



Clasificación de subtipos de accidente cerebrovascular isquémico (acvi) mediante la utilización del toast (trial of org 10172 in acute stroke Registry) comparado con el sistema de clasificación causativo (ccs) en un cohorte de pacientes de la Ciudad de Córdoba.

Facundo Mateo Martín.

Tesina - Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Médicas, 2018.

Aprobada: 24 de octubre de 2018

Este documento está disponible para su consulta y descarga en RDU (Repositorio Digital de la Universidad Nacional de Córdoba). El mismo almacena, organiza, preserva, provee acceso libre y da visibilidad a nivel nacional e internacional a la producción científica, académica y cultural en formato digital, generada por los miembros de la Universidad Nacional de Córdoba. Para más información, visite el sitio <https://rdu.unc.edu.ar/>

Esta iniciativa está a cargo de la OCA (Oficina de Conocimiento Abierto), conjuntamente con la colaboración de la Prosecretaría de Informática de la Universidad Nacional de Córdoba y los Nodos OCA. Para más información, visite el sitio <http://oca.unc.edu.ar/>

Esta obra se encuentra protegida por una Licencia Creative Commons 4.0 Internacional



Clasificación de subtipos de accidente cerebrovascular isquémico (acvi) mediante la utilización del toast (trial of org 10172 in acute stroke Registry) comparado con el sistema de clasificación causativo (ccs) en un cohorte de pacientes de la Ciudad de Córdoba by Facundo Mateo Martín is licensed under a Creative Commons Reconocimiento-CompartirIgual 4.0 Internacional License.

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CÁTEDRA DE BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR

CLASIFICACIÓN DE SUBTIPOS DE ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO (ACVi) MEDIANTE LA UTILIZACIÓN DEL TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Registry) COMPARADO CON EL SISTEMA DE CLASIFICACIÓN CAUSATIVO (CCS) EN UN COHORTE DE PACIENTES DE LA CIUDAD DE CÓRDOBA.

Trabajo de Tesina de Grado de estudiante de la carrera de Medicina

Facundo Mateo Martín

CÓRDOBA
REPUBLICA ARGENTINA
2018

Comisión de Seguimiento de Tesina

Director

Prof. Dra. Adela Sembaj

Co-Director

Med. Esp. En Neurología Juan José Martín

Dedicatoria

A mis padres, Marcelo e Ivana.

A mi hermano, Gastón.

A mi novia, María Agustina.

A toda mi familia.

Agradecimientos

A la Prof. Dra Adela Sembaj, mi Directora, además de agradecerle, siento orgullo de que haya dirigido mi trabajo.

Al Med. Juan José Martín, por su predisposición y colaboración con los casos clínicos de los pacientes incluidos en el estudio; y asesoramiento en el área de la neurología.

A la Técnica de Laboratorio Sra. Sandra Tabares, por su colaboración en la estimación de datos y el acompañamiento.

A la Dra. María Inés Pereyra, Jefe de Trabajos Prácticos de la Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular por el constante apoyo e incentivo en la carrera e investigación.

Al Servicio de Neurología del Sanatorio Allende S.A, por permitirme presenciar las consultas con el Med. Juan José Martín y brindar uso de sus instalaciones y recursos.

A mis compañeros de la carrera de medicina, por el apoyo y motivación para continuar con las actividades de investigación y docencia en la cátedra.

ÍNDICE

| | |
|------------------------------|-----------|
| RESUMEN | 6 |
| ABSTRACT | 7 |
| INTRODUCCIÓN | 8 |
| OBJETIVO PRINCIPAL | 10 |
| OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 10 |
| MATERIALES Y MÉTODOS | 11 |
| POBLACIÓN DE ESTUDIO | 11 |
| ANÁLISIS ESTADÍSTICO | 12 |
| RESULTADOS | 13 |
| DISCUSIÓN | 16 |
| CONCLUSIÓN | 18 |
| BIBLIOGRAFÍA | 18 |

