

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA
ESCUELA DE SALUD PÚBLICA DE MÉXICO

“Factores pronósticos de la supervivencia, recurrencia y secuelas en pacientes con
Enfermedad Vascul ar Cerebral del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, México
DF”

COPYTZY CRUZ CRUZ

GENERACIÓN 2012-2016

Tesis para obtener el grado de Doctor en Ciencias de la Salud en Epidemiología

Directora de tesis:

Dra. María del Socorro Parra Cabrera

Asesores de tesis:

Dra. Hortensia Moreno Macías

Dr. Juan Manuel Calleja Castillo

Dr. Carlos Hernández Girón

Cuernavaca, Morelos

Febrero 2017

Citación

Cruz Cruz C, Parra-Cabrera MS, Moreno-Macías H, Calleja-Castillo JM, Hernández GC. (2017). Factores Pronósticos de la supervivencia, recurrencia y secuelas en pacientes con Enfermedad Vascul ar Cerebral del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, México DF. Tesis de Doctorado en Ciencias de la Salud en Epidemiología. Cuernavaca, Morelos, México. Instituto Nacional de Salud Pública

Contenido

I.	Introducción	1
II.	Antecedentes	3
	2.1 Epidemiología de la Enfermedad Vascolar Cerebral (EVC)	3
	2.2 Fisiopatología de la EVC	4
	2.3 Tratamiento de la EVC	6
	2.3.1 Intervenciones médicas en EVC isquémica	
	2.3.2 Intervenciones médicas en hemorragia intracerebral (HIC)	
	2.3.3 Intervenciones médicas en hemorragia subaracnoidea (HSA)	
	2.3.4 Rehabilitación	
	2.4 Desenlaces post-EVC	8
	2.4.1 Mortalidad y supervivencia post-EVC	
	2.4.2 Recurrencia post-EVC	
	2.4.3 Secuelas post-EVC	
III.	Justificación	11
IV.	Planteamiento del problema	12
V.	Objetivos	14
VI.	Marco teórico	15
	6.1 Tendencias de mortalidad por EVC	15
	6.2 Factores asociados a la supervivencia post-EVC	16
	6.3 Factores asociados a la recurrencia post-EVC	20
	6.4 Factores asociados a las secuelas post-EVC	21
VII.	Metodología	24
	7.1 Modelo conceptual	24
	7.2 Diseño del estudio y muestra	25
	7.2.1 Pacientes	
	7.2.2 Información basal	
	7.3 Análisis estadístico	30
	7.3.1 Análisis descriptivo de la muestra	
	7.3.2 Análisis de supervivencia con regresión de Cox para recurrencia y mortalidad	
	7.3.3 Análisis de regresión logística para recurrencia y mortalidad	
	7.3.4 Análisis de regresión de logística para secuelas	
	7.4 Consideraciones éticas	34
VIII.	Resultados	35
IX.	Bibliografía	42
X.	Anexos	48
	10.1 Documento aprobatorio del proyecto ante el Comité Institucional de Ética INNN	
	10.2 Documento aprobatorio del proyecto, Comisión de Ética del INSP	
	10.3 Artículo 1. Temporal trends in mortality from ischemic and hemorrhagic stroke in Mexico, 1980-2012. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases	
	10.4 Artículo 2. Supervivencia y recurrencia después de un primer EVC isquémico y hemorrágico: Seguimiento de 3 años en un hospital mexicano	
	10.5 Artículo 3. Factores asociados a la mortalidad a corto y largo plazo post-EVC: Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, México.	
	10.6 Artículo 4. Prevalencia y factores asociados a las secuelas post-EVC: Datos desde el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía-Manuel Velasco Suárez	

I. Introducción

La Enfermedad Vasculare Cerebral (EVC) es un déficit neurológico súbito causado por alteraciones en la circulación cerebral.¹

La EVC, de acuerdo a su naturaleza se clasifica en isquémica y hemorrágica, el tipo isquémico se caracteriza por la disminución del aporte sanguíneo al tejido cerebral consecuencia de la obstrucción de alguna arteria o vena, mientras que el tipo hemorrágico ocurre tras la ruptura de algún vaso sanguíneo, y del cual se distingue la hemorragia intracerebral (HIC) y la hemorragia subaracnoidea (HSA).^{2,3,4}

La EVC isquémica y hemorrágica se presenta de forma aguda, sin embargo, ambas son producto de la exposición prolongada a factores de riesgo como hipertensión, diabetes mellitus, enfermedades cardíacas, dislipidemia, tabaquismo, obesidad, abuso en el consumo de alcohol y trastornos inmunológicos, principalmente.⁵

A nivel mundial, la EVC es la segunda causa de muerte;⁶ y el tipo hemorrágico es más letal que el isquémico.³

De acuerdo al estudio “*Global Burden of Disease 2013*” (GBD-2013), la incidencia, prevalencia, mortalidad y años de vida saludable (AVISA) perdidos por EVC disminuyeron, entre 1990 y 2013, en el mundo.⁷

Sin embargo, la carga de EVC incrementó tres veces más en países de ingresos medios y bajos (4.85 millones de muertes y 91.4 millones de AVISA) en comparación con los países de ingresos altos (1.6 millones de muertes y 21.5 millones de AVISA), durante el período 1990 a 2013.⁸

Un factor que aumenta el riesgo de muerte post-EVC es la recurrencia, la cual durante el primer año oscila entre el 6% y 25%.^{9,10,11,12} Además, de acuerdo a la Asociación Nacional de EVC (NSA, por sus siglas en inglés) durante los primeros 5 años post-EVC, 2 de cada 10 mujeres y 4 de cada diez hombres experimentan un EVC recurrente.¹³

El estudio de la recurrencia post-EVC ha cobrado interés en los últimos años, ya que además de incrementar la mortalidad, tiene impacto en la discapacidad, aumenta la solicitud de servicios de salud y genera pérdidas económicas.¹⁰

Aunado a lo anterior, la EVC es la principal causa de discapacidad en adultos, en países desarrollados,¹⁴ debido a que genera secuelas físicas, cognitivas, conductuales y emocionales.¹⁵

En México, país de ingresos medios, la EVC fue la sexta causa de muerte en 2015.¹⁶ Además, aproximadamente 56% de las personas que sobreviven a la EVC presentan discapacidad grave hasta 30 días después del evento agudo.¹⁷

A la fecha, la información sobre los desenlaces post-EVC de pacientes mexicanos procede del Primer Registro Mexicano de Isquemia Cerebral (PREMIER),¹⁸ el Registro Nacional Mexicano de Enfermedad Vascul ar Cerebral (RENAMESVAC),¹⁹ el Registro del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN),¹⁷ y el estudio de vigilancia de ataque cerebral-Durango (BASID, por sus siglas en inglés),²⁰ los cuales han brindado conocimientos sobre el pronóstico post-EVC durante la atención hospitalaria, el primer mes y hasta 1 año de seguimiento.

Sin embargo, no se han reportado las diferencias de la supervivencia a largo plazo entre pacientes con EVC hemorrágico e isquémico, ni los factores asociados a dicho desenlace. Además, no existe información sobre los factores asociados a la recurrencia de EVC en pacientes mexicanos, ni trabajos sobre la prevalencia de secuelas durante los primeros meses post-EVC en población mexicana.

El estudio de la supervivencia post-EVC y la identificación de los factores que modifican este desenlace, contribuyen a planear los servicios de atención médica e identificar las características de los grupos que tienen mayor riesgo de morir.²¹

Adicionalmente, después de un evento vascular cerebral se debe conocer el riesgo de recurrencia y la prevalencia de secuelas, ya que estos desenlaces modifican el pronóstico de los pacientes y agravan las consecuencias sociales y económicas.^{22,23}

Es por ello, que el presente trabajo analizó los factores asociados a la supervivencia, recurrencia y secuelas post-EVC, con datos de un estudio observacional, de serie de casos, retro-proyectivo, en pacientes con seguimiento mayor a tres años, atendidos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía-Manuel Velasco Suárez (INNN-MVS).

II. Antecedentes

2.1 Epidemiología de la EVC

El estudio GBD-2013 reportó que la EVC isquémica tuvo mayor incidencia que la EVC hemorrágica (115 por 100,000 personas vs 50 por 100,000 personas).^{7,8} Además, la prevalencia de casos con EVC isquémica es superior a los casos con EVC hemorrágica (0.29% vs 0.12%, respectivamente).^{7,8}

En países desarrollados como Estados Unidos de América (EUA), el 13% de los casos de EVC son hemorrágicos y el 87% isquémicos.³

Sin embargo, en población latinoamericana, las proporciones son diferentes, por ejemplo, en los años 90's, Ecuador reportó el 37.4% de casos de EVC de tipo hemorrágico, Brasil 25.9% y Chile 46%.²⁴

Aunado a lo anterior, registros posteriores al año 2000 han reportado proporciones de casos de EVC hemorrágico entre el 20 y 27%.²⁵

En 2013, la tasa de mortalidad mundial por EVC isquémico fue 57.3 por 100,000 personas, mientras que en EVC hemorrágico fue 52.8 por 100,000 personas.⁸

En contraste, en 2013, los AVISA en casos con EVC hemorrágico fueron superiores a los de casos de EVC isquémico (1000 AVISA por 100,000 personas vs 800 AVISA por 100,000 personas, respectivamente).⁸

En el caso de México, país de ingresos medios, la incidencia acumulada de EVC de acuerdo al estudio BASID fue 232.3 casos por 100,000 personas.²⁰ Y la prevalencia en mayores de 35 años fue 7.7 por 1000 personas, durante septiembre 2008 y marzo 2009.^{20,26}

Además, a partir de datos obtenidos desde el RENAMESVAC se encontró que el 54.5% de casos de EVC fueron isquémicos y 42.5% hemorrágicos.¹⁹ Y entre los casos hemorrágicos, 28% fueron HIC²⁷ y 14.5% HSA.²⁸

Adicionalmente, el registro del INNN reportó que del total de casos de EVC que se atienden en dicha institución, el 65% fueron de tipo isquémico y el 26% hemorrágico (excluyendo casos de HSA).^{17,26}

Cantú-Brito y colaboradores reportaron que en México 4 de cada 10 pacientes con EVC mueren durante la hospitalización, y que la tasa de mortalidad hospitalaria es mayor en HSA (52%), siguiendo la HIC (48%) y finalmente el tipo isquémico (29%).²⁹

Además, de acuerdo al estudio RENAMESVAC, la mortalidad a 30 días post-EVC es del 21.2%, teniendo la mayor mortalidad los casos con HIC, siguiendo los casos con HSA y la menor mortalidad los casos con EVC isquémica (31.4%, 24.6%, 17.5%, respectivamente).¹⁹

Finalmente, en México, solo se ha evaluado la mortalidad a un año post-EVC en casos isquémicos, la cual asciende a 30%.¹⁸

2.2 Fisiopatología de la Enfermedad Vascular Cerebral

La EVC es “el disturbio de la función cerebral caracterizado por la presencia espontánea de signos neurológicos focales o globales que persisten más de 24 horas o cuyo desenlace es la muerte, sin otra causa que la vascular.”^{1,30,31}

La EVC se clasifica en isquémica y hemorrágica, sus principales características se describen en el Cuadro 1.

La EVC isquémica es consecuencia de la oclusión de las arterias cerebrales por la formación de trombos o procesos embólicos,² de acuerdo a la clasificación Trial of Org 10172 in *Acute Stroke Treatment* (TOAST, por sus siglas en inglés) se reconocen 5 subtipos de EVC isquémica, las cuales son aterotrombótica, cardioembólica, infarto lacunar, de causa inhabitual y de origen indeterminado.³²

El diagnóstico de la EVC isquémica se realiza en primera instancia por la distinción de manifestaciones clínicas como alteraciones del lenguaje, del campo visual, pérdida de sensibilidad y debilidad hemicorporal.³³ Adicionalmente, el diagnóstico se confirma con estudios de imagen como tomografía axial computarizada (TAC) e imagen de resonancia magnética (IRM).³⁴

El ataque isquémico transitorio (AIT) es un tipo de isquemia cerebral que se caracteriza por la presencia de sintomatología neurológica con duración menor a 60 minutos, recuperación íntegra y ausencia de lesión corroborada con estudios de imagen.³⁵

El tipo hemorrágico incluye la hemorragia intracerebral (HIC) y la hemorragia subaracnoidea (HSA).³

Cuadro 1. Características de los tipos de Enfermedad Vascolar Cerebral²

Tipo de EVC	Características	Factores de riesgo
Isquémico		
Aterotrombótico	Isquemia de tamaño medio o grande ocasionado por oclusión o estenosis de arterias, trombosis o embolia.	Hipertensión arterial, <i>diabetes mellitus tipo 2</i> , tabaquismo o hipercolesterolemia.
Cardioembólico	Isquemia de tamaño medio o grande resultado de la oclusión de una arteria con un émbolo de origen cardiaco.	Cardiopatía embolígena (fibrilación atrial, infarto al miocardio, etc.)
Infarto Lacunar	De tamaño pequeño, se ubica en el territorio de una arteria perforante cerebral.	Hipertensión arterial, arterioesclerosis local con micro ateromas, <i>diabetes mellitus</i> y cardioembolias.
De causa inusual	Isquemia de tamaño variable, de localización cortical o subcortical, en territorio carotideo o vertebro basilar.	Alteraciones hematológicas, alteraciones de la pared vascular, alteraciones del flujo sanguíneo, otras causas como trombosis venosa cerebral, etc.
De origen indeterminado	De tamaño medio o grande, localización carotideo o vertebro basilar, en los que se han descartado los cuatro anteriores.	Coexistencia de más de una posible etiología y aquellos que quedaron sin determinar por falta de exploraciones complementarias oportunas.
Hemorrágica		
Hemorragia intracerebral	Hematoma formado por la ruptura de vasos sanguíneos dentro del parénquima cerebral.	Hipertensión arterial, ruptura de aneurismas, angiomas cavernosos, drogas, alcohol, terapia antitrombótica, etc.
Hemorragia subaracnoidea	Extravasación de sangre al espacio subaracnoideo encefálico, puede ser primaria (sangrado en el espacio subaracnoideo) o secundaria (en el parénquima cerebral)	Lesión traumática, ruptura de aneurismas intracraneales, ruptura de malformaciones arteriovenosas o secundario a arteriosclerosis.

Adaptado de Díez-Tejedor, 2001

La HIC es la colección focalizada de sangre dentro del parénquima cerebral o sistema ventricular consecuencia de la ruptura de un vaso sanguíneo.² En la fase aguda de la HIC se presentan síntomas como cefalea, náusea, vómito.³⁶ Además, si su localización es supratentorial puede presentarse déficit neurológico sensitivo-motor; y si se localiza en el área infratentorial puede presentarse ataxia, nistagmus o dismetría.³⁶

Los métodos de diagnóstico de la HIC son TAC e IRM.²

La HSA ocurre cuando el tejido hemático entra al espacio subaracnoideo producto de la ruptura de una aneurisma o de una malformación arteriovenosa.² Las principales manifestaciones clínicas de la HSA son cefalea severa, náusea, vómito, fotofobia, alteración de la conciencia, parálisis de nervios craneales y/o pérdida del control de esfínteres.³⁷

La confirmación de diagnóstico de HSA se realiza con TAC, angiografía cerebral y estudios de punción lumbar.³⁸

2.3 Tratamiento de la EVC

El manejo de la EVC tiene como objetivo detener y reducir el daño cerebral ocasionado por la isquemia o derrame cerebral.³

El tratamiento agudo de la EVC isquémica y hemorrágica incluye la monitorización y adecuada saturación de oxígeno; el control de la presión arterial; el control de la temperatura y glucemia; además, el manejo nutricional e hidratación; la implementación de medidas para evitar el edema cerebral e hidrocefalia, el control de crisis comiciales, el manejo de la isquemia miocárdica y arritmias; el tratamiento y prevención de infecciones; así como la prevención o tratamiento de trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar.²

Aunado a lo antes descrito, existen ciertas intervenciones médicas aprobadas para tratar los tipos de EVC, las cuales se mencionan a continuación.

2.3.1 Intervenciones médicas en EVC isquémica

Dentro de las primeras 48 hrs de inicio de la sintomatología de EVC se recomienda iniciar el tratamiento con aspirina, a menos de que exista alguna contraindicación.²

Anticoagulantes. Las heparinas no fraccionadas de bajo peso molecular o los heparinoides se recomiendan para la prevención de la trombosis venosa.²

Trombolíticos. Se recomienda el tratamiento trombolítico con rtPA intravenoso en dosis de 0.9 mg/kg para el tratamiento de EVC isquémica aguda en territorio carotídeo y menos de tres horas de evolución.²

Neuroprotectores. No hay datos suficientes para recomendar el uso de neuroprotectores, sin embargo, uno de los más usados es la citicolina.²

2.3.2 Intervenciones médicas en HIC

Durante la fase aguda de HIC se recomienda controlar la presión arterial y en casos de hipotensión se recomienda utilizar suero fisiológico o expansores de plasma, además, en casos con control difícil de la presión arterial se recomienda emplear fármacos vasopresores.²

Adicionalmente, se recomienda evitar y tratar los factores que incrementen la presión intracraneal, mediante el uso de agentes osmóticos o medidas de hiperventilación.²

En caso de agitación o estados de delirium se recomienda el tratamiento con benzodiacepinas de vida media corta, neurolépticos y analgésicos.²

El tratamiento quirúrgico en HIC se recomienda en casos de hemorragia cerebelosa mayor a 3 cm, con deterioro neurológico, compresión de tronco o hidrocefalia, además, en HIC asociada a lesión estructural (aneurisma, malformación arteriovenosa o angioma cavernoso; y en pacientes jóvenes con hemorragia lobar de tamaño moderado o grande, sin sospecha de angiopatía amiloide, que cursan con deterioro neurológico.²

2.3.3 Intervenciones médicas en HSA

El manejo de la HSA tiene como objetivo evitar el resangrado, vasoespasmo, edema cerebral, hidrocefalia y/o crisis comiciales.²

La terapia indicada para prevenir el vaso-espasmo es el uso de antagonistas del calcio, como nimodipino o nicardipino.²

Además, para el tratamiento de la hidrocefalia se recomienda la implantación de drenaje de derivación ventriculoperitoneal.²

2.3.4 Rehabilitación

Después de un evento vascular cerebral, 10% de los sobrevivientes logrará una recuperación espontánea en las siguientes 12 semanas, 80% requerirá rehabilitación y logrará beneficiarse; mientras que otro 10% requerirá rehabilitación y probablemente no logre beneficios.³⁹

Considerando lo anterior, la rehabilitación es considerada una parte fundamental en la recuperación de los sobrevivientes a EVC,² ya que puede mejorar las capacidades funcionales independientemente de la edad o el déficit neurológico, además, ayuda a disminuir el costo de los cuidados médicos prolongados.⁴⁰

Los objetivos de un programa de rehabilitación en pacientes con EVC son aliviar el dolor físico, mejorar las habilidades comunicativas y cognitivas, eliminar o reducir alteraciones en el control motor, la sensibilidad y el habla, además, ayudar a favorecer el desarrollo óptimo de actividades de la vida diaria y mejorar la calidad de vida.⁴¹

Los servicios de rehabilitación post-EVC mas recomendados son la terapia física, ocupacional, de lenguaje, así como la atención psiquiátrica y/o psicología.⁴²

De acuerdo a la evidencia científica, la intervención rehabilitatoria post- EVC debe iniciar después de la estabilización aguda y tras la identificación de algún déficit motor, sensorial, visual, cognitivo, trastornos de la deglución, vesico-esfinterianos, afectivo o del estado de ánimo.⁴³

Aunado a lo anterior, la intervención rehabilitatoria en pacientes post-EVC se divide en hospitalaria y post-hospitalaria.⁴⁴ Los servicios de rehabilitación hospitalaria ayudan a prevenir y/o tratar las complicaciones secundarias al evento agudo, además, permite mejorar la capacidad senso-perceptiva del paciente y mejora el pronóstico funcional.⁴⁴ Adicionalmente, la rehabilitación post-hospitalaria permite reorganizar el esquema corporal y espacial del paciente, ayuda a reconstruir la motricidad y evitar el sedentarismo.^{44,44}

De esta manera, la conjunción del tratamiento agudo oportuno y el seguimiento médico-rehabilitatorio adecuado optimiza el pronóstico de los pacientes post-EVC, incidiendo sobre sus principales desenlaces, muerte, recurrencia y secuelas.

2.4 Desenlaces post-EVC

Los desenlaces evaluados comúnmente después de un evento vascular cerebral son la supervivencia, la recurrencia y la presencia de secuelas discapacitantes.³

2.4.1 Supervivencia post-EVC

La mortalidad es uno de los desenlaces más relevantes después de un evento vascular cerebral. A la fecha, diversos estudios han evaluado la mortalidad post-EVC durante la hospitalización, el primer mes, el primer año y a largo plazo post-EVC.⁴⁵

En dichos estudios se ha evidenciado que la mortalidad post-EVC hospitalaria varía entre 8 y 16%, la mortalidad al mes entre 15 y 19%, al año entre 20 y 36% y después de dos años entre 52 y 60%.^{46,47} Además, de acuerdo a la literatura, los casos con EVC hemorrágica tienen mayor riesgo de desenlace fatal que los casos con EVC isquémica.^{48,49}

El estudio de los factores que modifican el tiempo que transcurre entre un evento vascular cerebral y la muerte (tiempo de supervivencia post-EVC) ayudan a planear los cuidados agudos, prevención secundaria y terciaria de quienes padecen esta enfermedad.⁴⁵ Considerando lo anterior, la búsqueda de factores que incidan en dicho desenlace es una prioridad para el sistema de salud, ya que ayuda a optimizar el manejo y la canalización de insumos de salud.

En los últimos años, la investigación sobre la supervivencia post-EVC ha aumentado y se ha encontrado que los principales factores asociados con este desenlace son la edad, el

sexo, la gravedad al ingreso, la presencia de comorbilidades, la recurrencia y el manejo médico oportuno.⁴⁵

Algunos de los factores antes mencionados son no modificables, sin embargo, algunos de ellos sí lo son y por lo tanto son una ventana de oportunidad para mejorar el pronóstico de los pacientes que sufren EVC.

Con base a lo anterior, en la sección “Marco Teórico” del presente trabajo se expone el estado actual de la investigación sobre los factores asociados a la supervivencia post-EVC.

2.4.2 Recurrencia post-EVC

Los sobrevivientes a un primer evento vascular cerebral tienen un riesgo elevado de sufrir un segundo o tercer evento de características similares, dicho desenlace se conoce como recurrencia.⁵⁰

Appelros y colaboradores definen la recurrencia como “un nuevo déficit neurológico de origen vascular acontecido al menos 24 hrs posteriores al último evento”⁵¹

Por otro lado, Hier y colaboradores definen la recurrencia como “un nuevo déficit neurológico, de otro tipo, localizado en un sitio anatómico o territorio vascular diferente y acontecido 21 días después del EVC índice”.⁵²

Adicionalmente, Coull y colaboradores analizaron las repercusiones de utilizar cada una de las definiciones de recurrencia antes mencionadas y llegaron a la conclusión que la inclusión de recurrencias acontecidas durante las 24 hrs posteriores al EVC índice evitan la subestimación del riesgo de recurrencia post-EVC.⁵³

Considerando lo anterior, en el presente trabajo se utiliza la definición de recurrencia incluida en el trabajo de Appelros y colaboradores.

De acuerdo a una revisión sistemática, la recurrencia acumulada post-EVC es 3.1% (1.7-4.4%) durante el primer mes; 11.1% (9.0-13.3%) durante el primer año y 26.4% (20.1-32.8%) en los primeros cinco años.⁵⁴

Adicionalmente, Sun y colaboradores reportaron que la recurrencia acumulada a largo plazo es diferente de acuerdo al tipo de EVC, siendo mayor en EVC isquémico en comparación con el tipo hemorrágico (Isquémico 14.6%, HIC 8.9% y HSA 4.8%).⁵⁵

En Estados Unidos, el 24% de los 800,000 casos anuales de EVC son recurrentes.¹³

En México, la recurrencia de EVC se ha analizado desde el estudio de población BASID,²⁰ los registros PREMIER¹⁸ y del INNN.¹⁷ En los estudios BASID y PREMIER se encontró una recurrencia anual entre el 8% y 11%, dependiendo del tipo de EVC.^{18,20} Mientras que desde el registro del INNN, la recurrencia a 6 meses post-EVC fue del 6%.¹⁷

El estudio de la recurrencia post-EVC es importante ya que incrementa el riesgo de muerte, la discapacidad y la presencia de deterioro cognitivo.^{56,57}

A la fecha, diversos trabajos han investigado los factores asociados a la recurrencia post-EVC, los cuales se presentan en la sección de “Marco Teórico”

2.4.3 Secuelas post-EVC

La EVC es la causa más frecuente de discapacidad en adultos, lo cual genera costos médicos y no médicos en los pacientes, la familia y el sistema de salud.⁵⁸

Estudios previos han encontrado que entre el 15 y 20% de los sobrevivientes a EVC son dependientes o necesitan cuidados para atender las secuelas resultantes de su enfermedad.⁵⁹

Las secuelas post-EVC pueden ser físicas, emocionales o cognitivas; además, su magnitud y gravedad varían dependiendo del tipo de EVC, localización y extensión de la lesión.^{60,61}

Si la lesión cerebrovascular se localizó en el hemisferio izquierdo es común encontrar como secuela la afasia (pérdida de la habilidad para formar y entender palabras en forma oral y escrita, la cual puede ser global, de broca o Wernicke).⁶² Aunado a lo anterior, si la lesión se presentó en el hemisferio derecho, las principales secuelas post-EVC podrían ser falta de reconocimiento de una parte del cuerpo, problemas visuales y de memoria.⁶² Adicionalmente, la presencia de lesión isquémica o hemorrágica en cualquiera de los dos hemisferios puede ocasionar hemiparesis, hemiplejía, disartria (trastorno de la programación motora del habla), depresión, ansiedad y convulsiones.⁶²

La prevalencia de secuelas impacta la funcionalidad y pronóstico post-EVC, por lo tanto, identificar los factores que incrementan su prevalencia requiere especial estudio. Considerando lo anterior, en la sección de “Marco Teórico” se detallan los resultados de una búsqueda sistemática de los factores asociados a la presencia de secuelas post-EVC.

III. Justificación

La EVC es una enfermedad crónica no transmisible (ECNT) y los factores que incrementan el riesgo de desarrollarla son la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la obesidad y el tabaquismo.³ De acuerdo al estudio INTERSTROKE, la hipertensión arterial es el factor con mayor proporción de riesgo atribuible para EVC.⁶³

Adicionalmente, en las últimas décadas, México ha experimentado cambios epidemiológicos relevantes, los cuales se han caracterizado por un incremento en el número de adultos mayores, así como el aumento de la prevalencia de hipertensión arterial y diabetes mellitus, los cuales podrían incrementar la incidencia de EVC en los próximos años.^{64,65,66}

Por lo tanto, una de las prioridades en materia de investigación en salud pública en México es el conocimiento y manejo de los factores de riesgo de EVC, así como la investigación de los factores asociados a los desenlaces post-EVC (mortalidad, recurrencia y discapacidad).

En el caso del estudio de los factores asociados a la supervivencia y recurrencia post-EVC a largo plazo (más de tres años del evento agudo vascular) ayudará a conocer las consecuencias y necesidades de atención de los pacientes que tienen esta enfermedad. Adicionalmente, el estudio de la prevalencia de secuelas post-EVC y de los factores asociados a esta, sumará evidencia sobre los servicios que necesita esta población, desde el contexto mexicano.

De esta manera, en el presente trabajo se investigaron los factores del paciente, de la enfermedad y de la atención médica hospitalaria que modifican la supervivencia, recurrencia y secuelas de pacientes con EVC isquémica y hemorrágica, en un período de seguimiento prolongado, utilizando modelos ajustados.

Además, este estudio revisó el efecto de la comorbilidad sobre los desenlaces post-EVC, mediante un índice de comorbilidad, el cual incorpora el efecto combinado de distintas enfermedades sobre la salud de un individuo.

Finalmente, este estudio suma evidencia sobre las áreas que necesitan fortalecerse para mejorar los servicios de atención en estos pacientes.

IV. Planteamiento del problema

La EVC fue la segunda causa de muerte a nivel global en 2010,⁶⁷ además, es causa de discapacidad, demencia⁶⁸ y altos costos de atención médica.⁶⁹

El 70% de los casos de EVC mundiales se han presentado en países de ingresos medios y bajos.⁷⁰ Y la mortalidad por EVC ha incrementado en las últimas décadas en estos países.^{71,72}

Aunado a lo anterior, de acuerdo a Strong y colaboradores, la mortalidad, discapacidad y costos asociados a EVC podría aumentar en 2030 si no se implementan medidas para controlar los factores de riesgo (hipertensión, diabetes mellitus, consumo de tabaco) y se garantiza el acceso a la atención médica oportuna para esta enfermedad.⁷³

Es por ello que la investigación de los factores asociados a la mortalidad, recurrencia y secuelas es una prioridad de investigación en estos países.

De acuerdo a la literatura internacional, los factores asociados a mayor supervivencia post-EVC son los relacionados al paciente (sexo femenino, menor edad al momento del evento y menor número de comorbilidades), a las características de la enfermedad (tipo de EVC isquémico en comparación con hemorrágico, menor gravedad de la EVC al ingreso a la atención hospitalaria y la recurrencia).^{45,74,75,76}

Además, algunos trabajos han evaluado el efecto de las variables relacionadas a la atención médica (menor tiempo de retraso a la atención médica y menor número de complicaciones hospitalarias) sobre la supervivencia a corto, mediano y largo plazo post-EVC.^{77,78}

Aunado a lo anterior, el tiempo libre de recurrencia post-EVC se ha asociado a menor edad, a la presencia de baja comorbilidad de padecimientos como enfermedad vascular periférica, fibrilación atrial, diabetes e hipertensión; asimismo, el tipo de EVC índice se ha asociado a las probabilidades de recurrencia a corto y largo plazo.^{50,54}

En cuanto a las secuelas post-EVC, diversos estudios han encontrado que la presencia de convulsiones, incontinencia urinaria, afasia y depresión se asocian al tipo y localización de la EVC, a la gravedad al ingreso y al sexo.⁷⁹

A nivel mundial, se han estudiado los factores asociados a los desenlaces post-EVC en la estancia hospitalaria, a mediano, largo plazo y en todos los tipos de EVC. Sin embargo, en México, la investigación se ha centrado en los desenlaces durante la estancia hospitalaria, a un año post-EVC y en EVC isquémico, principalmente.

Ante este panorama, es necesario conocer qué factores adicionales a los ya conocidos se asocian a los desenlaces acontecidos después de un evento vascular cerebral agudo a largo plazo (más de tres años), en el contexto mexicano, el cual se caracteriza por una prevalencia elevada de los factores de riesgo de EVC y escasas unidades de atención médica oportuna de EVC.⁸⁰

Por lo tanto el presente estudio contribuyó a contestar las siguientes preguntas:

¿Cuáles son los factores asociados a la supervivencia de pacientes después de un primer evento vascular cerebral, en el contexto de atención de un hospital de tercer nivel mexicano?

¿Qué características del paciente, de la EVC y de la atención médica se asocian a la recurrencia?

¿Cuáles son las secuelas que se presentan en los primeros seis meses post-EVC en pacientes mexicanos?

¿Cuáles factores se asocian al número y gravedad de secuelas físicas, emocionales y cognitivas post-EVC?

De esta manera, el presente proyecto evalúa la asociación de las características del paciente al momento del primer evento cerebrovascular, de la enfermedad y de la atención médica, sobre la supervivencia, recurrencia y secuelas de pacientes atendidos en el INNN-MVS, un instituto con los mejores estándares de información y atención médica en América Latina, que si bien no representan el esquema de tratamiento a nivel nacional, es referente nacional en el manejo de los pacientes que cursan por esta enfermedad.

