

MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA POR ACCIDENTE CEREBROVASCULAR

FEDERICO RODRÍGUEZ LUCCI, VIRGINIA PUJOL LEREIS, SEBASTIÁN AMERISO, GUILLERMO POVEDANO,
MARÍA F. DÍAZ, ALEJANDRO HLAVNICKA, NÉSTOR A. WAINSTEIN, SEBASTIÁN F. AMERISO

Instituto de Investigaciones Neurológicas Dr. Raúl Carrea, FLENI, Buenos Aires

Resumen La mortalidad global por accidente cerebrovascular (ACV) ha disminuido en las últimas tres décadas, probablemente debido a un mejor control de los factores de riesgo vascular. La mortalidad hospitalaria por ACV ha sido tradicionalmente estimada entre 6 y 14% en la mayoría de las series comunicadas. Sin embargo, los datos de ensayos clínicos recientes sugieren que esta cifra sería sustancialmente menor. Se revisaron datos de pacientes internados con diagnóstico de ACV del Banco de Datos de *Stroke* de FLENI y los registros institucionales de mortalidad entre los años 2000 y 2010. Los subtipos de ACV isquémicos se clasificaron según criterios TOAST y los ACV hemorrágicos en hematomas intraparenquimatosos, hemorragias subaracnoideas aneurismáticas, malformaciones arteriovenosas y otros hematomas intraparenquimatosos. Se analizaron 1514 pacientes, 1079 (71%) con ACV isquémico (grandes vasos 39%, cardioembólicos 27%, lacunares 9%, etiología indeterminada 14%, otras etiologías 11%) y 435 (29%) con ACV hemorrágico (intraparenquimatosos 27%, hemorragia subaracnoidea 30%, malformaciones arteriovenosas 25% y otros hematomas espontáneos 18%). Se registraron 38 muertes intrahospitalarias (17 ACV isquémicos y 21 ACV hemorrágicos), representando una mortalidad global del 2.5% (1.7% en ACV isquémicos y 4.8% en ACV hemorrágicos). No se registraron muertes asociadas al uso de fibrinolíticos endovenosos. La mortalidad intrahospitalaria en pacientes con ACV isquémico y hemorrágico en nuestro centro fue baja. El manejo en un centro dedicado a las enfermedades neurológicas y el enfoque multidisciplinario por personal médico y no médico entrenado en el cuidado de la enfermedad cerebrovascular podrían explicar, al menos en parte, estos resultados.

Palabras clave: mortalidad intrahospitalaria, accidente cerebrovascular isquémico, accidente cerebrovascular hemorrágico

Abstract *In-hospital mortality due to stroke.* Overall mortality due to stroke has decreased in the last three decades probable due to a better control of vascular risk factors. In-hospital mortality of stroke patients has been estimated to be between 6 and 14% in most of the series reported. However, data from recent clinical trials suggest that these figures may be substantially lower. Data from FLENI Stroke Data Bank and institutional mortality records between 2000 and 2010 were reviewed. Ischemic stroke subtypes were classified according to TOAST criteria and hemorrhagic stroke subtypes were classified as intraparenchymal hematoma, aneurismatic subarachnoid hemorrhage, arterio-venous malformation, and other intraparenchymal hematomas. A total of 1514 patients were studied. Of these, 1079 (71%) were ischemic strokes, 39% large vessels, 27% cardioembolic, 9% lacunar, 14% unknown etiology, and 11% others etiologies. There were 435 (29%) hemorrhagic strokes, 27% intraparenchymal hematomas, 30% aneurismatic subarachnoid hemorrhage, 25% arterio-venous malformation, and 18% other intraparenchymal hematomas. Moreover, 38 in-hospital deaths were recorded (17 ischemic strokes and 21 hemorrhagic strokes), accounting for 2.5% overall mortality (1.7% in ischemic strokes and 4.8% in hemorrhagic strokes). No deaths occurred associated with the use of intravenous fibrinolytics occurred. In our Centre in-hospital mortality in patients with stroke was low. Management of these patients in a Centre dedicated to neurological diseases along with a multidisciplinary approach from medical and non-medical staff trained in the care of cerebrovascular diseases could, at least in part, account for these results.

Key words: in-hospital mortality, ischaemic stroke, hemorrhagic stroke

La enfermedad cerebrovascular es la segunda causa de muerte en el mundo¹ y representa la causa más frecuente de discapacidad permanente en adultos². El

accidente cerebrovascular (ACV) es una entidad heterogénea tanto en sus formas de presentación como en su etiopatogenia y su pronóstico a corto y largo plazo varía según el subtipo.

