. En cuanto al tratamiento domiciliario el 4,44% toman ACO, el 36,66% ADO, el 34,44% metformina, el 11,11% insulina y el 7,77% fibratos. En cuanto al tabaquismo se describe un 67,76% en el cuarto cuartil de fumadores y un 38,32% en el primero. A continuación, se representa en la siguiente tabla las variables de las que se obtienen resultados estadísticamente significativos en los resultados de los diferentes grupos (ver tabla 3, figuras 4,5,6 y 7):

Tabla 3: Variables con diferencias estadísticamente significativas entre el Q1 y Q4 de RC. *p*: comparación Q1 frente a Q4.

	RC Cuartil 1 (Q1) (%)	RC Cuartil 2 (Q2) (%)	RC Cuartil 3 (Q3) (%)	RC Cuartil 4 (Q4) (%)	Significancia (p)	Correlación (Rho de Spearman)
Fibrilación auricular (FA)	21	15,62	15,62	8	0,011	-0,190
Diabetes mellitus (%; NO TTO/SI TTO)	10 / 31,66	2 / 29,16	3,52/25,88	3,33 / 55	0,037	0,118
Tipo de ictus (%; aterotrombótico/cardioembólico)	52 / 48	67,70/ 32,29	60/40	73 / 27	0,003	-0,218
Anticoagulación oral (ACO)	14,44	18,75	17,64	4,44	0,022	-0,171
Antidiabéticos orales (ADO)	21,11	30,20	27,05	36,66	0,021	0,172
Metformina	18,88	23,95	27,05	34,44	0,018	0,176
Insulina	2,22	5,2%	7,05	11,11	0,017	0,178
Fibratos	0%	3,12	2,35	7,77	0,007	0,201
Tabaquismo (%No fumador/Fumador)	56,66 / 38,32	41,66 / 58,33	50,58 / 49,41	32,22 / 67,76	0,003	0,265