RESUMEN

Introducción: La identificación de la causa subyacente del accidente cerebro vascular (ACV) es importante para orientar las decisiones de tratamiento y pronóstico en los pacientes. La identificación de la etiología se realiza en forma más frecuente por medio de la clasificación TOAST, otro sistema es CCS, basado en una aplicación web, que reconoce la etiología del ACV en un amplio rango de causas. **Objetivo:** Comparar la eficiencia diagnóstica de los sistemas de clasificación TOAST y CCS en pacientes con ACV que asisten al Sanatorio Allende. **Métodos:** Los sistemas de clasificación TOAST y CCS se aplicaron a 100 pacientes que asistieron al Servicio de Neurología del Sanatorio Allende, y a partir de los datos de las historias clínicas en forma retrospectiva, se describió las frecuencias de los subtipos en pacientes con ACV y se analizó la eficiencia diagnóstica de ambos tipos de clasificación. Para la comparación, las etiologías determinadas se definieron en subtipos evidentes y probables, según el esquema CCS y se analizaron mediante el Índice Kappa. **Resultados:** Según CCS 3 (3%) de los pacientes son de etiología no determinada desconocida, 10 (10%) son de etiología indeterminado desconocido / otras causas criptogénica, 2(2%) son no determinada no conocida/ embolica criptogenica y 5 (5%) son de etiología no determinado no conocido/ evaluación incompleta totalizando 20 (20%); Según TOAST 39 (39%) de los pacientes son de etiología indeterminada. Hubo un acuerdo diagnóstico excelente entre los subtipos asignados por TOAST y el CCS ($K=0.81$). Para los principales subtipos individuales la concordancia también fue excelente: aterosclerosis de grandes vasos ($k = 0.898$), oclusión de arterias pequeñas ($k = 0.98$), cardio-embolia ($k= 0.95$), Otras causas ($k=0.88$). Se observó acuerdo moderado para la categoría indeterminada ($k =0.564$). **Conclusión:** Se observa concordancia diagnóstica casi perfecta entre los dos sistemas de clasificación, concluimos que, el sistema CCS es más eficiente para determinar la etiología del ACV en comparación al TOAST, debido a que logra disminuir el número de casos de etiología indeterminada, por otra parte al ser un algoritmo web, aumenta la confiabilidad inter evaluador.

ABSTRACT

Introduction: The identification of the underlying cause of the cerebrovascular accident (CVA) is important to guide treatment decisions and prognosis in patients. The identification of the etiology is carried out more frequently by means of the TOAST classification (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Registry), another system is Causative Classification (CCS), based on a web application, which recognizes the etiology of CVA in a wide range of causes. **Objective:** To compare the diagnostic efficiency of the TOAST classification systems and the CCS in patients with stroke who attend the Sanatorium Allende. **Methods:** The TOAST and CCS classification systems were applied to 100 patients, who attended the Neurology Service of the Sanatorium Allende, and from the data of the clinical records in a retrospective way, the frequencies of the subtypes in patients with CVA were described and we analyzed the diagnostic efficiency of both types of classification. For the comparison, the determined etiologies were defined in evident and probable subtypes according to the CCS scheme and analyzed by means of the Kappa Index. **Results:** According to CCS 3 (3%) of the patients are undetermined etiology, 10 (10%) are other cryptogenic causes, 2 (2%) are not determined known / cryptogenic embolic and 5 (++++5%) are of undetermined etiology/ incomplete evaluation totaling 20 (20%); According to TOAST 39 (39%) of the patients are of indeterminate etiology. There was an excellent diagnostic agreement between the subtypes assigned by TOAST and the CCS ($K = 0.81$). For the main individual subtypes the agreement was also excellent: large vessel atherosclerosis ($k = 0.898$), small artery occlusion ($k = 0.98$), cardioembolism ($k = 0.95$), others causes ($k = 0.88$). Moderate agreement was observed for the indeterminate category ($k = 0.564$). **Conclusion:** We observed almost perfect diagnostic concordance between the both classification systems, we conclude that the CCS system is more efficient to determine the etiology of the CVA compared to TOAST, due to decrease the number of cases of indeterminate etiology, on the other hand, how is it a web algorithm, it increases the reliability among evaluators.

INTRODUCCIÓN

La identificación de la causa del accidente cerebrovascular (ACV) es un elemento importante en la práctica clínica diaria para orientar las decisiones de tratamiento y pronóstico en los pacientes. Es importante, la designación de subtipos etiológicos de accidente cerebrovascular, como elemento básico en la investigación clínica de las enfermedades cerebrovasculares, dada la heterogeneidad de los mecanismos biológicos subyacentes que desencadenan ACV. Es, por lo tanto, importante tener un sistema de clasificación fácilmente replicable en la que todos los términos usados sean suficientemente claros y que se puedan utilizar indistintamente por diferentes investigadores (1).

El sistema de clasificación del tratamiento de ACV agudo (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Registry - TOAST) fue desarrollado para mejorar la estandarización de la asignación de subtipos para estudios clínicos aleatorizados y multicéntricos. Esta clasificación categoriza al accidente cerebrovascular isquémico dentro de los cinco principales subtipos (Tabla 1). El TOAST se utiliza en estudios epidemiológicos y genéticos de asociación para lo que no fue originalmente diseñado (1). El desarrollo del sistema TOAST y los avances en la tecnología de diagnóstico, han dado lugar a una creciente inclusión de pacientes con ACV, ya que se identifican múltiples mecanismos que potencialmente contribuirían con su reconocimiento. A través de TOAST, estos pacientes se clasifican como de causa indeterminada, junto a aquellos que se han investigado de forma incompleta. Este subgrupo a menudo se excluye del análisis, conduciendo a un uso sub-óptimo de la información disponible (2).