V. Objetivos

General:

Evaluar la asociación entre las características del paciente, de la enfermedad y de la atención médica al momento del primer evento cerebrovascular, sobre la supervivencia, recurrencia y secuelas de pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía-Manuel Velasco Suárez.

Específicos:

1. Explorar la función de supervivencia post-EVC, general y por tipo de EVC.
2. Comparar si los factores asociados a la supervivencia reportados en la literatura son similares en una muestra de pacientes mexicanos.
3. Examinar los factores asociados a la mortalidad 3 años después de un primer evento vascular cerebral.
4. Explorar el tiempo a la recurrencia de EVC, global y por tipo de EVC.
5. Distinguir los principales factores asociados a la recurrencia en pacientes con EVC.
6. Determinar si existe una asociación de las variables del individuo, de la EVC y de la atención médica hospitalaria sobre la recurrencia de un nuevo EVC a largo plazo (más de 3 años).
7. Describir las secuelas en pacientes con EVC isquémico o hemorrágico presentes durante los primeros seis meses post-evento agudo.
8. Examinar si existe una asociación entre las variables del individuo, de la EVC y de la atención médica hospitalaria sobre el tipo y gravedad de secuelas post-EVC.

VI. Marco teórico

6.1 Tendencias de mortalidad

La mortalidad atribuida a la EVC es elevada y varía entre países.⁸¹ En estudios de mortalidad realizados en Holanda, Dinamarca, Finlandia, Francia, Noruega, Suecia e Inglaterra (1980-2005) han encontrado que la mortalidad por EVC ha disminuido en las últimas décadas.⁸² De igual manera, las tasas de mortalidad disminuyeron en EUA y Canadá, en todos los grupos de edad, durante 1997 y 2006.^{83,84} Además, Japón, en los últimos 15 años mostró un franco descenso en las tasas de mortalidad por EVC.⁸⁵

Por otro lado, en países de ingresos medios y bajos, como los latinoamericanos, existe poca información sobre la tendencia de mortalidad por EVC, un estudio realizado para el período 1968 -1994, por Sarti *et al*, en población de 35 a 84 años encontró que la mortalidad por EVC disminuyó ligeramente en México, con un cambio porcentual anual de -0.58 y -0.70 puntos.⁸⁶

Otro trabajo analizó las tasas de mortalidad, en el período 1970-2000, el cual encontró que la mortalidad por EVC disminuyó 60% en EUA y Canadá, sin embargo, en Puerto Rico, Argentina, Chile, Costa Rica y Colombia la disminución fue menor, entre 20% y 45%. Además, los países con el cambio más bajo en la tasa mortalidad fueron Ecuador, Venezuela y México, 1 y 20%.⁸⁷

El descenso diferenciado de la mortalidad en países europeos y de América del Norte, en comparación con los latinoamericanos, se ha atribuido a que los primeros han implementado estrategias decisivas de prevención primaria, secundaria y terciaria de la EVC.⁷³ Sin embargo, en países latinoamericanos, el control bajo de los factores de riesgo de EVC, el acceso limitado a recursos para el diagnóstico y tratamiento son considerados los principales contribuyentes al mantenimiento de la mortalidad, en esta región.⁷²

Con base a lo anterior y considerando que México es un país de ingresos medios, en donde la tendencia de mortalidad por EVC se ha estudiado hasta el año 2000 estratificada por sexo, sería necesario analizar la tendencia de mortalidad en los últimos treinta años considerando la estratificación por intervalos de edad, sexo y tipo de EVC, dicha información permitirá identificar los grupos que requieren servicios específicos de atención a la salud.

6.2 Factores asociados a la supervivencia post-EVC

Este trabajo analiza los factores asociados al tiempo que transcurre entre un evento vascular cerebral y la muerte (tiempo de supervivencia post-EVC).

Considerando lo anterior, se realizó una revisión sistemática de estudios que evaluaron los factores asociados a la supervivencia de pacientes con EVC isquémico y hemorrágico (HIC y HSA), publicados durante el período entre 2000 y 2016. Los estudios incluidos fueron observacionales de base poblacional y hospitalaria, con una muestra de más de 200 pacientes y que hayan reportado seguimientos superiores a 1 año post-EVC.

Las bases electrónicas consultadas fueron MEDLINE, LILACS, Scielo y Google Scholar. Los términos de búsqueda fueron "Stroke", "Cerebrovascular Disorders", "Cerebral Infarction", "Cerebral Hemorrhage", "Subarachnoid Hemorrhage", "Socioeconomic Factors", "Epidemiologic Factors", "Risk Factors", "Survival Analysis", "Mortality", "Death", "Survival", "Infarto cerebral", "Ictus", "Enfermedad Vascular cerebral", "hemorragia cerebral", "Hemorragia subaracnoidea", "Hemorragia intracerebral", "Factores socioeconomicos", "factores de riesgo", "análisis de supervivencia" y "mortalidad".

En el Cuadro 2 se muestran los trabajos localizados en la búsqueda sistemática, los cuales para mejor entendimiento se clasificaron en características de la EVC, del paciente y de la atención médica hospitalaria.

Características de la Enfermedad Vascular Cerebral

La supervivencia de los pacientes con EVC se ve influenciada por el tipo de evento índice que presentan, isquémico o hemorrágico.

Cinco estudios reportaron que los pacientes con EVC hemorrágico (HIC y/o HSA) tienen mayor riesgo de morir a largo plazo en comparación a pacientes con EVC isquémico, ajustando por otras covariables, razón de riesgo (RR) entre 1.15 y 4.11.^{88,89,90,91,76,92,93,94}

Características del paciente con EVC

Las características del paciente con EVC asociadas a la modificación del tiempo de supervivencia son la gravedad clínica al ingreso, la edad, el sexo, el nivel educativo y la presencia de comorbilidades.

El riesgo de muerte post-EVC es mayor en los pacientes que presentan un estado sintomatológico más grave de la enfermedad.³ A la fecha, existen diversas escalas para evaluar la gravedad de EVC, una de ellas es la escala de Glasgow.²

De acuerdo a Hankey y colaboradores, un paciente con Glasgow entre 3 y 9 tiene 2.59 más riesgo de morir en comparación con un paciente con 15 puntos de Glasgow.⁷⁴ Además, pacientes que ingresan inconscientes a recibir atención médica tienen 30% más riesgo de muerte a largo plazo post-EVC que aquellos que llegan en estado de alerta.⁹⁰

La edad avanzada (en años) se asoció con un incremento en el riesgo de morir después de EVC. La RR osciló entre 1.05 a 2.00 por cada año de edad incrementado, mientras que considerando la edad en categorías, la RR osciló entre 2.9 y 5.39 para las categorías mayores de 60 años.^{55,74,76,88,89,90,91,95,96,97,98,99}

El hecho de ser hombre se asoció a mayor riesgo de morir post-EVC en comparación con la mujer (RR, entre 1.10-1.69).^{55,88,90,100}. Solo un trabajo reportó que ser hombre se asoció a menor riesgo de morir post-EVC a largo plazo (RR= 0.91-0.99).⁸⁹

Adicionalmente, Lindmark y colaboradores encontraron que pacientes post-EVC con nivel educativo superior al universitario tuvieron menor riesgo de muerte a largo plazo en comparación con pacientes que tenían educación básica (RR= 0.86).¹⁰¹

La comorbilidad en pacientes con EVC se asoció consistentemente con mayor riesgo de morir, ajustado por otras covariables.

Las enfermedades asociadas al riesgo de morir fueron diabetes(RR= 1.1-3.36);^{91,97,98,99,102} fibrilación atrial (RR= 1.3-1.8),^{94,97,99} falla cardiaca(RR= 1.09-1.14),^{89,96} hipertensión(RR= 0.94-2.5),^{76,89,98} hiperlipidemia(RR= 1.74),⁹⁸ infarto al miocardio(RR= 1.95-2.20)¹⁰³ y enfermedad cardiaca(RR= 1.47).⁹⁴

Aunado a lo anterior, dos trabajos incorporaron la comorbilidad como el “Índice de Charlson-Deyo”, dicho índice asigna un puntaje al nivel de comorbilidad, mayor puntuación indica mayor grado de comorbilidad. Una puntuación elevada del índice de Charlson-Deyo se asoció a mayor riesgo de muerte post-EVC (RR_(≥1 vs 0)= 1.22; RR_(>4 vs <2)= 4.94).^{88,103}

Características relacionadas a la atención médica hospitalaria

El ascenso de la mortalidad de EVC en ciertos países se ha atribuido al tipo de tratamiento hospitalario agudo y a ciertos cuidados brindados a largo plazo,^{72,77} es por ello que el análisis de la supervivencia debe incorporar las variables que describen el proceso de atención aguda a EVC, dichas variables son el tiempo a la atención médica, la presencia de complicaciones durante la atención hospitalaria y la recurrencia.

El tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas neurológicos de EVC y la atención médica se asocia a mayor riesgo de muerte en los primeros 30 días post-EVC (RR= 5.72).¹⁰⁴

La presencia de neumonía es la complicación hospitalaria asociada a riesgo de muerte post-EVC (RR=4.27).¹⁰³

Finalmente, un estudio que incluyó casos de EVC isquémica y HIC encontró que la recurrencia aumenta el riesgo de muerte post-EVC (RR=1.51).¹⁰⁵

Entre los estudios revisados se encontraron cuatro que evaluaron los factores asociados a mortalidad a un mes post-EVC en pacientes mexicanos con EVC isquémico y hemorrágico.

Los estudios de Baños *et al*,¹⁰⁶ Chiquete *et al*¹⁰⁷ y Cabrera *et al*¹⁰⁸ incluyeron casos con EVC isquémica, HIC y HSA; mientras que el estudio de Arauz *et al*¹⁷ evaluó casos de EVC isquémica y HIC. En dichos estudios se encontró que la edad, presencia de hipertensión, y estado inconsciente al ingreso se asociaron a mayor riesgo de morir durante el primer mes post-EVC.

A partir de la información obtenida se concluye que los factores asociados a la supervivencia después de un evento agudo vascular son tipo de EVC, gravedad al ingreso, edad, sexo, comorbilidad, nivel educativo, complicaciones hospitalarias y recurrencia.

Cuadro 2. Estudios que evalúan los factores asociados a la supervivencia post-EVC, los estudios incluyen >200 pacientes con EVC Isquémico o Hemorrágico.

Autor, año y país	n	Edad, en años	Mortalidad %	Factores asociados a la supervivencia	RR (IC) ^c
Hankey 2000, Australia ⁷⁴	362 BP	73 ▲	1 año: 36.5 5 años: 60.1	Edad(c/año)= 0.87 (0.82-0.94) Gravedad-Glasgow(3-9 vs 15)= 2.59 (1.67-4.03)	
Ikebe, 2001, Japón ⁹⁵	322 BP	<55 a >75	5 años: 52	Edad (Grupo <55 vs 55-64 años) = 2.9 (1.2-7.0)	
Kapral, 2002, Canadá ⁸⁸	38945 BH	74 ▲	1 año: 33	Edad(c/año)= 1.05 (1.05-1.05) Sexo(M/H)= 0.94 (0.91-0.97) Tipo EVC(HG vs Is)= 2.71 (2.58-2.85) ICh(≥1 vs 0)= 1.22 (1.19-1.24)	
Collins, 2003, Estados Unidos ⁹⁶	40308 BH	<45 a >75	1 año: Is: 19.9 HG: 33.5	En Is Edad(>75 vs <45)= 5.39 (3.57-8.16) FC(s/n)= 1.14 (1.03-1.27) En HG Edad(>75 vs <65)= 2.30 (1.76-3.0) En HSA Edad(c/año)= 1.04 (1.03-1.05) En HIC Edad(c/año)= 1.03 (1.02-1.03) FA (s/n)= 1.42 (1.08-1.85)	
Lee A, 2003, Australia ⁹⁴	7784 BH	HSA:54.3 ▲ HIC: 68.4 ▲ Is: 73.2 ▲	1 año HSA: 32 HIC:44 Is: 28	En Is Edad (c/año)= 1.06 (1.05-1.07) FA(s/n)= 1.29 (1.15-1.44) EC (s/n)= 1.47 (1.32-1.63)	
Hu, 2005, Finlandia ¹⁰²	2978 BP	40- 55	19 años: 31.02	Diabetes(s/n)= 3.36 (2.59-4.36) Edad(c/año)=1.06 (1.05-1.07) Tabaquismo(s/n)= 1.21 (1.01-1.45)	
Wolfe, 2005, Reino Unido ⁹⁷	2321 BP	71.2 ▲	9 años: 56.1	FA tratada con warfarina(s/n)= 1.83 (1.09-3.07) Diabetes tratada(s/n)= 1.61 (1.27-2.03)	
Liu, 2006, China ⁹⁸	752 BH	67.2 ▲	Al 1 año: 13.6	Edad(>75 vs <45)= 5.65 (4.54-8.23) HTA(s/n)= 2.50 (1.67-5.53) Hiperlipidemia(s/n)=1.74 (1.14-2.64) Diabetes(s/n)= 1.93 (1.29-2.90) Tabaquismo(s/n)= 1.56 (1.46- 4.42)	
Lee W, 2007, Estados Unidos ⁹⁹	11430 BH	> 65	1 año: HSA: 58.5 HIC: 51.5 Is: 27.9	Edad(>85 vs <85)= 1.22 (1.13–1.30) Sexo(H/M)= 0.95 (0.91-0.99) Tipo de EVC(HSA vs Is)= 1.56 (1.39–1.75) (HIC vs Is)= 1.38 (1.31–1.46) HTA(s/n)= 0.94 (0.90–0.99) FC(s/n)= 1.09 (1.05–1.14)	
Kim, 2009, Korea ⁹⁰	4299 BH	62.6 ▲	1 año: 17.9 6 años: 37.1	Edad(c/ 10 años)= 1.70 (1.62–1.78) Sexo(H/M)= 1.29 (1.16-1.43) Tipo de EVC(HIC vs Is)=1.30 (1.15-1.48) (HSA vs Is)= 1.43 (1.14-1.80) Estado inconsciente(s/n)= 1.32 (1.13-1.55)	
Vaartjes I, 2009, Holanda ¹⁰⁰	30675 BH	Mujeres: 72.9 ▲ Hombres: 69.3 ▲	5 años: 53.1	En Is Sexo(M/H)= 0.88(0.82-0.88) En HIC Sexo(M/H)= 0.91(0.85-0.98)	
De Wit, 2012, Bélgica,Inglaterra, Suiza y Alemania ⁹⁹	532 BH	69.5 ▲	1-2 años: 13.6 5 años: 29.1	Edad(c/año)= 1.06 (1.04-1.09) Diabetes(s/n)= 1.68 (1.16-2.41) FA(s/n)= 1.52 (1.08-2.14)	
Clua-Espuny, 2012, España ⁹¹	553 BH	73.3 ▲	2 años: 26.6	Edad(>80 vs <80)= 1.55-2.96 Tipo de EVC(HG/Is)= 1.5-3.8 Diabetes(s/n)= 1.1- 2.15	
Brown, 2013, Estados Unidos ⁷⁶	806 BP	73.3 ▲	1 año: 34.2	Edad(c/5años)= 1.30 (1.15-1.46) EVC(HG vs Is)= 4.11 (2.98-5.68) HTA(s/n)=1.41 (1.03-1.92)	
Jones S, 2013, Estados Unidos ⁹²	987 BP	NR	5 años: 53.60	Tipo de EVC Isquémico-Cardioembólico= 1.3 (1.0-1.6) HIC= 2.3 (1.7-3.0)	
Sun Y, 2013, Singapur ⁵⁵	12559 BH	Mediana 77.4	5 años: 41.7	En Is Edad(c/año)= 1.04 (1.04-1.04) Sexo(H/M)= 1.10 (1.03-1.18) En HIC Edad(c/año)= 1.03 (1.02-1.03) En HSA Edad(c/año)= 1.03 (1.02-1.04)	
Chen H, 2014, Taiwan ¹⁰³	19688 BH	HG 58.8 ▲ Is 67.1 ▲	1 año: HG:29 Is: 16	En HG Edad(>65 vs <45)= 1.68 (1.38-2.02) IAM(s/n)= 2.20 (1.53-3.15) Neumonía(s/n)= 1.49 (1.24-1.81) ICh(>4 vs <2)= 3.77 (2.66-5.35) En Is Edad(>65 vs <45)= 3.35 (2.56-4.39) IAM(s/n)= 1.95 (1.56-2.43) Neumonía(s/n)= 4.27 (3.83-4.76) ÍCh(>4 vs <2)= 4.94 (4.07-6.01)	
Cabral, 2015, Brasil ⁹³	407 BP	63 ▲	1 año: 24.1 3 años:33.4	Solo realizaron Kaplan-Meier e indican que sin ajustar la HSA tiene la mayor mortalidad, siguiendo la HIC y la Is.	

^aMediano plazo, 1 año post-EVC; ^bLargo plazo≥1 año post-EVC; BP, Base Poblacional; BH, Base Hospitalaria; ▲, media; IC, Intervalo de confianza al 95%; RR, razón de riesgo; Is, Isquémico; HG, Hemorrágico en general; HSA, Hemorragia subaracnoidea; HIC, Hemorragia intracerebral; NR, no reporta información; (M/H), (Mujer/Hombre); (s/n), (sí/no); TA, Tensión arterial; ICh, Índice de comorbilidad de Charlson; FC, Falla cardíaca; IAM, Infarto al miocardio; HTA, hipertensión; AC, Arritmia cardíaca; EC, Enfermedad cardíaca; FA, Fibrilación Atrial

6.3 Factores asociados a la recurrencia post-EVC

Se realizó una revisión sistemática de trabajos que evaluaron los factores asociados a la recurrencia post-EVC, publicados durante el período 2000 al 2016.

Los estudios revisados consistieron en serie de casos hospitalarios y muestras de base poblacional, en dichos estudios se encontró que la recurrencia post-EVC se asoció al tipo de EVC; a la edad, sexo y comorbilidad. Ver Cuadro 3

Lee W y colaboradores reportaron que existe menor riesgo de recurrencia en casos con HIC y HSA en comparación con EVC isquémico (HIC/Isquémico)=0.34 (0.26-0.44); HAS/Isquémico)= 0.48 (0.29-0.81).⁸⁹

En cuanto a la edad, al comparar dos sujetos, un sujeto con un año mayor que otro tuvo mayor riesgo de recurrencia (RR=1.03-1.05).^{109;110}

La recurrencia de EVC fue mayor en hombres en comparación con mujeres (RR=1.03-1.29).^{55,111,112}

Las comorbilidades presentes en los pacientes con EVC que se asociaron a mayor recurrencia fueron diabetes (RR=1.16-1.34);^{89,111,112,113} hipertensión arterial(RR=1.15-1.65);^{111,112,113} enfermedad cardiaca(RR=1.8);¹¹¹ infarto al miocardio (RR=1.35)¹¹² e hiperlipidemia(RR=2.9, p=0.01).¹¹⁴

Adicionalmente, entre los estudios que evaluaron los factores asociados a la recurrencia post-EVC solo uno fue realizado en México por Arauz y colaboradores, el cual no encontró factores asociados a la recurrencia.¹⁷

A partir de la información obtenida se concluye que a nivel mundial, la recurrencia de EVC se ha estudiado en menor proporción que la mortalidad y en el caso de México, los factores asociados a la recurrencia no se han evaluado, desde el enfoque de regresión múltiple.

Además, los factores asociados a la recurrencia post-EVC son tipo de EVC, edad, sexo, y comorbilidades.

Cuadro 3. Estudios que evalúan los factores asociados a la recurrencia de EVC

Autor, año y país	n	Edad, en años	Tipo de EVC	Recurrencia acumulada, %	Factores asociados a la recurrencia RR (IC)	
Modrego, 2004, España ¹⁰⁹	425 BH	75.4 ▲	HIC e Is	1 año: 9.5 5 años: 26	Edad (c/año)= 1.05(1.02-1.08) Factores de riesgo adicionales(c/factor adicional)= 1.32(1.12-1.57)	
Hata J, 2005, Japon ¹¹⁰	410 BH	>40	HSA, HIC e Is	1 año: 12.8 5 años: 35.3	Edad(>80 vs 40 a 59)= 2.2(0.9-5.4)	
Lee W, 2007, Estados Unidos ⁸⁹	11430 BH	> 65	HIC, Is y HSA	4 años HIC= 5.1 HSA= 12.0 Is= 11.9	Tipo de EVC: (HIC/Is)=0.34(0.26-0.44) (HSA/Is)= 0.48(0.29-0.81) Diabetes (s/n)= 1.16 (1.01-1.33)	
Lewsey J, 2010, Escocia ¹¹¹	128511 BP	74 mediana	HSA, HIC e Is	1 año: 40 5 años:56	Sexo(H/M)= 1.092 p< 0.01 Diabetes (s/n)= 1.41(1.35-1.50) EC(s/n)= 1.18(1.13-1.24)	HTA(s/n)= 1.65(1.58-1.72) Depresión(s/n)= 1.69(1.52-1.88)
Arauz 2010, México ¹⁷	4491 BH	NR	HIC e Is	2 años: 15	NR	
Clua E, 2012⁹¹	553 BH	73.3 ▲	HSA, HIC e Is	1 año: 7.6	Solo menciona que las mujeres tuvieron una edad media de recurrencia mayor que los hombres	
Andersen,2013 Dinamarca ¹¹²	61872 BH	71.5 ▲	HIC, Is y HSA	NR	Diabetes (s/n)= 1.31 (1.20-1.43) IAM(s/n)= 1.35(1.23-1.49) Sexo (H/M)= 1.29(1.20-1.38)	HTA(s/n)= 1.68(1.09-1.30) FA(s/n)= 1.19(1.09-1.30)
Sun Y 2013 Singapur ⁸⁵	12559 BH	77.4 mediana	HSA, HIC e Is	3 años HSA: 4.8 HIC: 7.3 Is: 12.0	En Is Edad (c/año)= 1.03(1.03-1.03) En HIC Edad (c/año)= 1.03(1.03-1.03) En HSA Edad (c/año)= 1.03(1.02-1.04)	Sexo(H/M)= 1.10(1.04-1.17) Sexo(H/M)= 1.10(1.04-1.17)
Pennlert J, 2014 Suecia ¹¹³	6700, BP	Is: 64.2 ▲ HIC: 62.1 ▲	HIC e Is	1 año: 6 5 años: 16 10 años: 25	Edad(c/año)= 1.03(1.02-1.04) Diabetes (s/n)= 1.34(1.15-1.57) HTA(s/n)= 1.15(1.00-1.32)	
Callay E, 2016 Irlanda ¹¹⁴	567 BP	70.9 ▲	HSA, HIC e Is	2 años: 10.8	Hiperlipidemia (s/n)= 2.9, p=0.01	

BP, Base Poblacional; BH, Base Hospitalaria; ▲, media; IC, Intervalo de confianza al 95%; RR, Razón de riesgo; Is, Isquémico; HSA, Hemorragia subaracnoidea; HIC, Hemorragia intracerebral; NR, no reporta información; (H/M), (Hombre/Mujer); (s/n), (si/no); HTA, hipertensión; EC, Enfermedad cardíaca.; IAM, infarto al miocardio

6.4 Factores asociados a las secuelas post-EVC

Después de EVC las secuelas que frecuentemente se presentan son físicas, psicológicas y cognitivas, a continuación se describen algunas de ellas.

Secuelas físicas

Las alteraciones motoras y sensitivas (alteraciones del tacto, dolor y temperatura) afectan aproximadamente al 80% de los pacientes con EVC.⁶⁰

Las convulsiones son otras secuelas frecuentes post-EVC y su prevalencia es 11.5% en los primeros cinco años, siendo mayor en casos con EVC hemorrágico.¹¹⁵

El dolor del hombro en pacientes con hemiplejía es común después de EVC, con una prevalencia de 72%, en el primer año.⁶⁰

El dolor central es una de las secuelas que se mantienen a largo plazo después de la EVC y se presenta entre el 2 y 8% de los casos.¹¹⁶

Las secuelas relacionadas a la comunicación son la afasia y la disartria.⁶⁰

La disfagia es otra secuela común post-EVC con una prevalencia entre 27 y 69%, de acuerdo a estudios de base hospitalaria, la mitad de los pacientes que la presentan mueren en las primeras dos semanas y el resto presenta alteraciones de la deglución a largo plazo.¹¹⁷

El disturbio en el control de la excreción urinaria es un problema común post-EVC. Entre el 37% y 79% de los pacientes con EVC experimentan incontinencia urinaria en las primeras semanas.^{118,119,120}

La hemianopsia es una de las alteraciones visuales que se presenta con mayor frecuencia post-EVC, adicionalmente, otras afectaciones visuales son la diplopía, nistagmus y visión borrosa.⁶⁰

Secuelas psicológicas

La depresión es una de las consecuencias emocionales más común después de EVC, la cual afecta a alrededor del 33% de los pacientes.^{121,122,123}

Adicionalmente, la ansiedad tiene una prevalencia entre 25 y 50%.^{123,124,125}

Secuelas cognitivas

La discapacidad cognitiva post-EVC puede ir desde enlentecimiento en el procesamiento de la información, hasta alteraciones en la orientación, atención, memoria, planeación y organización. Se calcula que entre el 20 y 80% de pacientes que sufren EVC presentan algún tipo de deterioro cognitivo.^{126,127}

Considerando la prevalencia de las distintas secuelas post-EVC y que los pacientes pueden presentar más de una de ellas después de la estabilización aguda, se realizó una revisión sistemática de trabajos publicados entre el año 2000 y 2015, que evaluaran los factores asociados a la prevalencia de secuelas físicas, emocionales y cognitivas de pacientes con EVC isquémico y hemorrágico.

Se consideraron secuelas físicas, las motoras, sensitivas, visuales, de comunicación, control urinario-fecal, disfagia y convulsiones. Las secuelas emocionales fueron depresión, ansiedad y otro trastorno psiquiátrico. Y las secuelas cognitivas fueron el deterioro

cognitivo y la demencia. Se incluyeron estudios comparativos, estudios observacionales y revisiones sistemáticas.

No se encontraron estudios que analizaran los factores asociados al conjunto de secuelas post-EVC, sin embargo, se encontraron estudios que evaluaron los factores asociados a ciertas secuelas de manera independiente.

Las convulsiones fueron las secuelas que más se han estudiado, su presencia se asoció a la localización cortical de la EVC (RR=2.09-3.16) y a menor edad (Razón de posibilidades, OR= 0.96).^{59,128}

Además, la incontinencia urinaria se asoció a mayor gravedad de la EVC (OR= 2.8) y mayor edad (OR= 1.04-2.2).^{59,129,130}

Los trastornos depresivos post-EVC se asociaron a la EVC hemorrágica (OR= 2.28), al sexo masculino (OR_(mujer/hombre)= 0.43) y al sexo femenino (OR_(mujer/hombre)= 3.77).^{131,132}

Sintetizando la escasa información sobre los predictores de secuelas post-EVC se concluye que la edad, el sexo, el tipo de EVC y el estado de gravedad del paciente al ingreso a la atención médica se asocian a la prevalencia de secuelas.

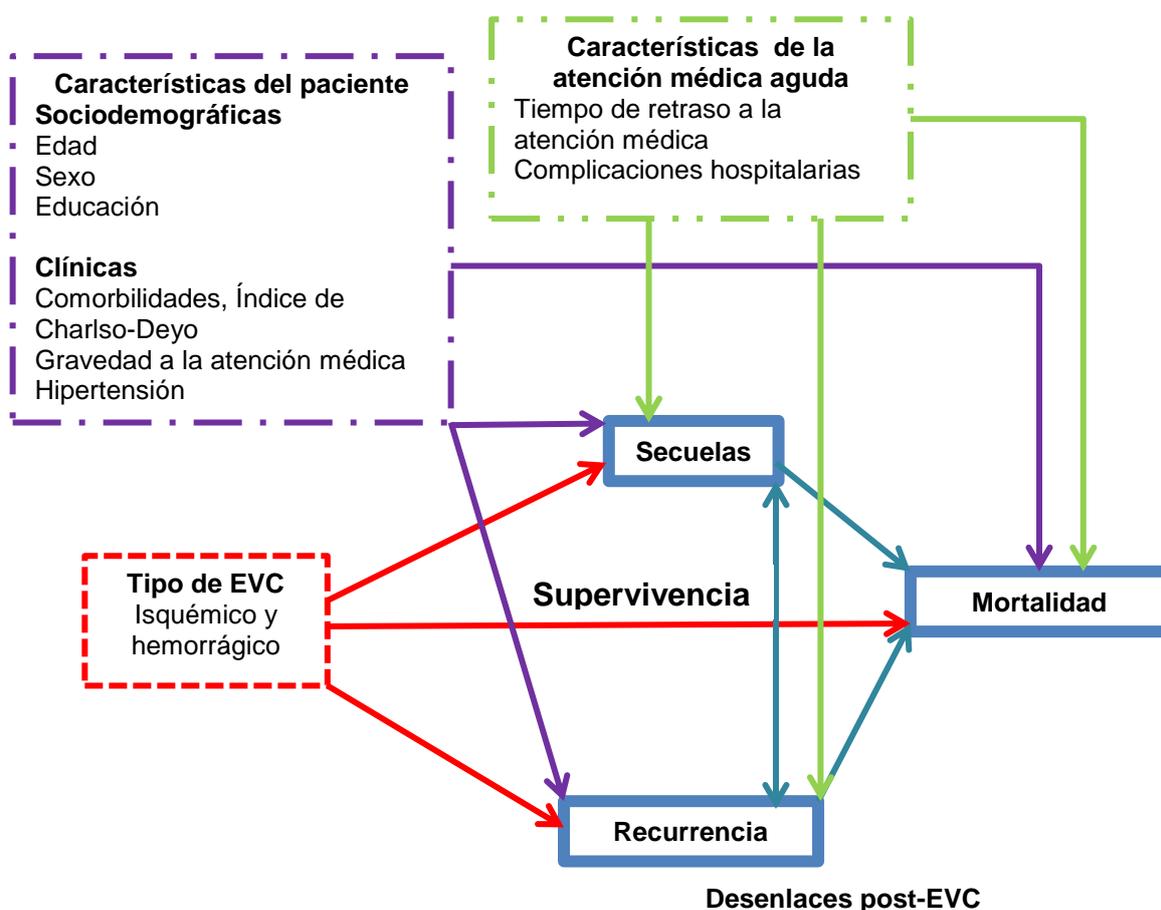
VII. Metodología

7.1 Modelo Conceptual

Esta tesis analizó el efecto de distintas variables sociodemográficas, clínicas y de atención médica hospitalaria sobre la supervivencia y recurrencia post-EVC, a largo plazo. Adicionalmente, en este documento se analizaron los factores asociados a la prevalencia de secuelas en los primeros seis meses post-EVC.

En la Figura 1, se muestran los factores asociados a la supervivencia, recurrencia y secuelas identificados en la revisión de la literatura e incorporados en el análisis.

Figura 1. Modelo conceptual de los factores asociados a la recurrencia secuelas y mortalidad post-EVC



7.2 Diseño del estudio y muestra

El presente estudio es observacional de serie de casos de EVC, basado en hospital, retro-proyectivo.

La definición de caso de EVC se basó en la establecida por la OMS: “Disturbio de la función cerebral, caracterizado por el desarrollo de signos focales o globales neurológicos, con duración de la sintomatología mayor o igual a 24 horas o que lleven a la muerte, sin otra causa que la vascular”.³⁰

7.2.1 Pacientes

La muestra de estudio está integrada por casos consecutivos de EVC que recibieron atención médica aguda en el INNN-MVS, durante el período de diciembre 2009 a diciembre de 2012.

Los criterios de inclusión fueron 1) casos con síntomas clínicos agudos sugerentes de EVC 2) hombres y mujeres mayores de 18 años de nacionalidad mexicana.

Los criterios de exclusión fueron 1) casos cuya evaluación intrahospitalaria corroboró diagnóstico de AIT, lesión traumática cerebral, tumor, hematoma subdural y/o presencia de lesiones de EVC previas.