Figura 4: Histograma de fibrilación auricular

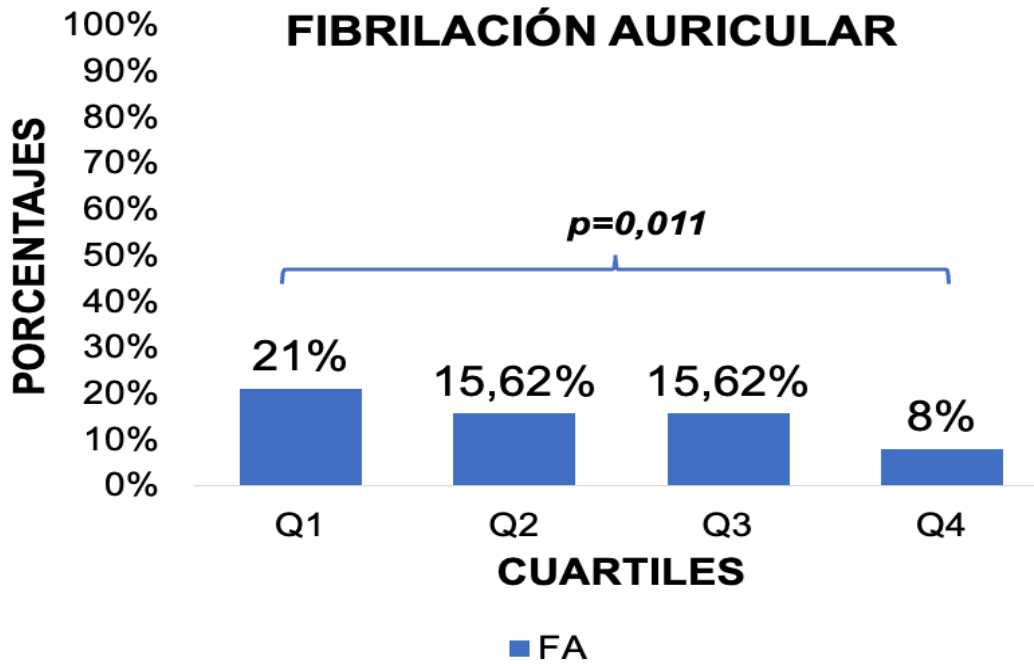


Figura 5: Histograma de tabaquismo

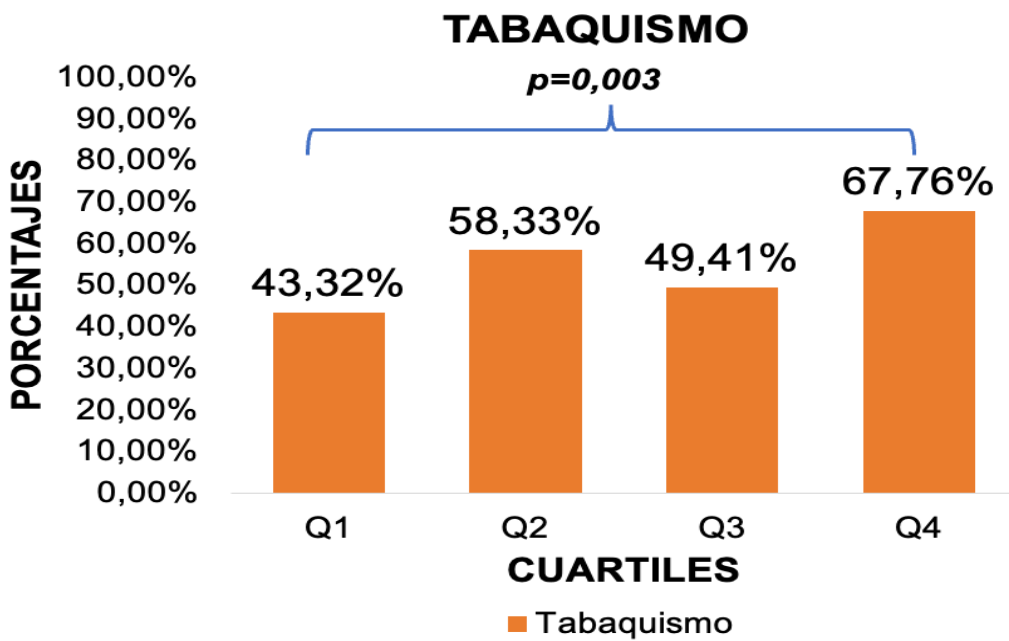


Figura 6: Histograma sobre ictus aterotrombóticos y cardioembólicos.

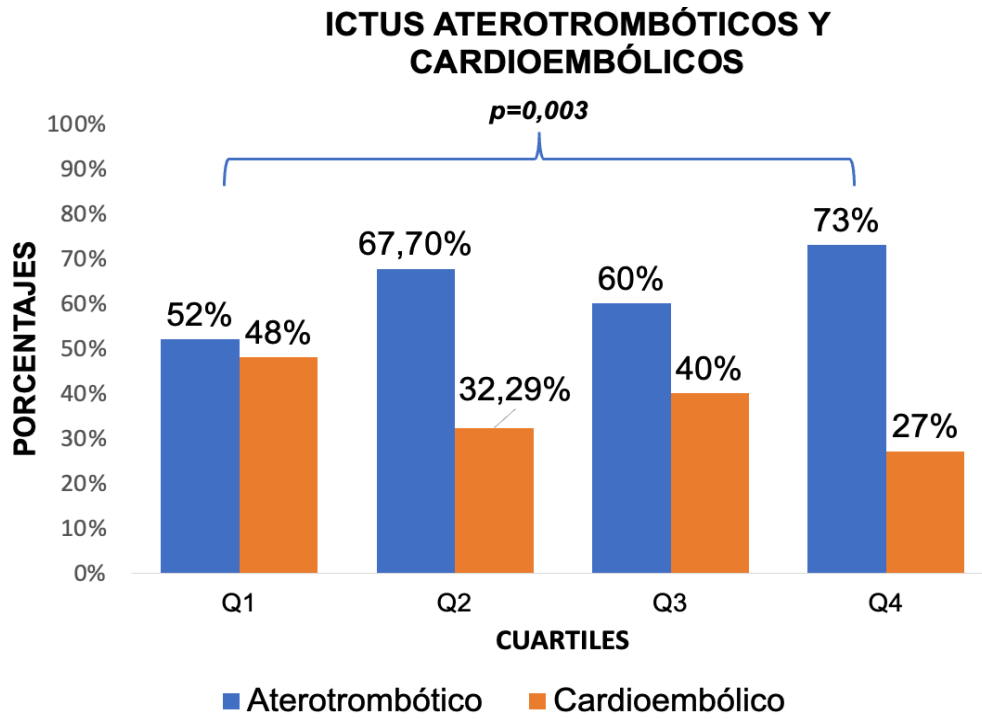
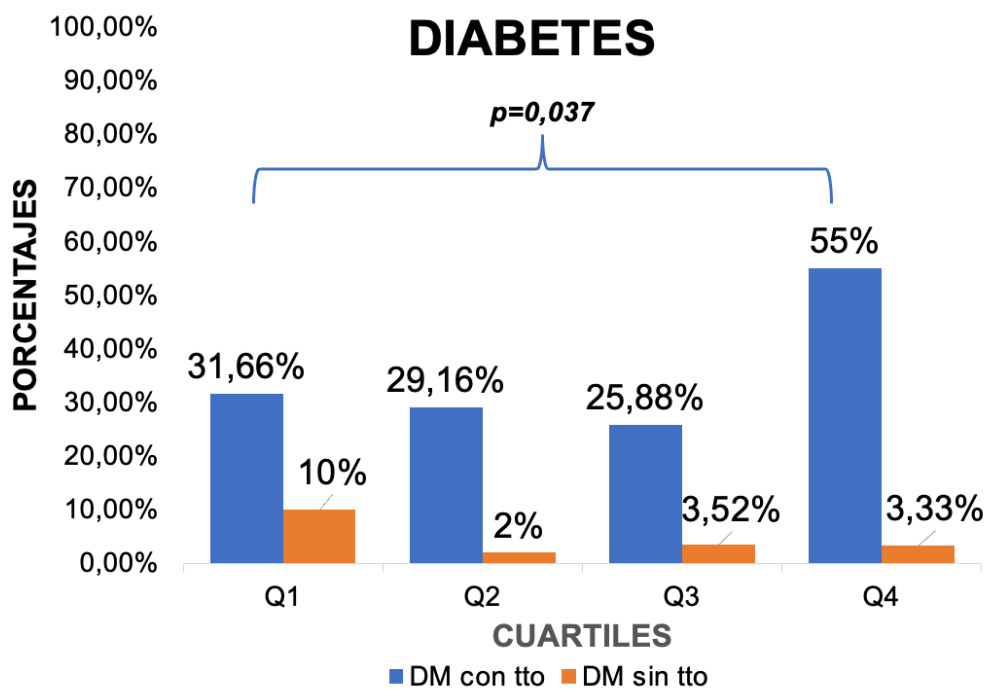


Figura 7: Histograma sobre diabéticos sin tratamiento y con tratamiento.