Tabla 1 Trial of Org 10172 in Acute Stroke Registry (TOAST) Cinco subtipos

| Subtipos |
|--|
| I. Aterosclerosis de arterias grandes |
| II. Cardio-embolismo |
| III. Oclusión de arterias pequeñas (lacunar) |
| IV. ACV agudo de otra etiología |
| V. ACV de etiología indeterminada |

Nuevos sistemas de clasificación, como el Sistema de Clasificación Causativo (CCS) contribuyen a mejorar la identificación de los casos en lo que se encuentran diversos mecanismos presentes. Esta clasificación otorga la importancia relativa de cada uno y la extensión de la evaluación de diagnóstico. Este sistema tiene la capacidad de refinar la asignación de subtipos y mejorar el uso de los datos en los estudios clínicos con ACV (3). La clasificación causativa usa como plataforma de trabajo la web, es semiautomática, se refiere a la evidencia y se ha desarrollado como un derivado del TOAST para superar algunas dificultades. La principal ventaja para la toma de decisiones es el uso de un algoritmo web surgido de pruebas basadas en el acuerdo entre observadores de estudios mul-

ticéntricos. Además, el sistema asigna pacientes con el subtipo más probable sobre la base de las patologías cardíacas y vasculares, así como los patrones clínicos y de imagen, conocido por ser más comúnmente asociado a los mecanismos particulares de ACV. Se ha sugerido que esto reduciría el número de pacientes clasificados como no determinados, en particular cuando se debe a más de una patología potencialmente involucrada (Tabla 2) (4).

Tabla 2 Sistema de Clasificación Causativo de Accidente Cerebrovascular

| Cinco subtipos | 16 subtipos |
|---------------------------------|--|
| Aterosclerosis de grandes vasos | Aterosclerosis de grandes vasos evidente |
| | Aterosclerosis de grandes vasos probable |
| | Aterosclerosis de grandes vasos posible |
| Embolismo cardio-aórtico | Embolismo cardio-aórtico evidente |
| | Embolismo cardio-aórtico probable |
| | Embolismo cardio-aórtico posible |
| Oclusión de arterias pequeñas | Oclusión de arterias pequeñas evidente |
| | Oclusión de arterias pequeñas probable |
| | Oclusión de arterias pequeñas posible |
| Otras causas | Otras causas evidente |
| | Otras causas probable |
| | Otras causas posible |
| Causa indeterminada | Embolismo criptogénico |
| | Otra causa criptogénico |
| | Evaluación incompleta |
| | Sin clasificar |

Tomado de Lanfranconi S, Markus HS. Int J Stroke. 2013; 8(8):626-31

La mayoría de los sistemas o escalas que se utilizan actualmente en la investigación clínica del ACV no logran alcanzar una excelente fiabilidad. Las desviaciones de la fiabilidad introducen errores de clasificación en la investigación de ACV y esto, a su vez, erosiona la eficiencia y la potencia de los estudios clínicos. El sistema CCS reduce la varianza de la interpretación subjetiva de los datos clínicos mediante una asignación de sub-

tipos, basada en la evidencia, particularmente en pacientes con múltiples etiologías que compiten o con diagnósticos incompletos (5).

Los errores de clasificación generalmente surgen de tres fuentes: los datos resumidos de los pacientes, el evaluador y el sistema de entrada. Errores relacionados con los datos incluyen ambigüedades en las historias clínicas, incoherencias obtenidas mediante pruebas similares, (Tomografía computada y Resonancia Magnética) y/o la falta de datos, que son críticos para diferenciar subtipos (que puede inducir a los evaluadores a utilizar su mejor estimación). El sistema de clasificación CCS ofrece una serie de características para evitar que los usuarios introduzcan datos inconsistentes (3, 4).

En nuestro medio el sistema de clasificación CCS aún no se ha comparado directamente con TOAST, y existe poca información sobre su aplicación en cohortes de pacientes independientes. Por otra parte, se cuenta con poca información en nuestro medio respecto a las frecuencias relativas de los subtipos asignados dentro de cada sistema, diferencias en la asignación de subtipos por CCS y su comparación con TOAST.

