



Archivos de Medicina (Col)

ISSN: 1657-320X

medicina@umanizales.edu.co

Universidad de Manizales

Colombia

Gonzáles Piña, Rigoberto; Landínez Martínez, Daniel
Epidemiología, etiología y clasificación de la enfermedad vascular cerebral.
Archivos de Medicina (Col), vol. 16, núm. 2, julio-diciembre, 2016, pp. 495-507
Universidad de Manizales
Caldas, Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=273849945026>

- ▶ Cómo citar el artículo
- ▶ Número completo
- ▶ Más información del artículo
- ▶ Página de la revista en redalyc.org

EPIDEMIOLOGÍA, ETIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL.

RIGOBERTO GONZÁLEZ PIÑA¹, DANIEL LANDÍNEZ MARTÍNEZ²

Recibido para publicación: 25-07-2016 - Versión corregida: 28-10-2016 - Aprobado para publicación: 31-10-2016

Resumen

La Enfermedad Vascular Cerebral (EVC) es una pérdida súbita de la función neurológica como resultado de una alteración focal del flujo sanguíneo cerebral debido a una isquemia o hemorragia. La EVC se ubica como la tercera causa de muerte en Estados Unidos estando solo por debajo de la cardiopatía y el cáncer a quienes se les atribuye la mayor tasa de muertes. Este estudio de revisión busca presentar la actualidad con respecto a la epidemiología, etiología y clasificación de la EVC de acuerdo a investigaciones recientes que presentan nuevos datos, con el propósito de tener mayor conocimiento de esta enfermedad y promover que la EVC es antes que nada prevenible. Una mejor comprensión de las causas de la EVC en adultos mayores puede llegar a mejorar aspectos como el manejo clínico de los pacientes y además las estrategias de prevención y a futuro las políticas en el cuidado de la salud. En esta revisión, se explora la evidencia de estudios en sujetos humanos relacionados con nuevos factores de riesgo, métodos de prevención y finalmente como la EVC afecta el funcionamiento cognitivo en general, específicamente la memoria de trabajo, función que está altamente relacionada con la capacidad para organizar, planear e iniciar una tarea cognitiva.

Palabras clave: *infarto cerebral, hipertensión, isquemia encefálica, trastornos neurocognitivos.*

González-Piña R, Landínez-Martínez D. Epidemiología, etiología y clasificación de la enfermedad vascular cerebral. Arch Med (Manizales) 2016; 16(2):495-07.

Epidemiology, etiology and classification of stroke Summary

Stroke is the sudden loss of the neurologic function as a response to the lack of blood supply to the brain. Stroke is the third leading cause of death in the U.S.A. just below

Archivos de Medicina (Manizales), Volumen 16 N° 2, Julio-Diciembre 2016, ISSN versión impresa 1657-320X, ISSN versión en línea 2339-3874. González Piña R.; Landínez Martinez D.

- 1 Doctor en Ciencias Médicas. Departamento de Neurociencias, Dirección de Investigación, Instituto Nacional de Rehabilitación. Calz. México-Xochimilco 289 Col. Arenal de Guadalupe Deleg. Tlalpan. C.P. 14389 México D.F. MÉXICO.
- 2 Magister en Neuropsicología. Programa de Psicología, Fundación Universitaria Luis Amigó. Cra 22 # 67^a-49. Manizales, Universidad de Manizales, COLOMBIA. Email: daniel.landinezma@amigo.edu.co

cardiovascular disease and cancer. The goal of this article is to present current data about epidemiology, etiology and classification of stroke according to research done in the last years. Another goal is to promote the knowledge of this illness and the fact that stroke is completely preventable. A better comprehension of stroke causes in the elderly can improve the way how health professionals handle patients and prevention strategies. This article explores the evidence of studies in the elderly, risk factors, prevention strategies and finally how stroke affects cognitive functioning in the case of working memory which is the capacity to temporarily store and manipulate information.

Key words: *stroke, hypertension, brain Ischemia, neurocognitive disorders.*

Introducción

La Enfermedad Vascular Cerebral (EVC), es la consecuencia final de un gran grupo de procesos patológicos que afectan el proceso vascular del sistema nervioso, produciendo isquemia y alteración de áreas neuronales, y que tienen como presentación una amplia escala de síndromes, cada uno con sus tipologías particulares. Aproximadamente 795 000 personas en los Estados Unidos (EE.UU) sufren de Enfermedad Vascular Cerebral (EVC) cada año, de las cuales alrededor de 610 000 lo han padecido por primera vez, dando como resultado 6.8 millones de sobrevivientes mayores de 19 años de edad [1]. La EVC se ubica como la tercera causa de muerte en (EE.UU) [2]. A nivel mundial, durante las ultimas 4 décadas, las tasas de incidencia de EVC han disminuido un 42% en países desarrollados y aumentado 100% en países en vía de desarrollo [2,3] etc. La EVC es la principal causa de discapacidad funcional. En el caso de pacientes ≥ 65 años se ha encontrado que 6 meses después de pre-sentar el evento, el 26% son dependientes en actividades de la vida diaria y el 46% presentan déficits cognitivos. A pesar del advenimiento de las terapias de reperfusión para determinados pacientes con EVC isquémica aguda, la prevención efectiva permanece como el mejor método para reducir las tasas de EVC. La preventión primaria es muy importante ya que el 76% de eventos de EVC son primeros eventos [1]. Afortunadamente hay grandes oportunidades para prevenir la EVC. Un estudio de casos y

controles con 6 000 individuos encontró que 10 factores de riesgo potencialmente modificables explicaban el 90% del riesgo de padecer EVC.

Método

Se realiza una revisión bibliográfica buscando referencias en PubMed, Pnas y Elsevier utilizando las palabras Enfermedad Vascular Cerebral, Isquemia Cerebral. Se encontraron artículos desde 1973 hasta el año 2014. Los estudios seleccionados revisan e identifican la incidencia, prevalencia, mortalidad, clasificación y alteraciones cognitivas en la Enfermedad Vascular Cerebral.

Resultados y Discusión

Definición e Incidencia de EVC.

