

El registro Tegucigalpa / OMS de enfermedad cerebrovascular: Análisis prospectivo multivariado de factores de riesgo asociados a mortalidad temprana en pacientes hospitalizados con eventos cerebrovasculares agudos isquémicos y hemorrágicos.

The who / Tegucigalpa stroke registry:
a prospective multivariate hospital-based analysis of risk factors associated
to early death in acute ischemic and hemorrhagic stroke

Luis César Rodríguez-Salinas*, Marco Túlio Medina**, José Angel Lara-Pinto***

Resumen:

Antecedentes y Objetivo. El Hospital Escuela, a través del Postgrado de Neurología de Honduras, ha sido aceptado por la OMS como centro oficial de vigilancia epidemiológica de la Enfermedad Cerebrovascular (ECV). Como primer análisis, el presente estudio identifica los factores de riesgo asociados a mortalidad temprana en pacientes hospitalizados con ECV agudos isquémicos y hemorrágicos.

Materiales y Métodos: Se diseñó un estudio observacional de cohorte, prospectivo, con seguimiento intra y extrahospitalario a 28 días, que incluyó todos los pacientes ingresados consecutivamente al Hospital Escuela con un ECV agudo durante 18 meses (2005-2007). Se realizó un análisis multivariado y un modelo explicativo de regresión lineal múltiple para los principales factores de riesgo por tipo de ECV. Se construyeron curvas de supervivencia y mortalidad de Kaplan-Meier en los pacientes seguidos hasta el final del estudio.

Resultados: Fueron investigados 450 pacientes (36% ECV hemorrágicos), cumpliendo el seguimiento al 87.8% de los casos (n=395) y obteniéndose una tasa de letalidad a 28 días de 38.5% (IC 95%: 28.6%-48.5%), superior en los ECV hemorrágicos (46%; IC 95%: 36%-56.3%). En general, el principal factor de riesgo asociado a mortalidad temprana, fue una mayor extensión del daño cerebral al ingreso, relacionado a un deterioro neurológico rostro-caudal y determinado clínicamente por una puntuación en la escala de ictus del NIH >20 (RR 3.9; IC 95%: 3.1-5.0, p 0.0000). El complejo Neumonía / Sepsis (β 0.59, p 0.0000) y el Infarto Agudo de Miocardio (β 0.72, p 0.0006) fueron las

complicaciones médicas que más incrementaron la probabilidad de muerte en hombres y mujeres, respectivamente.

Conclusiones: La ECV es la primera causa de muerte no traumática en adultos de nuestro hospital. La tasa de letalidad a 28 días es elevada en comparación a otros países y se explica principalmente por el pronóstico de los ictus hemorrágicos, la severidad de los eventos, y el desarrollo de complicaciones neurológicas y médicas asociadas a mortalidad temprana.

Palabras Clave: Análisis Multivariado, Enfermedad Cerebrovascular, Factores de Riesgo, Honduras, Mortalidad Hospitalaria.

Abstract:

Background and Objective: The Hospital Escuela, through the Neurology Training Program in Honduras, has been accepted by the WHO as an official epidemiological surveillance center of stroke. This study identifies risk factors associated with early mortality in hospitalized patients with acute ischemic and hemorrhagic stroke.

Methods: This is a prospective observational cohort study with a follow-up period of 28 days, which included all consecutively hospitalized and discharged patients with a diagnosis of acute stroke during 18 months (2005-2007) in the Hospital Escuela. A multivariate analysis and a multiple linear regression model for the main risk factors by type of stroke were designed. Kaplan-Meier survival and mortality curves were constructed for the patients that were followed until the end of the study.

Results: 450 patients were included (36%, hemorrhagic stroke), the follow-up period

* Residente de IV año, Postgrado de Neurología, Universidad Nacional Autónoma de Honduras (UNAH).

** Profesor de Neurología, Coordinador del Postgrado de Neurología (UNAH), Ex-Presidente Sociedad Iberoamericana de Enfermedad Cerebrovascular (SIECV)

*** MD, MSP, MSc

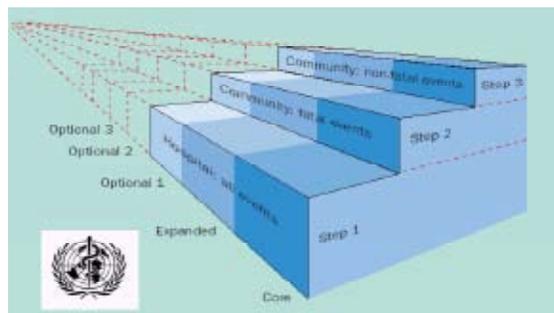
was completed in 87.8% of cases ($n=395$) and the lethality rate at 28 days was 38.5% (95% CI: 28.6%-48.5%), which was higher in hemorrhagic stroke (46%; 95% CI: 36%-56.3%). In both types of stroke, the most important risk factor associated to mortality was a greater extension of brain damage related to a neurological rostrocaudal deterioration and valued by a NIH Stroke Scale punctuation >20 (RR: 3.9; 95% CI: 3.1-5.0, p 0.0000). The Pneumonia/ Sepsis complex (β 0.59, p 0.0000) and Acute Myocardial Infarction (β 0.72, p 0.0006) were the medical complications that more increased the probability of death in men and women, respectively.

Conclusions: Stroke is the first cause of non-traumatic death in adults at our hospital. The lethality rate at 28 days is high compared with other countries and it's explained mainly by the prognosis of hemorrhagic stroke, the severity of the events and the presence of neurological and medical complications associated with early death.

Key Words: Honduras, Hospital Mortality, Multivariate Analysis, Risk Factors, Stroke.

Introducción

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el año 2005 fallecieron 58 millones de personas a nivel mundial, de las cuales el 10% fueron secundarias a Eventos Cerebrovasculares (ECV) constituyendo, después de la cardiopatía isquémica (12%), la segunda causa de muerte y primera de discapacidad no traumática en adultos¹⁻³. Un reciente estudio comparativo sobre enfermedades cardiovasculares en nuestro continente, demostró que a diferencia de Norteamérica, las tendencias de mortalidad para América Latina han sido menos favorables⁴. Para el año 2020, se calcula que el 80% del total de muertes por ictus se producirán en personas viviendo en países en vías de desarrollo⁵.



Ante ésta problemática, la OMS ha diseñado un sistema internacional de vigilancia que, bajo el nombre de "The WHO STEPwise Approach to Stroke Surveillance (STEPS-Stroke)"^{6,7}, está instituyendo las pautas para la recopilación de datos a nivel mundial, con el objeto de ofrecer información homogénea comparable en el tiempo. Contempla el seguimiento de tres fases secuenciales complementarias: un estudio hospitalario (Paso 1), y dos estudios comunitarios, identificando casos fatales y no fatales (Pasos 2 y 3) [Figura 1].

En Honduras, Medina MT et al. Establecieron en el año 2001 un *programa piloto* para la vigilancia epidemiológica de la ECV, para lo cual se utilizaron conceptos del abordaje STEPS-Stroke. Entre otros datos, la prevalencia de ECV encontrada en comunidades rurales y urbanas, fue de 3.6 y 5.7/1000 habitantes, respectivamente⁸⁻¹⁰. En el 2005, el Hospital Escuela, a través del Postgrado de Neurología de Honduras, fue aceptado por la OMS como centro oficial de vigilancia epidemiológica de la ECV, para lo cual se han sostenido reuniones de trabajo con algunos de los líderes mundiales de ésta iniciativa (Dra. Branca Legetic, Dr. Thomas Truelsen).

Uno de los objetivos primordiales de éste abordaje sistematizado es determinar la tasa de letalidad (mortalidad temprana/casos-fatales) a 28 días en diferentes poblaciones, la cual se define determinando la frecuencia de pacientes con eventos agudos que fallecen durante ese período de tiempo⁷.

Varios estudios internacionales han identificado factores de riesgo que se asocian a mortalidad temprana por ECV y entre ellos se reportan en forma consistente la edad avanzada¹¹⁻¹², el estado de conciencia¹³⁻¹⁵, la severidad del daño neurológico^{16,17}, los eventos hemorrágicos¹⁸, la presencia de factores de riesgo vascular premórbidos¹⁹, presión arterial y glucemia elevadas al ingreso²⁰⁻²², entre otros, pero el número de estudios diseñados para éste fin es mínimo en nuestra región²³. En el año 2003, en

nuestro país se realizó un registro intra-hospitalario descriptivo durante 3 meses, lográndose captar 82 casos consecutivos en forma prospectiva, de los cuales el 24% fallecieron²⁴. Los factores significativos asociados a mortalidad, no ajustados por tipo de ECV, fueron coincidentes con lo reportado en estudios internacionales.

Actualmente es ampliamente reconocido el concepto de heterogeneidad de la ECV en cuanto a factores de riesgo, fisiopatología, complicaciones, tratamiento y pronóstico²⁵. Pese a ello, existen escasos estudios comparativos en la literatura mundial que valoren factores pronósticos a corto plazo por tipo de ECV^{26,27} y no encontramos análisis prospectivos de éste tipo en América Latina. La información es también insuficiente y contradictoria sobre diferencias entre hombres y mujeres por tipo de ECV y su relación a mortalidad^{23,26}.

En los últimos años, la ECV se ha constituido en la principal causa de morbi-mortalidad no traumática en adultos de nuestro principal hospital estatal²⁸. El presente estudio es un primer análisis de los datos del Registro TEGUCIGALPA/OMS de ECV que forma parte del PASO 1 de la estrategia STEPS-Stroke. Honduras se convierte así en el primer país de América Central y el cuarto en Latinoamérica (Brasil, Chile, México) en ejecutar éste 'modelo ideal' de investigación epidemiológica. Como objetivo central, analizamos los principales factores de riesgo asociados a mortalidad temprana por tipo de ECV en una muestra poblacional hondureña.

Metodología

Diseño Metodológico y Período de Estudio. Se diseñó un estudio observacional de cohorte, prospectivo, con seguimiento intra y extrahospitalario a 28 días, en el cual se captaron todos los pacientes ingresados consecutivamente al Hospital Escuela de Tegucigalpa, Honduras, con diagnóstico de ECV agudo, en el período comprendido del 17 de octubre del 2005 al 17 de marzo del

2007 (18 meses). Los factores de riesgo que se asociaron a mortalidad mediante métodos de estadística avanzada se compararon por tipos de ECV y se ajustaron por sexo. Previo a su inicio, el proyecto fue socializado con el personal institucional y se establecieron mecanismos de información para captar todos los casos en cualquier sala de atención de adultos. Para la recolección de datos se utilizó el instrumento del PASO 1, el cual ya ha sido validado internacionalmente y fue traducido al español, siendo complementado con otras variables de interés al objetivo de estudio.

Lugar de Estudio. El Hospital Escuela ha sido aceptado por la OMS como el primer sitio centinela en la vigilancia epidemiológica de la ECV por ser el centro asistencial más grande y el primer sitio de referencia del sistema de salud pública nacional para pacientes con ictus agudo. La población de su área de influencia comprende aproximadamente el 40% del total de hondureños (3,200,000 habitantes)^{28,29}. Es el único hospital del país que cuenta con personal de emergencia permanente especializado en enfermedades neurológicas y además cuenta con los mejores recursos diagnóstico-terapéuticos para el manejo de la ECV y sus complicaciones, aunque no cuenta aún con Sala de Neurología ni Unidades de Ictus. Dispone de equipos de diagnóstico cardiovascular y de Tomografía Axial Computarizada (TAC), pero carece de Imagen de Resonancia Magnética (IRM) y de otros estudios neurovasculares modernos.

Muestra Poblacional. En el Registro Tegucigalpa/OMS, el universo de estudio lo constituyó toda la población adulta hospitalizada durante el período de la investigación, y la muestra, los hombres y mujeres mayores de 15 años con diagnóstico confirmado de ECV agudo. Para el análisis de mortalidad, se incluyeron todos los pacientes a los que se les pudo dar seguimiento a los 28 días, estableciendo los sesgos de selección a través de la tasa de pacientes perdidos (casos censurados). Los criterios de exclusión definidos para el

estudio fueron:

- Pacientes con Ataques Isquémicos Transitorios (AIT)³⁰.
- Pacientes re-ingresados por un nuevo ictus agudo durante el período de estudio.
- Pacientes con hemorragias intracraneales post- traumáticas.
- Población menor de 15 años de edad.
- Pacientes a los que no se les pudo realizar estudios de neuroimagen.
- Pacientes con ECV antiguos detectados por TAC en forma incidental, sin historia clínica compatible con un evento agudo.
- Pacientes extranjeros o con menos de 6 meses de residir en el área de influencia.
- Pacientes que no aceptaron participar en el estudio.