OBJETIVO PRINCIPAL

Aplicar los sistemas de clasificación, CCS y TOAST a una cohorte de pacientes con accidente cerebrovascular isquémicos asistidos en el Sanatorio Allende a partir de los datos de las historias clínicas en forma retrospectiva, describir las frecuencias de los subtipos de accidente cerebrovascular isquémicos y comparar la eficiencia diagnóstica de ambos tipos de clasificación.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Registrar de las historias clínicas los hallazgos de los exámenes clínicos y de los métodos complementarios: electrocardiograma (ECG), Holter de 24 hs, ecocardiograma, imagen arterial intracraneal y extracraneal, y otros registros de imágenes cerebrales.
- Evaluar la presencia de factores específicos de riesgo vascular como: hipertensión arterial, Diabetes *mellitus*, hiperlipidemia, fibrilación auricular, tabaquismo, trombofilia y enfermedad arterial periférica o coronaria asociado a ACV.

MATERIALES Y MÉTODOS

Población de estudio

Se analizaron en forma retrospectiva los datos clínicos de los pacientes con ACV isquémico que asistieron en forma consecutiva al Servicio de Neurología del Sanatorio Allende a lo largo de un año. Se los clasificó mediante TOAST y CCS. El presente proyecto fue evaluado por el Comité de Ética y la institución autorizó a utilizar los datos clínicos para este proyecto de investigación (Sanatorio Allende, 08/09/2016).

El ACV se definió como un síndrome clínico, caracterizado por su desarrollo rápido, presentando signos o síntomas neurológicos focales, (a veces globales: coma) de pérdida de función, durando más de 1 hora sin otra causa aparente que el origen vascular, con evidencia radiológica de un infarto agudo observado con técnicas de neuroimágenes. A cada paciente se le realizó una revisión diaria de los registros de ingresos hospitalarios y solicitudes de consultas a la unidad especializada (Unidad de Ataque Cerebro-Vascular) y a la guardia para determinar el nuevo ingreso de pacientes hospitalizados y la cantidad de eventos en el Sanatorio.

La hipertensión se definió en los pacientes con tratamiento antihipertensivo o si presentaron presión arterial sistólica >140 mmHg o diastólica >90 mmHg en forma persistente. Se consideró paciente con Diabetes *mellitus* con diagnóstico pre-stroke, con una concentración de glucosa en suero $\geq 7,0$ mmol/L, o de glucosa en plasma $\geq 11,1$ mmol/L, dos horas después de la carga con 75 g glucosa oral. La hiperlipidemia se definió como el colesterol total $\geq 5,0$ mmol/L o lipoproteína de baja densidad $\geq 3,5$ mmol/L o si los pacientes están en terapia nutricional pre-stroke. Se codificó la fibrilación auricular y la estenosis carotídea mediante diagnóstico por ECG e imagen vascular extracraneal, ya sea antes del accidente cerebrovascular y/o dentro de los 6 meses del evento.

Todos los casos fueron revisados por un único neurólogo vascular, el Médico Esp. Juan José Martín y se clasificaron mediante TOAST y CCS. TOAST divide los casos en cinco categorías: aterosclerosis de grandes vasos; arterio-oclusión pequeña, cardioembolismo, otra etiología, y accidente cerebrovascular de etiología indeterminada. Esta última categoría incluye casos con más de una causa competitiva, así como aquellas en las que no se encuentra la causa a pesar de la investigación adecuada y aquellos con evaluación incompleta. La clasificación CCS, distribuye a los pacientes en 5 categorías basados en el mecanismo: cardio-aórtica, la aterosclerosis de arterias grandes, oclusión de la arteria pequeña, otra causa, y no determinados. El sistema CCS asigna el subtipo más probable sobre la base de estimaciones actualizadas de los riesgos de accidente cerebrovascular asociados con patologías cardíacas y vasculares específicos, o parámetros clínicos o de imagen que se conoce comúnmente asociado a los mecanismos específicos de accidente cerebrovascular isquémico.

Análisis Estadístico

Las proporciones independientes se compararon mediante la prueba de Fisher, y las frecuencias mediante chi cuadrado, según corresponda. Para el análisis de asociación se elaboraron tablas de contingencia. Para el acuerdo entre sistemas de clasificación se midió usando el estadístico **K** (Kappa), con valores: acuerdo moderado (0.41 a 0.6), acuerdo bueno (0.61 a 0.8), o muy bueno (0,81 a 1). Se utilizó la prueba de McNemar para comparar las probabilidades de clasificación discordante utilizando cada enfoque con la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples. El intervalo de confianza (IC) del 95% se calculó según lo descrito por Newcombe para la diferencia relativa de proporciones (4). Se consideró significativo con p valor menor a 0.05 con intervalo de confianza al 95%. Los análisis se realizaron en STATA (versión 9.0).