El único tratamiento farmacológico que reduce la discapacidad en el accidente cerebrovascular isquémico (ACVi) agudo es el uso de terapia trombolítica endovenosa³. Pese a su demostrada eficacia, la terapia trombo-

Recibido: 9-X-2012

Aceptado: 6-VI-2013

Dirección postal: Dr. Federico Rodríguez Lucci, Instituto de Investigaciones Neurológicas Dr. Raúl Carrea, FLENI, Montañeses 2325, 1428 Buenos Aires, Argentina e-mail: frodriguezlucci@yahoo.com

lítica endovenosa es utilizada en menos del 1% de los pacientes en la Argentina⁴. Las demoras en la atención de los pacientes, la falta de infraestructura adecuada en los centros de atención y los estrictos criterios de selección limitan sustancialmente su uso⁵. La atención en centros especializados y el enfoque multidisciplinario por especialistas en enfermedades cerebrovasculares podría ser crucial en la disminución de la mortalidad y la discapacidad de esta enfermedad^{5, 6}.

La mortalidad intrahospitalaria del ACV agudo ha sido tradicionalmente estimada entre 6 y 14% en la mayoría de las series comunicadas en el hemisferio norte². En los últimos años los progresos logrados en el manejo de la enfermedad cerebrovascular parecen haber reducido estas cifras. Las ramas placebo de diferentes ensayos clínicos de tratamiento del ACV agudo muestran mortalidad intrahospitalaria entre 1.5% y 16%^{7, 8}. La mortalidad intrahospitalaria en centros especializados de Latinoamérica es poco conocida.

El objetivo del presente trabajo es reportar y analizar los datos de mortalidad intrahospitalaria del ACV en un centro académico privado dedicado a las enfermedades neurológicas de la ciudad de Buenos Aires.

Materiales y métodos

Se estudiaron pacientes internados con diagnóstico de ACV en el Instituto de Investigaciones Neurológicas Dr Raúl Carrea, FLENI, entre junio de 2000 y mayo del 2010. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación Biomédica de FLENI.

Se revisaron datos clínicos de pacientes consecutivos internados por ACV isquémicos y hemorrágicos del Banco de Datos de ACV de FLENI y los registros institucionales de mortalidad. Se calculó la mortalidad intrahospitalaria a los 7, 14, 30 y 60 días de internación. Se excluyeron pacientes vivos con datos incompletos. Los fallecidos con diagnóstico de ingreso o durante la internación de ACV fueron incluidos en todos los casos, aun cuando no se tuvieran datos completos. Se adoptó esta metodología para evitar un potencial sesgo con subinformación de la tasa de mortalidad.

Se evaluaron las características demográficas, antecedentes clínicos, factores de riesgo vascular, complicaciones médicas y tratamiento farmacológico al momento del evento cerebrovascular. Los diferentes subtipos de ACVi se clasificaron según criterios TOAST (grandes vasos, cardioembólicos, lacunares, otras etiologías y etiología indeterminada) y los ACV hemorrágicos (ACVh) en hematomas intraparenquimatosos espontáneos, hemorragias subaracnoideas, malformaciones arteriovenosas y otros hematomas intracerebrales^{9, 10}.

Los pacientes fueron tratados por un equipo multidisciplinario con entrenamiento en la atención de enfermedades cerebrovasculares, aplicando protocolos institucionales de manejo agudo de ACV. El equipo es integrado por especialistas en afecciones cerebrovasculares, terapia intensiva neurológica, medicina interna, infectología, cirugía vascular, neurocirugía, neurocirugía endovascular, neurorradiología, ultrasonografía, enfermería, kinesiología, terapia ocupacional y nutrición.

Las medias y los desvíos estándar (DE) se calcularon para las variables continuas y las frecuencias para las variables dicotómicas. Las comparaciones entre grupos fueron calculadas por test T student y método de *ch*² modificado por Yates. Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas cuando se obtuvo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Se analizaron 1514 pacientes con diagnóstico de ACV, entre junio de 2000 y mayo del 2010, de los cuales 1079 (71%) eran isquémicos y 435 (29%) hemorrágicos. Los datos demográficos de la población estudiada se describen en la Tabla 1. Los subtipos de ACVi fueron: grandes vasos 39%, cardioembólicos 27%, lacunares 9%, etiología indeterminada 14% y otras etiologías 11%. Por su parte, los ACVh se subdividieron en: hemorragias subaracnoideas aneurismáticas 30%, hematomas intraparenquimatosos 27%, malformaciones arteriovenosas 25% y otros hematomas intracerebrales 18%.