Aspectos Bioéticos. Previa explicación, a cada paciente o familiar responsable se le solicitó su consentimiento informado escrito para participar voluntariamente en el estudio, siguiendo las normas internacionales establecidas. Se les aclaró que al rechazar su participación en el estudio, en cualquier momento del desarrollo del mismo, quedarían inmediatamente excluidos sin comprometer la calidad de su asistencia médica. El equipo de investigadores aseguró una estricta confidencialidad de la información personal de los pacientes participantes hasta el final del estudio.

Recolección de Datos Intrahospitalarios. El llenado de los instrumentos de recolección de datos fue responsabilidad de los médicos residentes del Postgrado de Neurología, para lo cual fueron debidamente capacitados. Al ingreso se consignaron datos sociodemográficos, antecedentes médicos, control de factores de riesgo premórbidos e información sobre el tiempo de llegada a nuestro hospital. Se anotaron los hallazgos clínicos de relevancia y se aplicaron las escalas clínicas de nuestro interés (Escala de Ictus del National Institute of Health/NIHSS³¹, Escala de Coma de Glasgow). Los estudios paraclínicos se solicitaron siguiendo el algoritmo diagnóstico establecido por la Sociedad Iberoamericana de ECV, en función

de la sospecha clínica³². Por las limitaciones de recursos humanos y tecnológicos en nuestro hospital, no se pudo determinar los valores de pruebas inflamatorias específicas (PCR, interleuquinas), colesterol HDL/LDL, perfil nutricional, ni se contó con la posibilidad de realizar Ecocardiogramas (ECO) ni USG Doppler Carotídeo-Vertebral a la mayoría de los pacientes. La valoración cardiovascular fue realizada por los servicios de Medicina Interna y/o Cardiología. Los casos positivos que se captaron fueron diagnosticados inicialmente por un médico residente del Postgrado de Neurología y luego confirmados por especialistas en Neurología y Neuroradiología. A todos los pacientes se les valoró diariamente y la evolución intrahospitalaria fue registrada a detalle, con énfasis en los aspectos relacionados a la mortalidad.

Seguimiento de Sobrevivientes. A los sobrevivientes, se les citó a los 28 días del ictus para evaluación (valoración activa). Los pacientes que no acudieron a cita fueron contactados vía teléfono y en algunos casos nos auxiliamos de expedientes clínicos para determinar su status vital (valoración pasiva). Al ser contactados, se valoró el grado de discapacidad de acuerdo a las escala Rankin modificada³³ y a los pacientes que fallecieron luego del egreso, se les consignó la fecha de defunción y de acuerdo a la información obtenida se estableció la posible causa de muerte. Los casos que no pudieron contactarse luego de tres llamadas telefónicas en diferentes días y que no acudieron a cita de seguimiento, se les excluyó del análisis de mortalidad.

Operacionalización de variables. Se utilizaron las definiciones de ECV de la OMS^{7,34} y para los factores de riesgo se emplearon conceptos de estudios internacionales similares²⁶. Se consideraron también otros factores de riesgo prevalentes en nuestra población, como ser Alcoholismo (OMS: >70 grs/día en hombres, >50 grs/día en mujeres), Obesidad (IMC>30), enfermedad de Chagas, Neurocisticercosis y Drogadicción. Para la definición de la

etiopatogénesis de la ECV isquémica, utilizamos la clasificación TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Registry)³⁵. Por carencia de recursos diagnósticos en nuestro centro, en la mayoría de pacientes se decidió utilizar criterios de selección alternos, basados en aspectos clínicos sugestivos y signos indirectos obtenidos en los estudios de rutina³⁶. Para una mayor certeza de la clasificación, se realizó una doble verificación diagnóstica por parte del grupo investigador al momento de tabular la información. Por otra parte, los casos de Hemorragia Intracerebral espontánea los clasificamos en Intraparenquimatosa (HIP), Intraventricular (HIV) y Subaracnoidea (HSA), de acuerdo a los hallazgos de neuroimagen. Para el análisis de los factores asociados a mortalidad, se consideraron los parámetros de ingreso y las complicaciones intrahospitalarias reportadas como significativas en estudios nacionales e internacionales.

Análisis Estadístico. Inicialmente se realizó un análisis descriptivo de las variables cuantitativas de base, se estimaron las medidas de tendencia central y se calcularon las proporciones con un intervalo de confianza del 95%. En el análisis multivariado de casos-fatales, se estableció la relación de los factores de riesgo de ingreso con el evento final, por tipo de ECV y sexo, mediante la prueba de χ^2 cuadrado de Pearson de doble entrada o el Test Exacto de Fisher para frecuencias bajas, obteniéndose el Riesgo Relativo (RR) para cada factor asociado. Se diseñó un modelo explicativo de regresión lineal múltiple³⁷ que incluyó las principales complicaciones asociadas con el desenlace. Se construyó un análisis probabilístico de supervivencia y mortalidad mediante curvas de Kaplan-Meier y se calcularon las tasas de mortalidad por tipo de ECV y los años de vida perdidos por sexo. La matriz de datos fue construida en el paquete Microsoft® Office Excel 2003 y el análisis estadístico se realizó con el paquete Epi-Info versión 3.4.1, y se estableció una significancia estadística para valores de $p < 0.05$.

Resultados:

Descripción de la Población. Durante el período de estudio se ingresaron 469 casos con diagnóstico de ictus agudo. De éstos, se eliminaron inicialmente 19 pacientes (4.2%) por no cumplir con los criterios de inclusión o tratarse de falsos positivos. Todos los pacientes aceptaron participar en el estudio bajo consentimiento escrito. En la Figura 2 se ilustra la distribución geoespacial por tipo de ECV de todos los pacientes incluidos. La mayoría de casos provinieron del departamento de Francisco Morazán ($n=251$, 55.8%), Comayagua/ Olancho ($n=37$, 8.2%) y Choluteca ($n=27$, 6%), la mitad de ellos viviendo en ambientes rurales.

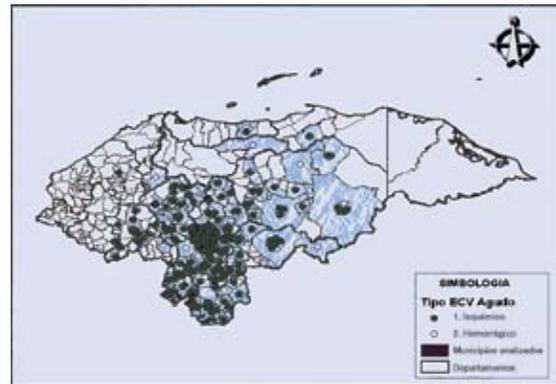


Figura 2: Localización Geoespacial por tipo de ECV en el territorio nacional ($n=450$)

De los 450 casos de estudio, la edad media fue 62.1 años (± 16.8 DS), la moda 78 años y el rango de edad 16-100 años. Del total, 251 pacientes (55.8%; IC 95%: 51%-60.4%) fueron del sexo femenino y 199 (44.2%; IC 95%: 39.6%-49%) masculinos. La mitad de los pacientes (49.5%) se encontró en el grupo mayor de 65 años y por el contrario, en pacientes jóvenes (15-44 años), la ECV se manifestó en 67 ocasiones (15%). El paciente promedio de nuestro estudio provino del interior del país, de raza mestiza-indígena (90%), analfabeta (41%), ama de casa en las mujeres (71%) y agricultor en los hombres (38%).

Factores de Riesgo y Tipos de ECV. En estudios previos se ha determinado la

prevalencia de factores de riesgo asociados a ECV en nuestro centro^{24,38,39}. Se profundizó en su análisis estableciendo variables sobre el control médico y cumplimiento del tratamiento, encontrándose la distribución de frecuencias descrita en la Tabla No.1. En nuestra cohorte, Hipertensión Arterial (68%; IC 95%: 63.4%-72.2%), el antecedente personal de un ECV previo (25.1%; IC 95%: 21.2%-29.4%) y las Dislipidemias (21.8%; IC 95%: 14.3%-31.4%) fueron los factores de riesgo más frecuentes asociados a la ECV. Una de las limitantes del estudio fue la falta de determinación del perfil lipídico en el 57% (n=257) de la muestra por carencia de reactivos, lo que constituye un sesgo de información sobre los factores de riesgo encontrados.

el factor esencial fue Hipertensión Arterial (RR: 1.9; IC 95%: 1.3-2.8, p 0.0000). En promedio, uno de cada 5 pacientes estaba sin control médico (21.5%; IC 95%: 13.6%-30.4%), el 62% del sexo femenino. Si a los casos anteriores les sumamos los pacientes que no cumplían su tratamiento o se automedicaban, encontramos una población en riesgo de enfermedad por cada factor de riesgo vascular (rango 31%-76.5%), principalmente en los pacientes con dislipidemias y cardiopatías.

Al 100% de pacientes incluidos se les realizó estudios de neuroimagen. En base a éstos hallazgos, se estableció una mayor prevalencia de ECV isquémica (64%; IC 95%: 53.8%-73.4%), cumpliendo una relación de

TABLA No. 1: Control Médico y Cumplimiento del tratamiento de los principales Factores de Riesgo Vascular asociados a ECV

	HTA		ECV previo		Dislipidemias ±		DM		Cardiopatías †	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Número de pacientes	306	68.0	113	25.1	98	21.8	86	19.1	46	10.2
Control de Enfermedades										
Por Médico	181	59.2	70	62.0	49	50.0	72	83.7	27	58.7
Autotratado	7	2.3	3	2.7	4	4.1	3	3.5	2	4.4
Sin control	59	19.3	32	28.3	24	24.5	10	11.3	11	23.9
No consta	34	11.1	8	7.1	21	21.4	1	1.2	6	13.0
No cumplen	29	16.0	16	22.9	47	95.9	16	22.2	19	70.4
Tratamiento Médico										
Población en Riesgo	95	31.0	51	45.1	75	76.5	29	33.7	32	69.6

± No se realizó perfil lipídico completo en 257 pacientes (57.11%)

† Incluye: Fibrilación Auricular, Enfermedad Coronaria, Valvulopatías, Chagas

Otros Factores de Riesgo: Tabaquismo (10.67%), Alcoholismo y Obesidad (8.44%)

Los principales factores asociados a un mayor riesgo de infartos cerebrales fueron la Fibrilación Auricular (RR: 1.6; IC 95%: 1.4-1.8, p 0.000), el antecedente de un ECV/AIT previo (RR: 1.4; IC 95%: 1.2-1.6, p 0.0000), Diabetes Mellitus (RR: 1.3; IC 95%: 1.1-1.5, p 0.005), e Hipertensión Arterial, aunque ésta última fue significativa únicamente en los eventos lacunares (RR: 3.8; IC 95%: 1.9-7.6, p 0.0000). Al estratificar por sexo, el antecedente de ECV y la Diabetes Mellitus adquirieron relevancia solamente en las mujeres. En cuanto a los ictus hemorrágicos,

1.7:1 respecto a los eventos hemorrágicos (36%; IC 95%: 26.6%-46.2%).

Considerando todos casos, los subtipos más frecuentes fueron el infarto aterotrombótico (n=128, 28.4%; IC 95%: 24.4%-32.9%) y la HIP (n=108, 24%; IC 95%: 20.2%-28.3%) [Figura 3].