Para efectos epidemiológicos y de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), la EVC se define como los síntomas y signos de compromiso neurológico focal, de inicio brusco y que llevan a la muerte o que duran más de 24 horas y que no pueden ser atribuibles a otra causa aparente que la vascular [3]. Una revisión sistemática publicada en 2003 de estudios poblacionales, mostró modestas variaciones geográficas en la incidencia de tasa totales y subtipos patológicos de EVC, a diferencia de la conclusión del proyecto WHO-MONICA [4]. Estos estudios abarcan una población de 4 737 184 personas en 15 países. La incidencia de todos los tipos combinados, específica por edad y género, así como las proporciones de

los subtipos de la EVC resultaron similares en la mayoría de los estudios. De acuerdo con estos datos poblacionales, de 67,3% a 80,5% de EVC son isquémicos, de 6,5% a 19,6% son hemorragias intra-cerebrales primarias, de 0,8% a 7,0% son hemorragias sub-aracnoideas y de 2,0% a 14% son no clasificables. En los mayores de 55 años, las tasas de incidencia totales varían entre 420 y 650 por 100 000 habitantes para la EVC isquémica, de 30 a 120 por 100 000 habitantes para hemorragia intra-cerebral primaria y de 3 a 20 por 100 000 habitantes para hemorragia sub-aracnoidea. La incidencia aumenta sostenidamente con la edad, siendo máxima a una edad promedio de 74,8 en mujeres (rango 66,6 a 78,0) y 69,8 años en hombres (rango 60,8 a 75,3) [2].

Prevalencia mundial

En los Estados Unidos (EE.UU), durante el periodo comprendido entre 2003 y 2006, para las personas mayores de 20 años, la prevalencia general de EVC fue de 2,9% o 6 400 000 personas [5]. Estas proporciones oscilan entre 1,8% en Asiáticos de 18 años o mayores y 4,3% en Afroamericanos no Hispanos [6]. La prevalencia de infarto cerebral silencioso en personas de 55 a 65 años de edad es alrededor del 11%. Esta prevalencia aumenta a 22% entre los 65 y 69 años, 28% entre 70 y 74 años, 32% entre 75 y 79 años de edad, 40% entre 80 y 85 años de edad y 43% en mayores de 85 años [7]. En 2007, una encuesta sobre prevalencia en pacientes mayores de 65 años residentes en áreas urbanas de países de ingresos bajos y medios tales como Cuba, República Dominicana, Perú, Venezuela, México y China, mostró tasas que oscilaron entre 65 y 91 por cada 1000 habitantes. La excepción fue encontrada en la India con una tasa de 21 por 1000 habitantes (8). Datos más recientes de Berlín y Sao Paulo, Brasil, informaron una tasa ajustada por edad de 73 para todas las edades, de 46 en hombres y 65 por 1000 en mujeres [8-9]. Mediante el método de puerta a puerta por encuestas, algunos investigadores

[10] encontraron una tasa de prevalencia de 5,1 a 7,7 por 1000 habitantes en Durango, México.

Mortalidad

Las tasas de mortalidad por EVC son elevadas en todas las regiones del mundo; en muchos casos sobrepasan la mortalidad derivada de enfermedades isquémicas del corazón. La situación es heterogénea entre países, regiones y poblaciones. Los resultados de un estudio que utilizó datos de la OMS y del Banco Mundial, mostraron diferencias de más de 10 veces entre los países con tasas ajustadas por género y edad más altas, comparadas con las más bajas (rango de 25 a 250 por 100 000) [11]. Las regiones con mayor mortalidad por EVC son Europa del Este, África Central y el Norte de Asia, mientras que las de menor mortalidad son Europa Occidental y Norteamérica. En situación intermedia se encuentran países de América Latina, Norte de África, Oriente Medio y Sureste Asiático. [11]

En EE.UU se ha descrito por muchos años una mayor mortalidad por EVC en los estados del Sureste, el llamado cinturón de EVC. En esos estados el riesgo es 10% mayor que el promedio nacional [12]. Las razones atribuidas a esta heterogeneidad son: diferencias en la prevalencia de factores cardiovasculares como diabetes e hipertensión que modifican incidencia, diferencias raciales y socioeconómicas y también medioambientales [13-15].

La mortalidad por EVC ocupa el segundo o tercer puesto como causa específica de muerte en la mayor parte de los países, mientras que en los de menor tasa ha pasado a ser la cuarta o la quinta causa. En Joinville, Brasil un estudio poblacional demostró el descenso de la mortalidad por EVC de 37% en 10 años, asociado tanto a una disminución de la natalidad como de la incidencia [16]. Otro estudio realizado en siete países europeos demostró que la declinación de las tasas de mortalidad entre 1980 y 2005 proyectada al 2030 afectaría el cambio en la expectativa de vida atribuible a la EVC

pero no al número total de personas afectadas por EVC debido al continuo envejecimiento de la población [17].

Factores de riesgo para la EVC

La EVC es una patología de elevada prevalencia, morbilidad y mortalidad que se asocia a factores de riesgo modificables. En este contexto se considera que esta patología constituye un escenario favorable para aplicar estrategias de prevención [18-19]. Los resultados del ensayo clínico INTERSTROKE sugieren que 10 factores de riesgo vasculares tradicionales, incluidos la hipertensión arterial, tabaquismo, índice cintura-cadera, dieta poco saludable, inactividad física, diabetes mellitus, consumo de alcohol, estrés psicosocial, patología cardíaca y relación apolipoproteínas B/A1, son responsables de aproximadamente 90% del riesgo total de casos de EVC. Por lo tanto, el concepto arraigado en la comunidad médica de que la EVC es un accidente denota en si mismo un error conceptual ya que es precedida por factores de riesgo vascular definidos que pueden y deben ser prevenidos o corregidos [20-21]. Con respecto a la prevención secundaria, la combinación de cinco estrategias, incluyendo modificaciones dietéticas, el ejercicio frecuente y el uso de ácido acetilsalicílico (AAS), estatinas y drogas antihipertensivas, está asociada a una disminución de 80% en el riesgo relativo de sufrir EVC. Con el uso intensivo de esta estrategia, la disminución en el riesgo relativo de EVC alcanza el 90% [22]. A pesar de estos avances, el riesgo de EVC en ciertas poblaciones sigue siendo elevado. Entre otros factores, esto se debe a la poca adherencia a las medidas de prevención que han demostrado ser efectivas [23]. Ante este escenario se han desarrollado grupos de trabajo enfocados en la identificación de barreras que impiden la implementación de las estrategias mencionadas y a diseñar iniciativas que permitan maximizar la preventión de la EVC a nivel mundial [24].