RESULTADOS

El estudio incluyó a 100 pacientes formado por 42 (42%) hombres y 58 (58%) de mujeres. La edad media de los pacientes fue de 52.97 ± 11.77 . Las características clínicas y factores de riesgo se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3 Características Clínicas y Factores de Riesgo de los Pacientes

| Características | n (%) |
|----------------------------|---------|
| Diseción (n, %) | 16 (16) |
| Hospitalización (n %) | 51 (51) |
| Factores de Riesgo | |
| • Hipertensión | 29 (29) |
| • Dislipemia | 23 (23) |
| • Diabetes | 13 (13) |
| • Factor II de coagulación | 2 (2) |

Los números representan el tamaño de la muestra y entre paréntesis el porcentaje (n, %),

El 55% de los pacientes se considera no fumador, 24% fumador y se reconoce como ex fumador el 13% (no se consideró la cantidad de cigarrillos que fumaban). A todos los pacientes se les practicó evaluación cardiológica mediante técnicas no invasivas y se observó que, el 57% mostró datos clínicos normales, al 37% se le detectaron alteraciones patológicas. Dentro de ellas, al 9% se le detectó foramen oval permeable y arritmias en el 10% de los casos, (fibrilación auricular en mayor proporción, extrasístoles ventriculares y taquicardia paroxística supraventricular en menor cantidad), el 18% de las anomalías cardíacas restantes correspondieron a disecciones arteriales vertebrales, fibrosis septal en uno de los casos y estenosis carotídeas con obstrucción luminal en otros casos; en un 6% de los casos no se obtuvieron los registros clínicos de la evaluación cardiológica. Se determinó homocisteinemia antes y después de la carga con metionina, informando un valor medio de 11.04 ± 3.7 basal y una media de 34.30 ± 13.98 en la post carga. (Valores normales basal < 14 y post < 35). Se intentó identificar factores de riesgos predisponentes para ACV (isquémico) en nuestros pacientes mediante tablas de contingencia y se observó que ninguno de los factores analizados mostró asociación significativa con ACV. Se diagnosticaron 16 pacientes con diseción, 10 de ellos pertenecían a la categoría de CCS: otras causas evidentes/disección arterial agudo. De estos 10 sujetos, seis fueron femeninos, con edad promedio de $38,10 \pm 10.28$ rango 22-52).

Observamos que entre los pacientes que asistieron al Sanatorio Allende la etiología más frecuente según el CCS, fue Otras causas evidentes/ disección arterial aguda con 19 pacientes (19%), seguida de Embolismo cardio-aórtico posible, 16 (16%) (Tabla 4).

Tabla 4 Frecuencias de etiologías según CCS y características clínicas de los pacientes

| Etiologías según CCS | n (%) | EDAD □±ds | SEXO F%/M% | HTA n(%) | DBT n(%) | DLP n(%) | TBQ n(%) |
|--|--------------|----------------------|-----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Aterosclerosis evidente | 8 (8) | 56.5±15.9 | 4/4 | 4 (4) | 2 (2) | 1(1) | 3(3) |
| Aterosclerosis probable | 10 (10) | 65±17.1 | 3/7 | 7 (7) | 5 (5) | 4 (4) | 1(1) |
| Embolismo cardio-aórtico evidente | 5 (5) | 71.6±15.9 | 1/4 | 4 (4) | 1(1) | 1(1) | 1(1) |
| Embolismo cardio-aórtico posible | 16 (16) | 44.5±13.3 | 8/8 | 7 (7) | 5 (5) | 6 (6) | 3(3) |
| Oclusión de arterias pequeñas evidente | 13 (13) | 66±18.9 | 9/4 | 5 (5) | 1 (1) | 3(3) | 3(3) |
| Oclusión de arterias pequeñas probable | 6 (6) | 31.7± 12.7 | 1/5 | 1 (1) | 2 (2) | 2 (2) | 2 (2) |
| Otras causas evidente/disección de arteria aguda | 19 (19) | 44±10.2 | 13/8 | 7 (7) | 4 (4) | 4 (4) | 6 (6) |
| Otras causas probable/disección de arteria aguda | 3(3) | 41.0±3.6 | 7/2 | 0 | 3(3) | 1 (1) | 3(3) |
| No determinado/no conocido/embolico criptogámico | 2 (2) | 71.5±16.2 | 0/2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Etiología no determinada desconocida | 3 (3) | 45.7±9.8 | 2/1 | 1 (1) | 0 | 0 | 1 (1) |
| Indeterminado/desconocido/otras causas criptogámicas | 10 (10) | 58±20.4 | 3/7 | 4 (4) | 0 | 0 | 3(3) |
| No determinado/No conocido/Evaluación incompleta | 5 (5) | 63±18.2 | 3/2 | 4 (4) | 2 (2) | 1 (1) | 2 (2) |

Los números representan el tamaño de la muestra y entre paréntesis el porcentaje (n, %). HTA: hipertensión arterial; DBT: diabetes mellitus, DLP: dislipemias, TBQ: tabaquismo.