Se ha encontrado asociación estadísticamente significativa entre los niveles de RC y los índices lipídicos, la hormona TSH y la edad de los pacientes. Se obtuvo que los niveles de RC elevados están relacionados con mayor CT/HDL, LDL/HDL, NoHDL/HDL, Tg/HDL, noHDL, VLDL, CT, Tg, LDL y TSH y menor HDL. Se muestra en la siguiente tabla los resultados obtenidos utilizando la media, la desviación típica y la diferencia de medias entre el cuartil 1 y el cuartil 4 (ver tabla 4):

Tabla 4: Asociación del valores analíticos y edad entre el Q1 y Q4 con respecto a RC

	RC Cuartil 1 (Q1)	RC Cuartil 4 (Q4)	RC Diferencia de medias	Significancia (p)
CT/HDL	\bar{x} : 3,060 DT: 0,812	\bar{x} : 4,79 DT: 1,62	-1,737	$p < 0,001$
LDL/HDL	\bar{x} : 1,762 DT: 0,882	\bar{x} : 2,686 DT: 1,292	-0,925	$p < 0,001$
noHDL/HDL	\bar{x} : 2,067 DT: 0,753	\bar{x} : 3,80 DT: 1,629	-1,737	$p < 0,001$
Tg/HDL	\bar{x} : 1,561 DT: 0,514	\bar{x} : 5,352 DT: 4,489	-3,791	$p < 0,001$
noHDL	\bar{x} : 97,989 DT: 33,075	\bar{x} : 148,772 DT: 41,542	-50,733	$p < 0,001$
VLDLcalc	\bar{x} : 14,520 DT: 3,070	\bar{x} : 40,891 DT: 25,981	-26,371	$p < 0,001$
CT	\bar{x} : 147,978 DT: 38,404	\bar{x} : 191,233 DT: 40,557	-43,256	$p < 0,001$
HDL	\bar{x} : 49,989 DT: 14,23	\bar{x} : 42,511 DT: 11,108	7,47	$p < 0,001$
TG	\bar{x} : 72,600 DT: 15,35	\bar{x} : 204,456 DT: 125,404	-131,85	$p < 0,001$
LDL	\bar{x} : 84,200 DT: 32,886	\bar{x} : 104,889 DT: 38,442	-20,689	$p < 0,001$
TSH	\bar{x} : 1,602 DT: 2,377	\bar{x} : 0,868 DT: 1,885	-0,776	$p < 0,001$
Edad	\bar{x} : 72,87 DT: 11,109	\bar{x} : 68,978 DT: 11,186	3,900	0,020

\bar{x} : Media DT: Desviación típica

A continuación, se realiza un análisis sobre variables clínicas, analíticas y terapéuticas previas al ictus, sin haber encontrado diferencias estadísticamente significativas (ver tabla 5).

Tabla 5: Análisis de variables clínicas, analíticas y terapéuticas previas al ictus

	Cuartil (Q1) (%)	Cuartil (Q4) (%)	Significancia (p)
Antiagregantes	28,88	18,88	0,116
Beta-bloqueantes	24,44	15,55	0,136
Hipertensión (HTA)	55	58,88	0,651
IECAS (Inhibidores del eje angiotensina-aldosterona)	23,33	29,91	0,371
Diurético	31,11	35,55	0,473
ARA II	20	24,44	0,839
Antagonista del Calcio	15,55	16,66	0,839
Nitratos	1,11	2,22	0,560
Antiarrítmicos	3,33	2,22	0,650
Sulfonilurea	1,11	3,33	0,312
Glitazona	1,11	1,11	1
iSGLT2 (Inhibidor de SGLT2)	7,77	8,88	0,787
iDPP4 (inhibidor de DPP4)	5,55	13,33	0,074
Agonistas de GLP1	0	1,11	0,316
Dislipidemia	45,55	54,44	0,233
Estatinas	37,77	40	0,760
Otros hipolipemiantes	0	2,22	0,115
Ezetimibe	3,33	6,66	0,305
Fallecimiento al año	4,65	2,46	0,449
Fallecimiento al año por evento vascular	3,43	1,23	0,341
Enfermedades de reingreso al año	No reingresan: 88,55 Ictus: 13,95 Cardiopatía isquémica: 3,48	No reingresan: 85,18 Ictus: 11,11 Cardiopatía isquémica: 3.70	0,857
Reingresos al año	17,44	14,81	0,645
Fallecimiento durante el ingreso por ictus	4,44	10	0,150
Riesgo cardiovascular	Bajo: 6,08 Moderado: 30,30 Alto: 28,78 Muy alto riesgo: 34,84	Bajo: 4,57 Moderado: 31,81 Alto: 34,84 Muy alto riesgo: 28,78	0,818
NIHHS	Media: 6,78 DT: 6,55	Media: 5,630 DT: 5,662	0,226
Sexo	Hombres: 63,33 Mujeres: 36,66	Hombres: 68,85 Mujeres: 31,46	0,462

Al hacer un modelo de regresión múltiple, el R^2 ajustado es de 0.153, con un R^2 de 0.205. Por tanto, después de ajustar por todas las variables para las que se obtuvo significación estadística en el análisis bivalente (recogidas en la Tabla 3), el 15,5% de la variabilidad en los RC puede ser explicado por las variables incluidas. Se llevó a cabo un modelo de regresión de manera individualizada con cada una de estas variables en relación con los niveles de RC y en ninguna de ellas se encontró un valor superior al 15,5% del modelo de regresión que combina todas ellas. Esto significa que estas variables tienen un impacto significativo, pero no mayoritario en los niveles de remanentes de colesterol. En la siguiente tabla se pueden observar el porcentaje de impacto que tiene cada una de ellas en los niveles de RC (*ver tabla 6*):