Clasificación de la EVC

El término EVC abarca de manera general al grupo de trastornos circulatorios de naturaleza isquémica o hemorrágica, transitoria o permanente, que afectan un área del encéfalo, causados por un proceso patológico primario en al menos un vaso sanguíneo cerebral. La EVC es una condición heterogénea que puede clasificarse bajo múltiples criterios. Por su naturaleza, se han identificado tres subtipos patológicos principales: infarto cerebral, hemorragia intra-cerebral y hemorragia sub-aracnoidea. El infarto cerebral es el subtipo más frecuente (80% a 85%) y el porcentaje restante le corresponde tanto a la hemorragia intra-cerebral como a la sub-aracnoidea (24). Con respecto a la distribución de los diferentes subtipos de EVC en Latinoamérica, los datos son escasos; en cuatro registros poblacionales sobre EVC realizados en esta región se encontró lo siguiente: para el infarto cerebral se observaron frecuencias entre 63% y 83%, para la hemorragia intra-cerebral entre 13% y 23% y para la hemorragia sub-aracnoidea de 2% a 8% (28). Aproximadamente hacia 1936 años atrás se propuso el primer sistema para diferenciar al infarto de la hemorragia cerebral y para definir sus etiologías, el sistema se fundamentó en las características demográficas y clínicas en un grupo de 245 pacientes con diagnóstico de EVC confirmado mediante necropsia [25]. En los últimos años, gracias al creciente conocimiento acerca de la fisiopatología de la EVC y de sus técnicas diagnósticas, han ocurrido sustanciales modificaciones para la definición de la isquemia cerebral focal y en los correspondientes sistemas de clasificación.

Isquemia Cerebral

Bajo este término se incluyen todas las alteraciones del encéfalo secundarias a un trastorno del aporte circulatorio, cualitativo o cuantitativo. La isquemia cerebral puede ser focal o global, lo que depende de la afectación exclusiva de una zona del encéfalo o de

la totalidad del encéfalo, respectivamente. Se reconocen dos tipos de isquemia cerebral focal: el ataque isquémico transitorio (AIT) y el infarto cerebral (IC). [25]

Ataque Isquémico Transitorio

Gracias al mejor conocimiento sobre la fisiopatología de la isquemia cerebral, de las características clínicas de los AIT y el refinamiento de los métodos de neuro-imagen para identificar isquemia cerebral, el siglo XXI se conduce a los inicios de una nueva definición sobre el ataque isquémico transitorio. Es importante señalar las dos diferencias fundamentales en relación con la definición clásica, ampliamente usada desde hace varias décadas. Por un lado, la nueva definición reduce el límite temporal de la duración del déficit neurológico a menos de una hora y además se requiere de la ausencia de lesión isquémica en los estudios de imagen [26]. Esta nueva definición propuesta incluyó el elemento biológico consistente en la ausencia de daño tisular, aunque aún necesita de un elemento temporal (duración de menos de una hora del déficit), sin considerar que el proceso biológico que diferencia a la isquemia transitoria del infarto cerebral es mucho más complejo que únicamente un asunto de tiempo, proceso donde intervienen la severidad de la isquemia, la circulación colateral cerebral y las demandas metabólicas tisulares, entre otros factores. Al igual que en la definición clásica que usaba el límite de 24 horas, el límite de una hora probablemente no es adecuado para diferenciar la isquemia transitoria del infarto cerebral. En 30% de los pacientes con síntomas transitorios de menos de una hora de duración, se demostró infarto cerebral en la imagen de resonancia magnética (IRM) con secuencias de difusión [27]. Se estimó que el uso de esta conllevaría una disminución en alrededor de 30% de los diagnósticos de ataques isquémicos transitorios, como incremento de 7% en el diagnóstico de infarto cerebral [28]. Hace algunos años, se introdujo una modificación a la nueva propuesta de definición del ataque

isquémico transitorio. Esta modificación mantenía el factor tisular demostrado por estudios de imagen como elemento central que permite diferenciar la isquemia transitoria del infarto cerebral, pero excluía el factor tiempo. Actualmente, el AIT se define como un episodio transitorio de disfunción neurológica causado por isquemia focal a nivel cerebral, en la medula espinal, sin infarto agudo [29]. Esta definición ha merecido el respaldo por parte de la American Heart Association y de la American Stroke Association, que están a favor de su aplicación, no sin antes señalar que los criterios del AIT y los métodos diagnósticos requeridos para evidenciar la ausencia de infarto agudo, pueden evolucionar en el futuro [29].

Existe la posibilidad de que en un paciente con síntomas transitorios de déficit neurológico focal no sea factible realizar los estudios de neuro-imagen, preferentemente una IRM con secuencias de difusión o como alternativa una tomografía computarizada (TC) cerebral, dentro de las 24 horas iniciales del déficit. Por lo tanto, a la luz de esta definición resulta imposible determinar si el episodio corresponde a un AIT o a un IC. Para este caso se sugiere el término *síndrome agudo neurovascular* en tanto los estudios de imagen permitan definir una de las dos categorías de isquemia focal [30].

Una de las principales preocupaciones con la nueva propuesta de definición para el AIT, es que la misma podría influir en su tasa de incidencia y prevalencia así como la del IC, dependiendo de los resultados de los estudios de neuro-imagen en los pacientes con déficit neurológico focal de inicio súbito. De hecho, solo en el 15% de los casos con diagnóstico de AIT se realizó IRM cerebral en un registro comunitario de EVC [31]. Además, los datos epidemiológicos basados en la nueva definición, dificultarían la comparación con los datos basados en la clásica definición de ataque isquémico transitorio.

Los AIT tienen una amplia variabilidad en la expresión clínica. Tradicionalmente se les

ha clasificado con base en el territorio vascular afectado, en carotideo, vertebro-basilar o indeterminado, y según sus manifestaciones clínicas: en retiniano (ceguera monocular transitoria o amaurosis fugaz), hemisférico cortical, lacunar (subcortical) y atípico. Con la nueva definición propuesta, debería incluirse la afectación medular. Además, de acuerdo con la clasificación etiopatogénica común al infarto cerebral, los AIT pueden clasificarse en aterotrombóticos, cardioembólicos, lacunares, de causa rara y de causa indeterminada.