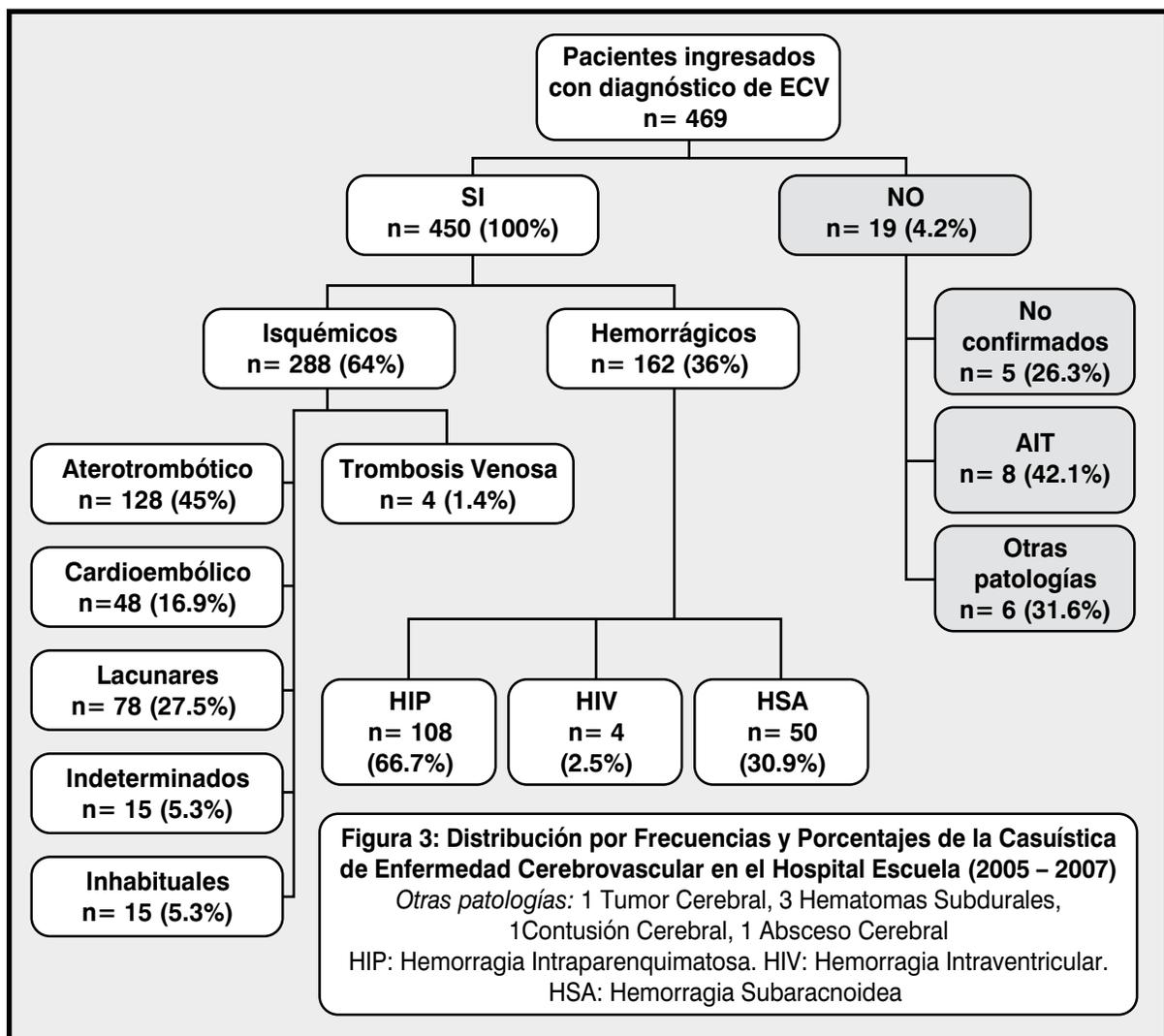
Tiempo de Llegada al Hospital Escuela.

Dado que en nuestro centro no se realiza trombolisis, se consideró como 'tiempo crítico' la llegada antes de 6 horas, que es el tiempo teórico de ventana terapéutica para

revertir las zonas de penumbra isquémica y mejorar el pronóstico de los pacientes⁴⁰. Se encontró que 224 pacientes (49.8%; IC 95%: 45.1%-54.5%) acudieron por atención médica en las primeras 6 horas del inicio de síntomas. Sin embargo, sólo 116 casos (25.8%; IC 95%: 21.8%-30.1%) se recibieron dentro de ese lapso de tiempo en nuestro hospital. Considerando la totalidad de pacientes del estudio, el tiempo de llegada al hospital luego de 6 horas no constituyó un factor de riesgo independiente asociado a mortalidad (RR: 0.9; IC 95%: 0.7-1.2, p 0.634). Se realizó un análisis estadístico del tiempo de llegada por tipo de ECV y únicamente se demostró una asociación estadísticamente significativa en los pacientes con eventos hemorrágicos (p 0.0006) que ingresaron en las primeras 6 horas, en relación directa con

una mayor gravedad clínica. En el análisis de mortalidad se hizo una correlación tiempo de llegada-gravedad, con el objetivo de determinar si el pronóstico de mortalidad de los pacientes 'graves' (NIHSS >20) se modificaba de acuerdo al tiempo de evolución del ictus agudo. En cuanto al tiempo del primer estudio de neuroimagen, en las primeras 6 horas se le realizó el estudio a 57 pacientes (12.6%; IC 95%: 7.1%-21.1%) y por el contrario, a 191 pacientes (42.4%; IC 95%: 32.4%-52.5%) se les realizó la Tomografía cerebral luego de 24 horas del inicio de síntomas.

Análisis de Mortalidad Temprana. En nuestra cohorte, la mortalidad intrahospitalaria fue de 27.3% (n=123, IC 95%: 18.7%-36.9%). Al día 28 del evento, se obtuvo información de 272



pacientes (83.2% del total de sobrevivientes) por lo que 55 personas se consideraron casos censurados (12.2%; IC 95%: 16.4%-20.1%), la mayor parte de ellos provenientes de lugares remotos sin acceso telefónico. Se dio seguimiento a través de evaluación clínica a 72 pacientes (26.5%), por vía telefónica a 180 (66.17%), y por medio de expedientes clínicos en los restantes 20 casos (7.3%). Se confirmó la defunción post-egreso de 29 pacientes (6.4%; IC 95%: 2.2%-12.7%), que corresponde al 19.1% (IC 95%: 11.9%-28.1%) del total de muertes. De acuerdo a lo anterior, la tasa de letalidad general a 28 días fue de 38.5% (n=152, IC 95%: 28.6%-48.5%).

De los pacientes vivos al mes de evolución (n=243), el 51.8% (IC 95%: 41.7%-62.0%) se encontró con discapacidad moderada a severa (dependientes) de acuerdo a la escala Rankin modificada [Figura 4]. El presente estudio, no está orientado al análisis e identificación de los factores relacionados al grado de discapacidad. Luego de prescindir de los casos censurados, los 152 pacientes fallecidos (82 por ictus isquémicos, 53.9%) fueron comparados con los sobrevivientes, mediante un análisis multivariado de factores de mortalidad. Se seleccionaron los principales factores de riesgo al ingreso asociados a una mayor mortalidad de acuerdo a lo reportado en la literatura nacional e internacional y algunos otros factores que consideramos de interés.

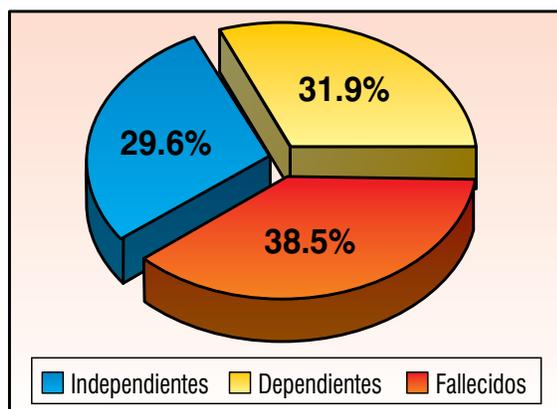


Figura 4: Tasa de Mortalidad y Discapacidad a 28 días (n=395).

Las Tablas 2-4 describen e ilustran los hallazgos de significancia estadística encontrados en el análisis multivariado de mortalidad temprana. No se encontró asociación estadística para ningún tipo de ECV en los siguientes factores al ingreso: antecedentes de Hipertensión Arterial, Diabetes Mellitus, Alcoholismo, Tabaquismo, Enfermedad Arterial Coronaria, Presión Arterial Media mayor a 130 mmHg, ictus isquémicos en el territorio de la Arteria Cerebral Media (ACM) y en el territorio vertebro-basilar, Hemorragias Intra-parenquimatosas y de localización en Ganglios Basales. Pese a que no constituye un factor de riesgo directo, también se evaluó la asociación del analfabetismo, encontrando un RR: 1.3 (IC 95%: 1.0-1.7, p 0.025), ligeramente más acentuado en hombres (RR: 1.5; IC 95%: 1.0-2.2, p 0.036).

Los factores de ingreso que se asociaron a un mayor riesgo de mortalidad temprana fueron los relacionados con una mayor severidad de daño neurológico, determinada clínicamente por una puntuación en la escalas NIHSS >20 y Glasgow <10, con asociaciones altamente significativas. Una puntuación elevada en la escala NIHSS permite inferir clínicamente la extensión del territorio cerebral comprometido⁴¹. Ser ingresado en ésta condición 'grave' implicó 3.9 veces más riesgo de fallecer (IC 95%: 3.1-5.0, p 0.0000) con un riesgo atribuible (RA) al factor del 64.4% (IC 95%: 56.2%-72.6%).

En forma general, no se demostró que el sexo femenino tuviera un riesgo independiente de mortalidad temprana (RR: 0.9; IC 95%: 0.7-1.2, p 0.752). Sin embargo, las mujeres presentaron 1.4 veces más riesgo de muerte con una puntuación de NIHSS >20 respecto a los hombres, particularmente en la ECV isquémica. Los pacientes masculinos graves que se ingresaron en las primeras 6 horas con ictus isquémicos tuvieron un riesgo no significativo de muerte temprana (RR 1.8, p 0.39) y fallecieron 50% menos que las mujeres. Por el contrario, en la ECV hemorrágica, la mortalidad de los pacientes

graves en las primeras horas fue del 100%, directamente proporcional con la severidad del sangrado (volumen >30 cms3: RR 2.5 e irrupción ventricular: RR 3.2) sin distinción de

sexo. La fuerza de asociación a mortalidad se mantuvo en los pacientes ingresados luego de 6 horas del evento.

TABLAS No. 2-4: Análisis Multivariado de Factores de Riesgo al Ingreso asociados a Mortalidad Temprana, ajustado por Tipo de ECV y Sexo

EVENTOS CEREBROVASCULARES ISQUEMICOS (n = 82)														
Factores de Ingreso	HOMBRES				RR	RR	MUJERES				TOTAL			
	[%]	RR	IC 95%	p			[%]	RR	IC 95%	p	[%]	RR	IC 95%	p
Edad: 65-84 años	[38.5]	1.0	0.6-1.7	0.939			[42.4]	2.0	1.2-3.4	0.005	[41.0]	1.4	1.0-2.6	0.038
Fibrilación Auricular	[66.7]	2.0	1.3-3.2	0.01*	■		[63.2]	2.4	1.5-3.8	0.001	[64.7]	2.2	1.6-3.1	0.0000
ECV/AIT Previo	[23.5]	0.7	0.4-1.4	0.685			[38.6]	1.8	1.1-3.0	0.019	[33.0]	1.3	0.8-1.8	0.25
NIHSS>20	[78.3]	3.0	1.9-4.6	0.0000*	■		[82.8]	4.7	3.0-7.3	0.0000*	[80.8]	3.9	2.8-5.2	0.0000
< 6 HRS	[40.0]	1.9	0.4-8.1	0.39*			[80.0]	3.7	1.7-8.0	0.02*	[60.0]	2.8	1.3-5.8	0.02*
> 6 HRS	[88.9]	3.3	2.1-5.1	0.0000*	■		[83.3]	5.3	3.1-8.9	0.0000*	[85.7]	4.1	2.9-5.8	0.0000
Glasgow < 10	[62.5]	2.1	1.3-3.3	0.004*	■		[68.8]	3.5	2.2-5.4	0.0000	[66.1]	2.7	2.0-3.7	0.0000
Convulsiones	[75.0]	2.1	1.3-3.5	0.03*	■		[50.0]	1.7	0.8-3.5	0.20*	[62.5]	2.0	1.3-3.0	0.012
Ictus Aterotrombótico	[41.7]	1.2	0.7-2.0	0.467			[43.3]	1.9	1.1-3.1	0.009	[42.6]	1.6	1.1-2.2	0.014
Cardioembolismo	[63.2]	2.0	1.2-3.1	0.012	■		[59.1]	2.2	1.4-3.5	0.002	[61.0]	2.1	1.5-2.9	0.0001
Leucocitos > 20,000	[61.5]	1.8	1.1-3.1	0.51*			[53.8]	1.9	1.1-3.4	0.052	[57.7]	1.9	1.3-2.8	0.004
Glucemia>200 mg/dl	[50.0]	1.4	0.7-2.6	0.361			[48.1]	1.8	1.1-2.9	0.029	[48.7]	1.6	1.1-2.3	0.030