Los pacientes fueron eliminados del estudio sino contaban con información basal completa y/o que al egreso hospitalario tuvieran seguimiento menor a una semana.

Durante el período de estudio se identificaron 761 casos de EVC que ingresaron al INNN-MVS para atención médica, 150 casos no cumplieron los criterios de inclusión y 46 fueron excluidos, 21 casos fueron eliminados, por lo tanto, la muestra de estudio quedó constituida por 544 casos de EVC incidente.

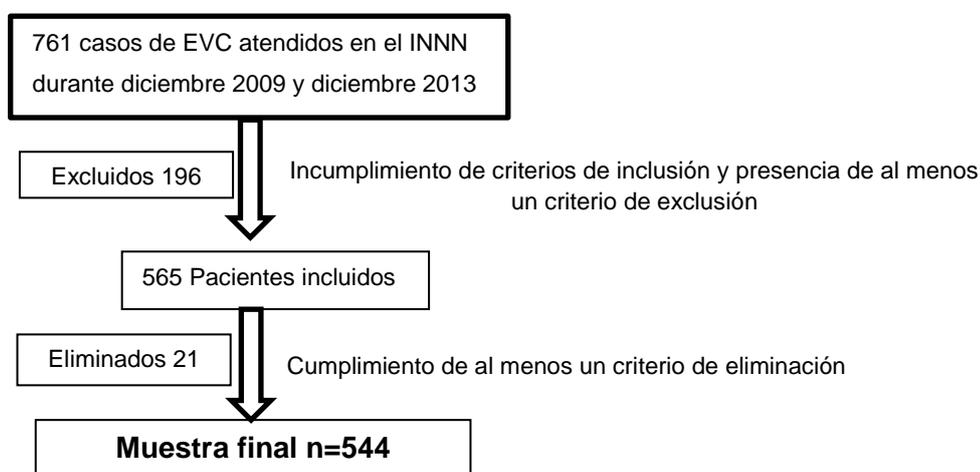


Figura 1. Flujograma de la muestra de estudio

Cálculo del poder

Se calculó el poder del estudio para la muestra final de 544 casos (constituida por 45% de casos isquémicos y 55% hemorrágicos), con la rutina “stpower cox” de STATA, versión 12, la cual adopta el método de Hsieh y Lavori (2000).¹³³

El cálculo del poder consideró el tamaño de efecto de la variable, tipo de EVC (hemorrágico/isquémico) reportado por Kapral, 2002 (RR= 2.71 (2.58-2.85)) y Brown, 2013 (RR= 4.11 (2.98-5.68)).^{76,88} La Razón de Riesgo (RR) reportada por dichos autores fue obtenida a partir de un modelo de RP ajustado por las covariables sexo, educación, ingreso, edad y comorbilidades, principalmente.

En el presente estudio, la probabilidad de muerte post-EVC fue 24.8% y la desviación estándar de la variable tipo de EVC (hemorrágico/isquémico) fue 0.497.

En el Cuadro 4 se presentan los resultados del poder del estudio.

Cuadro 4. Resultados del cálculo de poder para el análisis de supervivencia

Tamaño de la muestra	Tamaño de efecto	Desviación estándar	Probabilidad del evento	Poder
544	2.5	0.497	0.248	0.996
544	4.1	0.497	0.248	1.000

7.2.2 Información basal

544 casos de EVC fueron examinados en la fase aguda y hasta el egreso hospitalario.

La información clínica y sociodemográfica de los pacientes incluidos en el estudio fue obtenida de sus expedientes clínicos, localizados en el INNN-MVS.

El proceso de recolección de información desde los expedientes clínicos se realizó utilizando un formato estandarizado de extracción de datos. Las variables recopiladas en esta etapa fueron características demográficas y clínicas del paciente, características de la EVC y características de la atención médica hospitalaria.

Características del paciente

Entre las características del paciente se recopiló la edad del paciente en años al momento de la EVC, el sexo hombre o mujer, el último grado de estudios en las categorías, sin educación básica, educación básica, educación media superior y educación superior.

Los ingresos familiares mensuales, previos a la EVC índice se obtuvieron como variable continua en pesos mexicanos y se generaron categorías en terciles.

Las enfermedades diagnosticadas pre-EVC y hasta un mes post-EVC fueron las que a continuación se enlistan:

Diabetes mellitus: La historia de diabetes fue definida por la confirmación de alguno de los siguientes criterios: 1) reporte del diagnóstico de diabetes en expediente clínico, 2) uso de hipoglucemiantes orales o insulina y/o registro de niveles de glucosa >126 mg/dl en ayuno durante la hospitalización en el INNN-MVS, registrados en expediente clínico. Además, se corroboró en contacto telefónico.

La presencia de hipertensión fue definida con alguno de los siguientes criterios: 1) registro del diagnóstico de hipertensión en el expediente clínico, INNN-MVS, 2) uso de medicamentos antihipertensivos y/o niveles de presión arterial sistólica >140 mmHg y diastólica >90 mmHg, durante la estancia en el INNN y se corroboró en contacto telefónico. Fibrilación atrial (FA), la historia de FA se definió por diagnóstico registrado en expediente clínico.

Asimismo, se calculó el Índice de Charlson-Deyo de comorbilidad para cada paciente de acuerdo a la metodología establecida en la literatura.^{134,135}

La construcción de dicho índice incluyó 16 de las 17 enfermedades consideradas en la literatura, ya que no se incluyó la EVC por ser el padecimiento bajo estudio.

Las enfermedades incluidas fueron infarto al miocardio, falla cardíaca, enfermedad vascular periférica, demencia, enfermedad pulmonar obstructiva, enfermedad reumatológica, enfermedad de úlcera péptica, enfermedad hepática leve, diabetes mellitus tipo 2 sin complicaciones, diabetes mellitus con complicaciones, hemiplejia o paraplejia, enfermedad renal, trastorno maligno como leucemia o linfoma, enfermedad hepática grave, tumor sólido metastásico y síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Cada una de las enfermedades fue rastreada en expediente clínico y/o en contacto telefónico.

Los niveles de comorbilidad fueron no-comorbilidad (0), comorbilidad baja a moderada (1-2) y comorbilidad alta (>3).

La información de la gravedad de los pacientes con EVC fue la evaluada durante la primera atención médica y hasta las primeras 48 hrs siguientes al inicio de la sintomatología neurológica. Se consideró la evaluación de la gravedad con la escala de Glasgow y se categorizó en gravedad baja si la puntuación fue entre 15 y 13 puntos; gravedad moderada entre 12 y 9 puntos; y gravedad alta entre 8 y 0 puntos.¹³⁶

Características de la EVC

El tipo de EVC isquémico y hemorrágico (HSA y HIC) fue el registrado en el expediente clínico, a partir del diagnóstico realizado por los médicos-neurólogos del INNN-MVS y revisado por el grupo de neurólogos responsables del proyecto.

Características de la atención médica hospitalaria

El tiempo de retraso fue el transcurrido desde la advertencia del déficit neurológico por el paciente, testigo o cuidador primario, hasta la atención médica efectiva, evaluado en horas. El tiempo fue categorizado en menos de 4 horas y 4 o más horas.

Las complicaciones médicas acontecidas durante la estancia hospitalaria fueron hidrocefalia, vaso-espasmo, desequilibrio electrolítico, resangrado, transformación hemorrágica, neumonía, sepsis, edema cerebral, anemia, otra infección, delirio, coma y estupor. Dichas complicaciones fueron recabadas desde el expediente clínico. Asimismo, se contabilizaron las complicaciones y se generaron 3 categorías, las cuales son sin complicaciones, con 1 complicación y con 2 y más complicaciones hospitalarias.

La información sobre la rehabilitación de los pacientes al egreso hospitalario fue categorizada como presencia o ausencia.

7.2.3 Seguimiento

El seguimiento de los pacientes incluidos en el estudio fue entre 3 y hasta 4 años después del evento índice. Durante el seguimiento se recabó información sobre mortalidad, recurrencia y secuelas.

La información correspondiente a esta etapa fue recabada desde expedientes clínicos. Sin embargo, los pacientes que no contaron con datos de mortalidad, recurrencia y secuelas desde esta fuente, fueron contactados telefónicamente entre 3 y 4 años después del evento índice para recabar esta información.

El contacto telefónico se realizó desde el INNN-MVS por personal capacitado, en donde previo consentimiento oral fueron aplicados al menos dos formatos de entrevista estandarizados, al paciente y/o familiar y/o cuidador primario del paciente.

Muerte

Se consideraron muertes a aquellas ocurridas durante el período de seguimiento, es decir entre 3 y 4 años después de la EVC índice. Las causas de muerte fueron 1) muertes debidas a causas vasculares y 2) muertes debidas a causas no vasculares.

Tiempo de supervivencia

La variable dependiente principal fue el “tiempo de supervivencia”, la cual fue construida tomando en cuenta el tiempo que transcurrió desde la “EVC índice” (evento inicial), hasta la muerte (evento final), en días. La “EVC índice” fue aquella instaurada 24 hrs posteriores al inicio de la sintomatología neurológica.

El tiempo de censura fue definido por los casos de EVC que no presentaron el evento-muerte durante el seguimiento. Los mecanismos de censura fueron: 1) casos que al contacto telefónico se encontraron vivos y/o 2) casos de EVC que no se localizaron en el contacto telefónico y 3) casos de EVC que murieron de causas no vasculares.

Recurrencia

La recurrencia fue definida como un “nuevo déficit neurológico focal clínicamente evidente, que cumplió la definición de EVC de la OMS y que ocurrió después de la estabilización de la “EVC índice (más de 24 hrs del primero)”^{30,51,53}.

El tiempo a la recurrencia fue construido considerando el tiempo que transcurrió entre las 24 hrs posteriores a la “EVC índice”, hasta la fecha de recurrencia de EVC (falla), en días.

El tiempo de censura de la recurrencia fue definido por los casos de EVC que no presentaron recurrencia durante el seguimiento. Los mecanismos de censura fueron: 1) casos que al contacto telefónico reportaron ausencia de recurrencia, 2) casos no localizados 3) casos que murieron, sin presentar recurrencia.

Secuelas

Las secuelas post-EVC fueron todas las secuelas diagnosticadas después de la estabilización aguda y hasta los primeros seis meses del EVC índice. Las secuelas fueron hemiplejía, sensitivas, visuales, de comunicación, control urinario-fecal, disfagia, convulsiones, depresión, ansiedad, deterioro cognitivo y demencia.

Las secuelas fueron agrupadas en físicas (de lenguaje, motoras, visuales), psicológicas y cognitivas para su análisis.

Las secuelas físicas fue la presencia de al menos una de las siguientes secuelas, hemiplejía, hemiparesia, alteraciones de la sensibilidad, problemas visuales, problemas auditivos, espasticidad, dolor de hombro, disartria, afasia, espasticidad, disfagia, incontinencia, convulsiones y ataxia.

Las secuelas físicas de lenguaje fue la presencia de disartria y/o afasia.

Las secuelas físicas motoras fueron la presencia de hemiplejía, hemiparesia, espasticidad, dolor de hombro y/o ataxia.

Las secuelas físicas visuales fueron la presencia de algún problema visual como hemianopsia, ptosis palpebral, etc.

Las secuelas psicológicas fueron la presencia de depresión, ansiedad y/o algún trastorno psiquiátrico.

Las secuelas cognitivas incluyeron la presencia de deterioro cognitivo y/o demencia.

Adicionalmente, el número de secuelas se agrupó en tres categorías (0 a 2 secuelas, 3 a 4 secuelas y 5 a más secuelas, para realizar su análisis.

Finalmente, se generó la variable “grupo de secuelas reducidas o elevadas” incluyendo todas las secuelas presentes en cada individuo, mediante un análisis de aglomerados y evaluación con criterio clínico, en dicho análisis se distinguieron dos niveles diferentes de secuelas (elevadas y reducidas).

7.3 Análisis estadístico

Esta sección describe la estrategia estadística que se utilizó para responder los objetivos del estudio.

Análisis descriptivos, de supervivencia y de regresión logística fueron utilizados para evaluar los objetivos establecidos, con el programa estadístico STATA 12.

7.3.1 Análisis descriptivo de la muestra

Las características basales de la muestra de estudio fueron exploradas por tipo de EVC (hemorrágico/isquémico) mediante un análisis descriptivo de las variables sociodemográficas, clínicas y de atención a la salud. Las variables continuas con distribución normal fueron reportadas como medias con sus desviaciones estándar, y las variables continuas sin distribución normal fueron reportadas como medianas y su intervalo intercuartilico; asimismo, las variables categóricas fueron reportadas como porcentajes.

La prueba t-student (previa validación de normalidad) o de Mann Whitney fue utilizada para explorar diferencias en variables continuas; y la prueba Chi² de Pearson en variables categóricas.

7.3.2 Análisis de supervivencia con regresión de Cox para recurrencia y mortalidad

7.3.2.1 Análisis de supervivencia para mortalidad

La variable resultado principal fue el “tiempo de supervivencia post-EVC”, definido como el tiempo que transcurrió desde la “EVC índice” (evento inicial), hasta la muerte (evento final). La variable independiente principal fue el tipo de EVC (isquémico y hemorrágico).

El comportamiento de la función de supervivencia post-EVC, general y por tipo de EVC (primer objetivo específico) fue explorada mediante tablas de vida y el estimador Kaplan-Meier.¹³⁷

Los factores asociados a la supervivencia reportados en la literatura fueron explorados en la muestra de estudio, gráfica (Kaplan-Meier) y estadísticamente (Log-rank). Dichas variables fueron sexo, edad, nivel educativo, gravedad de la EVC, nivel de comorbilidad, presencia de hipertensión, recurrencia, complicaciones acontecidas durante la estancia hospitalaria, la presencia de secuelas reducidas y elevadas y la incorporación temprana a un programa de rehabilitación extra-hospitalario.

Finalmente, se propuso un modelo de riesgos de Cox, el cual incluyó las variables definidas en el marco conceptual y que cumplieron la comparación gráfica y estadística.

El modelo quedó definido con las variables tipo de EVC (isquémico y hemorrágico), edad (categorías, ≤ 65 años y > 65 años), sexo (hombre mujer), nivel educativo (categorías, sin educación básica, educación básica, bachillerato y licenciatura y mas), gravedad al ingreso (baja, moderada y alta), comorbilidad-Índice de Charlson (categorías, sin comorbilidad, baja a media y alta), historia de hipertensión, complicaciones hospitalarias (categorías, ninguna, una, dos y mas), secuelas (categorías, nivel bajo vs nivel alto), rehabilitación al egreso hospitalario y recurrencia.

Posterior a la definición del modelo, se verificó el cumplimiento del supuesto de riesgos proporcionales global y para cada covariable incluida en el modelo. Además, se evaluó el comportamiento de los residuos (Cox-Snell, martingala y Schoenfeld). En este análisis se encontró que la variable recurrencia, no cumplió el supuesto de riesgos proporcionales, por

lo que después de analizarla se decidió incorporarla como variable cambiante en el tiempo y de esta manera, el ajuste del modelo fue adecuado.

7.3.2.2 Análisis de supervivencia para recurrencia

La variable resultado principal fue el “tiempo libre de recurrencia post-EVC”, definido como el tiempo que transcurrió desde la “EVC índice” (evento inicial), hasta la recurrencia (evento final).

La variable independiente principal fue el tipo de EVC (isquémico y hemorrágico).

El comportamiento de la función del tiempo libre de recurrencia post-EVC, general y por tipo de EVC (primer objetivo específico) fue explorada mediante tablas de vida y el estimador Kaplan-Meier.¹³⁷

Los factores asociados al tiempo libre de recurrencia reportados en la literatura fueron explorados en la muestra de estudio, gráfica (Kaplan-Meier) y estadísticamente (Log-rank).

Finalmente, se propuso un modelo de riesgos de Cox, el cual incluyó las variables definidas en el marco conceptual y que cumplieron la comparación gráfica y estadística.

El modelo quedó definido con las variables tipo de EVC (isquémico y hemorrágico), edad (categorías, ≤ 65 años y > 65 años), sexo (hombre mujer), nivel educativo (categorías, sin educación básica, educación básica, bachillerato y licenciatura y mas), gravedad al ingreso (baja, moderada y alta), comorbilidad-Índice de Charlson (categorías, sin comorbilidad, baja a media y alta), historia de hipertensión, complicaciones hospitalarias (categorías, ninguna, una, dos y más) y secuelas (categorías, nivel bajo vs nivel alto).

Posterior a la definición del modelo, se evaluó el comportamiento de los residuos (Cox-Snell, martingala y Schoenfeld), el cual fue satisfactorio.

7.3.3 Análisis de regresión logística para recurrencia y mortalidad

7.3.3.1 Análisis de regresión logística para mortalidad

La evaluación de los factores asociados a la mortalidad a largo plazo (más de tres años post-EVC) incluyó el análisis de variables dicotómicas con distribución tipo Bernoulli.¹³⁸ En este apartado se compararon los factores asociados a la mortalidad al mes post-EVC y entre el mes y a más de tres años post-EVC.

El análisis bivariado de la razón de posibilidades de morir se realizó entre las covariables, sexo, edad, tipo de EVC, nivel educativo, gravedad de la EVC, nivel de comorbilidad, hipertensión, complicaciones hospitalarias y recurrencia para las dos etapas mencionadas. Finalmente, se propusieron dos modelos lineales generalizados de tipo logístico, uno para evaluar las posibilidades de morir al mes post-EVC y otro para evaluar las posibilidades de morir entre los sobrevivientes al primer mes y con seguimiento a más de tres años post-EVC, las covariables incluidas en ambos modelos fueron las exploradas en el análisis bivariado.

Después de plantear el o los modelos y conocer las variables asociadas a la mortalidad post-EVC se realizó su diagnóstico, en donde se evaluó la bondad de ajuste de los modelos, el cumplimiento de los supuestos de independencia, linealidad, la especificación y la ausencia de colinealidad.¹³⁸

7.3.3.2 Análisis de regresión logística para recurrencia entre los sobrevivientes al primer mes post-EVC

Para determinar las variables asociadas a la recurrencia post-EVC a largo plazo se consideró la presencia de al menos una recurrencia post-EVC. La asociación de las variables sociodemográficas, clínicas y de atención médica hospitalaria y la “recurrencia a 3 años post-EVC”, fue con un análisis para variables con distribución tipo Bernoulli.¹³⁹

Para ello, se realizó un análisis bivariado, en donde se estimó la razón de posibilidades de recurrencia a más de tres años post-EVC por sexo, edad, tipo de EVC, gravedad de la EVC, nivel de comorbilidad, secuelas y nivel educativo. Finalmente, la asociación de las covariables definidas en el marco teórico y la recurrencia fue analizada con un modelo de regresión logística.

Después de plantear el modelo se realizó su diagnóstico, en donde se evaluó la bondad de ajuste, se verificó la especificación del modelo y ausencia de colinealidad.¹³⁹

7.3.4 Análisis de regresión de logística para secuelas

Las secuelas presentes en la muestra de pacientes al egreso hospitalario y hasta seis meses post-EVC fueron exploradas como parte del análisis de los desenlaces post-EVC.

El análisis de la presencia de secuelas partió de la generación de grupos de secuelas (elevadas y bajas) mediante clúster. Posteriormente, se realizó el análisis bivariado de la prevalencia de secuelas por las covariables sexo, edad, tipo de EVC, gravedad de la EVC, diabetes mellitus, enfermedad reumática, vasoespasma, resangrado, transformación

hemorrágica, craniectomía descompresiva, evacuación de hematoma, clipaje de aneurisma y embolización e hidrocefalia.

Finalmente, para examinar si existe una asociación entre las variables del individuo, de la EVC y de la atención médica hospitalaria sobre la presencia de secuelas graves o leves post-EVC se planteó un modelo lineal de tipo logístico, ajustado por las covariables definidas en el análisis bivariado.

Después de plantear el o los modelos se realizó su diagnóstico, la evaluación de la bondad de ajuste, especificación y la ausencia de colinealidad.

7.4 Consideraciones éticas

- 1) El desarrollo del protocolo se apegó al cumplimiento de las disposiciones legales en materia de protección de datos.
- 2) Durante la recopilación de la información vía telefónica, los pacientes y/o sus familiares fueron invitados a participar de manera voluntaria y previo a la realización de la entrevista les fue solicitado su consentimiento oral.
- 3) Asimismo, el presente estudio fue aprobado para su realización por el comité de ética del INNN-MVS y por el comité de ética en investigación del INSP, Anexo 1 y 2.

VIII. Resultados

En este trabajo de tesis se generaron cuatro artículos, los cuales se enlistan a continuación.

El primer artículo se titula “Temporal trends in mortality from ischemic and hemorrhagic stroke in Mexico, 1980-2012”, Anexo 3. El cual fue aceptado en el Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases.

Resumen

Background and aim: Over the past decades, the decline in mortality from stroke has been more pronounced in high-income countries than in low- and middle-income countries. Mexico is a middle-income country with little published information regarding stroke mortality. We evaluated changes in temporal stroke mortality trends according to sex and stroke type.

Methods: We assessed stroke mortality using records from Mexico’s National Health Information System for the period from 1980-2012. We analyzed age-adjusted mortality rates by sex, stroke types and age group.

The annual percentage change (APC) and average annual percentage change (AAPC) in the slopes of the age-adjusted mortality trends were determined using Joinpoint regression models.

Results: The age-adjusted mortality rates due to stroke decreased between 1980 and 2012, from 44.55 to 33.47 per 100,000 inhabitants, and the AAPC (95%, confidence interval) was -0.9 (-1.0 to -0.7). For females, the AAPC was -1.1 (-1.5 to -0.7), and for males, it was -0.7 (-0.9 to -0.6).

People older than 65 years showed the highest mortality throughout the period.

Between 1980 and 2012, the AAPC (95%, confidence interval) for ischemic stroke was -3.8 (-4.8 to -2.8) and was -0.5 (-0.8 to -0.2) for hemorrhagic stroke. For the same period, the AAPC for intracerebral hemorrhage was -0.7 (-1.6 to 0.2) and was 1.6 (0.4 to 2.8) for subarachnoid hemorrhage.

Conclusions: The age-adjusted mortality rates of all strokes combined, ischemic, hemorrhagic and intracerebral hemorrhage decreased between 1980 and 2012 in Mexico. However, the increase in subarachnoid hemorrhage

Además, dado que el objetivo general de la tesis fue evaluar la asociación entre las características del paciente, de la enfermedad y de la atención médica al momento del primer evento cerebrovascular, sobre la supervivencia, recurrencia y secuelas de pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía-Manuel Velasco Suárez, se realizaron 3 artículos que cubrieron dichos aspectos.

El artículo titulado: **“Supervivencia y recurrencia después de un primer EVC isquémico y hemorrágico: Seguimiento de 3 años en un hospital mexicano”** cubrió el objetivo 1, 2, 4 y 5, Anexo 4.

Resumen

La Enfermedad Vascular Cerebral (EVC) contribuye al incremento de la carga global de la enfermedad, principalmente en países de ingresos medios y bajos. México es un país de ingresos medios y existe poca información sobre el pronóstico a largo plazo en pacientes con EVC isquémico y hemorrágico. Este estudio evaluó los factores asociados a la supervivencia y recurrencia a más de 3 años de la EVC, en pacientes mexicanos atendidos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía-Manuel Velasco Suárez (INNN-MVS).

Métodos: Estudio observacional de 544 casos consecutivos de EVC atendidos en el INNN-MVS, México, desde Diciembre 2009 hasta Diciembre 2012 y seguidos hasta diciembre 2016. La supervivencia, recurrencia y los factores asociados a estos desenlaces fueron evaluados por el método Kaplan-Meier y log-rank. Modelos de regresión de Cox fueron usados para analizar la supervivencia y recurrencia ajustada.

Resultados: 544 casos de EVC fueron incluidos en el estudio, 44.85% sufrieron EVC isquémico y 55.15% hemorrágico. Al final del seguimiento 24.82% de los casos fallecieron y 20.22% tuvieron recurrencia. Los casos con EVC hemorrágico tuvieron la mortalidad temprana más alta, mientras que los casos con EVC isquémico tuvieron la mortalidad más alta a largo plazo.

Los factores asociados significativamente a la mortalidad a largo plazo fueron el tipo de EVC, edad, nivel de comorbilidad, complicaciones intrahospitalarias y las secuelas. Más de dos complicaciones hospitalarias se asociaron a la recurrencia a largo plazo.

Conclusiones: La presencia de complicaciones hospitalarias es un factor asociado significativamente a la mortalidad y recurrencia a largo plazo en pacientes con EVC isquémico y hemorrágico. La mortalidad a largo plazo post-EVC se asocia a altos niveles de comorbilidad, ajustado por tipo de EVC.

El artículo titulado: “**Factores asociados a la mortalidad y recurrencia post-EVC durante el primer mes y a 3 años post-EVC: Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, México**” cubrió los objetivos 3 y 6, Anexo 5.

Resumen

La Enfermedad Vascul ar Cerebral (EVC) es la segunda causa de muerte en el mundo y el 75.2% de esas muertes ocurren en países de ingresos medios y bajos. Además, la mayoría de las defunciones ocurren en la fase aguda y otras a largo plazo.

La distinción de los factores asociados a la mortalidad post-EVC a corto y largo plazo permiten entender las áreas de oportunidad para el manejo adecuado de los pacientes.

El presente trabajo distinguió los factores asociados a la mortalidad al mes y a largo plazo después de EVC y aquellos asociados a la recurrencia en pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía-Manuel Velasco Suárez (INNN-MVS).

Métodos: Estudio observacional de 544 casos consecutivos de EVC atendidos en el INNN-MVS, México, desde Diciembre 2009 hasta Diciembre 2012. Los factores asociados a la mortalidad al mes y tres años, así como la recurrencia fueron evaluados con modelos de regresión logística.

Resultados: Durante el primer mes post-EVC 13.97% (76/544) de los pacientes tuvieron recurrencia y 10.29% (56/544) murieron. Al final del seguimiento la recurrencia acumulada fue 20.22% y la mortalidad 24.82%.

La gravedad al ingreso y las complicaciones hospitalarias fueron variables asociadas significativamente a la mortalidad a corto plazo, bajo un modelo ajustado. Además, el tipo de EVC se asoció a mayor mortalidad en el corto plazo pero no significativamente.

El tipo de EVC isquémico, las complicaciones hospitalarias, la recurrencia y el nivel de comorbilidad se asociaron a la mortalidad a largo plazo.

Conclusiones: El tipo de EVC isquémico se asoció a la mortalidad a largo plazo, sin embargo no lo fue a corto plazo. El número de complicaciones hospitalarias y la edad avanzada fueron factores asociados significativamente a la mortalidad a corto y largo plazo en pacientes con EVC.

El artículo titulado **“Prevalencia y factores asociados a las secuelas post-EVC: Datos desde el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía-Manuel Velasco Suárez”** cubrió los objetivos 7 y 8, Anexo 6.

Resumen

La Enfermedad Vascul ar Cerebral (EVC) es la principal causa de discapacidad en adultos, en países desarrollados, debido a que genera secuelas físicas, cognitivas y psicológicas. En México, aproximadamente 56% de las personas que sobreviven a la EVC presentan discapacidad grave hasta 30 días después del evento agudo. La prevalencia de las secuelas al egreso hospitalario permite entender las necesidades de servicios de rehabilitación.

El objetivo de este estudio fue describir y evaluar los factores asociados las secuelas de pacientes con EVC isquémico y hemorrágico en los primeros seis meses post-EVC, atendidos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía-Manuel Velasco Suárez (INNN-MVS).

Métodos: Estudio observacional de 494 casos de EVC sobrevivientes al egreso hospitalario, atendidos en el INNN-MVS, México. Los factores asociados a la presencia de secuelas graves y leves fueron evaluados con modelos de regresión logística.

Resultados: El 94.26% de los sobrevivientes a EVC tuvieron al menos una secuela al egreso hospitalario.

Las secuelas físicas fueron las más prevalentes en la muestra y estas se encontraron en mayor proporción en los casos con EVC isquémico en comparación con el hemorrágico (98.17% vs 89.72%).

Los factores asociados a la presencia de secuelas graves fueron EVC isquémico, hipertensión, gravedad alta al ingreso y el desarrollo de hidrocefalia intrahospitalariamente.

Conclusiones: La prevalencia de secuelas post-EVC es alta y destacan las físicas y psicológicas en pacientes con EVC isquémico. Los factores modificables asociados a secuelas altas y graves fueron la historia de hipertensión, gravedad al ingreso y complicaciones como hidrocefalia, por lo que incidir en su manejo será una prioridad para mejorar el pronóstico de estos pacientes.

IX. Bibliografía

- 1.-Auriel E. Anatomy and pathophysiology of stroke. En: Bornstein NM, editor. *Stroke guide for clinicians*. Basel: Karger; 2009. p. 1–7.
- 2.-Díez TE, Del Brutto O, Álvarez SJ, Muñoz M, Abiusi G. Classification of the cerebrovascular diseases. *Rev Neurol*. 2001; 33 (5): 455-464.
- 3.-Fagan SC, Hess DC. Stroke. En: Dipiro TJ, Talbert LR, Yee CG, Matzke RG, Wells GB, Posey ML, editores. *Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach*. 7ª ed. USA: Interamericana Mc Graw Hill; 2008. p. 373-377.
- 4.-Arauz A, Murillo-Bonilla L, Leyva A, Barinagarrementeria F, Alegría MA, Villarreal-Careaga J, et al. Guía de práctica clínica para la prevención secundaria de la enfermedad vascular cerebral después de la fase aguda. *Rev Invest Clin*. 2010; 62 (2):130-134.
- 5.-American Heart Association. Heart disease and stroke statistics-2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014; 129(3):e28–e292.
- 6.-GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016; 388:1459–544.
- 7.-Feigin VL, Mensah GA, Norving Bo, Murray ChJ, Roth GA, GBD 2013 Panel Experts Group. Atlas of the Global Burden of Stroke (1990-2013): The GBD 2013 Study. *Neuroepidemiology*. 2015; 45:230-236.
- 8.-Feigin VL, Krishnamurthi RV, Parmar P, Norving Bo, Mensah GA, Bennett DA, et al. Update on the Global Burden of Ischemic and Hemorrhagic Stroke in 1990–2013: The GBD 2013 Study. *Neuroepidemiology*. 2015; 45:161–176
- 9.-Hardie K, Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, Anderson C. Ten year risk of first recurrent stroke and disability after first-ever stroke in the Perth Community Stroke Study. *Stroke*. 2004; 35:731–5.
- 10.-Hankey GJ. Secondary stroke prevention. *Lancet Neurol*. 2014; 13:178-94.
- 11.-Krishnamurthi R, Witt E, Barker CS, McPherson K, Davis MK, Bennett D, et al. Reducing recurrent stroke: Methodology of the motivational interviewing in stroke (MIST) randomized clinical trial. *Int JStroke*. 2014; 9(1):133-9.
- 12.-Couillard P, Poppe AY and Coutts SB. Predicting recurrent stroke after minor stroke and transient ischemic attack. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2009; 7(10):1273-1281.
- 13.-National Stroke Association [Internet]. USA: National Stroke Association; 2005 [Consulta 22 de Noviembre 2016]. Disponible en: <http://www.stroke.org/we-can-help/survivors/stroke-recovery/first-steps-recovery/preventing-another-stroke?pagename=stars>.
- 14.-Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence and most common causes of disability among adults: United States, 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009; 58:421–426.