De los pacientes con IC, 7% a 40% presentan un AIT previo, dependiendo del criterio del mismo, del subtipo de IC y del tipo de estudio [32-34]. Por otro lado, un AIT implica un alto riesgo de sufrir un IC, un evento coronario agudo o deceso en los días o semanas siguientes al episodio isquémico, el cual puede variar de acuerdo con criterios de estratificación por territorio vascular, etiología o características clínicas, lo que permite establecer apropiadas y oportunas estrategias diagnósticas y de prevención.

Infarto cerebral

La definición convencional de IC está ligada al elemento tiempo, con una duración mayor de 24 horas del déficit neurológico focal de origen vascular. Los parámetros de la nueva definición de AIT también son útiles para el concepto de IC. De tal manera que se puede definir como la presencia de una lesión isquémica en el cerebro o la retina, independientemente de la duración del déficit neurológico. Por sus manifestaciones clínicas, el IC puede ser sintomático o silente. El IC sintomático se manifiesta por signos clínicos focales o globales de disfunción cerebral, retiniana o medular [35]. El IC silente se define como el infarto del sistema nervioso central en pacientes asintomáticos o sin historia conocida de infarto, en los que se documentan lesiones isquémicas en la TC cerebral especialmente en la IRM cerebral. Los infartos cerebrales silentes suceden en 20% de la población mayor de 60 años de edad considerada sana,

y duplican su frecuencia en poblaciones con factores de riesgo vascular. La mayoría de los IC silentes son de tipo lacunar y su presencia incrementa el riesgo de recurrencia del mismo y de deterioro cognitivo [36]

Existen diferentes maneras de clasificar al grupo heterogéneo y complejo de procesos patológicos que intervienen en un IC. El clasificarlo independientemente del criterio y del sistema que se utilice en ocasiones puede constituir una ardua tarea y un desafío para el médico neurólogo.

Por sus características anatomopatológicas y radiológicas, el IC puede dividirse en infarto pálido o blando, o bien infarto hemorrágico. El pálido se encuentra en la zona distal a una oclusión arterial permanente, lo que impide la reperfusión del tejido necrótico. Sin embargo, en las zonas con flujo sanguíneo, como son los márgenes del infarto, se observa presencia de leucocitos. Posteriormente, los macrófagos ocupan esta zona y los productos necróticos se eliminan progresivamente. (Bogousslavsky, 1988)

Una vez que ha ocurrido la reperfusión del lecho infartado en el infarto hemorrágico, los glóbulos rojos se localizan entre el tejido necrótico, ya sea como escasas petequias diseminadas o como focos petequiales confluentes produciendo la apariencia de un hematoma en el interior del infarto [37-38]. De acuerdo con el mecanismo de producción, el IC se clasifica en trombótico, embólico y hemodinámico. En el trombótico se desarrolla una oclusión arterial *in situ*, sea por arterosclerosis que es la causa más común de patología local a nivel de las grandes arterias extra o intracraneales, o por patología no ateroesclerótica como la displasia fibro-muscular, disección arterial o vasculitis. En la arteroesclerosis, un trombo puede crecer sobre una placa aterosclerótica y ocluir completamente la luz arterial [39]. En el infarto embólico, la oclusión arterial se localiza distal a una zona con adecuado flujo colateral. El material embólico puede originarse a nivel

arterial y se denomina émbolo arterio-arterial, también puede originarse desde una fuente cardíaca o puede proceder de la circulación venosa, que alcanza la circulación arterial a través de una comunicación derecha. Ésta se denomina como embolismo paradójico.

Los émbolos pueden estar constituidos por eritrocitos, fibrina, plaquetas, cristales de colesterol, calcio y más raramente por material séptico, aéreo o graso y tumoral. En el mecanismo hemodinámico hay una disminución crítica del flujo sanguíneo a nivel global antes que en una región específica del cerebro. Una severa disminución del vaso cardiaco y la hipovolemia se asocian con este tipo de infarto. Su presencia se favorece con casos de estenosis severa de las arterias que irrigan el encéfalo. Usualmente los infartos se localizan en el área limítrofe entre dos territorios arteriales principales o en el área entre ramas superficiales y profundas de la arteria cerebral media [40-41].

En cuanto a la distribución topográfica el IC puede clasificarse en: infartos del territorio carotideo (anterior), vertebro-basilar (posterior) y finalmente infarto de territorio limítrofe; en este último caso, el infarto se debe a un mecanismo hemodinámico. En este criterio se asume que ciertas características clínicas podrían ser particulares de una determinada distribución topográfica, aunque existe una gran superposición de manifestaciones clínicas entre dos grandes territorios.

A su vez, en el sistema carotideo y en menor medida en el sistema vertebro-basilar, la siguiente subdivisión puede ser útil: infartos profundos o subcorticales, en territorios irrigados por pequeñas arterias perforantes, infartos corticales o superficiales, en aquellos irrigados por ramas de las arterias piales y finalmente, el infarto que abarca territorio superficial y profundo [42]. Además en el sistema carotideo y vertebro-basilar, los patrones topográficos del IC basados principalmente en las manifestaciones clínicas pueden sugerir la etiología subyacente [43].

Enfermedad Vascular Cerebral Hemorrágica

Se define como hemorragia cerebral o ictus hemorrágico al sangrado dentro de la cavidad craneal, secundario a la rotura de un vaso sanguíneo, arterial o venoso. Representan aproximadamente el 15-20% de todos los ictus. Dependiendo de donde se produzca primariamente el sangrado se divide en: [44-48]

Hemorragia Intra-cerebral

La HIC o hemorragia parenquimatosa es una colección hemática dentro del parénquima cerebral producida por la ruptura espontánea (no traumática) de un vaso con o sin comunicación con el sistema ventricular o con espacios sub-aracnoideos, y cuyo tamaño, localización y causas pueden ser muy variables. Dependiendo de la topografía del sangrado la HIC se puede clasificar en:

Hemorragia Profunda

Es de localización subcortical fundamentalmente en los ganglios basales y tálamo. El 50% se abre al sistema ventricular y su principal factor de riesgo es la hipertensión arterial (HTA).

Hemorragia Lobar

Puede ser cortical o subcortical, y localizarse en cualquier parte de los hemisferios (Frontal, parietal, temporal, occipital). Su etiología es muy variada, siendo las causas más frecuentes las malformaciones vasculares, los tumores, las discrasias sanguíneas y el tratamiento antitrombótico. La causa más frecuente en ancianos no hipertensos suele ser la angiopatía amiloide.