Tabla 6: Análisis de regresión múltiple

Variable	R^2 ajustado	P (Significancia)
DM	0,008	0,115
FA	0,031	0,011
Tipo de ictus	0,042	0,003
Tabaquismo	0,062	<0,001
Fibratos	0,035	0,007
Metformina	0,025	0,018
ACO	0,024	0,002
ADO	0,024	0,021
Insulina	0,026	0,017
Conjunto de todas las previas	0,153	<0,001

7. DISCUSIÓN

Nuestros hallazgos muestran que los niveles de RC elevados se relacionan con el mecanismo del ACV isquémico agudo, concretamente el aterotrombótico e igualmente con determinados FRCV como la DM y el hábito tabáquico como reflejo de un perfil de dislipemia aterogénica.

En nuestros resultados se encuentran mayor proporción de ictus aterotrombóticos en el cuarto cuartil y más ictus de etiología cardioembólica en el primero. Esta conclusión es plausible biológicamente debido a la fisiopatología de cada etiología, pues los mecanismos fisiopatológicos en el ACV isquémico aterotrombótico y cardioembólico difieren. El principal factor de riesgo o mecanismo en el ACV isquémico cardioembólico es la FA. La FA produce una disregulación en la contracción y relajación de la aurícula derecha aumentando así el riesgo de émbolos, que en su mayoría se dirigen hacia el cerebro produciendo isquemia cerebral. La prevención de este tipo de ACV se basa en el uso de tratamiento anticoagulante que impida la formación de este material trombotico. Por otro lado, los ACV isquémicos aterotrombóticos tienen como fisiopatología la acumulación de placa aterosclerótica a nivel del endotelio de los vasos sanguíneos. La placa aterosclerótica está formada por diferentes moléculas aterogénicas, entre ellas los RC, que provocan a largo plazo la estenosis del vaso sanguíneo o a la ruptura de la placa, dando lugar a procesos isquémicos cerebrales (19). La aterosclerosis se encuentra predispuesta por FRCV como la dislipemia, la DM, la HTA, el hábito tabáquico y el enólico.

En la muestra estudiada se ha observado una mayor proporción de niveles elevados de RC y mayor concentración de TG en el cuarto cuartil con respecto al primero, con diferencias estadísticamente significativas. Estos resultados son plausibles pues los TG forman parte de los RC. Se ha encontrado asociación significativa en la toma de fibratos en el cuarto cuartil con respecto al primero, pudiendo justificarse de manera que los pacientes que pertenecen al cuarto cuartil necesitan de medicación de mayor intensidad para el control del perfil lipídico, a diferencia de los que pertenecen al primer cuartil (16). El análisis del perfil lipídico de los casos estudiados indica valores elevados de CT/HDL, LDL/HDL, Tg/HDL, noHDL, VLDL, CT, Tg y LDL y valores bajos de HDL por lo que predispone a una alta carga vascular y más riesgo de presentar un evento cardiovascular por cumplir criterios de dislipemia aterogénica (16, 36-37).

De los resultados de este análisis se interpreta que los diabéticos tienen niveles de RC más elevados que los no diabéticos. Los pacientes diabéticos tienen alteraciones en el metabolismo lipídico sugestivo a DA, considerando esto como un factor independiente para mayor riesgo cardiovascular (16). Se ha descrito a su vez que en el cuarto cuartil hay más toma de antidiabéticos orales, entre ellos la metformina y de insulina. Una gran proporción de los casos estudiados tienen DM tipo 2, cuyo tratamiento son los antidiabéticos orales y si no se consigue buen control con éstos, se utiliza insulino terapia para optimizar y conseguir buen control. En este caso se han encontrado diferencias si los pacientes se encuentran en tratamiento con insulina, pues esto indica que los pacientes tenían una enfermedad vascular de larga data y avanzada, que han

precisado de este fármaco como última opción para optimizar sus controles y conseguir valores objetivo. La carga vascular que presentaban los que tenían insulina como tratamiento domiciliario es de alto grado, presentando así niveles elevados de RC, por lo que han padecido ya al menos un ictus como complicación vascular en la muestra estudiada. La diabetes mellitus tipo 2 (DM-2) y la prediabetes elevan el riesgo vascular, asociado con el grado de hiperglucemia y el mal control metabólico. La Sociedad Española de Neurología destaca la importancia de mantener un buen control metabólico optimizando el tratamiento antidiabético para disminuir así la tasa de eventos vasculares (38). Otra de las dianas terapéuticas que se recomienda controlar en el paciente diabético es el factor de la inflamación crónica, pues está demostrada la disminución de enfermedad cardiovascular con una evidencia sólida (38).

En este estudio se ha obtenido asociación significativa en relación con el tabaquismo, pues el cuarto cuartil se caracteriza por niveles superiores de RC en comparación con el primero. Los resultados de la muestra estudiada en el Hospital Universitario de Jaén son congruentes con la bibliografía revisada, sin embargo, no se detalló el índice paquete-año que tienen los fumadores, por lo que sería un aspecto para mejorar en futuras líneas de investigación. Uno de los estudios a destacar es el estudio RETRATOS, donde se obtiene como conclusión la asociación de mayores niveles de RC, c-LDL y Tg en fumadores, aunque valores bajos de c-HDL (17). Esto se debe a que los componentes del tabaco, entre ellos la nicotina y el monóxido de carbono, produce una hipoxia e isquemia en el endotelio de los vasos sanguíneos, promoviendo así un progreso más rápido de la aterosclerosis y aumentando el riesgo de patología cardiovascular en el paciente fumador.