Según la clasificación CCS 3 pacientes (3%) fueron diagnosticados de etiología No determinada desconocida, 10(10%) de etiología indeterminado desconocido / otras causas criptogénica, 2(2%) son no determinada no conocida/ embolica criptogénica y 5 (5%)

son de etiología no determinado no conocido/ evaluación incompleta totalizando 20 (20%) de pacientes de Causas indeterminadas.

Para el sistema TOAST la etiología más frecuente se correspondería con la categoría V, ACV agudo de otra etiología con 19(19%) y categoría II cardioembolismo (17%). Las características demográficas y los factores de riesgos se muestran la Tabla 5.

Tabla 5 Frecuencias de etiologías según TOAST y características clínicas de los pacientes

| Categoría | n (%) | EDAD □±ds | SEXO F %/M% | HTA n(%) | DBT n(%) | DLP n(%) | TBQ n(%) |
|---|--------------|---------------------|--------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Aterosclerosis de arterias grandes | 9 (9) | 57±16.7 | 2/7 | 7(7) | 3(39) | 3 (3) | 3 (3) |
| Cardio-embolismo | 17 (17) | 51.1±19.1 | 6/11 | 6(6) | 5(5) | 6 (6) | 4 (4) |
| Oclusión de arterias pequeñas (lacunar) | 16 (16) | 55.2±20.4 | 8/8 | 8(8) | 3(39) | 4 (4) | 4 (4) |
| ACV agudo de otra etiología | 19 (19) | 45.7±28 | 11/8 | 9(9) | 3(39) | 6 (6) | 8 (8) |
| ACV de etiología indeterminada | 39 (39) | 52.2±18.6 | 21/18 | 14(14) | 8(8) | 11 (11) | 9 (9) |

Los números representan el tamaño de la muestra y entre paréntesis el porcentaje (n, %). HTA: hipertensión arterial; DBT: diabetes mellitus, DLP: dislipemias, TBQ: tabaquismo.

Aquellos pacientes a los que se les asignó, Oclusión de arterias pequeñas evidente, en su mayoría fueron mujeres, en cambio los categorizados como aterosclerosis probable fueron varones.

Se calculó el índice Kappa de Cohen, estadístico que mide la concordancia o acuerdo entre las observaciones sobre un mismo caso, con el objeto de identificar con qué sistema se arriba a un diagnóstico preciso.

El análisis de concordancia de etiologías reveló una kappa de 0,816 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,65 a 1.102) para los cinco subtipos. El acuerdo sobre subtipos específicos fue más alto para la aterosclerosis de arterias grandes $k=1$ (1-1) y más bajo para causas indeterminadas ($k= 0.562$ (0.403-0.722)). La Tabla 6 proporciona los índices kappa de acuerdo medio y de cada subtipo. Los dos sistemas identificaron diferente número de casos como indeterminados (CCS 20 casos y TOAST 39 casos), y en consecuencia no mostraron un acuerdo sobre cuáles eran los casos no determinados (tabla 4). El acuerdo de TOAST y CCS para casos indeterminados fue solo de $k 0.562$ (IC del 95%: 0,403 a 0,722). Los casos clasificados por CCS como "embolia criptogénica" o "sin clasificar" no tienen una categoría correspondiente en TOAST, por lo que los pacientes se in-

cluyeron en "indeterminado" Una característica del sistema CCS es su capacidad de asignar pacientes con múltiples etiologías en los subtipos otras causas.

Tabla 6 Acuerdo diagnóstico entre CCS y TOAST

| | Coeficiente 95% | K IC | Significación |
|---------------------------------|--------------------|------|---------------|
| Aterosclerosis de grandes vasos | 1 (1-1) | | Casi perfecto |
| Embolismo cardio-aórtico | 0.964 (0.896-1) | | Casi perfecto |
| Oclusión de arterias pequeñas | 0.978 (0.986-1) | | Casi perfecto |
| Causa indeterminada | 0.563 (0.408-0792) | | Moderado |
| Otras causas | 0.88 (0.765-0.895) | | Casi perfecto |
| <i>Kappa</i> medio | 0.816 (0.65-1.108) | | Casi perfecto |

Los números representan el tamaño de la muestra y entre paréntesis el porcentaje (n,%)
K: Coeficiente *kappa* de Cohen.