Hemorragia Cerebelosa

El sangrado se localiza primariamente en el cerebelo y la etiología hipertensiva es la más común. Los datos clínicos y hallazgos exploratorios variaran según el volumen (si es superior a 3 cm se asocia a un curso rá-

pidamente progresivo y fatal), localización y extensión.

Hemorragia de tronco cerebral

La protuberancia es la localización más común de las hemorragias del tronco y el bulbo lo topografía menos frecuente. Suelen ser graves salvo los casos de hemorragias puntiformes o de pequeño tamaño.

Hemorragia Intraventricular

El sangrado se produce de manera inicial y exclusiva en el interior de los ventrículos cerebrales y su presentación clínica suele ser similar a la de la hemorragia subaracnoidea (HSA). Se denomina también hemorragia intra-ventricular primaria, en contraposición a la secundaria producida por extensión a los ventrículos de una hemorragia parenquimatosa.

Hemorragia Subaracnoidea

La HSA espontánea o no traumática se debe al sangrado directamente en el espacio subaracnoidal, siendo la causa más frecuente la rotura de un aneurisma congénito. Un tipo especial de HSA es la de localización perimesencefálica caracterizada por su excelente pronóstico.

El sistema de Clasificación TOAST

(Ensayo en el tratamiento de la EVC aguda 10172)

Este sistema de clasificación es utilizado ampliamente desde su publicación en la década de los años noventa. El propósito inicial de los investigadores del grupo TOAST fue clasificar los diferentes subtipos etiológicos de infarto cerebral en los pacientes incluidos en un estudio multicéntrico que evaluó la eficacia terapéutica de un heparinoide de bajo peso molecular administrado en las primeras 24 horas de evolución del IC [49]. La clasificación de los diferentes subtipos etiológicos del IC en el sistema TOAST se basó en los hallazgos clínicos y especialmente en los hallazgos de los estudios

diagnósticos de neuro-imagen tales como TC, IRM cerebral ultrasonografía de vasos carotídeos extracraneales y angiografía cerebral, así como de ecocardiografía transtorácica y determinación de factores protrombóticos.

El sistema TOAST estableció cinco subtipos etiológicos de IC, los cuatro primeros subtipos son: aterotrombótico, embolismo cardíaco, enfermedad de pequeños vasos, vasculopatías no ateroscleróticas y causas hematológicas. Cada uno de estos subtipos tiene a su vez dos categorías fundamentadas en el grado de certeza de los estudios diagnósticos: probable, si la evaluación diagnóstica ha excluido la presencia de otras etiologías o posible, en el que existe evidencia de un subtipo etiológico pero no se ha descartado mediante estudios diagnósticos la posibilidad de los otros subtipos. El quinto subtipo etiológico, denominado de etiología no determinada, incluye los IC con evaluación incompleta, de etiología desconocida y finalmente aquellos infartos con dos o más causas potenciales. En este subtipo se excluye el grado de certeza probable o posible presente en los cuatro otros subtipos. Por lo tanto, originalmente el sistema TOAST estableció 11 categorías de diagnóstico, que en la práctica habitual se han reducido a 5 subtipos principales, con exclusión de los niveles de certeza probable o posible.

Una de las ventajas del sistema TOAST es su relativamente sencilla aplicación, lo que ha determinado un uso amplio en estudios epidemiológicos y en los estudios para evaluar intervención terapéutica [50-52].

En la publicación original, el sistema TOAST mostró una alta concordancia interobservadores; [53] aunque después se señalaron niveles de concordancia moderada, con valores del índice *kappa* entre 0,42 y 0,54, la utilización de algoritmos computarizados incrementó el nivel de concordancia [54-56]. Además, los niveles de concordancia altos se observaron en infartos aterotrombóticos y cardioembólicos [57].

Entre las limitaciones del sistema TOAST se pueden señalar las siguientes: reduce la clasificación en el grupo aterotrombótico, como ocurre en el caso de una placa aterosclerótica compleja que provoque una estenosis inferior al 50% del lumen arterial y el subtipo de IC de etiología no determinada es muy heterogéneo [58]. Con base en la práctica actual y utilizando los criterios del sistema TOAST aproximadamente la mitad de los IC puede ser categorizada como infartos de causa no determinada, debido a que el mejoramiento de las técnicas diagnósticas actuales posibilita encontrar en un mismo paciente dos o más causas potenciales de IC. Además, en la práctica cotidiana es usual que una vez que se determina una potencial causa de IC, otras investigaciones diagnósticas ya no se continúan; por lo que, de acuerdo con el nivel de certeza, utilizando el criterio del sistema TOAST, el paciente debería ser categorizado como IC posible en el subtipo etiológico determinado por los estudios diagnósticos, excluyendo por un lado la posibilidad de encontrar otras condiciones asociadas o no con el IC, y por otro lado, atribuyendo la etiología a condiciones que están presentes pero no relacionadas causalmente con el actual evento isquémico.

Discusión

En la Tabla 1 se muestra un resumen de los artículos más relevantes a la fecha y que demuestran no solo la incidencia, etiología y tasa de mortalidad debida a la EVC. Sin embargo, otros estudios evidencian también la relación entre la EVC y las alteraciones cognitivas.

Entender la anatomía neurológica y cerebro vascular de las lesiones en la EVC puede ayudar a los profesionales clínicos a desarrollar un examen neuropsicológico eficiente e identificar alteraciones cognitivas clínicamente significativas que impactan el desempeño funcional. Por tal razón, el conocimiento claro de los déficits que produce la EVC se ha convertido en una herramienta valiosa para evaluar las limitaciones cognitivas y establecer metas realistas.