Durante este período se registraron 38 muertes intrahospitalarias en pacientes con diagnóstico de ACV al ingreso o durante su internación (2.5%). La mortalidad intrahospitalaria en pacientes con ACVi fue 1.7% y con ACVh 4.8%.

En los ACVi se registraron 8 muertes en pacientes con enfermedad de grandes vasos, 6 cardioembólicos, 2 con otras etiologías y 1 de origen indeterminado. En los ACVh, se produjeron 14 muertes en aquellos con hematomas intraparenquimatosos y 7 hemorragias subaracnoideas. Todos los hematomas intraparenquimatosos fueron supratentoriales y solo uno presentó volcado ventricular. No se registraron muertes en sujetos tratados con rt-Pa, con infartos lacunares, ni en ACVh por ruptura de malformaciones arteriovenosas.

No hubo diferencias significativas en características demográficas (edad y sexo) y factores de riesgo vascular (hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo, enfermedad coronaria y ACV previo) ni en subtipos de ACVi entre fallecidos y no fallecidos, con excepción de mayor frecuencia de fibrilación auricular en pacientes fallecidos con ACVi ($P = 0.002$).

TABLA 1.- Características clínicas y demográficas de la población estudiada

	No Fallecidos N= 1476	Fallecidos N = 38	p
Edad (media \pm DE), años	65 \pm 19	70 \pm 16	NS
Mujeres, %	37	39	NS
Hombres, %	63	61	NS
<i>Factores de riesgo vasculares</i>			
Hipertensión arterial, %	71	58	NS
Diabetes, %	18	13	NS
Dislipemia, %	50	26	< 0.01
Tabaquismo, %	16	26	NS
Enfermedad coronaria, %	14	16	NS
Fibrilación auricular, %	9	34	0.002
ACV previo, %	25	29	NS

DE: desvío estándar. NS: no significativo. Tabaquismo: fuma actualmente o fumó en el pasado

Sesenta y un pacientes (6%) con ACVi fueron tratados con rt-Pa endovenoso, sin registrarse muertes en este grupo.

Cuarenta y tres por ciento de los pacientes con diagnóstico de ACV que no fallecieron se encontraban bajo tratamiento antiagregante, en comparación con 26% de los pacientes fallecidos ($p < 0.05$).

Los fallecidos con ACVh recibían más frecuentemente anticoagulantes orales, con una media de RIN de 4 ± 3 ($p < 0.01$). En los ACVh, los fallecidos presentaron más frecuentemente hematomas intraparenquimatosos (66 vs. 26; $p < 0.001$).

El promedio de tiempo de internación fue de 7 días para los ACVi y de 12 para los ACVh. El 54% falleció en la primera semana, el 24% en la segunda, el 11% entre los días 15 y 30 y el 8% entre los días 31 al 60.

En nuestra institución, los pacientes con ACV graves son ingresados a terapia intensiva (UTI). Todos los pacientes fallecieron en UTI.

La complicación clínica más frecuente en los pacientes fallecidos fue la neumonía intrahospitalaria, presentándose en un 19% de los fallecidos, seguida por infecciones de otros órganos y hemorragias digestivas.

Discusión

El presente trabajo constituye el primer reporte de mortalidad intrahospitalaria del ACV en un centro dedicado a las enfermedades neurológicas en la Argentina. En un total de 1514 pacientes las tasas de mortalidad fueron bajas, 2.5% para el total de los ACV, 1.7% para ACVi y 4.8% para ACVh. El uso de la terapia fibrinolítica en ACVi fue mayor que la notificada previamente en nuestro país⁴ y no se registraron muertes en este grupo.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) informa una tasa de mortalidad intrahospitalaria que oscila entre 6 a 14%². Los relevamientos realizados en Latinoamérica no mostraron diferencias sustanciales con los datos obtenidos a nivel mundial. El registro RENACER (Registro Nacional de Accidente Cerebrovascular) realizado en la Argentina que incluyó 2678 pacientes de 74 centros comunicó una mortalidad intrahospitalaria de 8.4%⁴. El Policlínico Bancario de la Ciudad de Buenos Aires informó en 2003 una mortalidad intrahospitalaria de 12%, 6.2% en eventos isquémicos y 32.7% en hemorrágicos¹¹. Otros países, como Chile y Perú, comunicaron mortalidad intrahospitalaria en hospitales públicos cercana a 20%^{12,13}.