DISCUSIÓN

Definir la etiología del ACV de un paciente representa un punto clave en la toma de decisiones acerca del tratamiento y del pronóstico, el acuerdo de subtipo de ACV puede variar sustancialmente entre los centros de salud. Parte de esta variabilidad podría atribuirse al proceso utilizado para definir el subtipo o categoría de ACV. Una variabilidad adicional podría atribuirse a la presencia o ausencia de ciertas evaluaciones de diagnóstico disponibles en cada centro.

Por medio de nuestro estudio pudimos comparar la utilidad de ambos sistemas, CCS presenta ciertas ventajas a la hora de definir la etiología en relación a la escala TOAST, ya que TOAST es menos específico, es por ellos que muchos pacientes con ACV son clasificados como indeterminados, inclusive en aquellos casos en que la evaluación es incompleta. En nuestro estudio cuando los pacientes se clasificaron con TOAST, 39% de ellos les correspondió la categoría ACV de etiología indeterminada. Presenta, además, la desventaja de que la clasificación es dependiente del evaluador y de cómo se recaban los datos.

En contraste, el CCS soluciona esta dificultad ya que presenta la capacidad de refinar la asignación en 16 subtipos y al ser un algoritmo reduce la influencia directa del evaluador y permite determinar una etiología más precisa. Si bien dentro de este sistema existe también el subtipo "etiología no determinada", este se subdivide en cuatro catego-

rías por lo tanto esto hace que sea una clasificación más específica. En nuestro caso el subtipo etiología no determinada reduce el diagnóstico a 20 pacientes.

Los niveles de concordancia informados por otros autores, entre los sistemas de clasificación TOAST y CCS fueron altos, coincidentes con nuestras observaciones. En un estudio prospectivo de cohortes de en el Reino Unido, un solo médico realizó la extracción y clasificación de datos en TOAST y CCS en 381 pacientes con primer accidente cerebrovascular isquémico. La concordancia entre los 2 sistemas sobre subtipos específicos varió de excelente ($k=0.95$ para cardioembolismo) a moderada ($k= 0.69$ para otras causas indeterminadas). Otro estudio en Inglaterra que incorporó 690 pacientes con ACV isquémico de un solo centro informó excelente acuerdo general con un kappa de concordancia similar al calculado por nuestro grupo ($k= 0,85$) (2). Nuestra evaluación mostró un acuerdo casi perfecto en general, siendo moderado solo para las causas indeterminadas. La estandarización y la armonización de las características clínicas reducirán los sesgos de clasificación en beneficio del paciente, dado que permitiría ajustar un protocolo clínico de tratamiento.

Sin embargo, McArdle P. y col en un estudio multicéntrico que incluyó 13.590 pacientes, concluyeron que el acuerdo entre los diagnósticos de TOAST y CCS fue moderado. Esto significa que los 2 sistemas clasifican los casos de ACV en diferentes categorías, aunque la implicación práctica de este hallazgo es que la combinación o comparación de clasificaciones a través de los sistemas debe realizarse con precaución y, cuando sea posible, se debe alentar a volver a analizar las variables clínicas antes de combinarlos. Estos autores, recomiendan precaución cuando se comparan o combinan resultados basados en los dos sistemas (3).

Un gran beneficio del sistema CCS es la estandarización de datos de entrada y salida para ser evaluados en diferentes centros médicos. Esta característica permite un análisis flexible y una mayor estratificación de los fenotipos de ACV y, por lo tanto, promete utilidad en estudios genéticos multicéntricos.

Recientemente, Bogiatzi y col proponen SPARKLE (Subtypes of Ischaemic Stroke Classification System) como un sistema de clasificación válido y confiable, que ofrece ventajas en comparación con CCS y TOAST. Debido a que tiene en cuenta la estenosis carotídea (carotid plaque burden) en la clasificación de Arteriosclerosis de Grandes Vasos, aumentando la proporción de casos atribuibles a Enfermedad de arterias grandes y reduce la proporción clasificada como de etiología "indeterminada". Resultando más eficaz en pacientes con accidente cerebrovascular menor o ataque isquémico transitorio (5).

Nuestro estudio ofrece ciertas limitaciones, por ejemplo el análisis retrospectivo no nos permitió utilizar algoritmos estandarizados dado que no todos los pacientes poseían los datos clínicos y bioquímicos completos. Si bien la mayoría de los pacientes poseían información del Ecocardiograma Transesofágico y Electrocardiograma, así como los parámetros plasmáticos de coagulación, otros estudios específicos se realizaron sólo cuan-

do se indicó clínicamente. La otra gran limitación de nuestro estudio es el pequeño tamaño muestral, principalmente porque representa a un solo centro médico.