Los pacientes que han sufrido EVC tienen un alto riesgo de desarrollar alteraciones cognitivas. La disfunción cognitiva empeora el pronóstico de un individuo con EVC. El déficit cognitivo más conocido en la EVC aguda es la afasia, que afecta aproximadamente del 15% al 25% de todos los pacientes con EVC [59]. Las lesiones corticales en el hemisferio dominante (izquierdo en la mayoría de los casos) suelen generar afasia, apraxia y agnosia , mientras que lesiones corticales en el hemisferio derecho pueden causar un fenómeno de inatención y negligencia y alteraciones viso-espaciales. Dentro de los déficits cognitivos globales después de EVC están las alteraciones de la memoria, la concentración, disminución de la velocidad de procesamiento, atención, alteraciones de la función ejecutiva y fatiga general [60]. Las funciones ejecutivas están relacionadas con la capacidad para organizar, planear e iniciar una tarea. Dentro de las funciones ejecutivas más alteradas después de haber sufrido EVC está la Memoria de Trabajo (MT). Los déficits en la MT y la atención ejecutiva son problemas comunes después de una lesión cerebral adquirida [61-62]. La MT es la habilidad para mantener y manipular información durante un breve periodo de tiempo así como para ejecutar una respuesta basada en determinada representación interna. La MT y la atención están relacionadas, la MT es un prerequisito para atender a la información relevante e ignorar los aspectos irrelevantes, funciones que también pueden ser descritas como control atencional [63-64]. Los déficits generados por la EVC en la MT y la atención son casi siempre severos y resultan en alteraciones del desempeño vocacional y el funcionamiento social. El grado de alteración de la MT es fundamental para predecir la recuperación de la EVC [65] y predecir la probabilidad de volver a trabajar [66-67]. Debido a que la capacidad de MT y habilidad para atender son habilidades cognitivas fundamentales de las cuales dependen otras funciones [68-69], los déficits en estas áreas deben ser considerados para generar un tratamiento adecuado.

Tabla 1. Resultados de estudios revisados. Fuente: Los autores

Año	Autor	Nombre del estudio	Resultados
2009	Cabral et al.	Incidence of stroke subtypes, prognosis and prevalence of risk factors in Joinville, Brazil: a 2 year community based study	De 1323 casos de EVC, 759 casos se presentaron por primera vez. De estos, 610 fueron clasificados como infartos, 94 como Hemorragia Intra-cerebral y 55 como hemorragia sub-aracnoidea. La tasa de incidencia por cada 100 000 habitantes fue de 68.1 para infarto, 9.5 para hemorragia intracerebral y 5.6 para hemorragia subaracnoidea.
2009	Glymour et al.	Birth and adult residence in the Stroke Belt independently predict stroke mortality.	La tasa de mortalidad elevada estaba asociada con el lugar de nacimiento (cinturón de EVC).
2010	Feigin et al.	Public health strategies could reduce the global stroke epidemic	Para que los programas de prevención sean efectivos tienen que tener en cuenta el contexto, ser sensibles a la cultura y tanto el personal médico como los legisladores que construyen las leyes deben priorizar la Enfermedad Vascular Cerebral en la agenda mundial
2011	Roger et al.	Heart disease and stroke statistics-2011 update: a report from the American Heart Association	Entre 1980 y 2005 se evidenció una disminución en la tasa de mortalidad mas alta en hombres que en mujeres. El riesgo de EVC isquémica asociado con la conducta de fumar se duplica en fumadores.
2011	Oviale et al.	Stroke epidemiology: advancing our understanding of disease mechanism and therapy	La EVC es la cuarta causa de muerte y la primera causa de discapacidad en EE.UU, los costos directos e indirectos de la enfermedad ascienden a aproximadamente 68.9 billones de dólares en 2009
2011	Ferri et al	Prevalence of stroke and related burden among older people living in Latin America, India, China	La prevalencia de EVC en Latinoamérica y China (urbana) se encuentra entre el 6% y 9%, pero fue mas baja en India (Urbana) (1.9%), y en India rural (1.1%), China (1.6%) y Perú (2.7%). La proporción de sobrevivientes de EVC con necesidad de cuidado vario entre 20% y 39% en Latinoamérica pero fue superior en china (urbana) (54%) e India (rural) (73%). La demencia y la depresión fueron las principales comorbidas con discapacidad y dependencia
2011	Kunst et al.	The decline in stroke mortality	En la mayoría de países, la tasa de mortalidad de EVC disminuyeron incesantemente hasta 2005 entre hombres y mujeres. Si esta tendencia continua, la tasa de mortalidad ajustada a la edad disminuirán a la mitad en 2030 con una mayor disminución en Francia y menor disminución en Holanda, Dinamarca y Suecia

Conclusiones

Esta revisión busca presentar de manera integrada al personal que se encarga del cuidado de población con EVC algunos avances con respecto a la prevención de la EVC. Con las intervenciones propuestas a la fecha, el cuidado del paciente requiere un modelo de atención que identifique factores de riesgo en la medida que surgen y que así mismo tenga el control sobre ellos mismos. El acceso a cuidados primarios es necesario pero no es suficiente para garantizar la prevención optima sobre la EVC. Por otra parte, es necesario integrar los servicios prestados tanto a pacientes hospitalizados como a pacientes

externos e incentivar los esfuerzos dirigidos a la prevención de EVC. También es fundamental que se presten servicios relacionados con la evaluación del riesgo de sufrir EVC con herramientas como el calculador de riesgo AHA/ACC (American Heart Association). Esta herramienta permite saber que pacientes se beneficiarían de intervenciones terapéuticas o a quien no se debería aplicar ciertos tratamientos basados en los factores de riesgo. Se debe recomendar a la población en general realizar actividad física aeróbica al menos 40 minutos por día de 3 a 4 días en la semana. Además, se debe sugerir una evaluación constante de la presión arterial y tratamientos apropiados para pacientes con hipertensión incluyendo

modificaciones en el estilo de vida y terapia farmacológica. Para individuos con sobre peso (Índice de masa corporal: 25-29 Kg/m²) y obesidad (Índice de masa corporal: >30 Kg/m²) se debe recomendar reducción del peso y así bajar tanto la presión arterial como el riesgo de padecer EVC.

Conflictos de interés: ninguno de los autores expresa conflicto de intereses para la publicación de este manuscrito

Fuentes de financiación: fundación Universitaria Luis Amigó, Instituto Nacional de Rehabilitación.