Los hallazgos obtenidos relacionados con la edad son plausibles biológicamente pues informan que hay menos RC en edad avanzada. Según *Codero A et al*, los niveles de RC en cardiopatía isquémica, también se describe que los pacientes más jóvenes tenían mayores niveles que los que tenían una edad avanzada. Se observó en el estudio de la isquemia coronaria que los pacientes más jóvenes tenían un IMC elevado, por lo que la obesidad justificaba los niveles elevados de RC y las alteraciones lipídicas secundarias (21). En los pacientes hospitalizados por ictus estudiados se encontró una mayor frecuencia de ictus cardioembólicos a edad avanzada debido a fibrilación auricular, arrítmica de carácter embolígeno. Esta arritmia se caracteriza por aparecer en edades avanzadas, por lo que justifica la mayor proporción de ictus cardioembólicos en edad avanzada, con niveles bajos de RC. Por el contrario, los pacientes de menor edad tienen más riesgo de ictus aterotrombóticos debido a RC elevados, acumulándose así estas moléculas aterogénicas a la placa aterosclerótica con su consiguiente calcificación y aumento del riesgo de eventos vasculares. La evidencia científica refiere la menor cantidad de RC en pacientes jóvenes debido a los hábitos tóxicos (21). A esto se le añade que en la etapa avanzada de la edad suele haber mayor control del perfil lipídico al estar sometidos los pacientes a analíticas de rutina. Sin embargo, los pacientes jóvenes si se encuentran asintomáticos o no tienen antecedentes familiares de interés, no se realizan controles rutinarios, por lo que no se detectan las alteraciones en el metabolismo lipídico. Un diagnóstico tardío de una dislipemia tiene consecuencias severas, pues al no haber

un buen control de éstas, las moléculas aterogénicas se depositan en forma de aterosclerosis produciendo hipoxia e isquemia tisular aun siendo joven.

No se encuentran diferencias significativas en función del riesgo cardiovascular calculado según el SCORE debido a que esta guía de estratificación tiene en cuenta el cLDL y no los valores de RC (43). La mayoría de los pacientes hospitalizados por ictus en la provincia de Jaén tienen diagnóstico de dislipemia al ingreso, siendo esto un criterio que podría justificar el no haber encontrado asociación estadísticamente significativa entre el primer y el cuarto cuartil. En cuanto a la hipertensión, aunque hay más frecuencia en el cuarto cuartil que en el primero, es muy discreta la diferencia, por lo que esto se puede interpretar como que la hipertensión es uno de los principales FRCV predisponente de accidente cerebrovascular independientemente de los niveles de RC.

En 2012, Sarzosa Terón refiere que los valores de TSH tienen asociación significativa con los valores de colesterol total y de LDL, pero no se puede considerar un factor predictor (18). La muestra estudiada demuestra que hay diferencias significativas de manera que niveles elevados de RC están asociados a valores elevados de TSH.

En cuanto al sexo, no hay significancia, pero se podría justificar porque los ictus de la muestra se han producido en su mayoría en una edad avanzada, por lo que el efecto protector hormonal de la mujer desaparece e iguala el riesgo cardiovascular de la mujer al hombre. Se describe que tras la menopausia existe un aumento de riesgo vascular en la mujer habiendo más riesgo de obesidad, diabetes e hipertensión y sus complicaciones secundarias (20).

Otro de los factores a considerar en los antecedentes de enfermedad cardiovascular es el riesgo trombótico residual pues se describe un aumento de riesgo de recurrencia en otros territorios vasculares. Actualmente se están desarrollando diferentes estrategias de tratamiento innovadoras, como el uso combinado de rivaroxabán y ácido acetilsalicílico a dosis bajas, evaluadas en estudios como COMPASS y SMART (15). Se ha mostrado beneficios en la disminución de la tasa de eventos cardiovasculares recurrentes, aunque con más riesgo de sangrado. Debido al mayor riesgo hemorrágico, precisa de la individualización en relación con el riesgo/beneficio para la toma decisión terapéutica, pero se considera que se necesita demostrar aún más evidencia y seguridad para el control y optimización del riesgo cardiovascular residual (15).

El seguimiento de pacientes en este estudio se ha hecho durante el año posterior a haber padecido un ictus y no se han encontrado asociación significativa con el fallecimiento durante el ingreso por el ictus, fallecimiento al año, fallecimiento al año por enfermedad cardiovascular y reingreso al año por evento vascular. En el estudio previamente mencionado acerca de los remanentes de colesterol y la cardiopatía isquémica se describe un aumento de mortalidad a largo plazo, pero no hay asociación estadística con mortalidad intrahospitalaria ni mortalidad a corto plazo durante el evento vascular (21).