-
- 15.-Bhalla A and Birns J. Management of post-stroke complications. London, England: Springer. 2015.
 - 16.-Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). [Internet]. México. INEGI. Dirección General de Estadísticas Sociodemográficas; Estadísticas Vitales. Principales causas de mortalidad por residencia habitual, grupos de edad y sexo del fallecido; 2015 [Consulta 12 Diciembre 2016]. Disponible en: www.inegi.org.mx/est/contenidos/proyectos/registros/vitales/mortalidad/tabulados/.
 - 17.-Arauz A, Marquez RJ, Artigas C, Murillo BL, Barinagarrementeria F, Cantú BC. The Mexican Institute of Neurology stroke registry: vascular risk factors, subtypes and long-term prognosis in 4,491 consecutive patients. *Cerebrovasc Dis*. 2010; 29(2):197–98. European Stroke Conference.
 - 18.-Cantú BC, Ruiz SJL, Murillo BM, Chiquete E, León JC, Arauz A, et al. The first Mexican multicenter register on ischaemic stroke (The PREMIER Study): demographics, risk factors and outcome. *Int J Stroke*. 2011; 6:90–94.
 - 19.-Cantú BC, Ruiz SJ, Chiquete E, Arauz A, León JC, Murillo BJM, et al. Factores de riesgo, causas y pronóstico de los tipos de enfermedad vascular cerebral en México: Estudio RENAMESVAC. *Revista Mexicana de Neurociencia*. 2011; 12(5):224-234.
 - 20.-Cantú BC, Majersik J, Sánchez BN, Ruano A, Becerra MD, Wing JJ, et al. Door-to-door capture of incident and prevalent stroke cases in Durango, Mexico: the brain attack surveillance in Durango study. *Stroke*. 2011; 42:601–6.
 - 21.-Bravata DM, Ho SY, Brass LM, Concato J, Scinto J, Meehan TP. Long-term mortality in cerebrovascular disease. *Stroke*. 2003; 34:699–704.
 - 22.-Lavados PM, Hennis AJ, Fernandes JG, Medina MT, Legetic B, Hoppe A, et al. Stroke epidemiology, prevention, and management strategies at a regional level: Latin America and the Caribbean. *Lancet Neurol*. 2007; 6:362-372
 - 23.-Mazzocato C, Michel NJ, Anwar D, Michel P. The last days of dying stroke patients referred to a palliative care consult team in an acute hospital. *Eur J Neurol*. 2010; 17(1):73-7.
 - 24.-Saposnik G, Del Brutto OH. Stroke in South America. A Systematic Review of Incidence, Prevalence, and Stroke Subtypes. *Stroke*. 2003; 34:2103-2108.
 - 25.-Del Brutto OH, Del Brutto VJ. Is the rate of cerebral hemorrhages declining among stroke patients in South America? *Int J Stroke*. 2014; 9(2):207-209.
 - 26.-Marquez RJ, Arauz A, Góngora RF, Barinagarrementeria F, Cantú C. The burden of stroke in México. *Int J Stroke*. 2015; 10(2):251-2.
 - 27.-Ruiz-Sandoval J, Chiquete E, Garate CA, Ochoa-Guzmán A, Arauz A, León-Jiménez C, et al. Spontaneous intracerebral hemorrhage in Mexico: results from a multicenter nationwide hospital-based registry on cerebrovascular disease (RENAMEVASC). *Rev Neurol*. 2011; 16(53):705-12.

-
- 28.-Ruiz-Sandoval J, Cantú C, Chiquete E, León JC, Arauz A, Murillo BL, *et al.* Aneurysmal subarachnoid hemorrhage in a Mexican multicenter registry of cerebrovascular disease: the RENAMEVASC study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2009; 18:48-55.
- 29.-Cantú BC, Majersik JJ, Sánchez BN, Ruano A, Quiñones G, Arzola J, *et al.* Hospitalized stroke surveillance in the community of Durango, Mexico: the brain attack surveillance in Durango study. *Stroke.* 2010; 41(5):878-84.
- 30.-World Health Organization [Internet] Switzerland: World Health Organization; 2013 [Consulta 21 Octubre 2016]. Disponible en: www.who.int/topics/cerebrovascular_accident/en/.
- 31.-Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A. An Updated Definition of Stroke for the 21st Century: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2013; 44:2064-2089.
- 32.-Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. Classification of stroke subtypes. *Cerebrovasc Dis.* 2009; 27(5):493-501.
- 33.-Brott T, Adams H, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, *et al.* Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke.* 1989; 20:864-70.
- 34.-Swain S, Turner C, Tyrrell P, Rudd A. Diagnosis and initial management of acute stroke and transient ischaemic attack: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2008; 337-786
- 35.-Easton J, Saver J, Albers G, Alberts M, Chaturvedi S, Feldmann E, *et al.* Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association stroke council. *Stroke.* 2009; 40(6):2276-93.
- 36.-Woo D, Broderick J. Spontaneous intracerebral hemorrhage: epidemiology and clinical presentation. *Neurosurg Clin North Am.* 2002; 13:265-79.
- 37.-Sacco R, Wolf P, Bharucha N, Meeks SL, Kannel WB, Charette LJ, *et al.* Subarachnoid and intracerebral hemorrhage: natural history, prognosis, and precursive factors in the Framingham study. *Neurology.* 1984; 34:847-54.
- 38.-Provenzale J, Hacein-Bey L. CT evaluation of subarachnoid hemorrhage: a practical review for the radiologist interpreting emergency room studies. *Emerg Radiol.* 2009; 16:441-51.
- 39.-Jang SH, Kim YH, Cho SH, Lee JP, Park JW, Kwon YH. Cortical reorganization induced by task-oriented training in chronic hemiplegic stroke patients. *Neuroreport.* 2003; 20(14):137-41.
- 40.-Alberts MJ, Latchaw RE, Jagoda A, Wechsler LR, Crocco T, George MG, *et al.* Revised and updated recommendations for the establishment of primary stroke centers: a summary statement from the brain attack coalition. *Stroke.* 2011; 42(9):2651-65.
- 41.-Deutsch A, Granger CV, Heinemann AW, Fiedler RC, DeJong G, Kane RL, *et al.* Poststroke rehabilitation: outcomes and reimbursement of inpatient rehabilitation facilities and subacute rehabilitation programs. *Stroke.* 2006; 37:1477-1482.

-
- 42.-Miller EL, Murray L, Richards L, Zorowitz RD, Bakas T, Clark P, *et al.* Comprehensive overview of nursing and interdisciplinary rehabilitation care of the stroke patient: a scientific statement from the American Heart Association. *Stroke*. 2010; 41:2402–2448.
- 43.-Maulden SA, Gassaway J, Horn SD, Smout RJ, De Jong G . Timing of initiation of rehabilitation after stroke. *Arch Phys Med Rehabil*. 2005; 86(2):S35-S40.
- 44.-Devesa GI, Mazadiago GM, Hernández HM, Mancera CH. Rehabilitación del paciente con enfermedad vascular cerebral (EVC). *Rev Mex Med Fis Rehab*. 2014; 26(3-4):94-108.
- 45.-Kammersgaard LP. Survival after stroke. Risk factors and determinants in the Copenhagen Stroke Study. *Dan Med Bull*. 2010; 57(10):B4189.
- 46.-Grysiewicz RA, Thomas K, Pandey DK. Epidemiology of Ischemic and Hemorrhagic Stroke: Incidence, Prevalence, Mortality, and Risk Factors. *Neurol Clin*. 2008; 26:871–895
- 47.-Ovbiagele B, Nguyen-Huynh MN. Stroke Epidemiology: Advancing Our Understanding of Disease Mechanism and Therapy. *Neurotherapeutics*. 2011; 8:319–329.
- 48.-Andersen K, Olsen T, Denlendorff Ch, Kammersgaard L. Hemorrhagic and Ischemic Strokes Compared: Stroke Severity, Mortality, and Risk Factors. *Stroke*. 2009; 40:2068-72.
- 49.-Goulart AC, Bensenor IM, Fernandes TG, Alenar PA, Fedeli LM, Lotufo PA. Early and One-Year Stroke Case Fatality in Sao Paulo, Brazil: Applying the World Health Organization's Stroke STEPS. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2012; 21(8):832-8.
- 50.-Boysen G, Truelsen T. Prevention of recurrent stroke. *Neurol Sci*. 2000; 21:67–72.
- 51.-Appelros P, Nydevik I, Viitanen M. Poor outcome after first-ever stroke: predictors for death, dependency, and recurrent stroke within the first year. *Stroke*. 2003; 34 (1):122-6.
- 52.-Hier DB, Foulkes MA, Swiontoniowski M, Sacco RL, Gorelick PB, Mohr JP, *et al.* Stroke recurrence within 2 years after ischemic infarction. *Stroke*. 1991; 22(2):155-161.
- 53.-Coull AJ y Rothwell PM. Underestimation of the early risk of recurrent stroke: evidence of the need for a standard definition. *Stroke*. 2004; 35(8): 1925-1929.
- 54.-Mohan KM, Wolfe ChD, Rudd AG, Heuschmann PU, Kolomsky RP, Grieve AP. Risk and cumulative risk of stroke recurrence. A systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2011; 42:1489-1494.
- 55.-Sun Y, Lee SH, Heng BH, Chin VS. 5-year survival and rehospitalization due to stroke recurrence among patients with hemorrhagic or ischemic strokes in Singapore. *BMC Neurology*. 2013; 13:133.
- 56.-Leoo T, Lindgren A, Petersson J, Von Arbin M. Risk factors and treatment at recurrent stroke onset. Results from the recurrent stroke quality and epidemiology (RESQUE) study. *Cerebrovasc Dis*. 2008; 25:254-260.

-
- 57.-Srikanth V, Quinn S, Donnan G, Saling M, Thrift A. Long-term cognitive transitions, rates of cognitive change, and predictors of incident dementia in a population-based first-ever stroke cohort. *Stroke*. 2006; 37:2479–2483.
- 58.-Almenkerk S, Smalbrugge M, Depla M, Eefsting J, Hertogh C. What predicts a poor outcome in older stroke survivors? A systematic review of the literature. *Disabil Rehabil*. 2013; 35(21): 1774–1782.
- 59.-Feigin V, Barker CS, Parag V, Lawes C, Ratnasabapathy Y, and Glen E. Auckland Stroke Outcomes Study Part 1: Gender, stroke types, ethnicity, and functional outcomes 5 years poststroke. *Neurology*. 2010; 75:1597–1607.
- 60.-Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of patients with stroke: Rehabilitation, prevention and management of complications, and discharge planning, (SIGN Guideline 50). Edinburgh: SIGN, 2008. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign118.pdf>. Último acceso 30 septiembre 2016.
- 61.-Feigin V, Barker CS, McNaughton H, Brown P, and Kerse N. Long-term neuropsychological and functional outcomes in stroke survivors: current evidence and perspectives for new research. *Int J Stroke*. 2008; 3(1):33-40.
- 62.-Heart and Stroke Foundation. [Internet]. *Heart and Stroke*. 2016 [Consulta 12 Julio 2016]. Disponible en: <http://www.heartandstroke.com/site/c.ikIQLcMWJtE/b.3484157/k.8AD7>.
- 63.-O'Donnell M, Xavier D, Liu L, Zhang H, Lim Ch S, Rao MP, *et al*. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010; 376:112–23.
- 64.-Manrique EB, Salinas RA, Moreno TK, Acosta CI, Sosa OA, Gutiérrez RL, *et al*. Health conditions and functional status of older adults in Mexico. *Salud Publica Mex*. 2013; 55(2):S323-31.
- 65.-Jiménez CA, Aguilar SC, Rojas MR, Hernández ÁM. Type 2 diabetes and frequency of prevention and control measures. *Salud Publica Mex*. 2013; 55(2):S137-43.
- 66.-Campos NI, Hernández BL, Rojas MR, Pedroza A, Medina GC, Barquera CS. Hypertension: prevalence, early diagnosis, control and trends in Mexican adults. *Salud Pública Mex*. 2013; 55 (2):S144-50.
- 67.-Institute for Health Metrics and Evaluation. [Internet]. USA. University of Washington; 2016 [Consulta 12 Diciembre 2016]. Disponible en: www.healthdata.org/results/data-visualizations.
- 68.-Sousa RM, Ferri CP, Acosta D, Albanese E, Guerra M, Huang Y, *et al*. Contribution of chronic diseases to disability in elderly people in countries with low and middle incomes: a 10/66 Dementia Research Group population-based survey. *Lancet*. 2009. 28; 374(9704):1821-30.
- 69.-Mackay J, Mensah GA. Stroke Cerebrovascular disease. En: Mackay J, Mensah GA, editores. The atlas of heart disease and stroke. Switzerland: World Health Organization World Health Organization & Centers for Disease Control and Prevention; 2004. p. 15-100.

-
- 70.-Berkowitz AL. Stroke and the noncommunicable diseases: A global burden in need of global advocacy. *Neurology*. 2015; 84(21): 2183-2184.
- 71.-Feigin VL. Stroke in developing countries: can the epidemic be stopped and outcomes improved? *Lancet Neurol*. 2007; 6(2):94-7.
- 72.-Avezum A, Costa FF, Pieri A, Martins S, Marin NJ. Stroke in Latin America. Burden of Disease and Opportunities for Prevention. *Global heart*. 2015; 10(4):323-331.
- 73.-Strong K, Mathers C, Bonita R. Preventing stroke: saving lives around the world. *Lancet Neurol*. 2007; 6(2):182-7.
- 74.-Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, Forbes S, Burvill PW, Anderson CS, *et al*. Five-year survival after first-ever stroke and related prognostic factors in the Perth Community Stroke Study. *Stroke*. 2000; 31(9):2080-6.
- 75.-Poon MT, Fonville AF, Al-Shahi SR. Long-term prognosis after intracerebral haemorrhage: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014; 85(6):660-7.
- 76.-Brown AF, Liang LJ, Vassar SD, Merkin SS, Longstreth WT, Ovbiagele B, *et al*. Neighborhood socioeconomic disadvantage and mortality after stroke. *Neurology*. 2013; 80(6):520-7.
- 77.-Norving Bo, Kissela B. The global burden of stroke and need for a continuum of care. *Neurology*. 2013; 80: S5-S12.
- 78.-Oh MS, Yu KH, Roh JK, Lee BC. Gender differences in the mortality and outcome of stroke patients in Korea. *Cerebrovasc Dis*. 2009; 28(5):427-34.
- 79.-Mukherjee D, Levin RL, Heller W. The cognitive, emotional, and social sequelae of stroke: psychological and ethical concerns in post-stroke adaptation. *Top Stroke Rehabil*. 2006; 13:26-35.
- 80.-American Heart Association and American Stroke Association [Internet] Aumentando la Prevención y el Tratamiento del Accidente Cerebrovascular en el Continente Americano: Declaración de Santiago de Chile. AHA/ASA. [Consulta 22 de Noviembre 2016] Disponible en: http://www.strokeassociation.org/idc/groups/stroke.../ucm_479082.pdf.
- 81.-Johnston SC, Mendis S, Mathers CD. Global variation in stroke burden and mortality: estimates from monitoring, surveillance, and modelling. *Lancet Neurol*. 2009; 8(4):345-54.
- 82.-Kunst AE, Amiri M, Janssen F. The decline in stroke mortality: exploration of future trends in 7 Western European countries. *Stroke*. 2011; 42(8):2126-30.
- 83.-Obviagele B, Markovic D, Towfighi A. Recent age- and gender-specific trends in mortality during stroke hospitalization in the United States. *Int J Stroke*. 2011; 6(5):379-87.
- 84.-Tu JV, Nardi L, Fang J, Liu J, Khalid L, Johansen H. National trends in rates of death and hospital admissions related to acute myocardial infarction, heart failure and stroke, 1994-2004. *CMAJ*. 2009; 180(13):E118-25.

-
- 85.-Pham TM, Fujino Y, Kubo T, Murata A, Le DC, Ozasa K, et al. Premature mortality due to stroke and trend in stroke mortality in Japan (1980-2005). *Eur J Public Health*. 2011; 21(5):609-12.
- 86.-Sarti C, Rastenyte D, Cepaitis Z, Tuomilehto J. International trends in mortality from stroke, 1968 to 1994. *Stroke*. 2000; 31(7):1588-601.
- 87.-Rodríguez T, Malvezzi M, Chatenoud L, Bosetti C, Levi F, Negri E, et al. Trends in mortality from coronary heart and cerebrovascular diseases in the Americas: 1970-2000. *Heart*. 2006; 92(4):453-60.
- 88.-Kapral M, Wang H, Mamdani M, Tu J. Effect of socioeconomic status on treatment and mortality after stroke. *Stroke*. 2002; 33(1):268-73.
- 89.-Lee WC, Joshi AV, Wang Q, Pashos CL, Christensen MC. Morbidity and mortality among elderly Americans with different stroke subtypes. *Adv Ther*. 2007; 24(2):258-68.
- 90.-Kim HC, Choi DP, Ahn SV, Nam CM, Suh I. Six-year survival and causes of death among stroke patients in Korea. *Neuroepidemiology*. 2009; 32(2):94-100.
- 91.-Clua E, Piñol M, Gil G, Orozco B, Panisello T, Lucas N, et al. Primary and secondary cardiovascular prevention results in patients with stroke: relapse risk and associated survival (Ebrictus study). *Rev Neurol*. 2012; 54(2):81-92.
- 92.-Jones S, Sen S, Lakshminarayan K, Rosamond W. Poststroke outcomes vary by pathogenic stroke subtype in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke*. 2013; 44:2307-10.
- 93.-Cabral N, Muller M, Franco S, Longo A, Moro C, Nagel V, et al. Three-year survival and recurrence after first-ever stroke: the Joinville stroke registry. *BMC Neurol*. 2015; 1(15):70.
- 94.-Lee A, Someford P, Yau K. Factors influencing survival after stroke in Western Australia. *Med J Aust*. 2003; 179(6):289-93
- 95.-Ikebe T, Ozawa H, Lida M, Shimamoto T, Handa K, Komachi Y. Long-term prognosis after stroke: a community-based study in Japan. *J Epidemiol*. 2001; 11(1):8-15.
- 96.-Collins T, Petersen N, Menke T, Soucek J, Foster W, Ashton C. Short-term, intermediate-term, and long-term mortality in patients hospitalized for stroke. *J Clin Epidemiol*. 2003; 56(1):81-7.
- 97.-Wolfe CD, Smeeton NC, Coshall C, Tilling K, Rudd AG. Survival differences after stroke in a multiethnic population: follow-up study with the South London stroke register. *BMJ*. 2005; 331(7514):431.
- 98.-Liu X, Xu G, Wu W, Zhang R, Yin Q, Zhu W. Subtypes and one-year survival of first-ever stroke in Chinese patients: The Nanjing Stroke Registry. *Cerebrovasc Dis*. 2006; 22(2-3):130-6.
- 99.-De Wit L, Putman K, Devos H, Brinkmann N, De Jaeger E, De Weerd W, et al. Five-year mortality and related prognostic factors after inpatient stroke rehabilitation: a European multi-centre study. *J Rehabil Med*. 2012; 44(7):547-52.

-
- 100.-Vaartjes I, Reitsma J, Berger-van Sijl M, Bots M. Gender differences in mortality after hospital admission for stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2009; 28: 564-571.
- 101.-Lindmark A, Glader E, Asplund K, Norving B, Eriksson M. Socioeconomic disparities in stroke case fatality Observations from Riks-Stroke, the Swedish stroke register. *Int J Stroke*. 2014; 9(4):429-36.
- 102.-Hu G, Sarti C, Jousilahti P, Peltonen M, Qiao Q, Antikainen R, *et al*. The impact of history of hypertension and type 2 diabetes at baseline on the incidence of stroke and stroke mortality. *Stroke*. 2005; 36(12):2538-43.
- 103.-Chen H, Li C, Lee S, Kwok Y, Chu Y. Improving the one-year mortality of stroke patients: an 18-year observation in a teaching hospital. *Tohoku J Exp Med*. 2014; 232(1):47-54.
- 104.-Gomes J, Damasceno A, Carrilho C, Lobo V, Lopes H, Madede T, *et al*. Determinants of early case-fatality among stroke patients in Maputo, Mozambique and impact of in-hospital complications. *Int J Stroke*. 2013; 8(Suppl A100):69-75.
- 105.-Han D, Pan S, Chen S, Lie S, Lien I, Wang T. Predictors of long-term survival after stroke in Taiwan. *J Rehabil Med*. 2008; 40(10):844-9.
- 106.-Baños G, Cantú B, Chiquete E, Arauz A, Ruiz S, Villarreal C, *et al*. Systolic blood pressure and functional outcome in patients with acute stroke: a Mexican registry of acute cerebrovascular disease (RENAMEVASC). *Arch Cardiol Mex*. 2011; 81(3):169-75.
- 107.-Chiquete E, Ruiz SJ. Eventos prehospituarios y mortalidad intrahospitalaria después de enfermedad cerebrovascular aguda. *Rev Mex Neuroci*. 2007; 8(1):41-48.
- 108.-Cabrera R, Martínez O, Laguna G, Juárez O, Rosas B, Loria C, *et al*. Epidemiología de la enfermedad vascular cerebral en hospitales de la Ciudad de México. Estudio multicéntrico. *Med Int Mex*. 2008; 24(2):98-103.
- 109.-Modrego PJ, Mainar R, Turull L. Recurrence and survival after first-ever stroke in the area of Bajo Aragon, Spain. A prospective cohort study. *J Neurol Sci*. 2004; 224 (1-2):49-55.
- 110.- Hata J, Tanizaki Y, Kiyohara Y, Kato I, Kubo M, Tanaka K, *et al*. Ten year recurrence after first ever stroke in a Japanese community: the Hisayama study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:368–372.
- 111.-Lewsey J, Jhund P, Gilies M, Chalmers J, Redpath A, Briggs A, *et al*. Temporal trends in hospitalisation for stroke recurrence following incident hospitalization for stroke in Scotland. *BMC Medicine*. 2010, 8:23.
- 112.-Andersen K, Olsen T. Body Mass Index and Stroke: Overweight and Obesity Less Often Associated with Stroke Recurrence. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013; 22(8): e576-e581.
- 113.- Pennlert J, Eriksson M, Carlberg B, Wiklund P. Long-Term Risk and Predictors of Recurrent Stroke Beyond the Acute Phase. *Stroke*. 2014;45:1839-1841.

-
- 114.-Callaly E, Ni Chroinin D, Hannon N, Marnane M, Akijian L, Sheehan O, *et al.* Rates, Predictors, and Outcomes of Early and Late Recurrence After Stroke The North Dublin Population Stroke Study. *Stroke*. 2016;47:244-246.
- 115.-Burn J, Dennis M, Bamford J, Sandercock P, Wade D, Warlow C. Epileptic seizures after a first stroke: the Oxfordshire community stroke project. *BMJ*. 1997; 315: 1582-1587.
- 116.-Andersen G, Vestergaard K, Ingerman N, Jensen T. Incidence of central post-stroke pain. *Pain*. 1995; 61:187-93.
- 117.-Barer DH. The natural history and functional consequences of dysphagia after hemispheric stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1989; 52:236-41. 204.
- 118.-Van Kuijk A, Van der Linde H, Van Limbeek J. Urinary incontinence stroke patients after admission to a post-acute inpatient rehabilitation program. *Arch Phys Med Rehabil*. 2001;82:1407–1411.
- 119.-Kolominsky R, Hiltz M, Neundoerfer B, Heuschmann PU. Impact of urinary incontinence after stroke: results from a prospective population-based stroke register. *NeuroUrol Urodyn*. 2003;22:322–327.
- 120.-Patel M, Coshall C, Rudd AG, Wolfe CD. Natural history and effects on 2-year outcomes of urinary incontinence after stroke. *Stroke*. 2001;32:122–127.
- 121.-Hackett ML, Yapa C, Parag V, Anderson CS. Frequency of depression after stroke: a systematic review of observational studies. *Stroke*. 2005; 36:1330-40.
- 122.-Paolucci S, Gandolfo C, Provinciali L, Torta R, Toso V. The Italian multicentre observational study on post stroke depression (DESTRO). *J Neurol*. 2006; 253:556–562.
- 123.-Morrison V, Pollard B, Johnston M, MacWalter R. Anxiety and depression 3 years following stroke: Demographic, clinical, and psychological predictors. *J Psychosom Res*. 2005; 59:209–213.
- 124.-Robinson RG. Neuropsychiatric consequences of stroke. *Ann Rev Med*. 1997;48:217-29.
- 125.-Leppavuori A, Pohjasvaara T, Vataja R, Kaste M, Erkinjuntti T. Generalized Anxiety Disorders Three to Four Months after Ischemic Stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2003; 16:257-64.
- 126.-Sun JH, Tan L, Yu JT. Post-stroke cognitive impairment: epidemiology, mechanisms and Management. *Ann Transl Med*. 2014;2(8):80.
- 127.-Rasquin SM, Lodder J, Ponds RW, Winkens I, Jolles J, Verhey FR. Cognitive functioning after stroke: a one-year follow-up study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 18:138–144.
- 128.-Bladin C, Alexandrov A, Bellavance A, Bonstein N, Chambers B, Coté R, *et al.* Seizures after stroke. A prospective multicenter. *Arch Neurol*. 2000; 57(11):1617-1622.
- 129.-Harari D, Coshall C, Rudd A, Wolfe Ch. New-Onset Fecal Incontinence After Stroke Prevalence, Natural History, Risk Factors, and Impact. *Stroke*. 2003;34:144-150.

-
- 130.-Paolucci S, Antonucci G, Grazia M, Bragoni M, Coiro P, De Angelis D, *et al.* Functional Outcome of Ischemic and Hemorrhagic Stroke Patients After Inpatient Rehabilitation. A Matched Comparison. *Stroke*. 2003;34:2861-2865.
- 131.-Mutai H, Furukawa T, Araki K, Misawa K and Hanihara T. Long-term outcome in stroke survivors after discharge from a convalescent rehabilitation ward. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2013; 67: 434–440.
- 132.-Ojagbemi A. The high rate of major depression after stroke in Nigeria may be the result of high cumulative morbidity burden: a call for greater efficiency in the management of stroke in developing countries. *Int J Stroke*. 2014; 9:E1.
- 133.-Hsieh FY, Lavori PW. Sample-size calculations for the Cox proportional hazards regression model with non-binary covariates. *Control Clin Trials*. 2000; 21(6):552-60.
- 134.-Deyo RA, Cherkin DC, Ciol MA. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *J Clin Epidemiol*. 1992; 45:613– 619.
- 135.-Boogarts HD, Duarte CM, Janssen E, Van Nuenen WF, de Vries J, Donders R, *et al.* The value of the Charlson Co-morbidity Index in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir*. 2014;156(9):1663-7.
- 136.-Canadian Partnership for Stroke Recovery [Internet] Canada: 2017. Glasgow coma scale (GCS) [Consulta 21 Enero 2017]. Disponible en: http://www.strokengine.ca/indepth/gcs_indepth/.
- 137.-Kleinbaum DG, Klein M. *Survival Analysis. A self-learning text*. 3th Edition. USA. Springer Science and Business Media; 2012.
- 138.-Kleinbaum DG and Klein M. *Logistic regression. A self-learning text*. 3th edition. USA. Springer science plus Buiness media; 2011.

X. ANEXOS

Anexo 10.1 Revisión y aprobación del Comité Institucional de Ética INNN-MVS



INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROGÍA
MANUEL VELASCO SUÁREZ

SALUD
SECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA



Comité de Ética en Investigación

Dra. Teresa Corona
Presidenta Ex Officio

Dr. Ricardo Colin Piana
Presidente

Dra. Helgi Jung Cook
Vicepresidente

M.en C. Adriana Ochoa
Secretaría

Miembros Honorarios:

Dr. Antonio Torres Ruiz
Dr. Fernando Zermeno Pohis
Dra. Ma. Elisa Alonso Vilatela

Vocales:

Titular
Dra. Erika Rivera Durón
Suplente
Dra. Nancy Monroy Jaramillo

Titular
Dr. Daniel San Juan Orta
Suplente
M. en C. Iván Pérez Neri

Titular
Dra. Mariana Espinoza Nadurillo
Suplente
Dr. Adolfo Leyva Rendón

Titular
Dra. Zoila Trujillo de los Santos
Suplente
M.E. Guadalupe Nava Galán

Titular
Mtra. Alejandra Sánchez Guzmán
Suplente
Lic. Claudia García Pastrana

Titular
Dra. Yaneth Rodríguez Agudelo
Suplente
M. en C. Mireya Chávez Oliveros

Titular
Dr. Juan Barges Coll
Suplente
Dr. Daniel Craff Melendez

Consejo Consultivo:

Dr. Tirso Zúñiga Santamaría
M. en C. T.S. Francisco Calzada Lemus
Rosario Corona Cao Romero

OFICIO N° CB/040/14
ASUNTO: PROTOCOLO 53/14

México, D.F., 2 de Marzo del 2016.

DR. JUAN MANUEL CALLEJA CASTILLO
LABORATORIO CLÍNICO DE ENFERMEDADES
NEURODEGENERATIVAS
INVESTIGADOR PRINCIPAL
INNyN MVS.
PRESENTE.

Estimado Dr. Calleja Castillo:

Con fecha 25 de febrero 2016, recibimos su oficio S/N en que solicita de este Comité el sello de autorización a:

- Carta de Consentimiento Oral 1 Paciente
- Carta de Consentimiento Oral 1 Familiar o Cuidador
- Carta de Consentimiento Oral 2

Documentos pertenecientes al Protocolo de Investigación No. 53/14, titulado: "FACTORES PRONÓSTICOS DE LA SUPERVIVENCIA Y CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL DEL INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROGÍA, MÉXICO D.F." mismo que está registrado en el Instituto Nacional de Salud Pública con el nombre de: "FACTORES PRONÓSTICOS DE LA SUPERVIVENCIA, RECURRENCIA Y SECUELAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL DEL INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROGÍA, MÉXICO D.F."

Anexo a la presente encontrará los documentos con el sello de autorización y en ésta, la confirmación de enterados sobre el título del Protocolo en ambas Instituciones.

Reciba un saludo cordial.

ATENTAMENTE

DR. RICARDO COLIN PIANA
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA
EN INVESTIGACIÓN

M. en C. ADRIANA OCHOA MORALES
SECRETARIA

c.p. Archivo RCP/mitch.

Insurgentes Sur # 3877 Col. La Fama C.P. 14269 México, D.F. Tel. (55)56063822 ext. 5027
www.innn.salud.gob.mx

Anexo 10.2 Revisión y aprobación de la Comisión de Ética del INSP



Instituto Nacional
de Salud Pública

Generación de conocimiento
para el desarrollo de políticas de salud



CEI Comité de Ética
en Investigación

Instituto Nacional de Salud Pública

Registro ante CONBIOÉTICA: 17CEI00120130424

Registro ante COFEPRIS: 13 CEI 17 007 36

FWA: 00015605

Cuernavaca, Mor., 5 de abril, 2016

Protocolo CI: 825

COPYTZY CRUZ CRUZ
Doctorado en Ciencias en Salud Pública
Con énfasis en Epidemiología
Presente

Por medio del presente me permito informar a usted que el dictamen del Comité de Ética en Investigación a su proyecto titulado *“Factores pronósticos de la supervivencia, recurrencia y secuelas en pacientes con enfermedad vascular cerebral del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, México DF”* fue:

Exento de Revisión

Lo anterior debido a que su investigación no incluye sujetos humanos y/o la base secundaria que está utilizando ya ha sido revisada y aprobada por este u otro Comité de Ética.

Le solicito atentamente que en caso de ocurrir algún cambio o actualización de datos que afecten el planteamiento actual de su protocolo de tesis, lo comuniqué oportunamente para someterlo a consideración de este Comité.

Atentamente

Dra. Angélica Ángeles Llerenas
Presidente

ccp.- Dr. Eduardo Salazar – Coordinador Doctorado en Ciencias en Salud Pública - Epidemiología
Mtro. Miguel Ángel Reyes – Depto. Coordinación de becas ante CONACYT

Avenida Universidad 655
Cerrada Los Pinos y Caminera
Colonia Santa María Ahuacatlán
62100 Cuernavaca, Morelos, México
conv.: (777) 329 3000

www.insp.mx

Anexo 10.3 Artículo 1. Temporal trends in mortality from ischemic and hemorrhagic stroke in Mexico, 1980-2012. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*.