Mitchell y col. consignaron una tasa de mortalidad intrahospitalaria en más de 38 000 pacientes con ACV atendidos en EE.UU., de 16% en los tratados por un neurólogo, 23% en los que habían sido atendidos por un internista y 25% en los tratados por un médico de familia¹⁴.

Recientemente, ensayos clínicos de tratamiento de ACV agudo mostraron valores sensiblemente menores. Los ensayos TOAST (*Low Molecular Weight Heparinoid, ORG 10172 (Danaparoid), and Outcome After Acute Is-*

chemic Stroke) y *Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke*, tuvieron una mortalidad intrahospitalaria en ACVi a los 7 días de 1.5% y de 5%, respectivamente^{15, 16}. La mortalidad intrahospitalaria a los 14 días fue cercana al 9% en el ensayo IST-1 (*International Stroke Trial*)¹⁷. Los estudios SAINT I y SAINT II (*NXY-059 for the Treatment of Acute Ischemic Stroke*) tuvieron una mortalidad intrahospitalaria a los 21 días en su rama placebo de 16 %^{18, 19}. A los 90 días la mortalidad en los ensayos ECASS III (*Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke*) y RANTTAS (*A Randomized Trial of Tirilazad Mesylate in Patients With Acute Stroke*) fue del 8.4% y del 13% respectivamente^{20, 21}.

Las diferencias entre nuestras tasas de mortalidad y las informadas en la literatura son aún mayores en el grupo de ACV hemorrágicos^{22, 23}. La mayoría de las muertes fueron por hematomas intraparenquimatosos en pacientes que se encontraban anticoagulados con acenocumarol como estrategia de prevención vascular.

Los estudios que incluyeron pacientes con ACV hemorrágicos como el FAST (*Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage*) y CHANT (*Safety and Tolerability of NXY-059 for Acute Intracerebral Hemorrhage*) comunicaron, en su rama placebo, una mortalidad a los 90 días de 29% y de 19.8%, respectivamente^{24, 25}.

La metodología de inclusión de casos con exclusión de pacientes vivos con datos incompletos e inclusión de todos los fallecidos con diagnóstico de ACV como causa de ingreso o durante su internación, y las características etiológicas del grupo (bajo porcentaje de infartos lacunares y mayoría de pacientes con infartos territoriales) podría incluso haber aumentado artificialmente la tasa de mortalidad informada. Aun teniendo en cuenta este potencial sesgo adverso del estudio, la mortalidad de nuestro centro aparece como sustancialmente menor a la informada tradicionalmente en la literatura y en nuestro medio. Sin embargo, estos resultados deben analizarse con cautela. Nuestro trabajo no intentó realizar un análisis estructurado y comparativo con informes previos y tampoco podemos descartar diferencias sustanciales en las características de los pacientes incluidos en estas comunicaciones.

El análisis de las variables asociadas con la mortalidad intrahospitalaria podría ser utilizado como indicador de calidad de atención desde la etapa aguda de la enfermedad. La mortalidad al día 7 de internación es un indicador de mortalidad a largo plazo y puede correlacionarse proporcionalmente con la mortalidad a los 12 meses del evento⁸. La utilización de la tasa de mortalidad intrahospitalaria al día 7 de internación evita la introducción de sesgos por internaciones prolongadas y refleja especialmente el efecto de variables relacionadas directamente con el episodio, como son la gravedad del ACV y el manejo en la fase temprana del evento⁸. En nuestro centro, la mortalidad intrahospitalaria a los 7 días fue de 1.4%. Durante este período se produjeron más de la mitad de los fallecimientos (54%).

Es posible que el enfoque multidisciplinario cumpliendo guías internacionales de diagnóstico y tratamiento, y la estructura logística especializada sean responsables, al menos en parte, de la baja mortalidad en nuestro centro. Recientes estudios indican que la atención en un centro especializado en enfermedades cerebrovasculares se asocia con una disminución en las tasas de muerte o discapacidad^{14, 26}. El desarrollo de protocolos de manejo de ACV que permitan el acceso rápido a atención neurológica especializada, la disponibilidad de tratamientos eficaces y el mejor conocimiento de los factores asociados a mayor riesgo de mortalidad, pueden contribuir a disminuir la importante carga sociosanitaria de este tipo de enfermedad.