A continuación, se presentan las conclusiones del estudio a partir de los resultados y dando respuesta a los objetivos planteados:

- Hay más riesgo de ictus aterotrombótico si el paciente presenta RC elevados.
- Los ictus cardioembólicos son más frecuentes en presencia de fibrilación auricular y con menor nivel de RC.
- Los pacientes diabéticos tienen mayores niveles de RC que los no diabéticos.
- La toma de antidiabéticos orales, insulina, metformina y fibratos está relacionada con mayores niveles de RC.
- En la toma de anticoagulación oral se describen valores bajos de RC.
- Los pacientes fumadores tienen niveles más altos de RC que los no fumadores.
- Los RC elevados están relacionados con el diagnóstico de DA: alto cLDL, Tg, VLDL, noHDL, noHDL/HDL, CT/HDL, LDL/HDL, Tg/HDL, CT y bajo HDL.
- Los valores elevados de TSH tienen asociados niveles elevados de RC.
- La gravedad del ictus medida por la escala NIHHS no está relacionada con los RC.
- No hay diferencias significativas entre los valores de RC y el sexo.
- No hay diferencias significativas entre los valores de RC y la hipertensión.
- En los pacientes que presentan niveles elevados de RC no se ha demostrado un aumento en el riesgo de mortalidad intrahospitalaria por ictus, mortalidad al año por todas las causas o por patología cardiovascular, reingreso por todas las causas o por enfermedad cardiovascular al año.

Estos hallazgos refuerzan la necesidad de, por un lado, identificar estos perfiles de DA y, por otro lado, un abordaje terapéutico precoz y adecuado de estos FRCV con el fin de evitar la progresión del proceso arteriosclerótico y el desarrollo de este tipo de eventos cardiovasculares. Se plantea la importancia de un seguimiento a largo plazo de estos pacientes para evaluar el riesgo de mortalidad a largo plazo y recidiva de eventos cardiovasculares.

El análisis detallado de los remanentes de colesterol (RC) en relación con los accidentes cerebrovasculares (ACV) aporta importantes implicaciones para la práctica clínica. La detección y el tratamiento precoz de la DA y otros factores de riesgo cardiovascular no solo tienen el potencial de reducir la incidencia de ACV, sino que

también pueden mejorar los resultados a largo plazo, disminuyendo la mortalidad y la recurrencia de eventos cardiovasculares. Por lo tanto, es fundamental un enfoque multidisciplinario y continuo en el manejo de estos pacientes, abarcando intervenciones médicas y cambios en el estilo de vida para lograr un control óptimo de los niveles de colesterol y otros factores de riesgo.

Se plantea como futuras líneas de investigación crear escalas de riesgo específicos que integren los niveles de RC con otros factores de riesgo cardiovascular para mejorar la estratificación del riesgo y personalizar las intervenciones preventivas. Otra de ellas sería evaluar el impacto que tienen los iPCSK9, tratamiento con actividad potente hipolipemiante, en la disminución de los niveles de RC y en la prevención de ACV aterotrombóticos. Estas líneas de investigación pueden proporcionar una comprensión más profunda de la relación entre los RC y los ACV isquémicos, así como mejorar las estrategias para prevenir y tratar estos eventos, reduciendo así la carga global de los accidentes cerebrovasculares.

8. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Townsend N, Kazakiewicz D, Lucy Wright F, et al. Epidemiology of cardiovascular disease in Europe. *Nat Rev Cardiol* 2021; 19(2):133-143.
- (2) Dai H, Much AA, Maor E, et al. Global, regional, and national burden of ischemic heart disease and its attributable risk factors, 1990-2017: results from the global Burden of Disease Study. *Eur Hear journal Qual care*. 2020;6(3):153-159.
- (3) Stanaway JD, Afshin A, Gakidou E, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017. *Lancet* 2018;392:1923–1994.
- (4) Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021; 42:3227–3337.
- (5) Wong ND, Zhao Y, Quek RGW, et al. Residual atherosclerotic cardiovascular disease risk in statin-treated adults: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Clin Lipidol* 2017;11(5):1223–1233.
- (6) Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. Glycemic Targets: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care* 2023;46:S97–S110.
- (7) Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg. *JAMA* 2017;317:165–182.
- (8) Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care* 2023 2023;46:S140–S157.
- (9) Sánchez-Recaldea Á, Jiménez-Candil J, Kaski JC. Diabetes Mellitus, Inflammation and Coronary Atherosclerosis: Current and Future Perspectives. *Rev Esp Cardiol* 2001;54(6):716-725.
- (10) A. de la Sierra EB. Hipertensión arterial y riesgo cardiovascular. *Medicina Integral* 2001;37(5):409-410.
- (11) Tolonen H, Keil U, Ferrario M, et al. Prevalence, awareness and treatment of hypercholesterolaemia in 32 populations: results from the WHO MONICA Project . *Int J Epidemiol* 2005;34:181–192.
- (12) Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267–1278.