Introduction

Stroke is an important cause of mortality, disability and dementia.(1,2)

According to the “Global Burden of Disease” (GBD) study, between 1990 and 2010, the mortality due to stroke decreased worldwide; however, the pattern of decline in low- and middle-income countries was smaller than that in high-income countries (-20% vs -37%, respectively).(2)

In European countries such as Denmark and Netherlands, the mortality from stroke declined between 1980 and 2005.(3) Similarly, the mortality rates due to stroke decreased in the United States of America (USA), Canada and Japan.(4,5,6)

The decline in stroke mortality trends in high-income countries has been attributed to improved prevention strategies and acute management.(7,8,9) Another reason cited for the decline is an effective control of risk factors such as hypertension, current smoking, abdominal obesity, diabetes mellitus and physical inactivity.(4,5,10) In comparison, Mexico, which is a middle-income country, has experienced changes in its epidemiological and demographic profile over the past three decades, with a progressive increase in cardiovascular risk factors.(11)

In 2010, stroke was the fourth leading cause of death in Mexico.(12) Two previous studies have reported on the age-standardized stroke mortality rates in Mexico, but they only focused on all types of stroke. One study found that the stroke mortality in adults aged 35 to 74 years declined between 1968 and 1994 and that the annual percentage change (APC) was -1.2 for males and -1.8 for females.(13) Additionally, Rodriguez and colleagues showed that stroke mortality decreased in the Americas between 1970 and 2000; however, the decline was less favorable in Latin American countries (for example, in Mexico, the APC was -0.56 in females and -0.01 in males) than in the USA (where the APC was -1.23 for females and -1.03 for males).(14)

The aim of this study was to evaluate the stroke mortality trends in Mexico from 1980-2012. We describe the results stratified by type of stroke, sex and age group.

Methods

Population

The number of stroke-related deaths over the period from 1980-2012 was obtained from the Mexican death certificate database. This database is validated by the National Statistics and Geography Institute (Instituto Nacional de Estadística y Geografía, INEGI) and is available through the National Health Information System (*Sistema Nacional de Información en Salud – SINAIS*) webpage.(15)

Deaths from stroke between 1980 and 1997 were identified as those that were registered with codes 430-438 from the ninth revision of the International Classification of Diseases (ICD-9).(16)

For the period 1998 to 2012, the ICD-10 codes I60.0-I69.8 were used.(17)

To analyze the stroke subtypes, ischemic stroke was coded as 433-434.91 and 435-435.9 (ICD-9) as well as I63-I63.9 and I65-I66.9 (ICD-10), and hemorrhagic stroke was coded as 430-432.9 (ICD-9) and I60-I60.9, I61, I62.1, and I62.9 (ICD-10).(16,17) Subarachnoid hemorrhage (SAH) was coded as 430 (ICD-9) and I60 (ICD-10), and intracerebral hemorrhage (ICH) was coded as 431-432.9 (ICD-9) and as I61, I62.1, I62.0, and I62.9 (ICD-10).(16,17)

Stroke mortality rates for each five-year age group were computed for all strokes using the population midway through the year for each year under study as the denominator, determined according to the National Population Census (*Consejo Nacional de Población, Conapo*).(18)

Age-adjusted mortality rates per 100,000 inhabitants during the 1980 to 2012 period were calculated using the direct method according to the WHO standard population.(19)

The results were stratified and analyzed by sex, type of stroke (ischemic and hemorrhagic (SAH, ICH)) and age group (under 20 years of age, 20-44 years of age, 45-64 years of age, and greater than or equal to 65 years of age).

In addition, the mortality rates were compared between all Mexican states by sex.

We also used Joinpoint regression analysis to determine points where the linear slope of the stroke mortality trend changed significantly over the analysis period. We assumed that the age-adjusted mortality rates followed a Poisson distribution and defined a statistically significant change as one in which the 95% confidence interval did not cross the zero value.(20) We determined the APC and the average APC (AAPC) for the 1980-2012 period.

Age-adjusted mortality rates were calculated using the STATA 13.0 statistical software.(21)

Joinpoints were analyzed with the Joinpoint software from the Surveillance Research Program of the US National Cancer Institute, version 4.1.0.(22)

Results

From 1980 to 2012, the Mexican Mortality System identified 770,838 stroke deaths, 53% of which occurred in females and 43.68% among adults aged 35 to 74 years.

The population of Mexico increased 72.9%, from 66.65 million people in 1980 to 115.13 million in 2012, in consequence the total number of deaths attributable to stroke in Mexico increased from 15,181 in 1980 to 31,902 in 2012. However, the age-adjusted mortality rates of all types of stroke decreased, from 44.55 to 33.47 deaths per 100,000 inhabitants, and the AAPC (95%, confidence interval) was -0.9 (-1.0 to -0.7). The most substantial change occurred from 1997-2012, during which the AAPC was -1.8 (-2.0 to -1.5) (data not shown in tables).

The mortality rates for males and females due to both hemorrhagic and ischemic stroke decreased between 1980 and 2012 (Figures 1a, 1b).

Figure 1a shows the trends in age-adjusted mortality rates due to all types of stroke by sex. For males and females, the APC was flat from 1980-1997, followed by a decline from 1998-2012.

For males, the most prominent mortality change occurred during the 1996-2012 period, when the APC was -1.46 (-1.7 to -1.2). In contrast, for females, there were two phases of decline; the first took place between 1997 and 2006, when the APC was -2.53 (-3.0 to -2.0), and the second exhibited a faster decline (APC = -5.45) from 2010-2012.

For both sexes, all age groups experienced a decline in mortality from hemorrhagic and ischemic stroke between 1980 and 2012 (Figure 1b).

Over this period, mortality rates for hemorrhagic stroke decreased from 11.23 deaths per 100,000 inhabitants to 9.70 deaths per 100,000 inhabitants; the AAPC was -0.5 (-0.8 to -0.2). Between 1980 and 1986, the mortality due to hemorrhagic stroke declined, and the APC was -1.77 (-2.9 to -0.7); however, between 1986 and 1997, the mortality rates increased, and the APC was 1.78 (1.3 to 2.3). Finally, from 1997-2012, the mortality rates decreased, and the APC was -1.71 (-2.0 to -1.4) (Figure 1b).

In contrast, the mortality due to ischemic stroke declined for the same period, from 13.77 deaths per 100,000 inhabitants to 3.92 deaths per 100,000 inhabitants, and the AAPC was -3.8 (-4.8 to -2.9). The greatest changes were observed between 1998 and 2007 (APC = -5.8) and between 2010 and 2012 (APC = -9.5) (Figure 1b).

Between 1980 and 2012, all age groups experienced a decrease in mortality from all strokes combined, but the pattern of decline differed when the results were stratified by type of stroke and sex (Table 1).

The hemorrhagic stroke mortality rate decreased in males and females under the age of 65 years. However, among those over 65 years of age, mortality increased, albeit non-significantly, in both sexes; in males, the AAPC was 0.3 (-0.1 to 0.7), and it was 0.1 (-0.3 to 0.5) for females (Table 1).

During the studied period, among females aged 65 years and older, the highest age adjusted mortality rates were for hemorrhagic stroke.

Additionally, for both ischemic and hemorrhagic stroke, males aged 20-44 and 45-64 years old had higher mortality rates than females. Nevertheless, the mortality rates were higher for females aged 65 years and older than for males in the same age group throughout the period (Table 1).

The results of the Joinpoint analyses of stroke mortality stratified by stroke type, i.e., ischemic stroke, SAH and ICH, are shown in Table 2. The mortality rate trends for 1980-2012 differed between the hemorrhagic stroke subtypes (SAH and ICH). ICH mortality decreased from 9.97 deaths per 100,000 inhabitants to 7.62 deaths per 100,000 inhabitants, with an AAPC of -0.7 (-1.6

to 0.2). In contrast, SAH mortality increased, from 1.29 deaths per 100,000 inhabitants to 2.10 deaths per 100,000 inhabitants, corresponding to an AAPC of 1.6 (0.4 to 2.8) (Table 2).

The states with the highest number of deaths throughout the period were Chihuahua, Mexico City, Hidalgo, Estado de México, Morelos, Puebla, Querétaro and Tlaxcala (254,321 deaths) (data not shown in tables).

Also, the states with the highest mortality rates throughout the period were Chihuahua and Mexico City.

In Chihuahua, mortality increased for females, from 29.80 deaths per 100,000 inhabitants in 1980 to 130.35 deaths per 100,000 inhabitants in 2012; and for males, mortality rates changed from 23.28 deaths per 100,000 inhabitants in 1980 to 270.27 deaths per 100,000 inhabitants in 2012.

Death rates in females from Mexico City were 28.29 deaths per 100,000 inhabitants in 1980, and 44.92 deaths per 100,000 inhabitants in 2012. In males, mortality rates were 21.11 deaths per 100,000 inhabitants in 1980 and 85.43 deaths per 100,000 inhabitants in 2012.

Although mortality rates for all strokes combined declined in Mexico, there were regions where they increased in the last decade; mainly, the Mexican Southeast states (Figure 2).

The states with the highest mortality rates in 1980 were Coahuila, Jalisco, Colima and Chihuahua.

Also, in 2012, the highest mortality rates from stroke were observed in Mexico City, Oaxaca, Veracruz, Chiapas and Yucatan (Figure 2).

Discussion

According to our study, stroke mortality rates in Mexico showed an overall decline between 1980 and 2012. This trend in mortality rates was observed for all strokes combined as well as for ischemic and hemorrhagic stroke, but the pattern of decline differed between hemorrhagic stroke subtypes (SAH and ICH): mortality rates from ICH decreased, while mortality rates from SAH increased over the same period.

Additionally, in both ischemic and hemorrhagic stroke, males aged 20-44 and 45-64 years old showed a more prominent mortality than females. Nevertheless, the death rates were higher for females aged 65 years and older than males in the same age group throughout the period.

Finally, stroke mortality rates have increased in southeastern Mexican states in recent years.

Over the 32-year period (1980-2012), the decline in mortality rates in Mexico was smaller than that in the USA,(23) Japan,(6) Europe and some Latin American countries. (3,13,14,24,25)

These differences could be related to changes in stroke incidence and case-fatality rates or to interactions between these factors.(7,26)

According to the Brain Attack Surveillance in Durango (BASID) study, in Mexico, the incidence of ischemic stroke was 56.4 per 100,000 at-risk individuals; for ICH, it was 22.6 per 100,000 at-risk individuals; and for SAH, it was 8.2 per 100,000 at-risk individuals .(27) Additionally, the incidence of ischemic stroke increased between 1990 and 2010, from 93.30 to 96.53 per 100,000 inhabitants; whereas the incidence of hemorrhagic stroke remained stable during the same period (from 38.63 to 37.57 per 100,000 inhabitants).(8)

Another factor that could explain the stability in stroke mortality observed in the Mexican population is the prevalence of stroke risk factors, which have increased in recent years. For instance, the prevalence of diabetes increased between 2000 and 2012 (4.6% in 2000 and 9.2% in 2012).(11,28) Similarly, the prevalence of hypertension increased from 30.1% in 2000 to 31.5% in 2012.(11,29) The prevalence of classification as grade 1 overweight increased from 17.2% in 2000 to 22.1% in 2012,(30) and the prevalence of hypercholesterolemia increased from 42.6% in 2000 to 43.6% in 2006.(31)

Additionally, an increase in case-fatality rates due to a lack of access to a variety of resources, such as stroke treatment facilities, imaging studies, timely therapies and secondary prevention could be affecting this trend.(32)

Throughout the studied period, the age-adjusted mortality rates for all stroke combined, ischemic stroke and SAH in females were higher than those in males. This situation differs from that in European and Asian countries, where mortality rates in males were higher than those in females.(3,6) For example, in Austria, during the period from 1980-2008, the stroke mortality rate declined from 128 to 28 deaths per 100,000 males and from 100 to 22 deaths per 100,000

females.(33) In Brazil, the mortality rates in females were lower than in males for all types of stroke, both ICH and ischemic stroke.(25) Some studies have attributed these differences to hormone-dependent mechanisms, genetic dissimilarities and differences in the accessibility and quality of healthcare.(34)

On the other hand, the hemorrhagic stroke mortality rate remained the highest and exhibited the smallest decline in AAPC between 1980 and 2012. This finding may be explained by the fundamental lethality of hemorrhagic stroke (35,36) and the reduced availability of hemorrhagic stroke treatments in Mexico.

Stroke mortality rates tended to decrease among those under 20, 20-44, and 45-64 years of age. However, mortality rates among individuals greater than or equal to 65 years remained high during the 1980-2012 period. Our findings were similar to results from international studies, in which 85% of the 5.9 million deaths caused by stroke occurred in people older than 60 years.(37) The reasons most cited for these findings are the increasing incidence of stroke with age, and age as a risk factor for mortality.(38)

The mortality rates were similar in males and females aged 0-44 years. However, the mortality in individuals aged 45-64 years was higher in males than in females. In contrast, females older than 65 years had greater mortality rates than males. This finding was similar to those in 39 European countries and Central Asia countries, where the stroke mortality was greater in females than in males older than 75 years.(38,39) The increase in stroke mortality in advanced ages among females could be a consequence of their post-menopausal status because the post-menopause stage is characterized by a decrease in hormonal levels, which could modify different physiologic and pathophysiologic functions of cerebral circulation.(34,39)

In addition, between the subtypes of hemorrhagic stroke, ICH maintained the highest mortality rate; this result may be influenced by the incidence rate, the seriousness of each event, and the availability of timely and effective medical care.(9,26)

Additionally, the SAH mortality rate increased during the last decade of the studied period. This fact requires special attention because SAH is the most lethal and debilitating type of stroke.(8,36)

Therefore, it is necessary to analyze whether the incidence of SAH (risk factors) or the case-fatality rates are driving this trend.

Mortality is directly related to the incidence of disease, and it is an indirect indicator of access to care. The increase in stroke mortality during the 1980-2012 period in both sexes in Central and Southeastern Mexican states could be attributed to changes in lifestyle, with a consequent increase in the incidence of stroke.(11,27)

Additionally, the Human Development Index of the southeastern region of Mexico (Oaxaca, Guerrero, Chiapas, Veracruz and Puebla) has been lower than that of the northern region.(40)

Individuals in the southeastern region have limited access to health technology resources.

Moreover, economic, geographical and cultural factors in this region may reduce the likelihood of a timely diagnosis and treatment of stroke; these factors could explain the increase in stroke mortality in this area.

These results suggest that the region of Southeastern Mexico is an area that requires clinical, epidemiologic and public health interventions to decrease the incidence and mortality from stroke.

The strengths of the present study include the national representation, the use of three decades of stroke information, and the quality of the information coming from the Mexican national death registry by cause of death. The analysis of stroke mortality by type of stroke allows us to determine which types require the greatest attention in acute and long-term management.

However, mortality studies should be interpreted with caution due to the limitations in official health statistics and the quality of surveillance mortality systems. This analysis is not conclusive, and further epidemiological studies that are population-based will be necessary to identify risk factors and to elucidate potential preventive strategies.

Another limitation of the study is the change in coding between the ICD-9 and ICD-10, which could have underestimated or overestimated the mortality rates by type of stroke. Additionally, in future studies, it will be necessary to study the adequate classification according to the ICD-9 and ICD-10 to avoid misclassification errors.

In conclusion, the age-adjusted mortality rates from all strokes combined as well as for ischemic stroke, hemorrhagic stroke and ICH decreased between 1980 and 2012 in Mexico. However, the increase in subarachnoid hemorrhage mortality makes it necessary to explore the risk factors and clinical management of this type of stroke.

The mortality in females from both ischemic and hemorrhagic stroke still represents a public health priority in this country, and these results may aid in designing and improving preventive strategies.

Conflict of interest

There are no conflicts of interest.

Permissions

This study did not require an institutional review board approval or permissions because all mortality data were freely accessible in the public domain and were not associated with personal identifiers.

References

1. Sousa RM, Ferri CP, Acosta D, et al. Contribution of chronic diseases to disability in elderly people in countries with low and middle incomes: a 10/66 Dementia Research Group population-based survey. *Lancet* 2009; 374(9704):1821-30.
2. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2014; 383(9913):245-54.
3. Kunst AE, Amiri M, Janssen F. The decline in stroke mortality: exploration of future trends in 7 Western European countries. *Stroke* 2011; 42(8):2126-30.
4. Obviagele B, Markovic D, Towfighi A. Recent age- and gender-specific trends in mortality during stroke hospitalization in the United States. *Int J Stroke* 2011; 6(5):379-87.
5. Tu JV, Nardi L, Fang J, et al. National trends in rates of death and hospital admissions related to acute myocardial infarction, heart failure and stroke, 1994-2004. *CMAJ* 2009; 180(13):E118-25.
6. Pham TM, Fujino Y, Kubo T, et al. Premature mortality due to stroke and trend in stroke mortality in Japan (1980-2005). *Eur J Public Health* 2011; 21(5):609-12.
7. Feigin VL. Stroke in developing countries: can the epidemic be stopped and outcomes improved? *Lancet Neurol* 2007; 6(2):94-7.
8. Krishnamurthi RV, Feigin VL, Forouzanfar MH, et al. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Glob Health* 2013; 1: e259–81.
9. Avezum A, Costa FF, Pieri A, et al. Stroke in Latin America. Burden of Disease and Opportunities for Prevention. *Global heart* 2015; 10(4):323-331.
10. O'Donnel MJ, Xavier D, Liu L, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010; 376(9735):112-123.
11. Villalpando S, Shamah LT, Rojas R, et al. Trends for type 2 diabetes and other cardiovascular risk factors in Mexico from 1993-2006. *Salud Pública Méx* 2010; 52(1):72-79
12. Lozano R, Gómez DH, Pelcastre B, et al. Burden of Disease in Mexico, 1990-2010. New results and challenges. Cuernavaca, México: Public Health National Institute /Secretaría de Salud, 2014.
13. Sarti C, Rastenyte D, Cepaitis Z, et al. International trends in mortality from stroke, 1968 to 1994. *Stroke* 2000; 31:1588-601.
14. Rodríguez T, Malvezzi M, Chatenoud L, et al. Trends in mortality from coronary heart and cerebrovascular diseases in the Americas: 1970-2000. *Heart* 2006; 92(4):453-60.
15. Dirección General de Información en Salud. Sistema Nacional de Información en Salud. Secretaría de Salud. Base de datos de defunciones 1979-2011 México. 2013. Available at: <http://www.sinais.salud.gob.mx> Secretaría de Salud. (accessed January 15, 2013).
16. World Health Organization. International Classification of Disease: 9th revision. Geneva: World Health Organization, 1977.

-
17. World Health Organization. International Classification of Disease and related Health Problems: 10th revision. Geneva: World Health Organization, 1992.
 18. Consejo Nacional de Población. Proyecciones de la población de México, 1990-2010, 2010-2050. México. CONAPO. Available at: <http://www.conapo.gob.mx/es/CONAPO/Proyecciones>. (accessed January 15, 2013).
 19. Ahmad O, Boschi-Pinto C, Lopez AD, et al. Age standardization of rates: a new WHO standard. Geneva, World Health Organization, 2001. Available at: http://www3.who.int/whoses/discussion_papers/pdf. (accessed November 09, 2013).
 20. Clegg LX, Hankey BF, Tiwari R, et al. Estimating average annual percent change in trend analysis. *Stat Med* 2009; 28:3670–3682.
 21. StataCorp. 2013. Stata Statistical Software: Release 13. College Station, TX: StataCorp LP.
 22. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, et al. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med* 2000; 19:335–51.
 23. Towfighi A, Ovbiagele B and Saver JL. Therapeutic Milestone: Stroke declines from the second to the third leading organ and disease-specific cause of death in the United States. *Stroke* 2010; 41:499-503.
 24. Levi F, Chatenoud L, Bertuccio P, et al. Mortality from cardiovascular and cerebrovascular diseases in Europe and other areas of the world: an update. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:333-50.
 25. Lotufo PA, Goulart AC, Fernandes TG, et al. A reappraisal of stroke mortality trends in Brazil (1979- 2009). *Int J Stroke* 2013;8:155-63.
 26. Sarti C, Stegmayr B, Tolonen H, et al. Are changes in mortality from stroke caused by changes in stroke event rates or case fatality? Results from the WHO MONICA Project. *Stroke* 2003;34:1833- 1841.
 27. Marquez RJ, Arauz A, Góngora RF, et al. The burden of stroke in México. *Int J Stroke* 2015; 10(2):251-2.
 28. Jiménez CA, Aguilar SC, Rojas MR, et al. Type2 diabetes and frequency of prevention and control measures. *Salud Publica Mex* 2013;55:S137-S143.
 29. Campos NI, Hernández BL, Rojas MR, et al. Hypertension: prevalence, early diagnosis, control and trends in Mexican adults. *Salud Publica Mex* 2013;55:S144-S150.
 30. Barquera S, Campos NI, Hernández BL, et al. Prevalence of obesity in Mexican adults, ENSANUT 2012. *Salud Publica Mex* 2013;55:S151-S160.
 31. Aguilar SC, Gómez PF, Rull J, et al. Prevalence of dyslipidemias in the Mexican National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud Publica Mex* 2010;52:S44-S53.
 32. Carter KN, Anderson CS, Hackett ML, et al. Improved survival after stroke: is admission to hospital the major explanation? Trend analyses of the Auckland Regional Community Stroke Studies. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:162-8.
 33. Bajaj A, Schernhammer ES, Haidinger G, et al. Trends in mortality from stroke in Austria, 1980-2008. *Wien Klin Wochenschr* 2010;122:346-353.
 34. Haast RA, Gustafson DR and Kiliaan AJ. Sex differences in stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.*2012;32:2100-7.
 35. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, et al. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol* 2009; 8:355-69.
 36. Andersen KK, Olsen TS, Dehlendorff Ch, et al. Hemorrhagic and ischemic strokes compared: stroke severity, mortality, and risk factors. *Stroke* 2009; 40:2068-2072.
 37. Prince MJ, Wu F, Guo Y, et al. The burden of disease in older people and implications for health policy and practice. *Lancet* 2015; 385: 549–62.
 38. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, et al. 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.
 39. Reeves M, Buschnell CD, Howard G, et al. Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes. *Lancet Neurol* 2008; 7: 915–926.
 40. Centro de Estudios Sociales y de Opinión Pública de la Cámara de Diputados, LX Legislatura. Acceso a servicios médicos en los 125 municipios con menor desarrollo en el país. México 2012.

<http://www3.diputados.gob.mx/camara/content/download/282833/894776/file/Serviciosmedicos-125-municipios-menos-desarrollo-docto135.pdf>. (accessed February 03, 2016).

Figure 1. Age-adjusted mortality rates from stroke, for all age groups, from 1980-2012 in Mexico. Stroke mortality was grouped as follows: a) by sex and b) type of stroke.

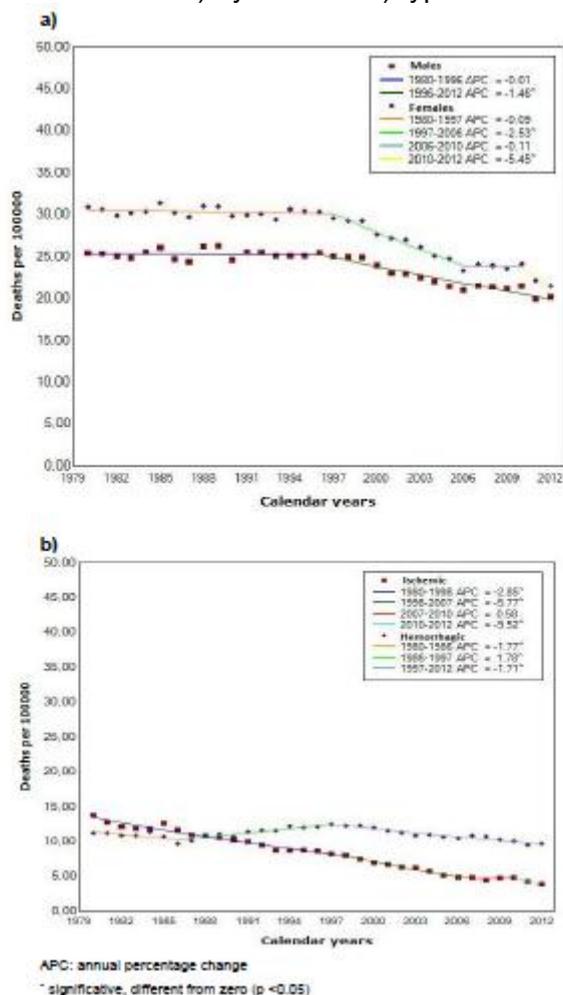


Figure 2. Age-adjusted mortality rates for all strokes and all age groups by sex and Mexican states, comparing 1980 against 2012.

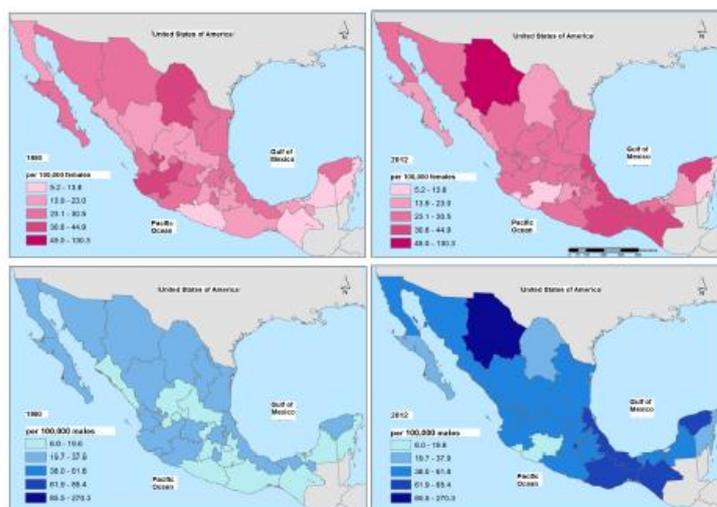


Table 1. Age-adjusted mortality rates from hemorrhagic and ischemic stroke, by sex and age group, during 1980 to 2012 in Mexico.

Type of stroke	Sex	Age groups	Mortality rate per 100,000		AAPC (95% IC)
			1980	2012	1980-2012
Hemorrhagic	Males	< 20 years	0.38	0.33	-0.8 (-1.5 to 0.0)*
		20-44 years	1.22	0.89	-0.9 (-1.6 to -0.3)*
		45-64 years	2.56	2.12	-0.7 (-1.3 to -0.1)*
		65 and more	2.68	3.07	0.3 (-0.1 to 0.7)
	Females	< 20 years	0.30	0.23	-1.0 (-1.8 to -0.3)*
		20-44 years	1.20	0.58	-1.9 (-2.2 to -1.7)*
		45-64 years	2.58	1.62	-1.2 (-1.6 to -0.9)*
		65 and more	3.85	3.86	0.1 (-0.3 to 0.5)
Ischemic	Males	< 20 years	0.05	0.05	-1.0 (-2.5 to 0.5)
		20-44 years	0.46	0.12	-4.2 (-5.2 to -3.2)*
		45-64 years	1.52	0.39	-4.5 (-4.7 to -4.2)*
		65 and more	5.53	1.75	-3.3 (-3.7 to -3.0)*
	Females	< 20 years	0.06	0.03	-2.1(-3.2 to -1.0)*
		20-44 years	0.56	0.08	-5.7(-6.6 to -4.9)*
		45-64 years	1.52	0.31	-4.7(-5.8 to -3.6)*
		65 and more	7.06	2.15	-3.5(-4.7 to -2.3)*

AAPC: average annual percentage change

* significant, different from zero

Table 2. Age-adjusted mortality rates by type of stroke and sex from 1980 to 2012 in Mexico.

	Mortality rate per 100,000		AAPC(95% IC)
	1980	2012	
All Strokes	44.55	33.47	-0.9 (-1.0 to -0.7)*
Males	25.38	20.17	-0.7(-0.9 to -0.6)*
Females	30.87	21.46	-1.1(-1.5 to -0.7)*
Ischemic stroke	13.77	3.92	-3.8 (-4.8 to -2.9)*
Males	7.63	2.28	-3.7 (-4.0 to -3.3)*
Females	9.35	2.55	-3.9 (-4.9 to -2.9)*
Subarachnoid hemorrhage	1.29	2.10	1.6 (0.4 to 2.8)*
Males	0.85	1.18	1.2 (-0.3 to 2.8)
Females	0.98	1.64	1.7 (0.4 to 3.0)
Intracerebral hemorrhage	9.97	7.62	-0.7 (-1.6 to 0.2)*
Males	6.10	5.14	-0.4 (-1.4 to 0.6)
Females	7.06	4.58	-1.1 (-1.8 to -0.4)*

AAPC: average annual percentage change

* significant, different from zero

Anexo 10.4 Artículo 2. Supervivencia y recurrencia después de un primer EVC isquémico y hemorrágico: Seguimiento de 3 años en un hospital mexicano

Resumen

La Enfermedad Vascul ar Cerebral (EVC) contribuye al incremento de la carga global de la enfermedad, principalmente en países de ingresos medios y bajos. México es un país de ingresos medios y existe poca información sobre el pronóstico a largo plazo en pacientes con EVC isquémico y hemorrágico. Este estudio evaluó los factores asociados a la supervivencia y recurrencia a más de 3 años de la EVC, en pacientes mexicanos atendidos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía-Manuel Velasco Suárez (INNN-MVS).

Métodos: Estudio observacional de 544 casos consecutivos de EVC atendidos en el INNN-MVS, México, desde Diciembre 2009 hasta Diciembre 2012 y seguidos hasta diciembre 2016. La supervivencia, recurrencia y los factores asociados a estos desenlaces fueron evaluados por el método Kaplan-Meier y log-rank. Modelos de regresión de Cox fueron usados para analizar la supervivencia y recurrencia ajustada.

Resultados: 544 casos de EVC fueron incluidos en el estudio, 44.85% sufrieron EVC isquémico y 55.15% hemorrágico. Al final del seguimiento 24.82% de los casos fallecieron y 20.22% tuvieron recurrencia. Los casos con EVC hemorrágico tuvieron la mortalidad temprana más alta, mientras que los casos con EVC isquémico tuvieron la mortalidad más alta a largo plazo.

Los factores asociados significativamente a la mortalidad a largo plazo fueron el tipo de EVC, edad, nivel de comorbilidad, complicaciones intrahospitalarias y las secuelas. Más de dos complicaciones hospitalarias se asociaron a la recurrencia a largo plazo.

Conclusiones: La presencia de complicaciones hospitalarias es un factor asociado significativamente a la mortalidad y recurrencia a largo plazo en pacientes con EVC isquémico y hemorrágico. La mortalidad a largo plazo post-EVC se asocia a altos niveles de comorbilidad, ajustado por tipo de EVC.

Introducción

De acuerdo al estudio “*Global Burden of Disease 2013*” (GBD-2013), la carga de la Enfermedad Vascul ar Cerebral (EVC) incrementó el triple en países de ingresos medios y bajos (4.85 millones de muertes y 91.4 millones de años de vida saludable perdidos- AVISA) en comparación con los países de ingresos altos (1.6 millones de muertes y 21.5 millones de AVISA), durante el período 1990 a 2013.(1) Y la EVC hemorrágica contribuyó en mayor medida a este comportamiento.