[%] Porcentaje de pacientes fallecidos en relación al total de pacientes que presentaron éstos factores de riesgo * Test de Fisher

EVENTOS CEREBROVASCULARES ISQUEMICOS (n = 70)														
Factores de Ingreso	HOMBRES				RR	RR	MUJERES				TOTAL			
	[%]	RR	IC 95%	p			[%]	RR	IC 95%	p	[%]	RR	IC 95%	p
Edad: 65-84 años	[60.0]	2.0	1.1-3.5	0.017	■		[66.7]	1.7	1.1-2.5	0.019	[63.6]	1.8	1.3-2.4	0.0001
HTA	[46.0]	1.7	0.7-4.2	0.15*	■		[57.4]	1.9	1.0-3.4	0.023	[52.3]	1.8	1.1-3.0	0.011
Obesidad > 30 IMC	[62.5]	1.7	0.9-3.1	0.17*	■		[85.7]	1.8	1.2-2.7	0.053*	[73.3]	1.7	1.2-2.4	0.024
NIHSS>20	[88.2]	3.5	2.1-5.9	0.0000*	■		[93.9]	4.2	2.5-7.0	0.0000*	[92.0]	3.9	2.7-5.6	0.0000*
< 6 HRS	[100.0]	S D	S D	N V			[100.0]	S D	S D	N V	[100.0]	S D	S D	N V
> 6 HRS	[84.6]	4.4	1.9-10.0	0.0000*	■		[90.0]	4.5	2.4-8.5	0.0000*	[87.9]	4.5	2.7-7.4	0.0000*
Glasgow < 10	[84.2]	3.5	2.0-6.1	0.0000*	■		[94.1]	4.5	2.7-7.7	0.0000*	[90.6]	4.1	2.8-5.9	0.0000*
Convulsiones	[66.7]	1.8	1.0-3.1	0.10*	■		[66.7]	1.5	1.0-2.2	0.100	[66.7]	1.6	1.1-2.2	0.019
Leucocitos > 20,000	[40.0]	1.0	0.3-3.1	0.66*			[93.8]	2.5	1.8-3.5	0.0000*	[81.10]	2.1	1.5-2.8	0.0003*
Irrupción Ventricular	[71.4]	2.7	1.5-4.8	0.0005	■		[81.6]	3.5	2.0-6.1	0.0000	[78.0]	3.2	2.1-4.7	0.0000
Volumen>30 cms	[78.9]	3.2	1.8-5.7	0.0000*	■		[88.2]	2.3	1.6-3.2	0.0002*	[83.3]	2.5	1.8-3.4	0.0000
Glucemia>200 mg/dl	[44.4]	1.1	0.5-2.4	0.56*			[85.0]	2.2	1.5-3.1	0.0002*	[72.4]	1.8	1.3-2.5	0.015

[%] Porcentaje de pacientes fallecidos en relación al total de pacientes que presentaron éstos factores de riesgo * Test de Fisher S D: Sin Definir / N V: No Valorable

EVENTOS CEREBROVASCULARES ISQUEMICOS (n = 152)														
Factores de Ingreso	HOMBRES				RR	RR	MUJERES				GRAN TOTAL			
	[%]	RR	IC 95%	p			[%]	RR	IC 95%	p	[%]	RR	IC 95%	p
Edad: 65-84 años	[46.9]	1.4	0.9-1.9	0.117			[50.0]	1.7	1.2-2.4	0.0012	[48.8]	1.5	1.2-2.0	0.0005
Fibrilación Auricular	[66.7]	1.8	1.2-2.7	0.02*	■		[59.1]	1.7	1.1-2.4	0.031	[62.2]	1.7	1.3-2.3	0.001
NIHSS>20	[82.5]	3.2	2.3-4.5	0.0000	■		[88.7]	4.7	3.3-6.4	0.0000	[86.3]	3.9	3.1-5.0	0.0000
< 6 HRS	[66.7]	2.4	1.2-4.8	0.04*	■		[94.4]	3.9	2.3-6.7	0.0000*	[85.2]	3.3	2.2-4.9	0.0000*
> 6 HRS	[87.1]	3.5	2.4-5.2	0.0000*	■		[86.4]	5.0	3.3-7.5	0.0000	[86.7]	4.3	3.2-5.6	0.0000
Glasgow < 10	[72.1]	2.6	1.8-3.6	0.0000	■		[81.8]	4.1	2.9-5.6	0.0000	[78.0]	3.3	2.6-4.2	0.0000
Eventos Hemorrágicos	[41.5]	1.1	0.7-1.6	0.649			[49.4]	1.6	1.1-2.2	0.004	46.1	1.4	1.0-1.7	0.014
Convulsiones	[70.6]	2.0	1.3-2.8	0.058	■		[61.5]	1.8	1.2-2.5	0.008	[65.1]	1.8	1.4-2.4	0.0001
Leucocitos > 20,000	[47.6]	1.2	0.7-2.0	0.408			[63.8]	2.0	1.5-2.8	0.0000	[58.8]	1.7	1.3-2.2	0.0000
Glucemia > 200 mg/dl	[55.6]	1.5	0.9-2.5	0.106			[75.9]	2.4	1.8-3.2	0.0000	[68.1]	2.1	1.6-2.6	0.0000

[%] Porcentaje de pacientes fallecidos en relación al total de pacientes que presentaron éstos factores de riesgo * Test de Fisher S D: Sin Definir / N V: No Valorable

En las gráficas, a mayor tamaño de las cajas, mayor el grado de significancia de la asociación encontrada (p).

En ambos tipos de ECV, la edad >65 años, la severidad del daño neurológico, las convulsiones, la glucemia >200 mg/dl y la leucocitosis >20,000 fueron factores de riesgo en común, ligeramente más acentuados en los ECV hemorrágicos. En los ictus isquémicos se encontró una asociación altamente significativa con la presencia de Fibrilación Auricular (RR: 2.2; IC 95%: 1.6-3.1) y el Cardioembolismo (RR: 2.1; IC 95%: 1.5-2.9), particularmente en el sexo femenino. De igual forma, los datos laboratoriales asociados a mortalidad solamente fueron significativos en las mujeres.

Tomando en consideración los principales hallazgos del análisis previo, se diseñó un modelo explicativo de regresión lineal múltiple de acuerdo al tipo de ECV y ajustado por sexo. Se construyeron varios modelos por tipo de ictus y se eliminaron las variables que presentaron una asociación negativa con el desenlace mortalidad, hasta encontrar el modelo que mejor explicara nuestra tasa de letalidad. Se utilizaron variables de predicción nominales dicotómicas, considerando los principales factores de riesgo al ingreso asociados a mortalidad junto a las siguientes complicaciones intrahospitalarias: Herniación Cerebral, Neumonía, Sepsis, Infarto Agudo de Miocardio (IAM), transformación hemorrágica del infarto y en los ECV hemorrágicos se añadió Hidrocefalia Aguda, Irrupción Ventricular, Resangrado e Infartos Cerebrales asociados. En la Tabla No. 5 se describen los principales factores que incrementaron el riesgo de mortalidad con su respectiva significancia estadística y los datos resultantes del análisis de variancia (ANDEVA).

En los pacientes con ECV isquémicos y hemorrágicos, los factores de riesgo que más incrementaron la probabilidad de muerte fueron el complejo Neumonía/Sepsis (β 0.58, p 0.0000) y la severidad del daño neurológico de ingreso -NIHSS>20- (β 0.39, p 0.0000), respectivamente. El complejo Neumonía/Sepsis fue el factor que más predijo la posibilidad de muerte temprana en hombres (β 0.58, p 0.0000 en los ECV

TABLA No. 5:

Modelo Explicativo de Regresión Lineal Múltiple.
Factores de Riesgo asociados a Mortalidad por
Tipo de ECV y Sexo.

EVENTOS CEREBROVASCULARES ISQUEMICOS				
Variable	Coefficiente	Error Estandar	Valor F	Valor p
Neumonía/Sepsis	0.587	0.051	132.2782	0.0000
IAM	0.396	0.142	7.763	0.0057
NIHSS >20	0.335	0.06	30.6515	0.0000
Convulsiones	0.247	0.084	8.5846	0.0037
Fuente	gl	Suma de 2	Medi a de cuadrados	Estadístico F
Regresión	8	31.863	3.983	41.484
Residuales	234	22.466	0.096	
Total	242	54.329		
Coeficiente de determinación múltiple: $r^2 = 0.60$				
ECV ISQUEMICOS: HOMBRES				
Variable	Coefficiente	Error Estandar	Valor F	Valor p
Neumonía/Sepsis	0.579	0.089	42.5362	0.0000
Convulsiones	0.265	0.143	3.4125	0.0679
NIHSS > 20	0.198	0.109	3.3141	0.0720
Fuente	gl	Suma de 2	Medi a de cuadrados	Estadístico F
Regresión	8	12.884	1.611	13.729
Residuales	91	10.676	0.117	
Total	99	23.56		
Coeficiente de determinación múltiple: $r^2 = 0.56$				
ECV ISQUEMICOS: MUJERES				
Variable	Coefficiente	Error Estandar	Valor F	Valor p
IAM	0.724	0.205	12.4167	0.0006
Neumonía/Sepsis	0.629	0.064	96.652	0.0000
NIHSS >20	0.404	0.074	29.7754	0.0000
Fuente	gl	Suma de 2	Medi a de cuadrados	Estadístico F
Regresión	8	19.608	2.451	30.259
Residuales	134	10.854	0.081	
Total	142	30.462		
Coeficiente de determinación múltiple: $r^2 = 0.64$				
EVENTOS CEREBROVASCULARES HEMORRAGICOS				
Variable	Coefficiente	Error Estandar	Valor F	Valor p
NIHSS >20	0.390	0.073	28.3154	0.0000
Neumonía/Sepsis	0.374	0.075	24.9087	0.0000
Irrupción Vent.	0.130	0.082	2.5396	0.1133
Fuente	gl	Suma de 2	Medi a de cuadrados	Estadístico F
Regresión	10	21.933	2.193	19.537
Residuales	141	15.83	0.112	
Total	151	37.763		
Coeficiente de determinación múltiple: $r^2 = 0.58$				
ECV HEMORRAGICOS: HOMBRES				
Variable	Coefficiente	Error Estandar	Valor F	Valor p
Neumonía/Sepsis	0.596	0.107	30.9704	0.0000
NIHSS >20	0.215	0.112	3.6899	0.0601
Fuente	gl	Suma de 2	Medi a de cuadrados	Estadístico F
Regresión	10	10.179	1.018	9.806
Residuales	54	5.605	0.104	
Total	64	15.785		
Coeficiente de determinación múltiple: $r^2 = 0.64$				
ECV HEMORRAGICOS: MUJERES				
Variable	Coefficiente	Error Estandar	Valor F	Valor p
NIHSS >20	0.498	0.1	24.6556	0.0000
Irrupción Vent	0.252	0.109	5.3133	0.0239
Neumonía/Sepsis	0.151	0.11	1.8901	0.1733
Fuente	gl	Suma de 2	Medi a de cuadrados	Estadístico F
Regresión	10	13.116	1.312	11.55
Residuales	76	8.631	0.114	
Total	86	21.747		
Coeficiente de determinación múltiple: $r^2 = 0.60$				

isquémicos; β 0.59, p 0.0000 en los eventos hemorrágicos). En nuestro estudio, los pacientes que fallecieron por sepsis, tenían Neumonía por Broncoaspiración en el 99% de los casos (RR: 9.6; IC 95% 6.5-14.3, p 0.0000). Por lo anterior, consideramos racional analizar el efecto de ambos factores de riesgo en conjunto, como el complejo Neumonía/Sepsis (CNS). En las mujeres con ECV isquémico, la presencia de un Infarto Agudo de Miocardio (IAM) aumentó notablemente la probabilidad de fallecer (β 0.72, p 0.0006), relación que no fue de relevancia en los pacientes masculinos. En los ECV hemorrágicos, la severidad del daño neurológico de ingreso fue el principal parámetro independiente de riesgo, principalmente en el sexo femenino (β 0.49, p 0.0000). Para los casos de Hemorragia Subaracnoidea (HSA) se diseñó un modelo aparte, ya que éstos pacientes presentan una evolución y complicaciones diferentes. En los hombres se encontraron similares hallazgos, sin embargo, en las mujeres el Resangrado adquiere una importante relevancia, constituyendo el segundo factor predictor (β 0.44, p 0.003), dato que no pudo ser evaluado en hombres ya que no se registraron pacientes masculinos con resangrado. Todos los modelos propuestos por tipo de ECV y ajustados por sexo, fueron altamente significativos. En la mayoría de coeficientes de regresión se encontraron valores, a intervalos de confianza del 95%, en un rango de 0.2-3.6. Se concluyó que la asociación de las variables predictivas seleccionadas explicaba en un porcentaje considerable la mortalidad a 28 días de nuestra cohorte, los modelos propuestos eran racionales y coherentes con nuestra práctica diaria, coincidieron con lo reportado en varios estudios internacionales y los coeficientes de determinación indicaron un aceptable ajuste de datos, por lo que se aceptaron las ecuaciones de regresión propuestas.