- (13) Witztum JL, Gaudet D, Arca M, Jones A, Soran H, Gouni-Berthold I, et al. Volanesorsen and triglyceride levels in familial chylomicronemia syndrome: long-term efficacy and safety data from patients in an open-label extension trial. *J Clin Lipidol* 2023;17:342-55.
- (14) García Hernández MJ, Romera N, García Bautista E. Papel del radiólogo en el código ictus: del diagnóstico avanzado al tratamiento endovascular. *SERAM* 2020;94(2):123-135.
- (15) Gomez-Delgado F, Raya-Cruz M, Katsiki N, Delgado-Lista J, Perez-Martinez P. Residual cardiovascular risk: When should we treat it? *European Journal of Internal Medicine* 2024;120:17-24.
- (16) Ascaso JF, Millán J, Hernández-Mijares A, et al. Atherogenic Dyslipidaemia 2019. Consensus document of the Atherogenic Dyslipidaemia Group of the Spanish Arteriosclerosis Society. *Clin Invest Arterioscler* 2020;32(3):148-159.
- (17) Fernández de Bobadilla J, Sanz de Burgoa V, Garrido Morales P, López de Sá E. Riesgo cardiovascular: evaluación del tabaquismo y revisión en atención primaria del tratamiento y orientación sanitaria. Estudio RETRATOS. *Aten Primaria* 2011;43(11):598-605.
- (18) Sarzosa Terán V, Astudillo Calle M. Relationship of thyroid-stimulating hormone levels to development of dyslipidemia and determination of an ideal cut-off point to start replacement therapy. *Endocrinol Nutr* 2012;59(10):606-612.
- (19) Dr. Marco Lizano Salas, Christa Mc Donald Molina, Stephanie Tully Sancho. Fisiopatología de la cascada isquémica y su influencia en la isquemia cerebral. *Revista Médica Sinergia* 2020;5(8):e555.
- (20) Kunstmann SF, Gainza KD. Cardiovascular Disease in women: pathophysiology, clinical manifestations, risk factors, hormone replacement and diagnostic evaluation. *Rev Med Clin Condes* 2015;26(2):127-132.
- (21) Cordero A, Alvarez-Alvarez B, Escribano D, et al. Remnant cholesterol in patients admitted for acute coronary syndromes. *Eur J Prev Cardiol* 2022;30(4):340-350. (22) Sachdev M, Sun JL, Tsiatis AA, Nelson CL, Mark DB, Jollis JG. The prognostic importance of comorbidity for mortality in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:576-82.
- (23) Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Boden WE, et al.; ISCHEMIA Research Group. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2020;382:1395-407.
- (24) Wilson DP, Jacobson TA, Jones PH, Koschinsky ML, McNeal CJ, Nordestgaard BG, et al. Use of Lipoprotein(a) in clinical practice: a biomarker whose time has come. *A*

scientific statement from the national lipid association. *J Clin Lipidol* 2019;13:374-92. doi:10.1016/j.jacl.2019.04.010.

(25) Ahmad Z, Pordy R, Rader DJ, Gaudet D, Ali S, Gonzaga-Jauregui C, et al. Inhibition of angiopoietin-like protein 3 with evinacumab in subjects with high and severe hypertriglyceridemia. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:193-5. doi:10.1016/j.jacc.2021.04.091.

(26) Farmakis I, Doundoulakis I, Pagiantza A, Zafeiropoulos S, Antza C, Karvounis H, et al. Lipoprotein(a) reduction with proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2021;77:397-407.

(27) Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines. *Circulation* 2019;139:e1082-143.

(28) Riaz H, Khan SU, Lateef N, Talluri S, Khan MS, Desai MY. Residual inflammatory risk after contemporary lipid lowering therapy. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2020;6:105-11.

(29) Boeno FP, Ramis TR, Munhoz SV, Farinha JB, Moritz CEJ, Leal-Menezes R, et al. Effect of aerobic and resistance exercise training on inflammation, endothelial function and ambulatory blood pressure in middle-aged hypertensive patients. *J Hypertens* 2020;38:2501-9.

(30) Gimeno Orna JA, Ortez Toro JJ, Peteiro Miranda CM. Evaluation and management of residual cardiovascular risk in patients with diabetes. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2020;67:279-88.

(31) Melnikov I, Kozlov S, Saburova O, Avtaeva Y, Guria K, Gabbasov Z. Monomeric C-reactive protein in atherosclerotic cardiovascular disease: advances and perspectives. *Int J Mol Sci* 2023;24:2079.

(32) Ellis KL, Pérez de Isla L, Alonso R, Fuentes F, Watts GF, Mata P. Value of measuring lipoprotein(a) during cascade testing for familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1029-39.

(33) Witztum JL, Gaudet D, Arca M, Jones A, Soran H, Gouni-Berthold I, et al. Volanesorsen and triglyceride levels in familial chylomicronemia syndrome: long-term efficacy and safety data from patients in an open-label extension trial. *J Clin Lipidol* 2023;17:342-55.

(34) Tsimikas S, Moriarty PM, Stroes ES. Emerging RNA therapeutics to lower blood levels of Lp(a): JACC focus seminar 2/4. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:1576-89. doi:10.1016/j.jacc.2021.01.051.

- (35) ClinicalTrials.gov. Assessing the impact of lipoprotein (a) lowering with pelacarsen (TQJ230) on major cardiovascular events in patients with CVD [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2019 [cited 2024 Jun 3]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04023552>.
- (36) Millán Núñez-Cortés J, Pedro-Botet J, Brea-Hernando Á. Consenso de expertos sobre propuestas para la mejora del manejo de la dislipemia aterogénica. *Rev Esp Cardiol* 2014;67(1):36-44.
- (37) Podadera-Herreros A, Arenas-de Larriva AP, Gutierrez-Marisca FM. Mediterranean diet as a strategy for preserving kidney function in patients with coronary heart disease with type 2 diabetes and obesity: a secondary analysis of CORDIOPREV randomized controlled trial. *Nutr Diabetes* 2024;16:14.
- (38) Fuentes B, Amaro S, Alonso de Lecinana M. Prevención de ictus en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 o prediabetes. Recomendaciones del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. *Neurología* 2021;36:305-23.
- (39) Fernández-Friera L, et al. Prevalence, Vascular Distribution and Multiterritorial Extent of Subclinical Atherosclerosis in a Middle-Aged Cohort – The PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) Study. *Circulation* 2016;131(24); 2104-13.
- (40) Ambrosy AP, Yang J, Sung SH. Triglyceride levels and residual risk of atherosclerotic cardiovascular disease events and death in adults receiving statin therapy for primary or secondary prevention: insights from the KP REACH study. *J Am Heart Assoc* 2021;10:e019024. doi:10.1161/JAHA.120.019024.
- (41) Karpf DM, Johansen A, Langsted A, Nordestgaard BG. Elevated remnant cholesterol and stroke risk: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2020;310:51-8.
- (42) Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Elevated Remnant Cholesterol and Increased Risk of Ischemic Stroke. *J Am Coll Cardiol* 2019;74(6):692-704.
- (43) Sanz-Garcia FJ, Quesada JA, Carratala-Munuera C. Predictive validity of the risk SCORE model in a Mediterranean population with arterial hypertension. *Med Clin (Barc)* 2019;162(3):112-117.