México es un país de ingresos medios, en donde la EVC es causa de mortalidad y discapacidad grave.(2,3)

El pronóstico de los pacientes con EVC es modificado por la edad, el sexo, tipo de EVC, la presencia de comorbilidades y algunas características relacionadas con la atención médica hospitalaria.(4,5,6,7,8,9,10) El estudio del pronóstico a largo plazo de pacientes después de un primer evento agudo cerebrovascular contribuyen a planear los servicios de atención médica y salud pública, ya que los sobrevivientes al manejo agudo tienen riesgo de morir y/o presentar recurrencia.(5,8,11,12,13)

En México, la información sobre la mortalidad y recurrencia post-EVC procede de los registros (Primer Registro Mexicano de Isquemia Cerebral-PREMIER, Registro Nacional Mexicano de Enfermedad Vascul ar Cerebral-RENAMEVAC, Registro del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía-INNN y Estudio de vigilancia de ataque cerebral Durango-BASID 2002-2006), los cuales han sentado bases sobre el conocimiento del pronóstico durante la atención hospitalaria, al mes y a 1 año post-EVC en México.(14,15,16,17) La mortalidad a 30 días post-EVC, de acuerdo al registro hospitalario del INNN-MVS es 24.5%.15 Además, datos del RENAMEVAC evidenciaron que la mortalidad a 30 días post- EVC fue 21.2%, incluyendo casos de EVC isquémico, hemorragia intracerebral y hemorragia subaracnoidea.17 Finalmente, desde el registro PREMIER, de casos con EVC isquémico, la mortalidad a 1 año post-EVC fue 30% con recurrencia anual de 11%.16 Sin embargo, la supervivencia largo plazo de EVC hemorrágico en comparación con isquémico no ha sido reportada, ni los factores asociados a dicho desenlace. Además, no existe información sobre

los factores asociados a la recurrencia de EVC en pacientes mexicanos. El propósito de este estudio fue evaluar los factores asociados al pronóstico a largo plazo post-EVC, en términos de supervivencia y recurrencia a más de 3 años, en pacientes atendidos en el INNN-MVS.

Metodología:

El presente estudio es observacional de casos consecutivos de EVC atendidos en el INNN-MVS, México.

Pacientes

Los casos de EVC incluidos en el estudio fueron hombres y mujeres mayores de 18 años nacidos y residentes en México, que acudieron a atención médica al INNN-MVS, durante el período de diciembre 2009 a diciembre de 2012 y fueron diagnosticados conforme los criterios clínicos y de imagenología con Tomografía Axial Computarizada y/o Resonancia Magnética Nuclear. La EVC fue definida de acuerdo a los lineamientos de la Organización Mundial de la Salud (OMS).(18)

Los casos de EVC cuyo diagnóstico final fue ataque isquémico transitorio (AIT), lesión traumática cerebral, tumor, hematoma subdural o presencia de lesiones de EVC previas fueron excluidos del estudio.

Información basal y seguimiento

La información clínica y sociodemográfica basal fue obtenida desde del expediente clínico INNN-MVS con un formato estandarizado de extracción de datos. Además, la información relacionada a la fecha y causa de muerte y/o recurrencia acontecida durante el período de seguimiento fue obtenida desde expediente clínico y/o entrevista telefónica, esta última fue realizada por personal capacitado y estandarizado, en donde cada paciente y/o familiar le fue solicitado su consentimiento oral de participación.

Las variables sociodemográficas exploradas en este estudio fueron edad, sexo, el último grado de estudios en las categorías, sin educación básica, educación básica, educación media superior y educación superior. Además, los ingresos familiares mensuales en pesos mexicanos en 3 categorías.

Las enfermedades diagnosticadas pre-EVC y hasta un mes post-EVC fueron las que a continuación se enlistan:

Diabetes mellitus: La historia de diabetes fue definida por la confirmación de alguno de los siguientes criterios: 1) reporte del diagnóstico de diabetes en expediente clínico, 2) uso de hipoglucemiantes orales o insulina y/o registro de niveles de glucosa >126 mg/dl en ayuno durante la hospitalización en el INNN-MVS, registrados en expediente clínico. Además, se corroboró en contacto telefónico.

La presencia de hipertensión fue definida con alguno de los siguientes criterios: 1) registro del diagnóstico de hipertensión en el expediente clínico, INNN-MVS, 2) uso de medicamentos antihipertensivos y/o niveles de presión arterial sistólica >140 mmHg y diastólica >90 mmHg, durante la estancia en el INNN y se corroboró en contacto telefónico.

Fibrilación atrial (FA), la historia de FA se definió por diagnóstico registrado en expediente clínico.

Asimismo, se calculó el Índice de Charlson-Deyo de comorbilidad para cada paciente de acuerdo a la metodología establecida en la literatura.(19,20) La construcción de dicho índice incluyó 16 de las 17 enfermedades, ya que no se incluyó EVC por ser el objeto de estudio. Las enfermedades incluidas fueron infarto al miocardio, falla cardíaca, enfermedad vascular periférica, demencia, enfermedad pulmonar obstructiva, enfermedad reumatológica, enfermedad de úlcera péptica, enfermedad hepática leve, diabetes mellitus tipo 2 sin complicaciones, diabetes mellitus con complicaciones, hemiplejía o paraplejía, enfermedad renal, trastorno maligno como leucemia o linfoma, enfermedad hepática grave, tumor sólido metastásico y síndrome de inmunodeficiencia adquirida, los niveles de comorbilidad fueron no-comorbilidad (0); comorbilidad baja a moderada (1-2) y comorbilidad alta (>3).

El tipo de EVC isquémico y hemorrágico (hemorragia subaracnoidea-HSA y hemorragia intracerebral-HIC) fue el registrado en el expediente clínico, a partir del diagnóstico realizado por los médicos-neurólogos del INNN-MVS y revisado por el grupo de neurólogos responsables del proyecto.

La información de la gravedad de la EVC fue la evaluada durante la primera atención médica y durante las primeras 48 hrs siguientes al evento. Se consideró la evaluación con la escala de Glasgow y se categorizó en gravedad baja si la puntuación fue entre 15 y 13 puntos; gravedad moderada entre 12 y 9 puntos; y gravedad alta entre 8 y 0 puntos.(21)

El tiempo de retraso fue el transcurrido desde la advertencia del déficit neurológico por el paciente, testigo o cuidador primario, hasta la atención médica efectiva, evaluado en horas.

Las complicaciones médicas acontecidas durante la estancia hospitalaria fueron hidrocefalia, vaso-espasmo, desequilibrio electrolítico, resangrado, transformación hemorrágica, neumonía, sepsis, edema cerebral, anemia, otra infección, delirio, coma, estupor. Posteriormente se contabilizaron las complicaciones y se generaron 3 categorías, las cuales son sin complicaciones, con 1 complicación y con más de 2 complicaciones hospitalarias.

El grupo de secuelas reducidas o elevadas fue generado con un análisis de aglomerados de todas las secuelas presentes en cada individuo (las cuales fueron hemiplejía, sensitivas, visuales, de comunicación, control urinario-fecal, disfagia, convulsiones, depresión, ansiedad, delirium, deterioro cognitivo y demencia), en dicho análisis se distinguieron dos niveles diferentes de secuelas (elevadas y reducidas).

La información sobre la rehabilitación al egreso hospitalario de los pacientes fue categorizada como presencia o ausencia.

Supervivencia y recurrencia

El tiempo de supervivencia fue considerado como aquel tiempo que transcurrió desde la “EVC índice” (evento inicial), hasta la muerte (evento final), en días. Los mecanismos de censura fueron: 1) casos que al contacto telefónico se encontraron vivos y/o 2) casos de EVC perdidos en el seguimiento; y 3) casos de EVC que murieron por causas no vasculares.

La recurrencia fue definida como un nuevo déficit neurológico focal clínicamente evidente, que cumplió la definición de la OMS y que ocurrió después de la estabilización de la “EVC índice (más de 24 hrs del primero)”(22,23)

El tiempo a la recurrencia fue construido considerando el tiempo que transcurrió entre las 24 hrs posteriores a la “EVC índice”, hasta la fecha de recurrencia de EVC (falla), en días.

Los mecanismos de censura fueron: 1) casos que al contacto telefónico reportaron ausencia de recurrencia, 2) casos no localizados 3) casos que murieron, sin presentar recurrencia.

Análisis estadístico

Las características sociodemográficas, clínicas y de atención médica hospitalaria de los pacientes se muestra como medianas y porcentajes, general y por tipo de EVC. La diferencia de cada una de las características de acuerdo al tipo de EVC isquémico y hemorrágico se evaluó con la prueba de Mann Whitney o Chi² de Pearson.

El método Kaplan-Meier fue usado para evaluar la probabilidad de supervivencia y recurrencia global 4 años después del evento agudo.

El análisis del tiempo de supervivencia y del tiempo libre de recurrencia entre las covariables se realizó gráfica y estadísticamente utilizando gráficas Kaplan-Meier y prueba Log-rank.

Asimismo, la regresión de Cox fue usada para evaluar la asociación ajustada de las distintas variables sobre la supervivencia en la cual se incluyó a la recurrencia como variable cambiante en el tiempo. El análisis de los factores asociados al tiempo libre de recurrencia fue realizado con un modelo de regresión de Cox.

Las variables ajustadas en los modelos fueron tipo de EVC, edad, sexo, nivel educativo, índice de comorbilidad de Charlson, hipertensión, gravedad evaluada con Glasgow, número de complicaciones hospitalarias y secuelas al egreso hospitalario.

Finalmente, el ajuste y cumplimiento de los supuestos estadísticos inherentes a cada modelo fue evaluado. Los análisis estadísticos fueron realizados en el paquete estadístico STATA 12.

Este estudio fue aprobado por el comité de ética del INNN-MVS.

Resultados:

Durante el período diciembre 2009 a diciembre 2012 se identificaron 761 casos de EVC que ingresaron a atención médica al INNN-MVS, 196 no cumplieron los criterios de inclusión y 21 fueron eliminados.

La muestra de estudio quedó constituida por 544 casos de EVC incidente, de los cuales 44.85% (244/544) sufrieron EVC isquémico y 55.15% (300/544) hemorrágico; de los 300 casos de EVC hemorrágico, 114 fueron HIC y 186 HSA.

75.18% de los pacientes sobrevivieron más de 3 años post-EVC y 20.22% tuvieron una recurrencia en el mismo período.

En el Cuadro 1 se muestran las características sociodemográficas, clínicas y de atención médica de los pacientes incluidos en el estudio. La edad mediana de los pacientes fue 53 años (intervalo intercuartílico 41 a 64 años), los casos con EVC isquémico fueron significativamente mayores a los casos de EVC hemorrágico (57 años vs 51 años). El 58.64% de la muestra fueron mujeres. Además, el 69.6% de los casos tenía hasta educación básica.

Los casos con EVC isquémico tuvieron mayor comorbilidad en comparación con los de EVC hemorrágico (32.79% vs 17.00%).

Aunado a lo anterior, el 82.35% de los casos recibió atención médica después de 4 horas de inicio de la sintomatología clínica. Además, el 8.29% de la muestra acudió a recibir atención médica hospitalaria con Glasgow menor a 8 puntos.

La mediana de estancia hospitalaria fue 11 días, con un intervalo intercuartílico entre 7 y 20 días, sin diferencia significativa por tipo de EVC.

Durante la hospitalización, más del 59% de los casos desarrollo alguna complicación y los casos con EVC hemorrágico tuvieron más complicaciones que los casos con EVC isquémico.

De 544 pacientes, el 9.19% murió durante la hospitalización, mientras que al final del seguimiento la cifra incrementó hasta 24.82%. Las causas de muerte fueron 1) muertes debidas a causas vasculares y 2) muertes debidas a causas no vasculares como cáncer, lesiones o suicidio.

Entre los sobrevivientes al egreso hospitalario, el 20.95% tuvo secuelas elevadas y graves.

544 pacientes con EVC incidente constituyeron 495130 días/persona de tiempo post- EVC.

La supervivencia global y por tipo de EVC fue comparada usando análisis Kaplan-Meier (Figura 1), el tiempo de supervivencia descendió abruptamente en ambos tipos de EVC durante el primer mes y hasta el primer año, siendo mayor el descenso en casos con EVC hemorrágico. Después del primer año y hasta el final del seguimiento, la supervivencia de los casos con EVC hemorrágico se mantuvo estable; sin embargo, en los casos con EVC isquémico la supervivencia siguió descendiendo el resto del período.

Por otro lado, en la Figura 2 se muestra el comportamiento del tiempo libre de recurrencia global y por tipo de EVC. En ambos tipos de EVC, la recurrencia fue alta en el primer mes, sin embargo, al final del período la recurrencia en casos con EVC hemorrágico se mantuvo estable, mientras que en los casos con EVC isquémico la recurrencia incrementó.

La supervivencia de los pacientes post-EVC fue menor en casos con mayor edad, mayor nivel de comorbilidad, presencia de hipertensión, mayor gravedad al ingreso hospitalario, mayor número de complicaciones durante la hospitalización, recurrencia y mayor número de secuelas. Cuadro 2

Por otro lado, la ausencia de recurrencia fue menor en casos con hipertensión y complicaciones hospitalarias. Cuadro 2.

Riesgo de muerte

Los factores asociados al riesgo de morir después de EVC isquémico y hemorrágico se obtuvieron mediante un modelo de regresión de Cox, ajustado por edad, sexo, nivel de comorbilidad, complicaciones hospitalarias, secuelas, rehabilitación nivel educativo, presencia de hipertensión, gravedad al ingreso y recurrencia incluida como variable cambiante en el tiempo.

En el Cuadro 3, se muestra que en promedio, un sujeto con EVC hemorrágico tiene 62% menor riesgo de morir en comparación con un sujeto con EVC isquémico a largo plazo, bajo el contexto de atención de un hospital de tercer nivel de atención en México y un modelo ajustado por edad, sexo, nivel de comorbilidad, complicaciones hospitalarias, secuelas rehabilitación, nivel educativo, gravedad al ingreso y presencia de recurrencia a lo largo del período.

Además, las covariables asociadas con mayor riesgo de morir fueron edad mayor de 65 años, comorbilidad elevada de acuerdo al índice de Charlson, mayor número de complicaciones en la atención hospitalaria y mayor cantidad de secuelas (RR= 6.47, 3.61, 2.08, 2.83, respectivamente).

Finalmente, la rehabilitación oportuna al egreso hospitalario se asoció a 70% menor riesgo de morir a largo plazo post- EVC.

Riesgo de recurrencia

544 pacientes con EVC incidente representaron 492,210 días/persona de tiempo en riesgo de recurrencia post- EVC, 22.20% de los casos presentó recurrencia al final del período.

Los factores asociados al tiempo libre de recurrencia de EVC fueron evaluados con un modelo de eventos recurrentes, en el cual no se evidenció una diferencia significativa del riesgo de recurrencia por tipo de EVC, ajustando por sexo, edad, índice de comorbilidad, nivel educativo, presencia de hipertensión, gravedad al ingreso, presencia de complicaciones hospitalarias y secuelas.

Cabe destacar que el desarrollo de más de dos complicaciones durante la atención hospitalaria fue el único factor asociado al riesgo de recurrencia a largo plazo, ajustando por las covariables mostradas en el Cuadro 4.

Discusión:

El presente estudio compara la supervivencia y tiempo libre de recurrencia a largo plazo, entre pacientes con EVC isquémico y hemorrágico, en una muestra hospitalaria de adultos mexicanos. Además, es el primer estudio en el contexto nacional que analiza el efecto de la comorbilidad conjunta sobre la supervivencia y recurrencia.

La supervivencia de los casos con EVC encontrada en este estudio (75.18%) fue superior a la reportada en estudios con períodos de seguimiento similares (46.4- 73.4%).

Adicionalmente, la supervivencia a más de 3 años post-EVC fue mayor en casos con EVC hemorrágico en comparación con EVC isquémico (80.00% vs 73.36%, respectivamente), dicho comportamiento difiere de lo reportado por Cabral y colaboradores, quienes reportaron 46.48% de supervivencia en EVC hemorrágico y 73% en isquémico.¹⁰ Sun y colaboradores reportaron 55.4% de supervivencia en EVC hemorrágico y 59.2% en isquémico.⁸ Finalmente, Kim y colaboradores encontraron 70.06% de supervivencia en EVC hemorrágico y 71.39% en isquémico.⁽²⁴⁾

Las diferencias encontradas en el presente trabajo podrían atribuirse a las características intrínsecas de la muestra de estudio (estudio de base hospitalaria vs estudios de base poblacional, la exclusión de casos recurrentes, así como el año de inclusión de los pacientes, ya que cohortes más antiguas tuvieron manejos médicos distintos a los que se encuentran disponibles actualmente).^(4,5,8,10)

Por otro lado, el comportamiento de las curvas de supervivencia por tipo de EVC (isquémico y hemorrágico), caracterizadas por mayor mortalidad en casos con EVC hemorrágico en el primer año y el incremento posterior de la mortalidad por EVC isquémico, se puede atribuir al efecto de la recurrencia y comorbilidad elevada en los casos con EVC isquémico, en comparación con los de EVC hemorrágico, lo cual puede estar contribuyendo a este resultado.

Adicionalmente, el modelo de regresión de Cox que incorporó la recurrencia como una variable que adiciona riesgo de muerte en el tiempo, corroboró que a largo plazo, los casos con EVC hemorrágico tienen menos riesgo de morir, ajustando por diversas covariables clínicas y sociodemográficas, por lo que si bien las medidas de atención aguda benefician la supervivencia en casos con EVC isquémico en el primer año, será necesario incidir en mejorar el control de la comorbilidad y recurrencia en estos casos para mejorar su pronóstico a largo plazo.

Aunado a lo anterior, los sujetos mayores de 65 años tuvieron mayor riesgo de morir en comparación con los menores de 65 años, lo cual es congruente con lo reportado en la literatura, ya que la edad es un predictor consistente de la supervivencia post-EVC.^{8,10,25}

En cuanto al sexo, este no tuvo una contribución significativa a la supervivencia, lo cual se ha evidenciado en otros trabajos.

Sin embargo, el efecto de las complicaciones hospitalarias en la fase aguda sobre la supervivencia a largo plazo merece especial atención, ya que otros estudios han evidenciado su efecto, y este ha sido explicado al hecho de que complicaciones como las infecciones, resangrado, edema, vasoespasmo o hidrocefalia retrasan la recuperación natural del paciente.^(5,9,24)

Adicionalmente, el nivel de comorbilidad alto se asoció a mayor riesgo de morir a largo plazo post-EVC, lo cual se ha reportado en trabajos como el de Kapral, 2002 y Chen, 2014 y se explica por el

efecto que el conjunto de comorbilidades tiene sobre el deterioro del estado de salud del paciente, de ahí la importancia de abordar el tratamiento de las comorbilidades de los pacientes post-EVC de forma multidisciplinaria (4,9)

El efecto de las secuelas sobre la supervivencia a largo plazo post-EVC no ha sido evaluado en forma conjunta, solo se ha incorporado el efecto de la presencia de afasia y de la funcionalidad evaluada con la escala de Rankin sobre la supervivencia y ambas se han asociado a mayor riesgo de muerte,(26,27) en este caso se incorporó el efecto de las secuelas en dos categorías (graves y leves), en donde un paciente con secuelas graves tiene mayor riesgo de morir a largo plazo, este efecto se puede explicar por qué mayor carga de secuelas retrasa la recuperación del paciente debido a la inmovilidad, deficiencia en la alimentación, etc.

Finalmente, la incorporación de los pacientes a programas de rehabilitación al egreso hospitalario tiene un efecto protector sobre la supervivencia a largo plazo, lo cual deberá explorarse e incentivarse oportunamente entre los sobrevivientes a EVC.

Por otro lado, en el presente estudio basado en hospital, 20.22% de los pacientes con EVC incidente tuvieron al menos una recurrencia durante el período de seguimiento, dicho resultado fue similar al reportado en un meta-análisis, en donde la recurrencia a 5 años post-EVC fue 26.4% (intervalo de confianza entre 20.1% y 32.8%).(23)

Además, bajo un modelo ajustado por sexo, índice de comorbilidad, nivel educativo, presencia de hipertensión, gravedad al ingreso y secuelas, se evidenció 8% menor riesgo de recurrencia en EVC hemorrágico en comparación con isquémico pero esta asociación no fue estadísticamente significativa.

La edad fue un predictor consistente de recurrencia de EVC, en este estudio se encontró 26.8% de mayor riesgo de recurrencia en sujetos mayores de 65 años en comparación con los menores de 65 años, pero dicha asociación no fue significativa.

Sin embargo, la presencia de complicaciones durante la atención hospitalaria fue factor predictor de recurrencia a largo plazo, lo cual ha sido reportado en trabajos como el de Wang y colaboradores, algunas explicaciones al efecto de las complicaciones sobre la recurrencia podría ser el efecto indirecto de estas sobre el cumplimiento del tratamiento de prevención secundaria, sin embargo será necesario explorar los mecanismos implícitos que asocian las complicaciones a la recurrencia, ya que estos pueden ayudar a modificar el pronóstico de los pacientes.(28)

Entre las principales limitaciones de este estudio está el hecho de que la muestra no tuvo un proceso de selección específico, ya que incluyó casos consecutivos que acudieron al servicio de urgencias del INNN-MVS, por lo tanto, los resultados obtenidos en el presente trabajo tendrán una validez externa limitada.

Este estudio no incluyó pacientes que murieron antes de llegar a la atención médica hospitalaria, por lo que es posible la presencia de sesgo de supervivencia.

Tomando en cuenta que gran parte de la información de este estudio es retro-lectiva, no todas las variables exploradas en otros estudios se pudieron incorporar en los análisis. Además, este trabajo tendrá sesgo inherente del tipo de información capturada.

Otra limitación del estudio fue la cantidad limitada de autopsias realizadas en los casos de fallecimiento, sin embargo, la información de muerte consideró la revisión de expedientes y la consulta de información desde el certificado de defunción.

Entre las fortalezas del presente trabajo están la captura de información tras un seguimiento prolongado en EVC isquémico y hemorrágico.

Además, el presente trabajo analiza los desenlaces de una serie de casos actuales (2009- 2012), lo cual refleja el pronóstico en esta enfermedad bajo el manejo médico actual.

Adicionalmente, la validez interna del presente trabajo es elevada, ya que se cuenta con casos clínica y radiológicamente bien identificados, ya que a 97% de los casos se les realizó TAC o IRM.

Finalmente, el INNN-MVS es uno de los centros especializados de atención neurológica en el país que recibe pacientes desde distintos contextos sociales.

Conclusión:

La supervivencia a 3 años post-EVC fue de 75.18%. Además, bajo un modelo ajustado, un caso con EVC hemorrágico tiene 62% menor riesgo de muerte a largo plazo en comparación con el tipo

isquémico, otros factores asociados a mayor riesgo de muerte son la recurrencia, mayor edad, mayor nivel de comorbilidad, mayor número de complicaciones hospitalarias y la presencia de secuelas elevadas al egreso hospitalario, en contraparte la incorporación temprana a terapia rehabilitatoria reduce el riesgo de muerte a largo plazo.

La recurrencia a largo plazo post-EVC fue 20.22% y no existieron diferencias por tipo de EVC, el factor asociado a la recurrencia fueron las complicaciones hospitalarias.

Bibliografía:

- 1.-Feigin VL, Krishnamurthi RV, Parmar P, et al. Update on the Global Burden of Ischemic and Hemorrhagic Stroke in 1990–2013: The GBD 2013 Study. *Neuroepidemiology*. 2015;45:161–176
- 2.-Lozano R, Gómez DH, Pelcastre B, et al. Carga de la enfermedad en México, 1990-2010. Nuevos resultados y desafíos. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública/Secretaría de Salud, 2014
- 3.-Marquez RJ, Arauz A, Góngora RF et al. The burden of stroke in México. *Int J Stroke*. 2015; 10(2):251-2.
- 4.-Kapral M, Wang H, Mamdani M, Tu J. Effect of socioeconomic status on treatment and mortality after stroke. *Stroke*. 2002; 33(1):268-73.
- 5.-Lee WC, Joshi AV, Wang Q, et al. Morbidity and mortality among elderly Americans with different stroke subtypes. *Adv Ther*. 2007; 24(2):258-68.
- 6.- Wit L, Putman K, Devos H, et al. Five-year mortality and related prognostic factors after inpatient stroke rehabilitation: a European multi-centre study. *J Rehabil Med*. 2012; 44(7):547-52.
- 7.-Jones S, Sen S, Lakshminarayan K, et al. Poststroke outcomes vary by pathogenic stroke subtype in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke*. 2013; 44: 2307-10.
- 8.-Sun Y, Lee S, Heng H and Chin V. 5-year survival and rehospitalization due to stroke recurrence among patients with hemorrhagic or ischemic strokes in Singapore. *BMC Neurology*. 2013. 13;133.
- 9.- Chen H, Li C, Lee S, Kwok Y, Chu Y. Improving the one-year mortality of stroke patients: an 18-year observation in a teaching hospital. *Tohoku J Exp Med*. 2014; 232(1):47-54.
- 10.-Cabral N, Muller M, Franco S, et al. Three-year survival and recurrence after first-ever stroke: the Joinville stroke registry. *BMC Neurol*. 2015; 1(15):70.
- 11.- Hankey GJ. Secondary stroke prevention. *Lancet Neurol*. 2014; 13:178-94.
- 12.- Andersen K, Olsen T. Body Mass Index and Stroke: Overweight and Obesity Less Often Associated with Stroke Recurrence. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013; 22(8): e576- e581.
- 13.- Pennlert J, Eriksson M, Carlberg B, et al. Long-Term Risk and Predictors of Recurrent Stroke Beyond the Acute Phase. *Stroke*. 2014;45:1839-1841
- 14.- Cantu-Brito C, Majersik J, Sánchez BN, et al. Door-to-door capture of incident and prevalent stroke cases in Durango, Mexico: the brain attack surveillance in Durango study. *Stroke* 2011; 42:601–6.
- 15.-Arauz A, Marquez JM, Artigas C et al. The Mexican Institute of Neurology stroke registry: vascular risk factors, subtypes and long-term prognosis in 4,491 consecutive patients. *Cerebrovasc Dis* 2010; 29(Suppl. 2):197–98.
- 16.-Cantú BC, Ruiz SJL, Murillo BM, et al. The first Mexican multicenter register on ischaemic stroke (The PREMIER Study): demographics, risk factors and outcome. *Int J Stroke*. 2011; 6: 90–94.
- 17.- Cantú BC, Ruiz SJ, Chiquete E, et al. Factores de riesgo, causas y pronóstico de los tipos de enfermedad vascular cerebral en México: Estudio RENAMESVAC. *Revista Mexicana de Neurociencia*. 2011; 12(5):224-234.
- 18.- World Health Organization. [Internet]. Switzerland: World Health Organization; 2013. [Consulta 21 Junio 2017]. Disponible en: www.who.int/topics/cerebrovascular_accident/en/.
- 19.- Bar B, Hemphill C. Charlson Comorbidity Index Adjustment in Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2011;42:2944-2946.
- 20.- Boogaarts HD, Duarte CM, Janssen E, et al. The value of the Charlson Co-morbidity Index in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir*. 2014;156(9):1663-7.
- 21.- Canadian Partnership for Stroke Recovery [Internet] Canada: 2017. Glasgow coma scale (GCS) [Consulta 21 Enero 2017]. Disponible en: http://www.strokeengine.ca/indepth/gcs_indepth/.

- 22.- Boysen G, Truelsen T. Prevention of recurrent stroke. *Neurol Sci.* 2000; 21:67–72.
- 23.- Mohan KM, Wolfe ChD, Rudd AG, et al. Risk and cumulative risk of stroke recurrence. A systematic review and meta-analysis. *Stroke.*2011; 42:1489-1494.
- 24.- Kim HC, Choi DP, Ahn SV, et al. Six-year survival and causes of death among stroke patients in Korea. *Neuroepidemiology.* 2009; 32(2):94-100.
- 25 .-Lee BC, Hwang SH, Jung S, et al. The Hallym stroke registry: a web-based stroke data bank with an analysis of 1,654 consecutive patients with acute stroke. *Eur Neurol* 2005; 54: 81– 87.
- 26 .-Tsouli S, Kyritsis AP, Tsagalis G, et al. Significance of aphasia after first-ever acute stroke: impact on early and late outcomes. *Neuroepidemiology.* 2009; 33(2):96-102.
- 27.- Chiu HT, Wang YH, Jeng JS, et al. Effect of functional status on survival in patients with stroke: is independent ambulation a key determinant? *Arch Phys Med Rehabil.* 2012; 93(3):527-31.
- 28.- Wang P, Wang Y, Zhao X, et al. In-hospital medical complications associated with stroke recurrence after initial ischemic stroke. A prospective cohort study from the China National Stroke Registry. *Medicine.* 2016; 95:37(e4929).