En conclusión, este trabajo muestra cifras alentadoras en la atención especializada del ACV en nuestro medio y enfatiza la necesidad de la comunicación de resultados institucionales de la atención de enfermedades graves.

Conflicto de intereses: Ninguno a declarar.

Bibliografía

1. The World Health Report 2000. Health systems: improving performance. Geneva: World Health Organization, 2000. En: www.who.int/whr/2000/en/; consultado 15/8/2010.
2. World Health Organization. Global Burden of Disease Deaths, Years of Life Lost and Years Lost Due to Disability. En: <http://apps.who.int/ghodata/?vid¼72063>; consultado 26/8/2010.
3. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581-7.
4. Sposato LA, Esnaola MM, Zamora R, Zurrú MC, Fustinoni O, Saposnik G. ReNACer Investigators and the Argentinian Neurological Society. Quality of ischemic stroke care in emerging countries: the Argentinian National Stroke Registry (ReNACer). *Stroke* 2008; 39: 3036-41.
5. Katzan IL, Furlan AJ, Lloyd LE, et al. Use of tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: the Cleveland area experience. *JAMA* 2000; 283:1151-8.
6. Heinsius T, Bogousslavsky J, Van Melle G. Large infarcts in the middle cerebral artery territory. Etiology and outcome patterns. *Neurology* 1998; 50:341-50.
7. The Publications Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 (danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke. A randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 279: 1265-72.
8. Saposnik G, Hill MD, O'Donnell M, Fang J, Hachinski V, Kapral MK; Registry of the Canadian Stroke Network for the Stroke Outcome Research Canada (SORCan) Working Group. Variables associated with 7-day, 30-day and 1-year fatality after ischemic stroke. *Stroke* 2008; 39: 2318-24.
9. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993; 24: 35-41.
10. Rojas JI, Zurru MC, Patrucco L, Romano M, Riccio PM, Cristiano E. Registro de enfermedad cerebrovascular isquémica. *Medicina (B Aires)* 2006; 66: 547-51.
11. Rotta Escalante R, Lourido M, Melcón C, Curatolo L. Accidente Cerebrovascular en la Policlínica Bancaria: Registro de 1699 Eventos Consecutivos. *Revista Neurológica Argentina* 2003; 28: 91-95.
12. Retamal E, Castro A, Espinoza M, Veas E, Retamal J, González-Hernández J. Características clínicas de la enfermedad cerebrovascular aguda y factores asociados a mortalidad en el hospital de urgencia y asistencia pública. *Revista Memoriza.com* 2010; 6: 32-39. En: www.memoriza.com/; consultado el 26/08/12.
13. Castañeda-Guarderas A, Beltrán-Ale G, Casma-Bustamante R, Ruiz-Grosso P, Málaga G. Registry of patients with stroke stated in a public hospital of Peru, 2000-2009. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2011; 28: 623-7.
14. Mitchell JB, Ballard DJ, Whisnant JP, Ammering CJ, Samsa GP, Matchar DB. What role do neurologists play in determining the costs and outcomes of stroke patients? *Stroke* 1996; 27: 1937-43.
15. The Publications Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. Low molecular weight heparinoid, ORG 10172(danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 279: 1265-72.
16. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581-7.
17. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19 435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 349: 1569-81.
18. Lees KR, Zivin JA, Ashwood T, et al. NXY-059 for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2006; 354: 588-600.
19. Shuaib A, Lees KR, Lyden P, et al. NXY-059 for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2007; 357: 562-71.
20. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359: 1317-29.
21. A randomized trial of tirilizad mesylate in patients with acute stroke (RANTTAS). The RANTTAS Investigators. *Stroke* 1996; 27: 1453-8.
22. Balami JS, Buchan AM. Complications of intracerebral haemorrhage. *Lancet Neurol* 2012; 11: 101-18.
23. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, et al. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2008; 358: 2127-37.
24. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, et al. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2005; 352: 777-85.
25. Lyden PD, Shuaib A, Lees KR, et al. Safety and tolerability of NXY-059 for acute intracerebral hemorrhage : the CHANT Trial. *Stroke* 2007; 38: 2262-9.
26. Díez Tejedor E, Fuentes B. Acute care in stroke: do stroke units make the difference? *Cerebrovasc Dis* 2001; 11: 31-9.