Literatura citada

1. Feigin VL, Krishnamurthi R. **Public health strategies could reduce the global stroke epidemic.** *Lancet Neurol* 2010; 9:847-848.
2. WHO. **The global burden of disease: 2004 update.** NY: World Health Organization; 2004
3. Abadal LT, Puig T, Vintró B. **Accidente vascular cerebral: incidencia, mortalidad y factores de riesgo en 28 años de seguimiento. Estudio de Manresa.** *Rev Esp Cardiol* 2000; 53:15-20.
4. Feigin VL. **Stroke in developing countries: can the epidemic be stopped and outcomes improved?** *Lancet Neurol* 2007; 6:94-97.
5. Oviagele B, Nguyen-Huynh, MN. **Stroke epidemiology: advancing our understanding of disease mechanism and therapy.** *Neurotherapeutics* 2011; 8:319-329.
6. Hatano S. **Experience from a multicentre stroke register: a preliminary report.** *Bull World Health Organ* 1976; 54:541-553.
7. Feigin VL, Lawes M, Bennett DA, Anderson CS. **Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century.** *Lancet Neurol* 2003; 2:43-53.
8. Roger L, Go AS, Lloyd-Jones M. **Heart disease and stroke statistics-2011 update: a report from the American Heart Association.** *Circulation* 2011; 123:e18-e201.
9. Yach D, Hawkes C, Gould L, Hofman, J. **The global burden of chronic diseases: overcoming impediments to prevention and control.** *JAMA* 2004; 291:2616-2622.
10. Cabral L, Gonçlaves R, Longo L. **Incidence of stroke subtypes, prognosis and prevalence of risk factors in Joinville, Brazil: a 2 years community based study.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80:755-761.
11. Ferri P, Schoenborn C, Kalra L. **Prevalence of stroke and related burden among older people living in Latin America, India, China.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011.
12. Abe IM, Lotufo A, Goulart C, Benseñor M. **Stroke prevalence in a poor neighbourhood of São Paulo, Brazil: applying a stroke symptom questionnaire.** *Int J Stroke* 2011; 6:33-39.
13. Cantu-Brito, C, Majersik J, Sánchez, N. **Door-to-door capture of incident and prevalent stroke cases in Durango, Mexico: the brain attack Surveillance in Durango Study.** *Stroke* 2011; 42:601-606.
14. Jhonston C, Mendis S, Mathers D. **Global variation in stroke burden and mortality: estimates from monitoring, surveillance, and modelling.** *Lancet Neurol* 2009; 8:345-354.
15. Glymour M, Kosheleva A, Boden-Albala B. **Birth and adult residence in the stroke Belt independently predict stroke mortality.** *Neurology* 2009; 73:1858-1865.
16. Vocks H, McClure A, Go RC. **Regional differences in diabetes a possible contributor to the geographic disparity in stroke mortality: the Reasons for Geographic And Racial Differences in Stroke Study.** *Stroke* 2008; 39:1675-1680.
17. Howard G. **Why do we have a stroke belt in the southeastern United States? A review of unlikely an uninvestigated potential causes.** *Am J Med Sci* 1999; 317:160-167.
18. Liao Y, Greenlund J, Croft B. **Factors explaining excess stroke prevalence in the US stroke belt.** *Stroke* 2009; 40:3336-3341.
19. Cabral L, Gonçlaves R, Longo, L. **Trends in stroke incidence, mortality and case fatality rates in Joinville, Brazil: 1995-2006.** *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2009; 80:749-754.
20. Kunst E, Amiri M, Janssen F. **The decline in stroke mortality.** *Stroke* 2011; 42:2126-2130.
21. Gorelick B, Ruland S. **Cerebral vascular disease. Disease a month** 2010; 56:33-100.
22. Gorelick, B. **The future of stroke prevention by risk factor modification.** *Handbook of clinical neurology*; 94: stroke Part III, M. Fisher, Ed. Elsevier, New York; 2009:1261-1276.

23. O'Donnell J, Xavier D, Liu L. **Risk factors for ischemic and intracerebral hemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case control study.** *Lancet* 2010; 376:112-123.
24. Hankey, J. **Potential new risk factors for ischemic stroke. What is their potential?** *Stroke* 2006; 37:2181-2188.
25. Hackam DG, Spence JD. **Combining multiple approaches for the secondary prevention of vascular events after stroke: a quantitative modeling study.** *Stroke* 2007; 38:1881-1885
26. Hachinski V, Donnan A, Gorelick B. **Stroke: Working toward a prioritized world agenda.** *Stroke* 2010; 41:1084-1099.
27. Sudlow L, Warlow P. **Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types: results from an international collaboration.** *Stroke* 1997; 28:491-499.
28. Lavados M, Hennis M, Fernandes G. **Stroke epidemiology, prevention and management strategies at a regional level: Latin America and the Caribbean.** *Lancet Neurol* 2007; 6:362-372.
29. Aring D, Merritt, H. **Differential diagnosis between cerebral hemorrhage and cerebral thrombosis.** *Arch Intern Med* 1935; 56:435-456.
30. Albers W, Caplan R, Easton D. **Transient ischemic attack-proposal for a new definition.** *N Engl J Med* 2002; 347:1713-1716.
31. Shah H, Saver L, Kidwell S. **A multicenter pooled, patient-level data analysis of diffusion-weighted MRI in TIA patients.** *Stroke* 2007; 38:463.
32. Obviagele B, Kidwell S, Saver J. **Epidemiological impact in the United States of a tissue-based definition of transient ischemic attack.** *Stroke* 2003; 34:919-924.
33. Easton D, Saver L, Albers W. **Definition and evaluation of transient ischemic attack. A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American stroke Association stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary council on peripheral Vascular Disease.** *Stroke* 2009; 40:2276-2293.
34. Kidwell S, Warach S. **Acute ischemic cerebrovascular síndrome: diagnostic criteria.** *Stroke* 2003; 34:2995-2998.
35. Bejot Y, Rouaud O, Benatru I. **Trends in the incidence of transient ischemic attacks, premorbid risk factors and the use of preventive treatments in the population of Dijon, France from 1985 to 2004.** *Cerebrov Dis* 2007; 23:126-131.
36. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. **The lausanne stroke registry: analysis of 1.000 consecutive patients with first stroke.** *Stroke* 1988; 19:1083-1092.
37. Dennis M, Bamford J, Sandercock P, Warlow C. **Prognosis of transient ischemic attacks in the Oxfordshire Community stroke Project.** *Stroke* 1990; 21:848-853.
38. Rothwell M, Warlow P. **Timing of transient ischaemic attacks preceding ischaemic stroke.** *Neurology* 2005; 64:817-820.
39. Easton D, Saver L, Albers W. **Definition and evaluation of transient ischemic attack. A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American stroke Association stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary council on peripheral Vascular Disease.** *Stroke* 2009; 40:2276-2293.
40. Vermeer E, Longstreth T, Koudstaal J. **Silent brain infarcts: a systematic review.** *Lancet Neurol* 2007; 6:611-619.
41. Beghi E, Boglum G, Cavaletti G. **Hemorrhagic infarction: risk factors, clinical and tomographic features, and outcome. A case-control study.** *Acta Neurol Scand* 1989; 80:226-231.
42. Del Zoppo J. **Microvascular changes during cerebral ischemia and reperfusion.** *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1994; 6:47-96.
43. Ogata J, Yamanishi H, Pantoni L. **Neuropathology of ischemic brain injury.** En:Fisher M (Editors). *Handbook of Clinical Neurology.* Volume 92. Madrid: Elsevier; 2017..
44. Bogousslavsky J, Regli F. **Unilateral watershed cerebral infarcts.** *Neurology* 1986; 36:373-377.
45. Momjian-Mayor I, Baron C. **The pathophysiology of watershed infarction in internal carotid artery disease. Review of cerebral perfusion studies.** *Stroke* 2005; 36:567-577.
46. Ogata J, Yamanishi H, Pantoni L. **Neuropathology of ischemic brain injury.** En: Fisher M (Editors). *Handbook of Clinical Neurology.* Volume 92. Madrid: Elsevier; 2017.
47. Bogousslavsky J. **Topographic patterns of cerebral infarcts. Correlation with etiology.** *Cerebrovasc Dis* 1991;1(Suppl):61-68.
48. Díez-Tejedor E, Soler R. **Concepto y clasificación de las enfermedades vasculares cerebrales.** En: Castillo J, Álvarez Sabín J, Martí-Vilalta JL, Martínez Vila E, Matías-Guiu J, editores. *Manual de enfermedades vasculares cerebrales.* 2a ed. Barcelona: Prous Science 1999. p.43-54.
49. Arboix A, Díaz J, Pérez-Sempere A, Álvarez Sabín J. **Ictus: tipos etiológicos y criterios diagnósticos.** En: Díez Tejedor E, editor. *Guía para el diagnóstico y el tratamiento del ictus.* Barcelona: Prous Science 2006. p.1-23