Figuras y cuadros

Cuadro 1. Características de los participantes en el estudio y sus principales desenlaces por tipo de EVC

Variable	EVC		Todos los subtipos	Valor p
	isquémico	hemorrágico		
Número (% del total)	244(44.85)	300(55.15)	544	--
Características sociodemográficas				
Edad, mediana (IIC), años	57(46-69)	51(37.5-60)	53(41-64)	0.00 ^a
Sexo Femenino, %	52.87	63.33	58.64	0.01 ^b
Nivel Educativo, %				
Sin estudios básicos	6.58	9.33	8.10	0.24 ^c
Básico	60.91	62.00	61.51	0.79 ^c
Bachillerato	18.93	18.33	18.60	0.85 ^c
Licenciatura y mas	13.58	10.33	11.79	0.24 ^c
Nivel de ingreso, %				
Bajo(320-2080)	25.33	39.79	33.40	0.00 ^c
Medio(2100-4000)	40.44	40.14	40.28	0.94 ^c
Alto(Más de 4000)	34.22	20.07	26.33	0.00 ^c
Características clínicas				
Índice de comorbilidad de Charlson, %				
Sin Comorbilidad	22.54	49.33	37.32	0.00 ^f
Comorbilidad baja a moderada	44.67	33.67	38.60	0.01 ^f
Comorbilidad alta	32.79	17.00	24.08	0.00 ^f
Gravedad clínica, %				
Gravedad baja	72.95	71.57	72.19	0.72 ^c
Gravedad moderada	23.38	16.39	19.52	0.04 ^c
Gravedad alta	3.69	12.04	8.29	0.01 ^c
Aspectos de la atención médica aguda				
Tiempo a la atención médica, %				
< 4 hrs	22.54	13.67	17.65	0.00 ^b
>4 hrs	77.46	86.33	82.35	
Número de complicaciones hospitalarias, %				
Sin complicaciones	53.50	29.33	40.15	0.00 ^c
1 complicación	18.11	26.00	22.47	0.02 ^c
2 y más complicaciones	28.40	44.67	37.38	0.00 ^c
Desenlaces				
Estancia hospitalaria, mediana (IIC), días	11 (7-18)	12 (6.5 – 20))	11 (7-20)	0.61
Secuelas, %				
Secuelas reducidas	76.99	80.86	79.05	0.29 ^a
Secuelas elevadas	23.01	19.14	20.95	
Recurrencia, %	19.26	21.00	20.22	0.62 ^b
Muerte durante la hospitalización, %	8.61	9.67	9.19	0.67 ^b
Muerte durante el seguimiento, %	28.69	21.67	24.82	0.05 ^b
Muerte vascular, %	92.85	92.31	92.59	0.35 ^b

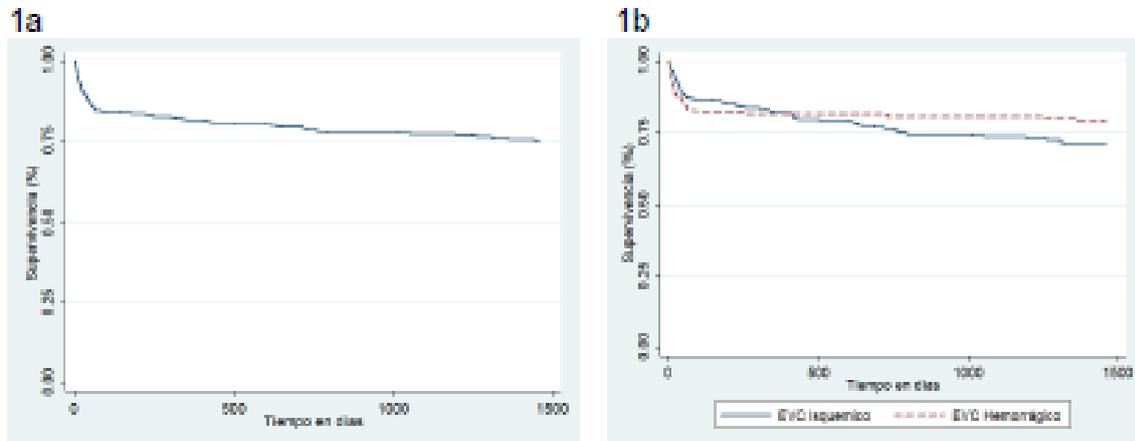
IIC, Intervalo Intercuartilico

^a Valor p basado en una prueba de Mann-Whitney

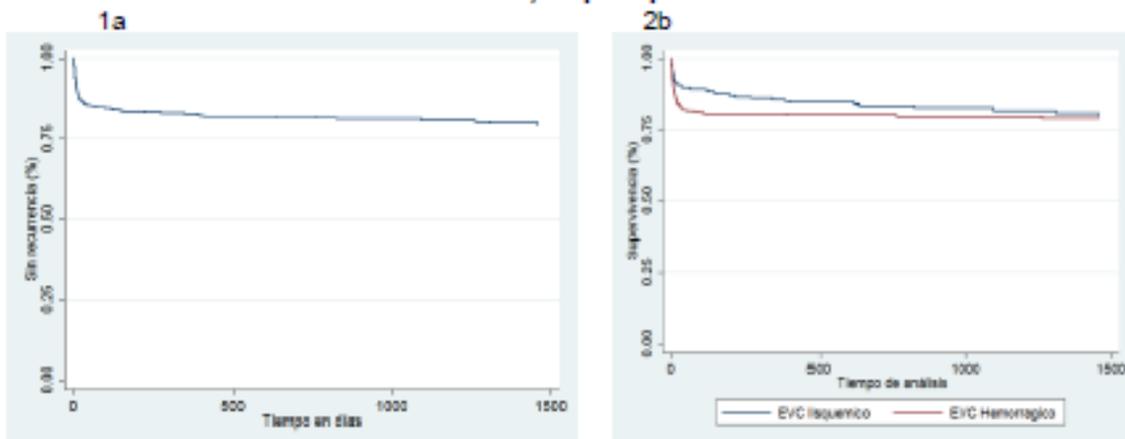
^b Valor p basado en una prueba de χ^2 de Pearson para las variables categóricas

^c Valor p basado en una prueba de proporciones

**Figura 1. Curva de tiempo de supervivencia de pacientes con un primer EVC. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco-Suárez, México, 2009-2016.
1a Global, 1b por tipo de EVC**



**Figura 2. Curva de tiempo libre de recurrencia de pacientes con EVC. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco-Suárez, México, 2009-2016.
1a Global, 1b por tipo de EVC**



Cuadro 2. Supervivencia y ausencia de recurrencia estimada a más de 3 años, entre los participantes en el estudio (n= 544)

Variable	Supervivencia estimada a más de 3 años (%) ^a		Valor p ^b	Ausencia de recurrencia estimada a más de 3 años (%) ^a		Valor p ^b
	Si	No		Si	No	
Tipo de EVC						
Hemorrágico	80.00	20.00	0.17	79.00	21.00	0.38
Isquémico	73.36	26.64		81.82	18.18	
Edad						
Menor de 65 años	84.62	15.38	0.00	81.16	18.84	0.17
De 65 y más años	52.34	47.66		77.34	22.66	
Sexo						
Mujer	75.55	24.45	0.39	79.87	20.13	0.80
Hombre	79.11	20.89		80.80	19.20	
Educación						
Sin básica	65.91	34.09	0.05	81.82	18.18	0.29
Básico	76.05	23.95		81.02	18.98	
Bachillerato	79.21	20.79		73.27	26.73	
Superior	87.50	12.50		85.94	14.06	
Índice de comorbilidad de Charlson						
Sin Comorbilidad	84.24	15.76	0.00	82.76	17.24	0.52
Comorbilidad baja a moderada	83.33	16.67		77.82	22.38	
Comorbilidad alta	55.73	44.27		80.62	19.38	
Hipertensión						
No	84.92	15.08	0.00	84.92	15.08	0.03
Si	72.46	27.54		77.55	22.45	
Gravedad clínica						
Gravedad baja	84.69	15.31	0.00	80.81	19.19	0.47
Gravedad moderada	57.55	42.45		77.14	22.86	
Gravedad alta	55.56	44.44		82.22	17.78	
Complicaciones hospitalarias						
Sin complicaciones	92.20	7.80	0.00	89.81	10.19	0.00
1 complicación	86.89	13.11		84.43	15.57	
Más de 2 complicaciones:	55.17	44.83		67.49	32.51	
Recurrencia						
No	81.11	18.89	0.00	N/A	N/A	N/A
Si	60.91	39.09				
Secuelas al egreso hospitalario						
Secuelas reducidas	91.60	8.40	0.00	83.42	16.58	0.09
Secuelas elevadas	68.32	31.68		76.00	24.00	

^a Método Kaplan-Meier

^b Valor P basado en una prueba de Log-rank

N/A No aplica

Cuadro 3. Factores asociados al riesgo de muerte de pacientes con EVC, INNN-MVS, 2009-2012 (n= 544)

Variable	RR	Intervalo de confianza	Valor p
EVC (Isquémico)	1		
EVC hemorrágico	0.388	0.187 - 0.803	0.01
Edad (< 65 años)	1		
> 65 años	6.472	3.332 - 12.573	0.00
Sexo (mujer)	1		
hombre	1.055	0.564 - 1.975	0.87
Índice de Charlson (Sin Comorbilidad)	1		
Comorbilidad alta	3.614	1.267 - 10.304	0.02
Complicaciones hospitalarias			
(Sin complicaciones)	1		
1 complicación	1.608	0.729 - 3.544	0.24
≥ 2 complicaciones	2.084	1.039 - 4.177	0.04
Secuelas (Nivel bajo)	1		
Nivel alto	2.833	1.380 - 5.813	0.01
Rehabilitación al egreso hospitalario (No)			
Si	0.295	0.155 - 0.563	0.00

Modelo de regresión de Cox, ajustado por nivel educativo, presencia de hipertensión, gravedad al ingreso y recurrencia como variable cambiante en el tiempo
RR= Razón de Riesgo

Cuadro 4. Factores asociados a la recurrencia de pacientes con EVC, INNN-MVS, 2009-2012 (n= 544)

Variables	RR	Intervalo de confianza		Valor p
EVC (Isquémico)	1			
EVC hemorrágico	0.921	0.571	1.486	0.74
Edad (< 65 años)	1			
> 65 años	1.268	0.736	2.185	0.39
Complicaciones hospitalarias				
(Sin complicaciones)	1			
Una complicación	1.666	0.889	3.122	0.11
≥ 2 complicaciones	3.497	2.017	6.062	0.00

Modelo de regresión de Cox ajustado por sexo, índice de comorbilidad, nivel educativo, presencia de hipertensión, gravedad al ingreso y secuelas
 RR= Razón de Riesgo

Anexo 10.5 Artículo 3. Factores asociados a la mortalidad a corto y largo plazo post-EVC: Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, México

Resumen

La Enfermedad Vasculare Cerebral (EVC) es la segunda causa de muerte en el mundo y el 75.2% de esas muertes ocurren en países de ingresos medios y bajos. Además, la mayoría de las defunciones ocurren en la fase aguda y otras a largo plazo.

La distinción de los factores asociados a la mortalidad post-EVC a corto y largo plazo permiten entender las áreas de oportunidad para el manejo adecuado de los pacientes.

El presente trabajo distinguió los factores asociados a la mortalidad al mes y a largo plazo después de EVC y aquellos asociados a la recurrencia en pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía-Manuel Velasco Suárez (INNN-MVS).

Métodos: Estudio observacional de 544 casos consecutivos de EVC atendidos en el INNN-MVS, México, desde Diciembre 2009 hasta Diciembre 2012. Los factores asociados a la mortalidad al mes y tres años, así como la recurrencia fueron evaluados con modelos de regresión logística.

Resultados: Durante el primer mes post-EVC 13.97% (76/544) de los pacientes tuvieron recurrencia y 10.29% (56/544) murieron. Al final del seguimiento la recurrencia acumulada fue 20.22% y la mortalidad 24.82%.

La gravedad al ingreso y las complicaciones hospitalarias fueron variables asociadas significativamente a la mortalidad a corto plazo, bajo un modelo ajustado. Además, el tipo de EVC se asoció a mayor mortalidad en el corto plazo pero no significativamente.

El tipo de EVC isquémico, las complicaciones hospitalarias, la recurrencia y el nivel de comorbilidad se asociaron a la mortalidad a largo plazo.

Conclusiones: El tipo de EVC isquémico se asoció a la mortalidad a largo plazo, sin embargo no lo fue a corto plazo. El número de complicaciones hospitalarias y la edad avanzada fueron factores asociados significativamente a la mortalidad a corto y largo plazo en pacientes con EVC.

Introducción

La Enfermedad Vasculare Cerebral (EVC) es la segunda causa de muerte en el mundo(1) y el 75.2% de esas muertes ocurren en países de ingresos medios y bajos.(2)

A la fecha, la mortalidad post-EVC se ha estudiado a corto (30 días) y a largo plazo (más de 2 años) y se ha encontrado que la mayoría de las muertes ocurren a corto plazo.(3)

De acuerdo a una revisión sistemática, la mortalidad en el primer mes post-EVC oscila entre 17 y 30%, en países de ingresos altos; y entre 18 y 35% en países de ingresos bajos y medios.(4) Los factores asociados a la mortalidad al mes son el tipo de EVC hemorrágico,(5,6) edad avanzada, el nivel de conciencia grave a la admisión hospitalaria y la presencia de comorbilidades, principalmente.(7,8,9,10,11,12)

Adicionalmente, la mortalidad acumulada post-EVC a largo plazo oscila entre 26.6% y 60.1%; y los principales predictores son la edad avanzada, la presencia de comorbilidades y la recurrencia.(13,14,15,16)

En México los factores asociados a la mortalidad a corto plazo se han estudiado a detalle, sin embargo, no hay información de los factores asociados a la mortalidad tras un período de seguimiento más largo (3 años). Además, no existe información sobre los factores asociados a la recurrencia en pacientes sobrevivientes al primer mes post-EVC.

Es por ello, que el presente trabajo distinguió los factores asociados a la mortalidad al mes y a largo plazo después de EVC y aquellos asociados a la recurrencia en pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía-Manuel Velasco Suárez (INNN-MVS).

Metodología:

Entre diciembre 2009 y diciembre 2012, pacientes con EVC isquémico, hemorragia intracerebral (HIC) y hemorragia subaracnoidea (HSA) fueron admitidos en el INNN-MVS, un centro de

referencia para el tratamiento de patologías neurológicas. Los aspectos relacionados al reclutamiento y criterios de inclusión han sido descritos en un estudio previo.(17)

La EVC fue definida de acuerdo a los lineamientos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y diagnosticada de acuerdo a los criterios clínicos e imagenológico.(18)

Recolección de información

La información basal de los casos de EVC fue obtenida de expedientes clínicos de acuerdo a un formato estandarizado de extracción de datos. Además, la información de muerte y recurrencia fue obtenida de expedientes clínicos y/o entrevista telefónica, de acuerdo a lo publicado en un estudio previo.(17)

El tipo de EVC isquémico y hemorrágico (hemorragia subaracnoidea-HSA y hemorragia intracerebral-HIC) fue el registrado en el expediente clínico, a partir del diagnóstico realizado por los médicos-neurólogos del INNN-MVS y revisado por el grupo de neurólogos responsables del proyecto.

Las variables sociodemográficas exploradas en este estudio fueron edad en categorías (< 65 años y >65 años), sexo, escolaridad en las categorías, sin educación básica, educación básica, educación media superior y educación superior.

Las enfermedades diagnosticadas pre-EVC y hasta un mes post-EVC fueron

La presencia de hipertensión fue definida con alguno de los siguientes criterios: 1) registro del diagnóstico de hipertensión en el expediente clínico, INNN-MVS, 2) uso de medicamentos antihipertensivos y/o niveles de presión arterial sistólica >140 mmHg y diastólica >90 mmHg, durante la estancia en el INNN y se corroboró en contacto telefónico.

Asimismo, se calculó el Índice de Charlson-Deyo de comorbilidad para cada paciente de acuerdo a la metodología establecida en la literatura.(19,20) La construcción de dicho índice incluyó 16 de las 17 enfermedades, las cuales fueron infarto al miocardio, falla cardíaca, enfermedad vascular periférica, demencia, enfermedad pulmonar obstructiva, enfermedad reumatológica, enfermedad de úlcera péptica, enfermedad hepática leve, diabetes mellitus tipo 2 sin complicaciones, diabetes mellitus con complicaciones, hemiplejía o paraplejía, enfermedad renal, trastorno maligno como leucemia o linfoma, enfermedad hepática grave, tumor sólido metastásico y síndrome de inmunodeficiencia adquirida, los niveles de comorbilidad fueron no-comorbilidad (0); comorbilidad baja a moderada (1-2) y comorbilidad alta (>3).

La información de la gravedad de la EVC fue la evaluada con la escala de Glasgow, entre la primera atención médica y hasta las primeras 48 hrs siguientes al evento. La evaluación se categorizó en gravedad baja si la puntuación fue entre 15 y 13 puntos; gravedad moderada entre 12 y 9 puntos; y gravedad alta entre 8 y 0 puntos.(21)

Las complicaciones se contabilizaron y se generaron 3 categorías, las cuales fueron sin complicaciones, con 1 complicación y con más de 2 complicaciones.

Las secuelas post-EVC fueron todas las secuelas diagnosticadas después de la estabilización aguda y hasta los primeros seis meses de la EVC índice.

El número de secuelas se agrupó en tres categorías (0 a 2 secuelas, 3 a 4 secuelas y 5 a más secuelas).

Mortalidad y recurrencia

La mortalidad al mes incluyó casos que murieron durante los primeros 30 días post-EVC y la mortalidad a largo plazo incluyó las muertes acontecidas entre los sobrevivientes al primer mes post-EVC y durante el período de seguimiento (más de tres años post-EVC).

La recurrencia fue definida como un nuevo déficit neurológico focal clínicamente evidente, que ocurrió después de la estabilización de la “EVC índice (más de 24 hrs del primero)” y que cumplió la definición de la OMS. (22) La recurrencia a largo plazo fue cuantificada entre los sobrevivientes al primer mes del evento agudo.

Análisis estadístico

La mortalidad de pacientes post-EVC al mes y a tres años fue evaluada entre los diversos niveles de las características sociodemográficas, clínicas y de atención médica hospitalaria con la prueba de Chi² de Pearson o de proporciones.

Los modelos de regresión logística utilizados para distinguir los factores asociados a la mortalidad por tipo de EVC fueron ajustados por edad, sexo, nivel educativo, índice de comorbilidad de

Charlson, gravedad evaluada con Glasgow, número de complicaciones hospitalarias, recurrencia y dos interacciones, la primera fue tipo de EVC y nivel de comorbilidad; y la segunda edad y gravedad al ingreso.(5)

El modelo logístico utilizado para evaluar la recurrencia a largo plazo fue ajustado por tipo de EVC, complicaciones hospitalarias, sexo, edad, nivel educativo, nivel de comorbilidad, secuelas, interacción del tipo de EVC y edad, así como la interacción de tipo de EVC y nivel de comorbilidad. Finalmente, la evaluación del ajuste, especificación y multicolinealidad fue realizada para cada modelo planteado.

Los análisis estadísticos fueron realizados en el paquete estadístico STATA 12.

Este estudio fue aprobado por el comité de ética del INNN.

Resultados:

Durante el primer mes post-EVC 13.97% (76/544) de los pacientes tuvieron recurrencia y 10.29% (56/544) murieron. Al final del seguimiento la recurrencia acumulada fue 20.22% y la mortalidad 24.82%. Cuadro 1

La mortalidad en el primer mes post-EVC fue mayor en los casos con EVC hemorrágico en comparación con isquémico (12.33% vs 7.79%). Sin embargo, entre los sobrevivientes al primer mes, la mortalidad a largo plazo fue mayor en los casos con EVC isquémico en comparación con hemorrágico (22.67% vs 10.65%, respectivamente). Cuadro 2 Las causas de muerte fueron 1) muertes de causa vascular y 2) muertes de causa no vascular como cáncer, lesiones o suicidio.

Adicionalmente, los sujetos mayores de 65 años tuvieron mayor mortalidad al mes y a largo plazo en comparación con aquellos menores de 65 años. Cuadro 2

Además, no hubo diferencias de mortalidad en el primer mes post-EVC por nivel de comorbilidad. Sin embargo, a largo plazo, la mortalidad fue mayor en presencia de 6 comorbilidad alta en comparación a ausencia de comorbilidad (42.61% vs 5.59%, respectivamente). Cuadro 2

Las complicaciones médicas acontecidas durante la estancia hospitalaria fueron hidrocefalia, vaso-espasmo, desequilibrio electrolítico, resangrado, transformación hemorrágica, neumonía, sepsis, edema cerebral, anemia, otra infección, delirio, coma y estupor.

Las secuelas fueron hemiplejía, sensitivas, visuales, de comunicación, control urinario-fecal, disfagia, convulsiones, depresión, ansiedad, deterioro cognitivo y demencia.

Finalmente, la mortalidad al mes y a largo plazo fue significativamente mayor en los casos que ingresaron más graves a la atención hospitalaria, aquellos que tuvieron mayor número de complicaciones hospitalarias y que desarrollaron recurrencia. Cuadro 2

Mortalidad a 30 días y a largo plazo

Los factores asociados a la muerte a 30 días y a largo plazo post-EVC fueron explorados mediante modelos de regresión logística ajustados por nivel educativo, tipo de EVC, sexo, edad, Comorbilidad evaluada con Índice de Charlson, gravedad al ingreso, complicaciones hospitalarias, recurrencia, la interacción tipo de EVC-nivel de comorbilidad y edad-gravedad al ingreso.

En el Cuadro 3 se observa que bajo modelos ajustados por las mismas covariables, el efecto de cada una de ellas sobre la mortalidad fue significativamente diferente.

En los primeros 30 días post-EVC, un sujeto con EVC hemorrágico tiene 84% más posibilidades de morir en comparación con uno con EVC isquémico, aunque esto no fue significativo ($p=0.431$). Sin embargo, entre los sobrevivientes al primer mes, los casos con EVC hemorrágico tuvieron 80% menos posibilidades de morir en comparación con casos con EVC isquémico a largo plazo ($p=0.044$). Cuadro 3

Además, bajo un modelo ajustado, el sexo no se asoció significativamente con las posibilidades de morir al mes y a largo plazo ($p=0.671$).

En contraste, la edad avanzada (mayor de 65 años en comparación con menores de 65 años) aumentó entre 3 y 7 veces las posibilidades de morir a 30 días y a largo post-EVC ($p=0.000$). Además, sujetos con más de 1 complicación hospitalaria tuvieron el doble de posibilidades de morir a 30 días y a largo post-EVC en comparación con sujetos que no presentaron complicaciones durante su hospitalización ($p=0.012$).

La gravedad alta al ingreso fue un factor asociado significativamente a la mortalidad a 30 días post-EVC pero no significativamente a la mortalidad a largo plazo.

En contraste, el nivel de comorbilidad grave y la recurrencia se asociaron significativamente a la mortalidad a largo plazo pero no significativamente a la mortalidad a corto plazo. Cuadro 3.

Recurrencia a largo plazo, entre los sobrevivientes a 30 días post-EVC

La recurrencia a largo plazo post-EVC en casos con EVC hemorrágico e isquémico fue explorada con un modelo de regresión logística ajustado por complicaciones hospitalarias, secuelas, sexo, edad, nivel educativo, nivel de comorbilidad, la interacción tipo de EVC y edad; y la interacción tipo de EVC y nivel de comorbilidad. Cuadro 4

De esta manera, entre los sobrevivientes a 30 días post-EVC, un caso con EVC hemorrágico tuvo 56% menos posibilidades de presentar recurrencia a largo plazo del evento agudo en comparación con un caso con EVC isquémico; sin embargo, esta asociación no fue significativa ($p=0.109$).

Adicionalmente, los factores asociados significativamente a la recurrencia a largo plazo fueron el número de complicaciones hospitalarias ($p=0.043$) y la presencia de más de 5 secuelas al egreso hospitalario ($p=0.009$).

Discusión:

Este estudio compara el efecto de variables sociodemográficas, clínicas y de atención hospitalaria sobre la mortalidad a corto plazo (30 días) y largo plazo (3 años) post-EVC. Además, evalúa los factores asociados significativamente a la recurrencia a largo plazo post-EVC, entre los sobrevivientes a los primeros 30 días.

La mortalidad en los primeros 30 días post-EVC fue 10.29%, siendo mayor en los casos con EVC hemorrágica en comparación con los de tipo isquémico (12.33% vs 7.79%, respectivamente). Dicho resultado fue menor al encontrado en el RENAMESVAC, en donde la mortalidad a 30 días fue 21.2%, siendo 17.5% en casos con EVC isquémico y 31.4% con hemorrágico.²³ Adicionalmente, la mortalidad a 30 días post-EVC reportada en registros desde otros contextos de atención médica, osciló entre 8% y 20%.^(24,25,26) Y al igual que en el presente reporte, la mortalidad fue mayor en los casos con EVC hemorrágico.

La mortalidad a largo plazo, entre los sobrevivientes al primer mes fue 14.53%, la cual es similar a la reportada en estudios con períodos de seguimiento similares, la cual oscila entre 11.8 y 28.4%.^(13,26,27,28)

Al analizar la mortalidad por tipo de EVC se encontró que la mortalidad a largo plazo entre los sobrevivientes a EVC hemorrágico en los primeros 30 días post-EVC fue 9.34%. Sin embargo, en casos con EVC isquémico, la mortalidad a largo plazo fue mayor 21.72%. Lo anterior, difiere de lo encontrado en estudios realizados en países de ingresos altos como Dinamarca, Canadá, donde, entre los sobrevivientes al primer mes, el riesgo de muerte a largo plazo es mayor en casos con EVC hemorrágico que isquémico.⁽²⁹⁾ Este comportamiento puede ser explicado a la recurrencia, la cual podría estar contribuyendo a estas cifras.

Adicionalmente, los resultados encontrados desde un modelo de regresión logística evidenciaron que a corto plazo los casos con EVC hemorrágico tienen mayor riesgo de morir en comparación con aquellos con EVC isquémico, lo cual coincide con lo reportado en la literatura.³⁰ Sin embargo, entre los sobrevivientes al primer mes, la mortalidad a largo plazo fue 80% menor en los casos con EVC hemorrágico en comparación con isquémico. Lo anterior refleja que los factores involucrados en la mortalidad a largo plazo de EVC isquémica deben explorarse para implementar medidas de control en esta población.

En específico la presencia de comorbilidad y recurrencia son dos variables en las que se ha evidenciado la contribución al aumento de la mortalidad en EVC isquémico a largo plazo. ^(22,31)

Por otro lado, la asociación significativa de la edad avanzada sobre la mortalidad a corto y largo plazo post-EVC concuerda con lo reportado en la literatura.^{6,7,8} Además, la asociación de las complicaciones hospitalarias sobre la mortalidad a corto y largo plazo, merece especial atención, ya que este factor puede ser modificado con el objetivo de mejorar el pronóstico de los pacientes, por lo tanto, el estudio de las complicaciones que tienen mayor impacto sobre la mortalidad en casos con EVC hemorrágico e isquémico será una prioridad de investigaciones futuras.

Adicionalmente, la asociación de la gravedad alta y la mortalidad a 30 días post-EVC concuerda con lo reportado en la literatura, por lo que será necesario explorar si existen factores potencialmente modificables asociados a menor gravedad del paciente, bajo un enfoque inferencial.

En contraste, el nivel de comorbilidad grave y la recurrencia se asociaron significativamente a la mortalidad a largo plazo pero la asociación con la mortalidad a corto plazo no fue significativa, lo anterior concuerda con lo reportado en la literatura, ya que estas covariables tienen un efecto directo asociado al deterioro de la salud de los pacientes post-EVC en el tiempo.(10)

Aunado a lo anterior y dado que la recurrencia se asocia a la mortalidad a largo plazo, en el presente estudio se evaluaron los factores asociados a esta, entre los sobrevivientes a 30 días del evento agudo.(11)

Los factores asociados significativamente a la recurrencia fueron las complicaciones hospitalarias y la presencia de secuelas, en el caso de las complicaciones hospitalarias existe poca información sobre su efecto en la recurrencia, ya que la mayoría se ha centrado en la mortalidad y discapacidad, el trabajo de Wang y colaboradores evidenció que las complicaciones hospitalarias se asociaron a recurrencia en casos con EVC isquémico y su efecto se atribuyó a la probable mediación con otros predictores de recurrencia.(32)

Además, la presencia de secuelas asociadas a la recurrencia a largo plazo puede atribuirse a que las secuelas retrasan la recuperación y favorecen el incumplimiento de las medidas de prevención secundaria en los pacientes con EVC.(33)

El presente estudio logró distinguir los factores en los que se debe incidir para disminuir la mortalidad en la etapa aguda y a largo plazo post-EVC desde el contexto de atención en el INNN-MVS.

La gravedad al ingreso y la complicaciones hospitalarias son variables que afectan la mortalidad a corto plazo de manera significativa y ambas son susceptibles de modificarse, por lo tanto el estudio y control de ellas permitirá mejorar el pronóstico de los pacientes con EVC, independientemente si son casos con EVC isquémico o hemorrágico.

Las complicaciones hospitalarias, la recurrencia y el nivel de comorbilidad son las variables potencialmente modificables asociadas a la mortalidad a largo plazo, por lo que se deberá investigar e incidir en su control. Ya que por ejemplo en el caso del nivel de comorbilidad es probable que su efecto sobre la mortalidad se deba a un mal control de las enfermedades lo cual agrava el estado de salud del paciente.

Entre las principales limitaciones de este estudio está el hecho de que la muestra de estudio incluyó casos consecutivos, por lo tanto, los resultados obtenidos en el presente trabajo tendrán una validez externa limitada.

Además, este estudio no incluyó pacientes que murieron antes de llegar a la atención médica hospitalaria, por lo que es posible la presencia de sesgo de supervivencia.

La recopilación retro lectiva de la información basal es una limitación reconocida del presente estudio.

Aunado a lo anterior, la cantidad limitada de autopsias realizadas en los casos de fallecimiento es otra limitación, sin embargo, la información de muerte se contrastó entre la revisión de expedientes y vía telefónica desde la solicitud de información desde el certificado de defunción.

Entre las fortalezas del presente trabajo están la captura de información tras un seguimiento prolongado en EVC isquémico y hemorrágico; además, es una serie de casos actuales (2009-2012), lo cual refleja el pronóstico tras el manejo actual de este padecimiento; la validez interna desde la correcta identificación de los casos clínica y radiológicamente, ya que al 97% de los casos se les realizó TAC o IRM.

Conclusión:

Los factores asociados significativamente a la mortalidad a 30 días y a más de 3 años post-EVC son la edad y la presencia de complicaciones hospitalarias. Sin embargo, la recurrencia tiene un efecto significativo en la mortalidad a largo plazo pero no en los primeros 30 días. Adicionalmente, la gravedad al ingreso está asociada a la mortalidad a 30 días post-EVC pero no a largo plazo.

El factor asociado a la recurrencia a largo plazo fueron las complicaciones hospitalarias y la presencia de secuelas al egreso hospitalario.

Bibliografía:

- 1.-GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016; 388:1459–544.
- 2.-Feigin VL, Krishnamurthi RV, Parmar P, et al. Update on the Global Burden of Ischemic and Hemorrhagic Stroke in 1990–2013: The GBD 2013 Study. *Neuroepidemiology*. 2015; 45:161–176
- 3.-Grimaud O, Leray E, Lalloué B, et al. Mortality following stroke during and after acute care according to neighbourhood deprivation: a disease registry study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014; 85:1313–1318.
- 4.- Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, et al. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: A systematic review. *Lancet Neurol*. 2009; 8:355-369.
- 5.-Andersen KK, Olsen TS, Dehlendorff Ch and Kammergaard LP. Hemorrhagic and ischemic strokes compared. Stroke severity, mortality, and risk factors. *Stroke*. 2009; 40:2068-2072.
- 6.-Sun Y, Lee SH, Heng BH, Chin VS. 5-year survival and rehospitalization due to stroke recurrence among patients with hemorrhagic or ischemic strokes in Singapore. *BMC Neurology*. 2013; 13:133.
- 7.-Smajlovic D, Kojic B, Sinanovic O. Five-year survival-after first-ever stroke. *Bosn J Basic Med Sci*. 2006; 6(3):17-22.
- 8.-Heuschmann P, Wiedmann S, Wellwood I, et al. Three-month stroke outcome: the European Registers of Stroke (EROS) investigators. *Neurology*. 2011; 76(2):159-65
- 9.-Andersen K, Olsen T. One-Month to 10-year survival in the Copenhagen Stroke Study: Interactions between stroke severity and other prognostic indicators. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2011; 20(2):117-23.
- 10.-Ray B, Hazra A, Ghosal M, et al. Early and delayed fatality of stroke in Kolkata, India: Results from a 7-year longitudinal Population-Based Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013; 22(4): 281-89.
- 11.-Lindmark A, Glader E, Asplund K, et al. Socioeconomic disparities in stroke case fatality – Observations from Riks-Stroke, the Swedish stroke register. *Int J Stroke*. 2014; 9(4):429-36.
- 12.-Barba R, Marco J, Ruiz J, Canora J, Hinojosa J, Plaza S, et al. The Obesity Paradox in Stroke: Impact on Mortality and Short-term Readmission. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24(4): 766-70.
- 13.-Kim HC, Choi DP, Ahn SV, Nam CM, Suh I. Six-year survival and causes of death among stroke patients in Korea. *Neuroepidemiology*. 2009; 32(2):94-100.
- 14.-Vaartjes I, Reitsma J, Berger-van Sijl M, Bots M. Gender differences in mortality after hospital admission for stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2009; 28: 564-571.
- 15.-De Wit L, Putman K, Devos H, Brinkmann N, Dejaeger E, De Weerd W, et al. Five-year mortality and related prognostic factors after inpatient stroke rehabilitation: a European multi-centre study. *J Rehabil Med*. 2012; 44(7):547-52.
- 16.-Leoo T, Lindgren A, Petersson J, Von Arbin M. Risk factors and treatment at recurrent stroke onset. Results from the recurrent stroke quality and epidemiology (RESQUE) study. *Cerebrovasc Dis*. 2008; 25:254-260.
- 17.-Cruz-Cruz C, Calleja-Castillo JM, Parra-Cabrera MS, Moreno-Macías H y Hernández GC. Supervivencia y recurrencia después de un primer EVC isquémico y hemorrágico: Seguimiento de 3 años en un hospital mexicano. *****
- 18.- World Health Organization. [Internet]. Switzerland: World Health Organization; 2013. [Consulta 21 Junio 201]. Disponible en: www.who.int/topics/cerebrovascular_accident/en/.
- 19.-Bar B, Hemphill C. Charlson Comorbidity Index Adjustment in Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2011;42:2944-2946.
- 20.-Boogaarts HD, Duarte CM, Janssen E, Van Nuenen W, Vries J, Donders R, et al. The value of the Charlson Co-morbidity Index in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir*. 2014;156(9):1663-7.
- 21.-Canadian Partnership for Stroke Recovery [Internet] Canada: 2017. Glasgow coma scale (GCS) [Consulta 21 Enero 2017]. Disponible en: http://www.strokeengine.ca/indepth/gcs_indepth/.