9. ANEXOS

Anexo I: Certificado acuerdo Comité de Ética de la Investigación del Hospital Universitario de Jaén (Consejería de Salud y Consumo)



Consejería de Salud y Consumo

CERTIFICADO ACUERDO COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

D/Dña. **BELEN OYA ALVAREZ DE MORALES**, secretario/a del CEI Provincial de Jaén, CEI acreditado y constituido conforme a los requisitos recogidos en el Decreto 8/2020, de 30 de enero, por el que se regulan los órganos de ética asistencial y de la investigación biomédica en Andalucía (BOJA núm. 24, de 5/2/2020),

CERTIFICA:

que dicho comité, en su sesión número 3, celebrada el día 24/04/2024, con la asistencia de los miembros recogidos en el anexo II, ha ponderado los aspectos metodológicos, éticos y legales y el balance de riesgos y beneficios anticipados dimanantes del proyecto de investigación cuyos datos identificativos son referidos a continuación, conforme a lo dispuesto en los artículos 12, de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica (BOE núm. 159, de 4/7/2007), y/o 60, del Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios (BOE núm. 177, de 25/7/2015), y/o en la disposición adicional decimoseptima de la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales (BOE núm. 294, de 6/12/2018), y acordado la emisión de su **INFORME FAVORABLE**, con las consideraciones recogidas en el anexo I, según consta todo reflejado en el acta de la sesión. Y para que conste y surta los efectos oportunos, expide el presente certificado, con la indicación de hacerlo con anterioridad a la aprobación de la correspondiente acta.

Código de la comunicación/solicitud: SICEIA-2024-000507

Tipo de comunicación/solicitud: Inicio de investigación en Andalucía

Título de la investigación: Estudio ATHERA, análisis descriptivo en pacientes ingresados evento agudo cerebrovascular

Código del estudio: ATHERA

Promotor: Francisco Jesús Gómez Delgado

CRO:

Investigador coordinador o principal: Francisco Jesús Gómez Delgado

Versión y fecha de protocolo: 1 de 17/02/2024

Versión y fecha de la adenda al protocolo: de

Versión y fecha del consentimiento informado: Se autoriza exención de

Versión y fecha de la lista de investigadores: de

Código seguro de verificación: hqtbZZhCh			
Permite la verificación de la integridad de una copia de este documento electrónico en la dirección https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/			
PÁGINA	1 / 3	FIRMADO POR	BELEN OYA ALVAREZ DE MORALES
FECHA FIRMA	30/04/2024	ORGANISMO:	CONSEJERÍA DE SALUD Y CONSUMO
ID FIRMA	hqtbZZhCh		
FECHA REGISTRO ARIES	30/04/2024 10:04	CODIGO DE REGISTRO	202499904359072





Anexo I

Consideraciones:

Código seguro de verificación:hqtbZzhCh Permite la verificación de la integridad de una copia de este documento electrónico en la dirección:https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/			
PÁGINA	2 / 3	FIRMADO POR	BELEN OYA ALVAREZ DE MORALES
FECHA FIRMA	30/04/2024	ORGANISMO:	CONSEJERIA DE SALUD Y CONSUMO
ID FIRMA	hqtbZzhCh		
FECHA REGISTRO ARIES	30/04/2024 10:04	CODIGO DE REGISTRO	202499904359072
 hqtbZzhCh			



Anexo II

Relación de asistentes:

Presidente: D/Dña. VIRGILIO GALIANO GUZMAN

Vicepresidente: D/Dña. MANUEL GARCÍA MARÍN

Secretario/a: D/Dña. BELEN OYA ALVAREZ DE MORALES

Vocales:

D/Dña. ÁNGELA MARÍA BAENA CUBERO

D/Dña. ANTONIO JAVIER EXPOSITO DELGADO

D/Dña. CARMEN VILLANUEVA LUPIÓN

D/Dña. FRANCISCO JAVIER VALVERDE BOLIVAR

D/Dña. JAIME ÁNGEL GATA DÍAZ

D/Dña. LETICIA DÍAZ BELTRAN

D/Dña. M^a PILAR HIGUERAS HUESO

D/Dña. MARIA DEL CARMEN ROSA GARRIDO

D/Dña. Mónica Hernández López

D/Dña. RAFAEL JESUS LUQUE BARONA

Código seguro de verificación:hqtbZZrhCh			
Permite la verificación de la integridad de una copia de este documento electrónico en la dirección: https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/			
PÁGINA	3 / 3	FIRMADO POR	BELEN OYA ALVAREZ DE MORALES
FECHA FIRMA	30/04/2024	ORGANISMO:	CONSEJERÍA DE SALUD Y CONSUMO
ID FIRMA	hqtbZZrhCh		
FECHA REGISTRO ARIES	30/04/2024 10:04	CODIGO DE REGISTRO	202499904359072
 <small>hqtbZZrhCh</small>			