CONCLUSIÓN

Nuestros resultados confirman una excelente concordancia entre la clasificación del ACV utilizando los sistemas TOAST y CCS. No hubo evidencia de que ninguno de los dos sistemas generara un exceso de sujetos clasificados en algún subtipo específico, y no hubo evidencia de que el uso de CCS redujera significativamente la proporción de pacientes clasificados a subtipos indeterminados. Recientemente se han introducido otros sistemas de clasificación, y es posible que el uso de la clasificación de arteriosclerosis de vasos pequeños, enfermedad cardíaca y otras causas (ASCO) (6) pueda contribuir a una mejor clasificación de los pacientes con ACV isquémico teniendo en cuenta todas los mecanismos subyacentes que contribuyen con la patogénesis del ACV isquémico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Desai JA, Abuzinadah AR, Imoukhuede O, Bernbaum ML, Modi J, Demchuk AM, Coutts SB. Etiologic classification of TIA and minor stroke by A-S-C-O and causative classification system as compared to TOAST reduces the proportion of patients categorized as cause undetermined. *Cerebrovasc Dis*. 2014; 38 (2):121-6.
2. Lanfranconi S, Markus HS. Stroke subtyping for genetic association studies? A comparison of the CCS and TOAST classifications. *Int J Stroke*. 2013; 8(8):626-31
3. McArdle PF, Kittner SJ, Ay H, Brown RD Jr, Meschia JF, Rundek T, Wassertheil-Smoller S, Woo D, Andberg G, Biffi A, Brenner DA, Cole JW, Corriveau R, de Bakker PI, Delavaran H, Dichgans M, Grewal RP, Gwinn K, Huq M, Jern C, Jimenez-Conde J, Jood K, Kaplan RC, Katschnig P, Katsnelson M, Labovitz DL, Lemmens R, Li L, Lindgren A, Markus HS, Peddareddygaru LR, Pedersén A, Pera J, Redfors P, Roquer J, Rosand J, Rost NS, Rothwell PM, Sacco RL, Sharma P, Slowik A, Sudlow C, Thijs V, Tiedt S, Valenti R, Worrall BB; Agreement between TOAST and CCS ischemic stroke classification: the NINDS SiGN study. *Neurology*. 2014. 28; 83(18):1653-60.
4. Marnane M, Duggan CA, Sheehan OC, Merwick A, Hannon N, Curtin D, Harris D, Williams EB, Horgan G, Kyne L, McCormack PM, Duggan J, Moore A, Crispino-O'Connell G, Kelly PJ. Stroke subtype classification to mechanism-specific and undetermined categories by TOAST, A-S-C-O, and causative classification system: direct comparison in the North Dublin population stroke study. *Stroke*. 2010;41(8):1579-86
5. Bogiatzi C, Wannarong T, McLeod AI, Heisel M, Hackam D, Spence JD. SPARKLE (Subtypes of Ischaemic Stroke Classification System), incorporating measurement of carotid plaque burden: a new validated tool for the classification of ischemic stroke subtypes *Neuroepidemiology*. 2014; 42(4):243-51.

6. Gokcal WE, Niftallyev E, Asil T. Etiological classification of ischemic stroke in young patients: a comparative study of TOAST, CCS and ASCO. *Acta Neurol Belg* (2017):117 (3):643-648



Clasificación de subtipos de accidente cerebrovascular isquémico (acvi) mediante la utilización del toast (trial of org 10172 in acute stroke Registry) comparado con el sistema de clasificación causativo (ccs) en un cohorte de pacientes de la Ciudad de Córdoba.

Facundo Mateo Martín.

Tesina - Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Médicas, 2018.

Aprobada: 24 de octubre de 2018

Este documento está disponible para su consulta y descarga en RDU (Repositorio Digital de la Universidad Nacional de Córdoba). El mismo almacena, organiza, preserva, provee acceso libre y da visibilidad a nivel nacional e internacional a la producción científica, académica y cultural en formato digital, generada por los miembros de la Universidad Nacional de Córdoba. Para más información, visite el sitio <https://rdu.unc.edu.ar/>

Esta iniciativa está a cargo de la OCA (Oficina de Conocimiento Abierto), conjuntamente con la colaboración de la Prosecretaría de Informática de la Universidad Nacional de Córdoba y los Nodos OCA. Para más información, visite el sitio <http://oca.unc.edu.ar/>

Esta obra se encuentra protegida por una Licencia Creative Commons 4.0 Internacional



Clasificación de subtipos de accidente cerebrovascular isquémico (acvi) mediante la utilización del toast (trial of org 10172 in acute stroke Registry) comparado con el sistema de clasificación causativo (ccs) en un cohorte de pacientes de la Ciudad de Córdoba by Facundo Mateo Martín is licensed under a Creative Commons Reconocimiento-CompartirIgual 4.0 Internacional License.