Una puntuación elevada en la escala NIHSS se asocia a diferentes complicaciones que producen hipertensión endocraneana y un fenómeno de deterioro neurológico rostro-caudal que conduce a la muerte en eventos de gran magnitud, siendo ésta la primera

TABLA No.6: Causas de Defunción / Seguimiento a 28 Días

	MI	%	ME	%	TOTAL	%
Complicaciones Neurológicas (Deterioro Rosjócaudal)	74	60.2%	8	27.6%	82	53.9%
Complicaciones Respiratorias Neumonía por Broncoaspiración	37	30.1%	20	69.0%	57	37.5%
Complicaciones Cardiacas Infarto Agudo de Miocardio	3	2.4%	1	3.4%	4	2.6%
Otras Complicaciones † (SDA, EH, IRC)	9	7.3%	0	0.0%	9	5.9%
TOTAL	123	100.0%	29	100.0%	152	100.0%

MI: Muerte Intrahospitalaria; ME: Muerte Extrahospitalaria

† Un paciente fallecido/causa: SDA: Sangrado Digestivo Alto, EH: Encefalopatía Hepática,

IRC: Insuficiencia Renal Crónica, entre otras.

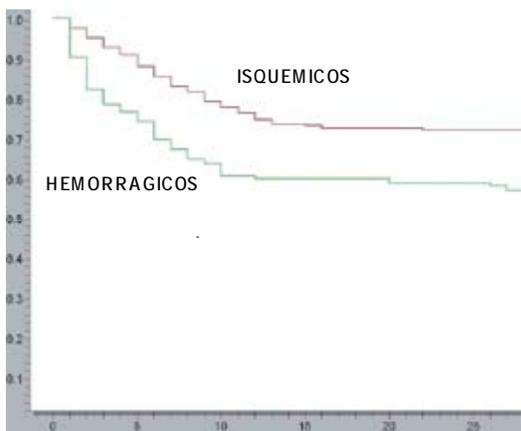
causa de muerte en nuestra cohorte (53.9%, IC 95%: 43.7%-64.0%). Las infecciones respiratorias fueron la segunda causa de muerte (37.5%, IC 95%: 27.7%-48%), sin embargo en los pacientes que fallecieron luego del alta médica, constituyó la primera causa de defunción (69%; IC 95%: 59.0%-77.9%) [Tabla No.6].

Se realizó un análisis de la probabilidad de supervivencia a 28 días mediante una curva probabilística de Kaplan-Meier por tipo de ECV.

La probabilidad de supervivencia en los ECV isquémicos y hemorrágicos fue de 66% (IC 95%: 56-75%) y 54% (IC 95%: 44-64%), respectivamente (p 0.014) [Figura 5]. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad por sexo (p 0.752), ni ajustado por tipo de ECV a 28 días (p 0.701). En el total de fallecidos, la tasa de letalidad acumulativa fue de 51.9% ($n=79$), 84.8% ($n=129$) y 100% ($n=152$) a los 5, 10 y 28 días. La media global fue a los 6.3 días (DS +/- 5.3 días) y la moda el 1er día ($n=23$, 15.1%). En los ECV hemorrágicos, la media fue de 5.2 días (DS +/- 6.01 días) y en los eventos isquémicos resultó de 6.9 días (DS +/- 4.5 días) { p 0.004, Prueba de Mann-Whitney}.

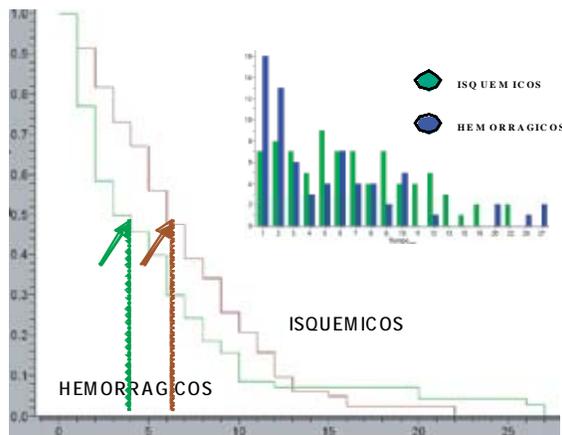
En la figura 6 se ilustra el comportamiento de la curva de mortalidad por tipo de ECV. En los eventos hemorrágicos, la probabilidad de muerte disminuyó al 50% (flechas: $p50$) al 3er día a diferencia de lo encontrado en pacientes que fallecieron por ictus isquémicos (6to día). La gráfica adjunta de

Figuras 5 y 6: Curvas Probabilísticas de Supervivencia y Mortalidad de Kaplan-Meier por tipo de ECV (n=395) y Distribución de Frecuencias de Muerte durante el Período de Seguimiento (n=152).



Seguimiento a 28 días

Prueba Estadística: Log-Rank 18.25, p 0.05



Seguimiento a 28

Prueba Estadística Wilcoxon: 8.66, p 0.032

TABLA No 7: Cálculo de Años Potenciales de Vida Perdidos (APVP) por grupos etáreos y sexo

TOTAL (esperanza de vida: 70 años)			
Edad	Años Restantes	Defunciones	APVP
15-44 años	29.5	14	413.0
45-54 años	49.5	18	891.0
55-64 años	59.5	23	1368.5
65-70 años	69.5	25	1737.5
Total (0-70)		80	4410.0
Tasa de APVP: 1412/100,000 habitantes			
3,121,801 hab. es la población total de 0-70 años del área de influencia del Hospital Escuela			
Hombres (esperanza de vida: 67 años)			
Edad	Años Restantes	Defunciones	APVP
15-44 años	29.5	4	118.0
45-54 años	49.5	11	544.5
55-64 años	59.5	12	714.0
65-67 años	69.5	5	347.5
Total (0-67)		32	1724.0
Tasa de APVP: 987/100,000 habitantes			
1,746,680 hab. es la población masculina de 0-67 años del área de influencia del Hospital Escuela			
Mujeres (esperanza de vida: 73 años)			
Edad	Años Restantes	Defunciones	APVP
15-44 años	29.5	10	295.0
45-54 años	49.5	7	346.5
55-64 años	59.5	11	654.5
65-73 años	69.5	21	1459.5
Total (0-73)		49	2755.5
Tasa de APVP: 1514/100,000 habitantes			
1,819,220 hab. es la población femenina de 0-73 años del área de influencia del Hospital Escuela			

* Datos poblacionales calculados al 1ero de julio del 2007 29

distribución de frecuencias de mortalidad en el tiempo, muestra que durante los primeros 5 días de seguimiento fallecieron la mayoría de pacientes (n=79, 51.97%), principalmente por eventos hemorrágicos, lo que explica la diferencia en la probabilidad de muerte en los días iniciales del tiempo de seguimiento, lográndose un equilibrio hasta el día 13, entre ambos tipos de ECV.

El tiempo promedio de estancia intrahospitalaria de los 450 pacientes fue de 7.0 días/paciente (DS +/- 7.9), y el tiempo promedio de los sobrevivientes fue de 5.5 días/paciente (+/- 6.1). Por tipo de ECV, en los eventos isquémicos la estancia promedio fue de 5.7 días/paciente (+/- DS 4.9), 9.4 días/paciente (DS +/- 11.3) en todos los ictus hemorrágicos y 5.88 días/paciente (DS

+/- 5.3) excluyendo los casos de HSA. De los 29 pacientes que fallecieron luego de su egreso, 22 (75.8%) estuvieron hospitalizados menos de 5 días por ictus isquémicos y murieron en la semana siguiente al alta con síntomas de neumonía.

Por último, se calcularon los Años Potenciales de Vida Perdidos (APVP) de acuerdo a la esperanza de vida general y por sexo en Honduras para el año 2007⁴², resaltando el hecho que los datos no son totalmente representativos de la mortalidad poblacional por enfermedad cerebrovascular, ya que se desconoce la proporción de pacientes que fallecen en el área de influencia. Tomando en consideración la población del área de influencia del Hospital Escuela, se determinó una tasa de APVP global de 1,412 años perdidos/100,000 habitantes (1,514 años/100,000 mujeres y 987 años/100,000 hombres).

Discusión

En nuestro hospital, la tasa de letalidad a 28 días es de 38.5%, y se explica principalmente por la extensión de los ECV al ingreso relacionada a un deterioro neurológico rostro-caudal, al pronóstico de los ECV hemorrágicos y al desarrollo de complicaciones médicas como las infecciones respiratorias (complejo Neumonía/ Sepsis) y el Infarto Agudo de Miocardio, hallazgos similares a lo reportado en la literatura internacional^{18,23,24,26}. En los últimos años la curva de incidencia hospitalaria de ECV se ha elevado notablemente, constituyendo la primera causa de morbilidad y mortalidad no traumática en población adulta, reflejo del impacto que la enfermedad ésta teniendo en la población hondureña. En el período de estudio, de acuerdo a datos del Departamento de Estadística del Hospital Escuela, el 16.9% (IC 95%: 10.2%-25.8%) del total de defunciones hospitalarias no traumáticas del Bloque Médico-Quirúrgico, correspondieron a pacientes ingresados por un ictus agudo. En las salas de emergencia, 1 de cada 5 pacientes admitidos tuvieron

un ECV agudo y fue igualmente la primera causa de mortalidad (26.37%; IC 95%: 17.8%-35.9%) seguido del Infarto Agudo de Miocardio y el Sangrado Digestivo Alto²⁸ [Figura 10]

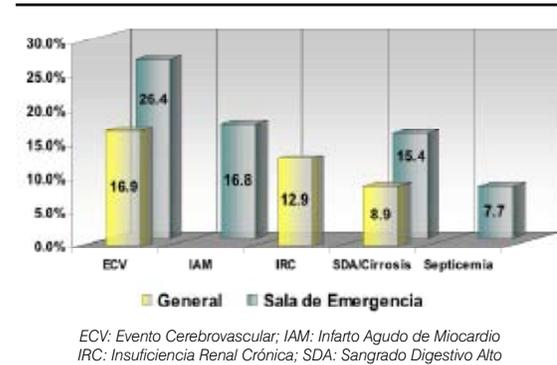


Figura 10: Principales Causas de Muerte No-Traumática en el Bloque Médico-Quirúrgico y en las Salas de Emergencia del Hosp. Escuela (2005-07)²⁸.