- 22.-Mohan KM, Wolfe ChD, Rudd AG, Heuschmann PU, Kolomsky RP, Grieve AP. Risk and cumulative risk of stroke recurrence. A systematic review and meta-analysis. *Stroke*.2011; 42:1489-1494.
- 23.-Cantú BC, Ruiz SJ, Chiquete E, et al. Factores de riesgo, causas y pronóstico de los tipos de enfermedad vascular cerebral en México: Estudio RENAMESVAC. *Revista Mexicana de Neurociencia*. 2011; 12(5):224-234.
- 24.-Collins T, Petersen N, Menke T, et al. Short-term, intermediate-term, and long-term mortality in patients hospitalized for stroke. *J Clin Epidemiol*. 2003; 56 (1):81-7.
- 25.-Kim HC, Choi DP, Ahn SV, Nam CM, Suh I. Six-year survival and causes of death among stroke patients in Korea. *Neuroepidemiology*. 2009; 32(2):94-100.
- 26.- Brown AF, Liang LJ, Vassar SD, Merkin SS, Longstreth WT, Ovbiagele B, et al. Neighborhood socioeconomic disadvantage and mortality after stroke. *Neurology*. 2013; 80(6):520-7.
- 27.-Kapral M, Wang H, Mamdani M, Tu J. Effect of socioeconomic status on treatment and mortality after stroke. *Stroke*. 2002; 33(1):268-73.
- 28.-Clua E, Piñol M, Gil G, Orozco B, Panisello T, Lucas N, et al. Primary and secondary cardiovascular prevention results in patients with stroke: relapse risk and associated survival (Ebrictus study). *Rev Neurol*. 2012; 54(2):81-92
- 29.-Krishnamurthi RV, Moran AE, Forouzanfar MH, Bennett DA, Mensah GA, Lawes CM, et al. The Global Burden of Hemorrhagic Stroke. A Summary of Findings From the GBD 2010 Study. *Global Health*. 2014; 9(1): 101-106
- 30.-Ronning OM, Stavem K. Predictors of Mortality Following Acute Stroke: A Cohort Study with 12 Years of Follow-Up. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2012; 21(5): 369-372.
- 31.-Boogaarts HD, Duarte CM, Janssen E, Van Nuenen W, Vries J, Donders R, et al. The value of the Charlson Co-morbidity Index in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir*. 2014;156(9):1663-7.
- 32.-Wang P, Wang Y, Zhao X, Du W, Wang A, Liu G, et al. In-hospital medical complications associated with stroke recurrence after initial ischemic stroke. A prospective cohort study from the China National Stroke Registry. *Medicine*. 2016; 95:37(e4929).
- 33.-Wang Y, Wu D, Wang Y, Ma R, Wang C, Zhao W. A survey on adherence to secondary ischemic stroke prevention. *Neurol Res*. 2006 Jan;28(1):16-20.

Cuadros y figuras

Cuadro 1. Mortalidad y recurrencia en casos incidentes de EVC, n= 544

Muestra	30 días	1 año	2 año	Todo el seguimiento
Recurrencia				
Total, n (%)	76 (13.97)	94 (17.28)	99 (18.20)	110 (20.22)
EVC hemorrágico, n (%)	52 (17.33)	60 (20.00)	61 (20.33)	63 (21.00)
EVC isquémico, n (%)	24 (9.84)	34 (13.93)	38 (15.57)	47 (19.26)
Mortalidad				
Total, n (%)	56 (10.29)	103 (18.93)	118 (21.69)	135 (24.82)
EVC hemorrágico, n (%)	37 (12.33)	58 (19.33)	61 (20.33)	65 (21.67)
EVC isquémico, n (%)	19 (7.79)	45 (18.44)	57 (23.36)	72 (29.51)

Cuadro 2. Mortalidad al mes y a 3 años post-EVC de acuerdo a características demográficas y clínicas

Variable	Mortalidad al mes n(%) ^a		Valor p	Mortalidad a más de 3 años n(%) ^a		Valor p
	Si	No		Si	No	
Tipo de EVC						
Hemorrágico	37(12.33)	263(87.67)	0.08 ^a	28(10.65)	235(89.35)	0.00 ^a
Isquémico	19(7.79)	225(92.21)		51(22.67)	174(77.33)	
Edad						
Menor de 65 años	34(8.17)	382(91.83)	0.00 ^a	37(9.69)	345(90.31)	0.00 ^a
De 65 y más años	22(17.19)	106(82.81)		42(39.62)	64(60.38)	
Sexo						
Mujer	34(10.66)	285(89.34)	0.74 ^a	46(16.14)	239(83.96)	0.97 ^a
Hombre	22(9.78)	203(90.22)		33(16.26)	170(83.74)	
Educación						
Sin educación básica	5(11.36)	39(88.64)	0.81 ^b	10(25.64)	29(74.36)	0.88 ^b
Nivel básico	34(10.18)	300(89.82)	0.89 ^b	52(17.33)	248(82.67)	0.32 ^b
Nivel medio superior	14(13.86)	87(86.14)	0.19 ^b	8 (9.20)	79(90.80)	0.06 ^b
Nivel superior y mas	3(4.69)	61(95.31)	0.11 ^b	8(13.11)	53(86.89)	0.50 ^b
Índice de comorbilidad de Charlson						
Sin Comorbilidad	24(11.82)	179(88.18)	0.36 ^b	10(5.59)	169(94.41)	0.00 ^b
Comorbilidad baja a moderada	16(7.62)	194(92.38)	0.10 ^b	20(10.31)	174(89.69)	0.01 ^b
Comorbilidad alta	16(12.21)	115(87.79)	0.41 ^b	49(42.61)	66(57.39)	0.00 ^b
Hipertensión						
No	15(7.54)	184(92.46)	0.11 ^a	20(10.87)	164(89.13)	0.01 ^a
Si	41(11.88)	304(88.12)		59(19.41)	245(80.59)	
Gravedad clínica						
Gravedad baja	23(5.87)	369(94.13)	0.00 ^b	45(12.20)	324(87.80)	0.00 ^b
Gravedad moderada	21(19.81)	85(80.19)	0.00 ^b	26(30.59)	59(69.41)	0.00 ^b
Gravedad alta	12(26.67)	33(73.33)	0.00 ^b	8(24.24)	25(75.76)	0.19 ^b
Complicaciones hospitalarias						
Sin complicaciones	1(0.46)	217(99.54)	0.00 ^b	22(10.14)	195(89.86)	0.00 ^b
1 complicación	3(2.46)	119(97.54)	0.00 ^b	15(12.61)	104(87.39)	0.22 ^b
2 y más complicaciones	51(25.12)	152(74.88)	0.00 ^b	42(27.63)	110(72.37)	0.00 ^b
Secuelas						
0-2	N/A	N/A		9(5.52)	154(94.48)	0.00 ^b
3-4	N/A	N/A		18(11.46)	139(88.54)	0.31 ^b
>5	N/A	N/A		38(24.84)	115(75.16)	0.00 ^b
Recurrencia						
No	37(8.53)	397(91.47)	0.01 ^a	54(13.60)	343(86.40)	0.00 ^a
Si	19(17.27)	91(82.73)		5(27.47)	66(72.53)	

^a Valor p basado en una prueba de χ^2 de Pearson para las variables categóricas

^b Valor p basado en una prueba de proporciones

Cuadro 3. Factores asociados a la mortalidad a los 30 días y a largo plazo post-EVC, INNN-MVS

Variable	Mortalidad a 30 días			Mortalidad a largo plazo		
	OR	Intervalo de confianza al 95%		OR	Intervalo de confianza al 95%	
EVC (isquémico)	1			1		
hemorrágico	1.843	0.402	8.455	0.192	0.045	0.825
Sexo (mujer)	1			1		
hombre	1.091	0.556	2.144	1.141	0.621	2.098
Edad (<=65 años)	1			1		
>65 años	3.715	1.273	10.844	5.099	2.329	11.166
Índice de Charlson (Sin comorbilidad)	1			1		
Comorbilidad baja a media	0.900	0.170	4.755	0.652	0.203	2.087
Comorbilidad alta	0.719	0.136	3.784	3.316	1.082	10.161
Gravedad al ingreso(baja)	1			1		
Media	1.818	0.677	4.874	2.350	0.987	5.593
Alta	3.916	1.384	11.064	0.861	0.202	3.663
Complicaciones hospitalarias (sin complicaciones)	1			1		
1	4.894	0.492	48.726	1.168	0.499	2.734
>=2	54.714	7.117	420.639	2.656	1.241	5.686
Recurrencia(No)	1			1		
Si	1.236	0.611	2.500	2.789	1.397	5.567

Ajustado por la interacción Tipo de EVC y nivel de comorbilidad, la interacción edad y gravedad al ingreso, además, Nivel educativo

Cuadro 4. Factores asociados a la recurrencia en sobrevivientes a 30 días a EVC, INNN-MVS

Variables	OR	Intervalo de confianza (95%)	
EVC (isquémico)	1		
hemorrágico	0.437	0.159	1.203
Complicaciones hospitalarias (Sin complicaciones)	1		
1	2.023	1.023	3.999
>=2	4.069	2.213	7.480
Secuelas(0 a 2)	1		
3 a 4 secuelas	1.922	0.983	3.756
5 a 11 secuelas	2.525	1.257	5.073

Ajustado por sexo, edad, nivel educativo, nivel de comorbilidad, interacción de Tipo de EVC* Edad e interacción Tipo de EVC*Nivel de comorbilidad

Anexo 10.6 Artículo 4. Prevalencia y factores asociados a las secuelas post-EVC: Datos desde el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía-Manuel Velasco Suárez

Resumen

La Enfermedad Vascul ar Cerebral (EVC) es la principal causa de discapacidad en adultos, en países desarrollados, debido a que genera secuelas físicas, cognitivas y psicológicas. En México, aproximadamente 56% de las personas que sobreviven a la EVC presentan discapacidad grave hasta 30 días después del evento agudo. La prevalencia de las secuelas al egreso hospitalario permite entender las necesidades de servicios de rehabilitación.

El objetivo de este estudio fue describir y evaluar los factores asociados las secuelas de pacientes con EVC isquémico y hemorrágico en los primeros seis meses post-EVC, atendidos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía-Manuel Velasco Suárez (INNN-MVS).

Métodos: Estudio observacional de 494 casos de EVC sobrevivientes al egreso hospitalario, atendidos en el INNN-MVS, México. Los factores asociados a la presencia de secuelas graves y leves fueron evaluados con modelos de regresión logística.

Resultados: El 94.26% de los sobrevivientes a EVC tuvieron al menos una secuela al egreso hospitalario.

Las secuelas físicas fueron las más prevalentes en la muestra y estas se encontraron en mayor proporción en los casos con EVC isquémico en comparación con el hemorrágico (98.17% vs 89.72%).

Los factores asociados a la presencia de secuelas graves fueron EVC isquémico, hipertensión, gravedad alta al ingreso y el desarrollo de hidrocefalia intrahospitalariamente.

Conclusiones: La prevalencia de secuelas post-EVC es alta y destacan las físicas y psicológicas en pacientes con EVC isquémico. Los factores modificables asociados a secuelas altas y graves fueron la historia de hipertensión, gravedad al ingreso y complicaciones como hidrocefalia, por lo que incidir en su manejo será una prioridad para mejorar el pronóstico de estos pacientes.

Introducción

La Enfermedad Vascul ar Cerebral (EVC) es la causa principal de discapacidad, en adultos, en países desarrollados,(1) debido a la presencia de secuelas.(2)

Estudios previos han encontrado que entre el 15 y 20% de los sobrevivientes a EVC son dependientes o necesitan cuidados para atender las secuelas resultantes de su enfermedad.(3) Dichas secuelas pueden ser físicas, emocionales o cognitivas; y pueden ser mayores en número o gravedad dependiendo del tipo de EVC, localización y extensión de la lesión.(4,5)

El reconocimiento y tratamiento temprano de las secuelas mejora el pronóstico de los pacientes con EVC.(6)

A la fecha el estudio de los predictores de secuelas post-EVC se ha realizado para ciertas secuelas de manera individual. Por ejemplo, estudios previos han evidenciado que las convulsiones son las secuelas post-EVC más estudiadas y su presencia se asoció a la localización cortical de la EVC (razón de riesgo-RR=2.09-3.16) y a menor edad (razón de posibilidades-OR= 0.96).(7)

Además, la incontinencia urinaria se asoció a mayor gravedad de la EVC (OR= 2.8) y mayor edad (OR= 1.04-2.2).(7,8)

Los trastornos depresivos post-EVC se asociaron a la EVC hemorrágica (OR= 2.28) y al sexo.(9)

Finalmente, Ostwald S y colaboradores analizaron las secuelas (convulsiones, caídas y problemas cardíacos) como eventos adversos a la EVC, cuya prevalencia fue 27% en el primer año.(10)

A la fecha, en México, no se ha estudiado la prevalencia conjunta de secuelas en pacientes post-EVC, ni los factores asociados a ellas, ya que los desenlaces de interés han sido la mortalidad y el proxi de discapacidad evaluado con la escala de Rankin.

De esta manera, el objetivo del presente estudio fue describir y evaluar los factores asociados las secuelas de pacientes con EVC isquémico y hemorrágico en los primeros seis meses post-EVC, atendidos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía- Manuel Velasco Suárez (INNN-MVS).

Metodología:

Durante el período de diciembre 2009 a diciembre 2012, 544 pacientes con EVC isquémico, hemorragia intracerebral (HIC) y hemorragia subaracnoidea (HSA) fueron admitidos en el INNN-MVS. Los detalles del reclutamiento y criterios de inclusión se encuentran descritos en un trabajo previo.(11)

La EVC fue definida de acuerdo a los lineamientos de la Organización Mundial de la Salud (OMS). (12) El tipo de EVC isquémico y hemorrágico (hemorragia subaracnoidea-HSA y hemorragia intracerebral-HIC) fue el registrado en el expediente clínico, a partir del diagnóstico realizado por los médicos-neurólogos del INNN-MVS y revisado por el grupo de neurólogos responsables del proyecto.

De los 544 pacientes incluidos en la base original, 494 sobrevivieron al egreso hospitalario, los cuales fueron considerados en el presente trabajo.

Recolección de información

La información clínica y sociodemográfica de los casos de EVC incluidos en el estudio fue obtenida de expedientes clínicos de acuerdo a un formato estandarizado de extracción de datos.

Las variables sociodemográficas exploradas en este estudio fueron edad en categorías (< 65 años y >65 años), sexo, escolaridad en las categorías, sin educación básica, educación básica, educación media superior y educación superior.

La información de la gravedad de la EVC fue la evaluada entre la primera atención médica hasta las primeras 48 hrs siguientes al evento. La gravedad fue evaluada mediante la escala de Glasgow y se categorizó en gravedad baja si la puntuación fue entre 15 y 13 puntos; gravedad moderada entre 12 y 9 puntos; y gravedad alta entre 8 y 0 puntos.(13)

Las enfermedades diagnosticadas pre-EVC y hasta un mes post-EVC fueron

Diabetes mellitus: La historia de diabetes fue definida por la confirmación de alguno de los siguientes criterios: 1) reporte del diagnóstico de diabetes en expediente clínico, 2) uso de hipoglucemiantes orales o insulina y/o registro de niveles de glucosa >126 mg/dl en ayuno durante la hospitalización en el INNN-MVS, registrados en expediente clínico. Además, se corroboró en contacto telefónico.

La presencia de hipertensión fue definida con alguno de los siguientes criterios: 1) registro del diagnóstico de hipertensión en el expediente clínico, INNN-MVS, 2) uso de medicamentos antihipertensivos y/o niveles de presión arterial sistólica >140 mmHg y diastólica >90 mmHg, durante la estancia en el INNN y se corroboró en contacto telefónico.

Asimismo, se calculó el Índice de Charlson-Deyo de comorbilidad para cada paciente de acuerdo a la metodología establecida en la literatura.(14,15) La construcción de dicho índice incluyó 16 de las 17 enfermedades, ya que EVC fue excluida por ser el objeto de estudio. Las enfermedades consideradas en el estudio fueron infarto al miocardio, falla cardíaca, enfermedad vascular periférica, demencia, enfermedad pulmonar obstructiva, enfermedad reumatológica, enfermedad de úlcera péptica, enfermedad hepática leve, diabetes mellitus tipo 2 sin complicaciones, diabetes mellitus con complicaciones, hemiplejia o paraplejia, enfermedad renal, trastorno maligno como leucemia o linfoma, enfermedad hepática grave, tumor sólido metastásico y síndrome de inmunodeficiencia adquirida, los niveles de comorbilidad fueron no-comorbilidad (0); comorbilidad baja a moderada (1-2) y comorbilidad alta (>3).

Las complicaciones hospitalarias fueron cuantificadas y se generaron 3 categorías, las cuales son sin complicaciones, con 1 complicación y con más de 2 complicaciones hospitalarias.

Los procedimientos médicos hospitalarios incluidos en el análisis fueron craniectomía descompresiva, evacuación de hematoma, clipaje de aneurisma y embolización.

Las secuelas post-EVC fueron todas las secuelas diagnosticadas después de la estabilización aguda y hasta los primeros seis meses del EVC índice. Las secuelas fueron hemiplejia, sensitivas, visuales, de comunicación, control urinario-fecal, disfagia, convulsiones, depresión, ansiedad, deterioro cognitivo y demencia.

Las secuelas fueron agrupadas en físicas (de lenguaje, motoras, visuales), psicológicas y cognitivas para su análisis.

Se determinó que el paciente presentó secuelas físicas si al egreso hospitalario o durante la entrevista mencionó tener al menos una de las siguientes secuelas, hemiplejia, hemiparesia,

alteraciones de la sensibilidad, problemas visuales, problemas auditivos, espasticidad, dolor de hombro, disartria, afasia, espasticidad, disfagia, incontinencia, convulsiones y ataxia.

Se determinó que el paciente presentó secuelas físicas de lenguaje si en el expediente clínico se encontró el diagnóstico de disartria y/o afasia.

Se determinó que el paciente presentó secuelas físicas motoras si en el expediente clínico se encontró el diagnóstico de hemiplejia, hemiparesia, espasticidad, dolor de hombro y/o ataxia.

La presencia de secuelas físicas visuales fueron consideradas como el diagnóstico de algún problema visual como hemianopsia, ptosis palpebral, etc, durante la hospitalización.

La presencia de secuelas psicológicas fueron consideradas como el diagnóstico de depresión, ansiedad y/o algún trastorno psiquiátrico, durante la hospitalización.

La presencia de secuelas cognitivas incluyó el diagnóstico de deterioro cognitivo y/o demencia, durante la hospitalización.

Finalmente, se generó la variable "grupo de secuelas reducidas o elevadas" incluyendo todas las secuelas presentes en cada individuo, mediante un análisis de conglomerados, en dicho análisis se distinguieron dos niveles diferentes de secuelas (elevadas y reducidas). Se consideraron secuelas elevadas a la presencia de secuelas altamente discapacitantes como hemiplejia, depresión, disfagia, disartria, afasia, convulsiones, ansiedad, demencia. Las secuelas leves incluyeron el diagnóstico al egreso hospitalario de alteraciones de la sensibilidad, hemiparesia, espasticidad, hemianopsia y ptosis palpebral.

Análisis estadístico

La prevalencia de secuelas físicas, psicológicas y cognitivas por tipo de EVC fueron reportadas como porcentajes y evaluadas con la prueba de Chi² de Pearson.

Posteriormente el análisis de la presencia de secuelas partió de la generación de grupos de secuelas (elevadas y bajas) mediante análisis de conglomerado (cluster analysis en inglés). Adicionalmente, se realizó el análisis bivariado de la prevalencia de secuelas por tipo de EVC (isquémico-hemorrágico), edad, sexo, gravedad de la EVC, nivel de comorbilidad y complicaciones hospitalarias.

Adicionalmente, la asociación del nivel de secuelas y el tipo de EVC fue evaluada mediante un modelo lineal de tipo logístico, ajustado por edad, sexo, diabetes mellitus, hipertensión, gravedad al ingreso, enfermedad reumática, vasoespasmo, resangrado, transformación hemorrágica, craniectomía descompresiva, evacuación de hematoma, clipaje de aneurisma, embolización e hidrocefalia. Después de plantear los modelos se realizó su diagnóstico, la evaluación de la bondad de ajuste, especificación y la ausencia de colinealidad.

Los análisis estadísticos fueron realizados en el paquete estadístico STATA 12.

Este estudio fue aprobado por el comité de ética del INNN.

Resultados:

El 94.26% de los sobrevivientes a EVC tuvieron al menos una secuela al egreso hospitalario.

Las secuelas más prevalentes fueron las físicas y estas se encontraron en mayor proporción en los casos con EVC isquémico en comparación con el hemorrágico (98.17% vs 89.72%). Cuadro 1

Adicionalmente, entre las secuelas físicas, las secuelas motoras tuvieron la mayor prevalencia, siguiendo las relacionadas a las de lenguaje y ambas se encontraron en mayor proporción entre los casos de EVC isquémico en comparación con EVC hemorrágico.

Las secuelas psicológicas tuvieron una prevalencia elevada 27.54%, y fueron más prevalentes entre los casos de EVC isquémico.

Finalmente, las secuelas cognitivas fueron menos prevalentes (15.04%) y no existió diferencia de su prevalencia por tipo de EVC.

Las complicaciones médicas acontecidas durante la estancia hospitalaria fueron hidrocefalia, vasoespasmo, desequilibrio electrolítico, resangrado, transformación hemorrágica, neumonía, sepsis, edema cerebral, anemia, otra infección, delirio, coma, estupor.

Adicionalmente al generar los grupos de secuelas, se diferenciaron dos grupos, uno de secuelas elevadas y graves y otro de secuelas menores y leves. Posteriormente, mediante un análisis

bivariado se evidenció que la prevalencia de secuelas elevadas y graves fue mayor en casos post-EVC mayor de 65 años de edad, de mayor nivel de comorbilidad, mayor gravedad al ingreso y mayor número de complicaciones hospitalarias.

Después del análisis bivariado, se planteó un análisis de regresión logística para evidenciar los factores asociados a la presencia de secuelas elevadas y graves post-EVC. Cuadro 3

En dicho modelo se encontró que los casos con EVC hemorrágico tienen 54.4% menos posibilidades de desarrollar secuelas elevadas y graves en comparación con los casos de EVC isquémico ($p=0.027$). Además, los factores que se asociaron a mayores posibilidades de presentar secuelas graves y elevadas fueron la presencia de historia de hipertensión ($OR= 2.013$, $p=0.018$), mayor gravedad al ingreso hospitalario ($OR= 6.28$, $p=0.000$) y la presencia de hidrocefalia ($OR= 2.876$, $p=0.004$).

Discusión

Este estudio describe y compara la prevalencia de secuelas entre los sobrevivientes al egreso hospitalario después de EVC isquémico y hemorrágico.

En la muestra de estudio, la prevalencia de secuelas después de EVC fue alta, y las físicas de tipo motor tuvieron la mayor prevalencia 69.49%, lo cual coincide con lo reportado en la literatura, en donde al menos 80% de los sobrevivientes presenta una secuela sensitiva o motora.(4)

Aunado a lo anterior, la prevalencia de secuelas psicológicas fue de 27.54%, lo cual de igual manera coincide con lo encontrado en otros estudios, en donde la prevalencia de depresión y ansiedad post-EVC oscila entre 24 y 50%.(16,17)

En cuanto a las secuelas cognitivas, su prevalencia fue más baja en esta muestra comparada con otros estudios, esto se puede atribuir a que el período de evaluación fue agudo y estas secuelas tienen una progresión lenta, por lo que su prevalencia puede aumentar a largo plazo después de EVC.(18)

Adicionalmente, al comparar la prevalencia del tipo de secuelas por tipo de EVC se encontró que las físicas y psicológicas fueron más prevalentes en EVC isquémico en comparación con hemorrágico, esto se puede atribuir a la fisiopatología intrínseca del tipo de EVC, así como a factores relacionados al nivel de comorbilidad, que en general es más alta en estos casos. Por lo que en futuros deberá explorarse los mecanismos relacionados a estas diferencias.

Por otro lado, los factores asociados a la prevalencia de secuelas elevadas en sobrevivientes al egreso hospitalario, indicaron que los casos con EVC isquémico tienen mayor número de secuelas graves, esto coincide con lo reportado en la literatura en donde los casos con EVC hemorrágico si sobreviven a la fase aguda tienen una recuperación posterior satisfactoria.(19)

Adicionalmente, la asociación significativa de la historia de hipertensión y mayor número de secuelas podría estar relacionado al efecto directo de daño vascular que ocasiona la hipertensión en el cerebro o a su efecto como factor que potencia los predictores de secuelas post-EVC.(20)

Conclusiones

La prevalencia de secuelas post-EVC es alta y destacan las físicas y psicológicas en pacientes con EVC isquémico, asimismo la historia de hipertensión, gravedad al ingreso y complicaciones como hidrocefalia son factores modificables asociados a secuelas altas y graves, por lo que incidir en el manejo de estos aspecto será una prioridad para mejorar el pronóstico de estos pacientes.

Bibliografía

- 1.-Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence and most common causes of disability among adults: United States, 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009; 58:421–426.
- 2.-Rothwell PM. Lack of epidemiological data on secondary stroke prevention. *Lancet Neurol.* 2005; 4(9):518–9.
- 3.-Almenkerk S, Smalbrugge M, Depla M, Eefsting J, Hertogh C. What predicts a poor outcome in older stroke survivors? A systematic review of the literature. *Disabil Rehabil.* 2013; 35(21): 1774–1782.

-
- 4.-Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of patients with stroke: Rehabilitation, prevention and management of complications, and discharge planning, (SIGN Guideline 50). Edinburgh: SIGN, 2008. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign118.pdf>. Último acceso 30 septiembre 2016.
 - 5.-Feigin V, Barker CS, McNaughton H, Brown P, and Kerse N. Long-term neuropsychological and functional outcomes in stroke survivors: current evidence and perspectives for new research. *Int J Stroke*. 2008 ;3(1):33-40.
 - 6.-Hillis AE, Tippett DC. Stroke Recovery: Surprising Influences and Residual Consequences. *Advances in Medicine*. 2014
 - 7.-Feigin V, Barker CS, Parag V, Lawes C, Ratnasabapathy Y, and Glen E. Auckland Stroke Outcomes Study Part 1: Gender, stroke types, ethnicity, and functional outcomes 5 years poststroke. *Neurology*. 2010;75:1597–1607
 - 8.-Bladin C, Alexandrov A, Bellavance A, Bonstein N, Chambers B, Coté R, *et al*. Seizures after stroke. A prospective multicenter. *Arch Neurol*. 2000; 57(11):1617-1622.
 - 9.-Mutai H, Furukawa T, Araki K, Misawa K and Hanihara T. Long-term outcome in stroke survivors after discharge from a convalescent rehabilitation ward. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2013; 67: 434–440.
 - 10.-Ostwald S, Godwin K, Ye F, Cron S. Serious adverse events experienced by survivors of stroke in the first year following discharge from inpatient rehabilitation. *Rehabil Nurs*. 2013; 38(5): 254–263.
 - 11.-Cruz-Cruz C, Calleja-Castillo JM, Parra-Cabrera MS, Moreno-Macías H y Hernández GC. Supervivencia y recurrencia después de un primer EVC isquémico y hemorrágico: Seguimiento de 3 años en un hospital mexicano. *****
 - 12.-World Health Organization. [Internet]. Switzerland: World Health Organization; 2013. [Consulta 21 Junio 201]. Disponible en: www.who.int/topics/cerebrovascular_accident/en/.
 - 13.-Canadian Partnership for Stroke Recovery [Internet] Canada: 2017. Glasgow coma scale (GCS) [Consulta 21 Enero 2017]. Disponible en: http://www.strokeengine.ca/indepth/gcs_indepth/.
 - 14.-Bar B, Hemphill C. Charlson Comorbidity Index Adjustment in Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2011;42:2944-2946.
 - 15.-Boogaarts HD, Duarte CM, Janssen E, Van Nuenen W, Vries J, Donders R, *et al*. The value of the Charlson Co-morbidity Index in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir*. 2014;156(9):1663-7.
 - 16.-Morrison V, Pollard B, Johnston M, MacWalter R. Anxiety and depression 3 years following stroke: Demographic, clinical, and psychological predictors. *J Psychosom Res*. 2005; 59:209–213.
 - 17.-Leppavuori A, Pohjasvaara T, Vataja R, Kaste M, Erkinjuntti T. Generalized Anxiety Disorders Three to Four Months after Ischemic Stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2003; 16:257-64.
 - 18.-Sun JH, Tan L, Yu JT. Post-stroke cognitive impairment: epidemiology, mechanisms and Management. *Ann Transl Med*. 2014;2(8):80.
 - 19.-Perna R, Temple J. Rehabilitation Outcomes: Ischemic versus Hemorrhagic Strokes. *Behavioural Neurology*. 2015. On line
 - 20.-Stroke Association. High blood pressure and stroke. 2014 (En internet). England. https://www.stroke.org.uk/sites/default/files/high_blood_pressure_and_stroke.pdf

Cuadros y Figuras

Cuadro 1. Tipo de secuelas de acuerdo al tipo de EVC INNN-MVS, n=494

	EVC isquémico	EVC hemorrágico	Todos	Valor p ^a
Al menos una secuela, %	98.17	90.87	94.26	0.001
Secuelas Físicas, %				
Si	98.17	89.72	93.64	0.00
Secuelas de lenguaje, %				
Si	49.32	33.20	40.68	0.00
Afasia	40.18	27.67	33.47	0.00
Secuelas motoras, %				
Si	80.37	60.08	69.49	0.00
Hemiplejia	31.05	28.46	29.66	0.54
Secuelas visuales, %				
Si	38.36	28.46	33.05	0.02
Secuelas Psicológicas, %				
Si	34.70	21.34	27.54	0.00
Secuelas Cognitivas, %				
Si	15.07	15.02	15.04	0.99

^aValor p basado en una prueba de χ^2 de Pearson

Cuadro 2. Características clínicas y sociodemográficas de los pacientes sobrevivientes al egreso hospitalario, de acuerdo al grupo de secuelas INNN-MVS

Variable	Secuelas Reducidas n=376	Secuelas Elevadas n= 96	Valor p
Tipo de EVC, %			
Isquémico	78.08	21.92	0.428 ^a
Hemorrágico	81.03	18.97	
Edad, %			
Menor de 65 años	81.62	18.38	0.044 ^a
De 65 y más años	72.55	27.45	
Sexo, %			
Mujer	78.26	21.74	0.370 ^a
Hombre	81.63	18.37	
Nivel de comorbilidad, %			
Sin Comorbilidad	99.44	0.56	0.000 ^b
Comorbilidad baja a moderada	80.21	19.79	0.000 ^b
Comorbilidad alta	45.79	54.21	0.000 ^b
Gravedad clínica al ingreso, %			
Gravedad baja	84.89	15.11	0.000 ^b
Gravedad moderada	70.13	29.87	0.020 ^b
Gravedad alta	43.33	56.67	0.000 ^b
Complicaciones hospitalarias, %			
Sin complicaciones	88.07	11.93	0.002 ^b
1 complicación	80.00	20.00	0.915 ^b
2 y más complicaciones	65.67	34.33	0.000 ^b

^a Valor p basado en una prueba de χ^2 de Pearson para las variables categóricas

^b Valor p basado en una prueba de proporciones

Cuadro 3. Factores asociados a las presencia de secuelas elevadas en sobrevivientes EVC al egreso hospitalario, INNN-MVS

Variable	OR	Intervalo de confianza al 95%		Valor p
EVC (isquémico)	1			
hemorrágico	0.456	0.227	0.915	0.027
Hipertensión (No)	1			
Si	2.013	1.127	3.595	0.018
Gravedad al ingreso(baja)	1			
Media	1.953	1.051	3.631	0.034
Alta	6.282	2.609	15.123	0.000
Hidrocefalia (Si)	1			
No	2.876	1.410	5.865	0.004

Ajustado por edad, sexo, diabetes mellitus, enfermedad reumática, presencia de vasoespasmio, resangrado, transformación hemorrágica, craniectomía descompresiva, evacuación de hematoma, clipaje de aneurisma y embolización