50. Arboix A, Rubio F. **¿Qué es el ictus? Clasificación y tipos etiológicos.** En: Díez Tejedor E, editor. Ictus. Una cadena asistencial. Madrid: Mayo Ediciones 2004; p. 3-18.
51. Martí-Vilata JL, Martí-Fábregas J. **Nomenclatura de las enfermedades vasculares cerebrales.** En: Martí-Vilata JL, editor. Enfermedades vasculares cerebrales. 2a ed. Barcelona: Prous Science; 2004. p. 31-42.
52. Arboix A, Díaz J, Pérez-Sempere A, Álvarez-Sabín J. **En nombre del Comité de Redacción ad hoc del Grupo de estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN. Ictus. Tipos etiológicos y criterios diagnósticos.** *Neurología* 2002; 17 Supl 3:3-12.
53. Adams, P, Bendixen H, Kappelle, J, Biller J, Love B, Gordon L. **Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multi-center clinical trial.** *Stroke* 1993; 24:35-41.
54. Kolominsky-Rabas, L, Weber M, Gellefar O. **Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long term survival in ischemic stroke subtypes: a population based study.** *Stroke* 2001; 32:2735-2740.
55. Lavados M, Sacks C, Prina A. **Incidence, case fatality rate, and prognosis of ischemic stroke subtypes in a predominantly hispano-mestizo population in Iquique, Chile (Piscis project): a community based incidence study.** *Lancet Neurol* 2007; 6:140-148.
56. Martí-Fábregas J, Gomis M, Arboix A. **Favorable outcome of ischemic stroke in patients pretreated with statins.** *Stroke* 2004; 35:1117-1121.
57. Gordon L, Bendixen H, Adams P. **Interphysician agreement in the diagnosis of subtypes of acute ischemic stroke: implications for clinical trials. The TOAST investigators.** *Neurology* 1993; 43:1021-1027.
58. Goldstein B, Jones R, Matchar B. **Improving the reliability of stroke subgroup classification using the Trial of ORG 10172 in acute stroke treatment (TOAST) criteria.** *Stroke* 2001; 32:1092-1098.
59. Meschia F, Barrett M., Chukwudelunzu F. **Interoobserver agreement in the trial of org 10172 in acute stroke treatment classification of stroke base don retrospective medical record review.** *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2006; 15:266-272
60. Amarenco, P, Bogousslavsky J, Caplan R. **Classification of stroke subtypes.** *Cerebrovasc Dis* 2009; 27:493-501.
61. Wade DT, Hewer RL, David RM, Enderby PM. **Aphasia after stroke: natural history and associated deficits.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49(1):11-6.
62. Inatomi Y, Yonehara T, Omiya S, Hashimoto Y, Hirano T, Uchino M. **Aphasia during the acute phase in ischemic stroke.** *Cerebrovasc Dis* 2008; 25(4):316-23.
63. Carlsson GE, Moller A, Blomstrand C. **A qualitative study of the consequences of 'hidden dysfunctions' one year after a mild stroke in persons <75 years.** *Disabil Rehabil* 2004;26(23):1373-80.
64. Robertson IH, Murre JMJ. **Rehabilitation of brain damage: Brain plasticity and principles of guided recovery.** *Psychological Bulletin* 1999; 125:544-575.
65. Cicerone KD, Dahlberg C, Kalmar K, Langenbahn DM, Malec JF, Bergquist TF, et al. **Evidence-based cognitive rehabilitation: Recommendations for clinical practice.** *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2000; 81:1596-1615.
66. Cicerone KD, Dahlberg C, Malec JF, Langenbahn DM, Felicetti T, Kneipp S, et al. **Evidence-based cognitive rehabilitation: Updated review of the literature from 1998 through 2002.** *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2005; 86:1681-1692.
67. Park NW. **Effectiveness of attention rehabilitation after an acquired brain injury: A meta-analysis.** *Neuropsychology* 2001; 15:199-210.
68. Desimone R, Duncan J. **Neural mechanisms of selective visual attention.** *Annual Review of Neuroscience* 1995; 18:193-222.
69. Engle RW, Tuholski SW, Laughlin JE, Conway ARA. **Working memory, short-term memory, and general fluid intelligence: A latent-variable approach.** *Journal of Experimental Psychology – General* 1999; 128:309–331.