Tasa de Letalidad. Cerca de la tercera parte del total de pacientes ingresados fallece en el hospital (27.3%; IC 95%: 18.7%-36.9%), lo que corrobora lo reportado por Avila et al. hace 4 años en nuestro centro (24%)²⁴. Eliminando los casos censurados, la tasa de letalidad intra y extra-hospitalaria es de 31.1% (IC 95%: 22.1%-41.1%) y 7.3% (IC 95%: 2.9%-3.9%) respectivamente, con una tasa acumulativa a 28 días de 38.5% (IC 95%: 28.6%-48.5%). La utilidad de la tasa de letalidad a 28 días surge del estudio multinacional MONICA/OMS, que es la principal investigación prospectiva sobre las tendencias mundiales de la enfermedad cardiovascular en el tiempo (35,715 casos). En el análisis publicado en 1995, que incluyó datos de centros hospitalarios de 19 naciones europeas desarrolladas y en vías de desarrollo, Rusia y China, los rangos de las tasas de letalidad intra y extra-hospitalaria fueron 10-45% (media 22.7%), 2-13% (media 6.4%) y a los 28 días 12-47% (media 27.4%), aunque los datos de éste estudio provienen de pacientes menores de 65 años. Los datos de mortalidad de nuestro estudio son superiores a la media pero se encuentran dentro de los rangos descritos e incluso son superados por lo reportado en países como

Polonia y Hungría⁴³, pero debe considerarse el hecho que en nuestra cohorte la mitad de los pacientes eran mayores de 65 años, los cuales por su edad tienen un mayor riesgo de muerte (RR: 1.5; IC 95%: 1.2-2.0, p 0.0005). No encontramos información sobre tasas generales de letalidad a 28 días en registros hospitalarios de América Latina, sin embargo, nuestros datos son similares a lo reportado por otros países de bajos o moderados recursos económicos (Senegal: 38%, Irán: 32%)^{44,45}, que incluyeron adultos mayores. En la figura 11 se ilustran las tasas de letalidad a 28 días de 20 países de todos los continentes y regiones. La mayoría son tasas de registros hospitalarios como el nuestro, a excepción de los datos de Estados Unidos, Barbados, Martinica, Brasil y Chile que proceden de registros mixtos (comunitarios/hospitalarios). Si se toman en cuenta éstos datos internacionales de mortalidad, podemos deducir que nuestra tasa de casos-fatales a 28 días es elevada y es secundaria primordialmente a la tasa de letalidad intra-hospitalaria. En las últimas décadas la mortalidad intrahospitalaria por ECV ha disminuido en países desarrollados (rango actual 3.9%-15.2%)⁵²⁻⁵⁸, pero es todavía considerable en algunos hospitales generales de América Latina y el Caribe (29-30%)⁵⁹⁻⁶⁰ como el nuestro, lo que está relacionado probablemente a una mayor concentración de pacientes graves por la escasez de centros especializados, la presencia de factores adversos (ej. desnutrición, comorbilidades) y una limitada calidad de atención pre e intrahospitalaria, lo cual a su vez se explica por diversas razones. La tasa de sobrevivientes al egreso fue de 72.7% (IC 95%: 63.1%-81.3%) determinada en un 90% por pacientes ingresados con una puntuación en la escala de NIHSS <20 (no graves).

Factores de Riesgo asociados a Mortalidad. Una mayor extensión de los eventos cerebrovasculares al ingreso, determinada por puntuaciones en la *escala de ictus del NIH* >20 y en la *escala de Coma de Glasgow* <10, es el factor de riesgo más asociado a mortalidad temprana (RR:

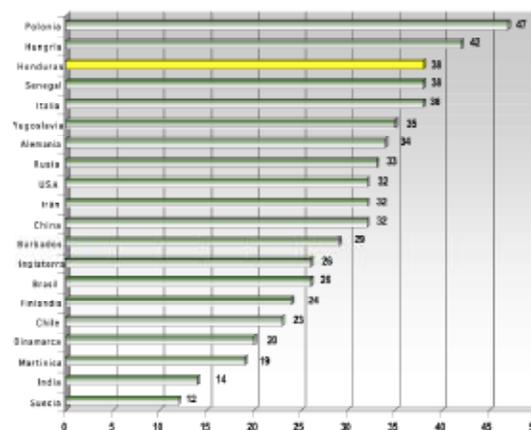


Figura 11: Datos Comparativos sobre Tasas de Letalidad a 28 días de 20 naciones representativas de todos los continentes⁴³⁻⁵¹

3.9/3.3), lo que coincide con lo reportado en otros estudios nacionales e internacionales^{13-18,23,24,26,61-64}. La *escala de ictus del NIH* (NIHSS) fue diseñada para evaluar el grado de compromiso neurológico y ha mostrado una alta sensibilidad para predecir el pronóstico de los pacientes con ictus agudo¹⁶. En el presente estudio, las puntuaciones obtenidas por todos los pacientes fueron categorizadas y analizadas en base a rangos de 5 puntos, lo cual fue una limitante parcial en el modelo de regresión múltiple. De igual forma, la Escala de Glasgow también se ha utilizado para evaluar el pronóstico de los pacientes con ECV¹³. En nuestro centro, el 54% (IC 95%: 43.7%-64.0%) del total de defunciones por ECV son secundarias a complicaciones neurológicas, constituyendo la principal causa de muerte, coincidiendo con el estudio piloto de Avila et al²⁴. El total de pacientes que se recibieron con una puntuación de NIHSS > 20 fueron 106 (23.5%; IC 95%: 15.3%-33.4%), dato similar al reportado éste año por el grupo de India en una cohorte de 313 pacientes (18%; IC 95%: 11%-26.9%)⁵⁰. De éstos 106 pacientes graves (56 eventos isquémicos y 50 hemorrágicos) fallecieron el 82% en los primeros días de hospitalización. Los resultados confirman la utilidad de éstas escalas como marcadores pronósticos al momento de ingreso, pero presentan la restricción de proveer poca información sobre los mecanismos fisiopatológicos

subyacentes a los ECV agudos, lo que tiene implicaciones terapéuticas y pronósticas a corto plazo.

Los pacientes con ictus hemorrágicos presentan un mayor riesgo de muerte en los primeros 28 días (RR: 1.4; IC 95%: 1.0%-1.7%, p 0.014) respecto a los pacientes con eventos isquémicos. Dicho hallazgo ha sido reportado en otros registros hospitalarios nacionales e internacionales^{18,24,26}, pero con una mayor fuerza de asociación a mortalidad temprana¹⁸. En nuestra casuística, la etiología de los ECV hemorrágicos es equivalente a lo reportado en registros hospitalarios previos de Latinoamérica⁶⁵⁻⁶⁷, siendo el 61.7% del total secundarias a *Hipertensión Arterial*, sin diferencia por sexo y el 24.8% por ruptura de aneurismas. Al analizar la población hipertensa del estudio, encontramos que la tercera parte de los pacientes hipertensos crónicos estaban mal controlados y en el 15% la HTA debutó asociada a un evento hemorrágico. La tasa de letalidad a 28 días (46%, IC 95%: 36%-56.3%) y por subtipos (HIP: 47%; IC 95%: 36.9%-57.2%, HSA: 41.3%; IC 95%: 31.4%-51.4%), también es concordante con lo reportado por la mayoría de estudios internacionales (42-50%)^{18,68,69}. Ocho de cada diez pacientes mueren a consecuencia de complicaciones neurológicas relacionadas a la hemorragia, como ser *irrupción al sistema ventricular* (36.4%, RR: 3.2), y hemorragias con un *volumen* >30 cms³ (22.8%, RR: 2.5). La importancia de éstos dos parámetros, se demuestra en su inclusión como criterios de valoración en las principales escalas pronósticas a 30 días, junto a la edad, el estado de conciencia y la localización infratentorial⁷⁰. La mortalidad de los pacientes graves es independiente del tiempo de llegada a nuestro hospital, constituyendo el principal factor de riesgo de muerte al ingreso (RR: 3.9, p 0.0000), particularmente en el sexo femenino (β 0.49, p 0.000).

Aunque en nuestro hospital, la supervivencia a 28 días por ictus isquémicos es mayor (66% vrs 54%, p 0.014), la tasa de letalidad de éstos eventos es notablemente superior

a lo descrito en otros registros hospitalarios (rango 10-17%)^{23,71-73}, lo que explica la menor diferencia de riesgo de mortalidad entre tipos de ECV, respecto a otros países. Los dos subtipos de ictus isquémico asociados a mortalidad son el *infarto aterotrombótico* (RR: 1.6) y el *ictus cardioembólico* (RR: 2.1). La letalidad a 28 días para ambos subtipos es de 42.6% (IC 95%: 33%-53.1%) y 61% (IC 95%: 50.7%-70.6%), respectivamente. Un estudio hospitalario holandés publicado en el 2003, reportó una tasa de letalidad para ambos subtipos de 10% (IC 95%: 4.9%-17.6%) y de 23% (IC 95%: 15.2%-32.5%)⁷¹. De igual forma, Yip et al, en Taiwán, reportaron una tasa de letalidad a 28 días de 17.3% para los eventos cardioembólicos⁷². Dentro de los *eventos aterotrombóticos*, un subgrupo que demuestra una alta mortalidad, son los casos asociados a infartos carotídeos [hemisféricos] (n=36, 28.1%; IC 95%: 19.5-37.9%), proporción de casos análoga a reportes de otros estudios⁷⁴. De éstos, el 86.1% se reciben con una puntuación de NIHSS >20, fallecen el 80% durante su estancia hospitalaria y muy probablemente constituyen el grupo de pacientes que explica la elevada tasa de letalidad a 28 días de éste subtipo de ictus isquémico. En nuestro centro, los pacientes con enfermedad carotídea aterosclerótica son escasamente diagnosticados, no se indica una prevención primaria ni secundaria adecuada y no se cuenta con protocolos de intervención quirúrgica, por lo que es una población en alto riesgo de recurrencia, discapacidad y mortalidad a corto y largo plazo.

Respecto a los *ictus cardioembólicos*, la incidencia hospitalaria (16.9%; IC 95%: 10.2%-25.8%) es similar a la reportada en la literatura^{65,71}. En 7 de cada 10 pacientes con cardioembolismo, la etiología principal es la *Fibrilación Auricular No-Valvular* (FA), el cual es el único factor de riesgo premórbido que se asocia en forma independiente a mortalidad temprana (RR: 2.24; IC 95%: 1.61%-3.11%), en concordancia con estudios similares⁷⁵. El 69.5% de los pacientes con antecedentes de cardiopatías embolígenas se encuentran sin

control adecuado. La mitad de los pacientes que fallecen ingresan con una puntuación NIHSS > 20 por lo que se consideran de alto riesgo de transformación hemorrágica y no se anticoagulan. En nuestro estudio, sólo a 2 pacientes (16.6%) 'no-graves' se les administró warfarina por lo que la muestra fue insuficiente para valorar su efecto protector. Los pacientes con eventos cardioembólicos tienen un alto riesgo de recurrencia y mortalidad si no son tratados adecuadamente (prevención secundaria)⁷⁶. La anticoagulación terapéutica (warfarina, INR: 2-3) en éstos pacientes, disminuye el riesgo de ictus agudo en un 68% por lo que constituye la primera línea de tratamiento⁷⁷.

Del total de pacientes seguidos a 28 días, el 32.1% (IC 95%: 23.1%-42.1%) presentaron *Neumonía*, porcentaje cercano a lo encontrado en otros países desarrollados (22.9-30%)⁷⁸. De acuerdo al modelo de regresión lineal múltiple, el *complejo Neumonía/ Sepsis (CNS)* parece ser la complicación intra-hospitalaria que más incrementa la probabilidad de muerte temprana en hombres. Sobre la diferencia de riesgo por sexo, estudios experimentales inmunocitoquímicos y modelos murinos han reportado que ante un evento de stress agudo, la regulación de la inmunidad celular por la testosterona disminuye y aumenta la producción de citoquinas que predisponen al desarrollo de septicemia, ocurriendo lo contrario en las mujeres⁷⁹, lo que pudiera dar un soporte teórico a nuestros datos. El 92% (IC 95%: 84.8%-96.5%) de los pacientes que desarrollan el CNS fallecen, representando al igual que en otros estudios, la segunda causa intrahospitalaria de muerte temprana. Es de resaltar el hecho que, de los 29 pacientes que murieron post-egreso, 22 (75.8%) fueron secundarios a una neumonía por broncoaspiración en la primera semana del alta. Otros factores de riesgo para desarrollar neumonía luego de un ECV son la edad mayor de 65 años, la presencia de disfagia, un déficit neurológico severo de acuerdo a la escala NIHSS, antecedentes de HTA o DM y la falla en el test de deglución de agua^{80,81}. En nuestro hospital, no existen

protocolos adecuados de evaluación de la disfagia, sea mediante tests clínicos y/o estudios de videofluoroscopia (estándar de oro). Un entrenamiento adecuado sobre la reintroducción de la alimentación oral o la realización de gastrostomías percutáneas temporales disminuye el riesgo de neumonías por broncoaspiración en pacientes con ECV y el riesgo de muerte temprana⁸².

En el sexo *femenino*, uno de los principales factores predictivos de mortalidad en la ECV isquémica fue la coexistencia de un *Infarto Agudo de Miocardio* (β 0.72, p 0.0006), asociación que no fue de relevancia en hombres. Sin embargo, el número de pacientes que presentaron un IAM ($n=5$) es muy poco para poder concluir al respecto. En los últimos años se han publicado una serie de artículos sobre el rol protector de los estrógenos como agentes anti-inflamatorios, con propiedades anti-aterogénicas y antioxidantes, siendo atribuido como una de las razones de las diferencias de morbi-mortalidad por sexo en varias enfermedades cardiovasculares y neurológicas, incluyendo la ECV^{83,84}. En el presente estudio la mayoría de pacientes fueron post-menopáusicas y no se encontró diferencia en la tasa de letalidad por sexo en el grupo de pacientes mayores de 65 años (mujeres 52% vrs 53% hombres). Acorde con lo anterior, en general no se demostró que el sexo femenino tenga un riesgo independiente de mortalidad temprana (RR: 0.9; IC 95%: 0.74-1.2, p 0.752), a diferencia de lo descrito en un reciente estudio de nuestra región²³. El análisis por subtipos de ECV (isquémicos y hemorrágicos) tampoco demostró una asociación estadísticamente significativa entre las mujeres y el riesgo de muerte temprana. En cuanto al *tiempo de llegada al hospital*, se encontró que el porcentaje de pacientes que se reciben en las primeras 6 horas (25.8%; IC 95%: 21.8%-30.1%) es inferior a lo reportado en diferentes hospitales de nuestro continente (rango 31-61%)⁸⁵⁻⁸⁶. En pacientes masculinos graves que ingresaron con ECV isquémicos en las primeras horas, se encontró 50% menos defunciones respecto a las mujeres y no se

demonstró una asociación estadísticamente significativa con mortalidad ($p = 0.39$). Lo anterior confirma el beneficio de un oportuno manejo en las primeras horas al aumentar la probabilidad de recuperar la zona de penumbra isquémica⁴⁰. Pese a ello y en base a nuestro estudio, el tiempo de llegada luego de 6 horas no constituye un factor de riesgo independiente asociado a mortalidad (RR: 0.9; IC 95%: 0.7-1.2, $p = 0.634$), ni por tipo de ECV y/o sexo. Otros factores de riesgo reportados en la literatura y que fueron corroborados son la edad avanzada (RR:1.5)¹¹⁻¹², *hiperglucemia al ingreso* (RR:2.0)²² y *la leucocitosis* (RR: 1.7) 87, entre otros.

Conclusiones

Este es uno de los primeros estudios latinoamericanos en utilizar una metodología de investigación “ideal” para la vigilancia epidemiológica de la ECV, respaldada por la Organización Mundial de la Salud. A la vez, es el primer estudio analítico-comparativo, prospectivo a 28 días, de identificación de los factores de riesgo asociados a mortalidad por tipos de ECV en una muestra poblacional de Honduras, siendo también uno de los pocos estudios diseñados para tal fin en la literatura internacional. Los registros hospitalarios en la región son escasos y presentan diferentes metodologías y objetivos de interés^{23,24,58-60,65-67}. Aunque no representan la totalidad de pacientes de una población, éstos registros son un complemento a los estudios comunitarios y permiten obtener datos clínicos y paraclínicos más precisos, contribuyendo a establecer parámetros epidemiológicos de certeza y al diseño de estrategias de intervención.

En nuestro hospital, la ECV es la primera causa de muerte no traumática en adultos. La tasa de letalidad a 28 días es elevada en comparación a otros países y se explica principalmente por el pronóstico de los ictus hemorrágicos, la severidad de los eventos, y el desarrollo de complicaciones neurológicas y médicas asociadas a mortalidad temprana. La gravedad de los pacientes, probablemente

se podría atribuir al hecho de ser el principal centro de referencia nacional de pacientes con ictus agudo, por lo que se reciben muchos pacientes con mal pronóstico. Con nuestros datos no podemos determinar si los pacientes se recibieron con igual gravedad en los centros de referencia, para lo cual debe extenderse el presente estudio al resto de hospitales regionales y de ésta forma dilucidar si el retraso en la llegada a nuestro hospital influye en la gravedad clínica de ingreso. Otro factor asociado a la gravedad de los pacientes, es el pobre control de los factores de riesgo vascular, principalmente de las dislipidemias y las cardiopatías, lo que incrementa el riesgo y la severidad de la disfunción endotelial que predispone al desarrollo subsecuente de eventos vasculares de gran magnitud. La contribución de las complicaciones intrahospitalarias en la explicación de la mortalidad es similar a lo descrito en la literatura, aunque su presencia incrementa notablemente el riesgo de muerte. En base a los resultados obtenidos, consideramos necesario para nuestro país la implementación de las siguientes recomendaciones:

1. Campañas de Educación sobre la ECV a todo nivel, con énfasis en el control y la prevención de factores de riesgo vascular.
2. Institucionalización de Protocolos Diagnósticos, Terapéuticos y de Referencia en la Red de Salud Pública Nacional, que incluya la creación de un código de alarma nacional para el manejo temprano de éstos pacientes (código “derrame”)
3. Continuar el estudio de la ECV en Honduras, mediante estudios de investigación básica y neuroepidemiológicos monitorizando tendencias en el tiempo (STEPS-Stroke)
4. Creación de la Unidad de Ictus en el Hospital Escuela y formación de recursos humanos especializados en el manejo de la ECV.

El Registro TEGUCIGALPA/OMS de ECV en los próximos años será extendido al resto de hospitales estatales y de seguridad social del país como complemento del PASO 1, para luego ejecutar los PASOS 2 y 3 en una muestra poblacional representativa de todo el país.

CONTRIBUCION DE LOS AUTORES.

Dr Luis César Rodríguez Salinas:

Autor Principal.

Participación completa en todos los componentes del presente estudio y responsable por la integridad de los datos, la objetividad y certeza del análisis de los resultados.

Dr. Marco Tulio Medina Hernández:

Co-autor. Asesor Principal.

Coordinador del estudio STEPS-Stroke en Honduras. Participación en el diseño del estudio, análisis e interpretación de datos, revisión de la escritura del manuscrito, supervisión durante toda la investigación.

Dr. José Angel Lara Pinto:

Co-autor. Asesor en Análisis Estadístico

Participación en el Análisis Estadístico e Interpretación de Datos.

AGRADECIMIENTOS.

a) *Por el desarrollo del estudio:*

OMS/OPS en Honduras. Dra. Janeth Bú (Neuroradiología), Dra. Claudia Amador, Dra. Temis Enamorado, Dr. Allan Alvarez, Dra. Eunice Ramirez (Neurología), Dr. Mauricio Varela (Medicina Interna/Cardiología), Dra. Betty Avila (Medicina Interna), Lic. Fernando Ponce (Departamento de Estadística-IHSS), Dr. Miguel Solano, Dra. Carmen Aguilar, Dr. Arnold Thompson, Dra. Sofía Dubón (Médicos Residentes del Postgrado de Neurología), Dr. Rafael Aguilar (Residente del Postgrado de Neurocirugía) y a los Residentes del Postgrado de Medicina Interna (2005-2007).

b) *Personales:*

A mi esposa Analieesses, a mis hijos Andrea del Carmen y Josemaría, y a mis padres Héctor y Norma de Rodríguez por todo su apoyo incondicional, cariño y confianza en mí.

Bibliografía

1. WHO. Preventing chronic diseases: a vital investment. Geneva: World Health Organization, 2005.
2. World Health Organization / World Federation of Neurology. Atlas: Country Resources for Neurological Diseases 2004. Geneva: WHO, 2004
3. Rodríguez-Salinas LC, Medina MT. Stroke in Developing Countries. In WFN Seminars in Clinical Neurology: Stroke Selected Topics. Demos Edit, New York, 2006; Chap. 4: 49-62.
4. Rodriguez T, Malvezzi M, Chatenoud L, et al. Trends in mortality from coronary heart and cerebrovascular diseases in the Americas: 1970-2000. Heart 2006; 92: 453-60.
5. Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. Lancet 1997; 349: 1498-54.
6. Bonita R, Mendis S, Truelsen T, et al. The Global Stroke Initiative. Lancet Neurology 2004; 3:391-393
7. World Health Organization. The WHO STEPwise approach to stroke surveillance. (Versión 1.6), 2006. [citado 5 de septiembre 2007] Disponible en URL: http://www.who.int/ncd_surveillance/steps/stroke
8. Medina MT, Durón R, Ramírez F, et al. Prevalencia de enfermedades neurológicas en Tegucigalpa: El estudio Kennedy. Rev Med Hond 2003; 71: 8-17
9. Zelaya A, Medina MT. Prevalencia, incidencia, mortalidad y factores de riesgo de enfermedad cerebrovascular en una comunidad urbana de Honduras. Rev Med Post UNAH 2006 (en prensa).
10. Thompson-Cerna AR, Medina MT. Prevalencia de la enfermedad cerebrovascular en la comunidad rural de Salamá, Honduras, utilizando el método epidemiológico de captura y recaptura. Rev Neurol 2007; 44: 460-4
11. Macciocchi SN, Diamond PT, Alves WM, et al. Ischemic stroke: relation of age, lesion location, and initial neurologic deficit to functional outcome. Arch Phys Med Rehabil 1998; 79: 1255-7.
12. Benedetti M, Benedetti M, Stenta G, et al. Short term prognosis of stroke in a clinical series of 94 patients. Ital J Neurol Sci 1993; 14: 121-7.

13. Tsao JW, Hemphill JC 3rd, Johnston SC, et al. Initial Glasgow Coma Scale score predicts outcome following thrombolysis for posterior circulation stroke. *Arch Neurol* 2005; 62: 1126-9.
14. Corsari B, Camerlingo M, et al. Prognostic factors in first-ever stroke in the carotid artery territory seen within 6 hours after onset. *Stroke* 1993; 24: 532-5.
15. Finocchi C, Gandolfo C, Gasparetto B, et al. Value of early variables as predictors of short-term outcome in patients with acute focal cerebral ischemia. *Ital J Neurol Sci* 1996; 17: 341-6.
16. Adams HP Jr, Davis PH, et al. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology* 1999; 53: 126-31.
17. DeGraba TJ, Hallenbeck JM, Pettigrew KD, et al. Progression in acute stroke: value of the initial NIH stroke scale score on patient stratification in future trials. *Stroke* 1999; 30: 1208-12.
18. Ong TZ, Raymond AA. Risk Factors for Stroke and Predictors of One-Month Mortality. *Singapore Med J* 2002; 43: 517-21.
19. Kammergaard LP, Olsen TS. Cardiovascular risk factors and 5-year mortality in the Copenhagen Stroke Study. *Cerebrovasc Dis* 2006; 21: 187-93.
20. Sartori M, Benetton V, Carraro AM, et al. Blood pressure in acute ischemic stroke and mortality: a study with noninvasive blood pressure monitoring. *Blood Press Monit* 2006; 11: 199-205.
21. Williams LS, Rotich J, Qi R, et al. Effects of admission hyperglycemia on mortality and costs in acute ischemic stroke. *Neurology* 2002; 59: 67-71.
22. Baird TA, Parsons MW, Phan T, et al. Persistent poststroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome. *Stroke* 2003; 34: 2208-14.
23. Zarruk JG, Silva FA, Camacho P, et al. Factores asociados a mortalidad a 30 días, en una muestra de pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica. *Acta Med Colomb* 1; Enero-Marzo 2007.
24. Avila-Alvarado B, Medina MT, Sierra M. Factores asociados con complicación y mortalidad intrahospitalaria en la enfermedad cerebrovascular aguda en el Hospital Escuela. *Rev Med Post UNAH* 2006; 9: 284-95.
25. Kumar S, Caplan LR. Why identification of stroke syndromes is still important. *Curr Opin Neurol* 2007; 20: 78-82.
26. Wong KS for the Asian Acute Stroke Advisory Panel. Risk Factors for Early Death in Acute Ischemic Stroke and Intracerebral Hemorrhage: A Prospective Hospital-Based Study in Asia. *Stroke* 1999; 30: 2326-30.
27. Sagui E, M'Baye PS, Dubecq C, et al. Ischemic and Hemorrhagic Stroke in Dakar, Senegal: A Hospital-Based Study. *Stroke* 2005; 36: 1844-47.
28. Datos No-Publicados del Departamento de Estadística del Hospital Escuela (1997-2007).
29. Instituto Nacional de Estadística de Honduras. Proyecciones de Población por Departamentos, Municipios, por Sexo y Grupos de Edad: 2001-2015.
30. Díez Tejedor E, Del Brutto O, Alvarez Sabín J, et al. Clasificación de las enfermedades cerebrovasculares. *Acta Neurol Colomb* 4, Dic 2001.
31. Meyer BC, Hemmen TM, Jackson CM, et al. Modified National Institutes of Health Stroke Scale for Use in Stroke Clinical Trials: Prospective Reliability and Validity. *Stroke*. 2002; 33: 1261-1266.
32. M. Alonso de Leciana-Cases, G.E. Pérez-R., E. Díez-Tejedor, en representación de la Sociedad Iberoamericana de Enfermedad Cerebrovascular (SIECV). Recomendaciones para el tratamiento y prevención del ictus. *Rev Neurol* 2004; 39: 465-86.
33. Sulter G, Steen Ch, De Keyser J. Use of the Barthel Index and Modified Rankin Scale in Acute Stroke Trials. *Stroke*. 1999; 30: 1538-1541.
34. Hatano S, Experience from a multi centre stroke register: a preliminary report. *Bull World Health Organ* 1976; 54: 541-53.
35. Adams PH, Bendixen B, Kappelle J, et al. TOAST investigator. Classification of subtypes of acute ischemia stroke. *Stroke* 1993; 24: 35-41.
36. Castillo J, Martínez Eduardo. Trombosis, fármacos antitrombóticos y enfermedad cerebrovascular. Ed. Uriach & Cia. Barcelona, 1995.
37. Pértega Díaz S, Pita Fernández S. Técnicas de Regresión: Regresión Lineal Múltiple. *Cad Aten Prim* 2000; 7: 173-76.

38. Zapata-Colindres JC, Medina MT, Orellana C. Factores de riesgo de enfermedad isquémica coronaria y cerebrovascular en el Hospital Escuela. *Rev Med Post UNAH* 2002; 7: 214-21.
39. Su H, Bográn MA, Girón E. Perfil clínico-epidemiológico de la enfermedad cerebrovascular en el Hospital Escuela. *Rev Med Hond* 2003; 71:4-7.
40. Maestre-Moreno JF. Ictus y recursos para la atención neurológica urgente: llegar a tiempo, ¿para qué? *Rev Neurol* 2006; 42: 65-7.
41. Montaner J, Alvarez-Sabin J. La escala de ictus del National Institute of Health (NIHSS) y su adaptación al español. *Neurología* 2006; 21: 192-202.
42. Population Division of the Department of Economic and Social Affairs of the United Nations Secretariat, World Population Prospects: The 2006 Revision and World Urbanization Prospects.
43. Asplund K, Bonita R, Kuulasmaa K, et al. Multinational Comparisons of Stroke Epidemiology. *Stroke*. 1995; 26: 355-360
44. M'Baye PS, Dubecq C, et al. Ischemic and Hemorrhagic Stroke in Dakar, Senegal: A Hospital-Based Study. *Stroke* 2005; 36: 1844-47.
45. Oveisgharan S, Sarrafzadegan N, Shirani S, et al. Stroke in Isfahan, Iran: Hospital Admission and 28-Day Case Fatality Rate. *Cerebrovasc Dis*. 2007 Oct 29; 24:495-499.
46. Lavados PM, Sacks C, Prina L, et al. Incidence, 30-day case-fatality rate, and prognosis of stroke in Iquique, Chile: a 2-year community-based prospective study (PISCIS project). *Lancet* 2005; 365: 2206-15.
47. Lavados PM, Hennis AJ, Fernandez J, et al. Stroke epidemiology, prevention, and management strategies at a regional level: Latin America and the Caribbean. *Lancet Neurol*. 2007 Apr; 6: 362-72.
48. Smadja D, Cabre P, May F, et al. ERMANCIA: epidemiology of stroke in Martinique, French West Indies—part I: methodology, incidence, and 30-day case fatality rate. *Stroke* 2001; 32: 2741-47.
49. M Hollander, P J Koudstaal, M L Bots, et al. Incidence, risk, and case fatality of first ever stroke in the elderly population: The Rotterdam Study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2003; 74; 317-321.
50. Arjundas D, Pandiyan U, Arjundad G, et al. Surveillance of stroke: WHO STEP-wise approach: A Chennai stroke unit report. *Ann Indian Acad Neurol* 2007; 10: 154-9.
51. C D A Wolfe, A G Rudd, R Howard, et al. Stroke Register in a multiethnic population: the South London Incidence and case fatality rates of stroke subtypes. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2002; 72; 211-216.
52. Gómez-Esteban JC, Pérez-Concha T, Zarranz J, et al. Patología cerebrovascular en un hospital terciario. Situación actual y puntos de mejora. *Rev Neurol* 2005; 40: 723-8
53. Moulin T, Tatu L, Crépin-Leblond T, et al. The Besançon Stroke Registry: an acute stroke registry of 2,500 consecutive patients. *Eur Neurol*. 1997; 38: 10-20.
54. Ghandehari K, Izadi-Mood Z. Khorasan Stroke Registry: Analysis of 1392 Stroke Patients. *Arch Iranian Med* 2007; 10: 327 – 334.
55. Barrero F., Gómez M, Gutiérrez J, et al. Análisis descriptivo de pacientes ingresados por enfermedad cerebrovascular aguda. *Rev Neurol* 2001; 32: 511-519.
56. Vemmos KN, Takis CE, Georgilis K, et al. The Athens Stroke Registry: Results of a Five-Year Hospital-Based Study. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10: 133-141.
57. Bornstein NM, Aronovich BA, et al. The Tel Aviv Stroke Registry. *Stroke*. 1996;27:1770-1773
58. Radanovic M. Características do atendimento de pacientes com acidente vascular cerebral em hospital secundário. *Arq Neuropsiquiatr* 2000; 58: 99-106
59. Nogales-Gaete J, Núñez L, Arriagada C, et al. Caracterizaciones clínicas de 450 pacientes con enfermedad cerebrovascular ingresadas a un hospital público durante 1997. *Rev Med Chil*. 2000; 128: 1227-1236.
60. Mahabir D, Bickram L, Gulliford MC. Stroke in Trinidad and Tobago: Burden of illness and risk factors. *Pan Am J Public Health*. 1998; 4
61. Weimar C, König IR, Kraywinkel K, et al. Age and National Institutes of Health Stroke Scale Score within 6 hours after onset are accurate predictors of outcome after cerebral ischemia: development and external validation of prognostic models. *Stroke* 2004 Jan; 35: 158-62.
62. Hénon H, Godefroy O, Leys D, et al. Early predictors of death and disability after acute

- cerebral ischemic event. *Stroke*. 1995 Mar; 26: 392-8
63. Chang KC, Tseng MC, Tan TY, Liou CW. Predicting 3-month mortality among patients hospitalized for first-ever acute ischemic stroke. *J Formos Med Assoc*. 2006 Apr; 105 (4):310-7.
 64. Andrzej Szczudlik, Agnieszka Słowik, Wojciech Turaj, Early predictors of 30-day mortality in supratentorial ischemic stroke patients. *Med Sci Monitor* 2000; 6: 75-80.
 65. Saposnik G, Del Brutto OH. Stroke in South America: A Systematic Review of Incidence, Prevalence, and Stroke Subtypes. *Stroke*. 2003; 34:2103-2108.
 66. Cabral NL, Longo AL, Moro CH, Amaral CH, Kiss HC. Epidemiologia dos acidentes cerebrovasculares em Joinville, Brazil. *Estudo Institucional Ar Qneuropsiquiatr*. 1997; 55: 357-363.
 67. Del Brutto OH, Mosquera A, Sánchez X, Santos J, Noboa CA. Stroke subtypes among hispanics living in Guayaquil, Ecuador: from the Luis Vernaza Hospital stroke registry. *Stroke*. 1993; 24:1833-3636.
 68. Dennis MS. Outcome after brain haemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16: S9-13.
 69. Ingall TJ, Wiebers DO. Natural history of subarachnoid hemorrhage. En *Whisnant JRPed*. *Stroke: populations, cohorts, and clinical trials*. Boston, Mass: Butterworth Heinemann Ltd, 1993; 174-186.
 70. Hemphill JC, Bonovich DC, Besmertis L, et al. The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2001 Apr; 32: 891-7.
 71. de Jong G, van Raak L, Kessels F, et al. Stroke subtype and mortality: a follow-up study in 998 patients with a first cerebral infarct. *J Clin Epidemiol* 2003; 56: 262-268
 72. Yip PK, Jeng JS, Lee TK, et al. Subtypes of Ischemic Stroke: A Hospital-Based Stroke Registry in Taiwan. *Stroke*. 1997; 28: 2507-2512.
 73. Wang Y, Lim LL, Levi C, et al. A prognostic index for 30-day mortality alter stroke. *J Clin Epidemiol* 2001; 54: 766-73.
 74. Laloux P, Richelle F, Jamart J. et al. Comparative Correlations of HMPAO SPECT Indices, Neurological Score, and Stroke Subtypes with Clinical Outcome in Acute Carotid Infarcts. *Stroke*. 1995; 26: 816-821.
 75. Roquer J, Rodríguez-Campello A, Gomis M. Comparison of the impact of atrial fibrillation on the risk of early death after stroke in women versus men. *J Neurol*. 2006 Nov; 253: 1484-9.
 76. Ferro JM. Cardioembolic stroke: an update. *Lancet Neurol*. 2003 Mar; 2:177-88
 77. Andrews M, Nelson BP. Atrial Fibrillation. *Mt Sinai J Med*. 2006 Jan; 73: 482-92.
 78. Kimura K, Minematsu, Kazul S, et al. Mortality and Cause of Death after Hospital Discharge in 10,981 patients with ischemics stroke and Transient Ischemic Attack. *Cerebrovasc Dis* 2005; 19: 171-78.
 79. Gannon CJ, Pasquale Michael, Tracy JK, et al. Male gender is associated with increased risk for post-injury pneumonia. *Shock*. 2004 May; 21:410-4.
 80. Sellars C, Bowie L, Bagg J, et al. Risk factors for chest infection in acute stroke: a prospective cohort study. *Stroke*. 2007 Aug; 38: :2284-9.
 81. Martino R, Foley N, Bhogal S, et al. Dysphagia after stroke: incidence, diagnosis, and pulmonary complications. *Stroke*. 2005 Dec; 36: 2756-63.
 82. Huang JY, Zhang DY, Yao Y, et al. Training in swallowing prevents aspiration pneumonia in stroke patients with dysphagia. *J Int Med Res*. 2006 May-Jun; 34: 303-6.
 83. Czlonkowska A, Ciesielska A, Gromadzka G, et al. Estrogen and cytokines production - the possible cause of gender differences in neurological diseases. *Curr Pharm Des*. 2005; 11: 1017-30.
 84. Alonso DL, Egido JA. Estrogens as neuroprotectants agsinst ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2006; 21 Suppl 2: 48-53.
 85. Santos Leopoldino JF, Fukujima MM, Silva GS, et al. Time of presentation of stroke patients in Sao Paulo Hospital. *Arq Neuropsiquiatr* 2003; 61:186-187
 86. Silva-Sieger F, Arenas-Borda W, Zarruk-Serrano JG, et al. Factores asociados al tiempo de consulta en pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica. *Rev Neurol* 2007; 44: 259-64.
 87. Ovbiagele B, Lynn MJ, Saver JL, WASID Study Group. Leukocyte count and vascular risk in symptomatic intracranial atherosclerosis. *Cerebrovasc Dis*. 2007; 24: 283-8.