



FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

EL TABAQUISMO Y SU ASOCIACIÓN CON LA MORTALIDAD  
INTRAHOSPITALARIA EN PACIENTES CON ACCIDENTE  
CEREBROVASCULAR HEMORRÁGICO

Trabajo de titulación presentado en conformidad con los requisitos establecidos  
para optar por el título de Médicas Cirujanas.

Profesor Guía

Dr. Esteban Ortiz Prado

Autoras

Stephanie Almeida Viteri

Ana Belén Duque Pazmiño

Año

2018

## DECLARACIÓN PROFESOR GUÍA

“Declaro haber dirigido este trabajo, El tabaquismo y su asociación con la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con accidente cerebrovascular hemorrágico, a través de reuniones periódicas con las estudiantes Stephanie Almeida Viteri y Ana Belén Duque Pazmiño, en el semestre 2017-1, orientando sus conocimientos y competencias para un eficiente desarrollo del tema escogido y dando cumplimiento a todas las disposiciones vigentes que regulan los Trabajos de Titulación”

---

Dr. Esteban Ortiz Prado

Médico Investigador.

CI: 1711396216

## DECLARACIÓN PROFESOR CORRECTOR

“Declaro haber revisado este trabajo, El tabaquismo y su asociación con la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con accidente cerebrovascular hemorrágico, de las estudiantes Stephanie Almeida Viteri y Ana Belén Duque Pazmiño, en el semestre 2017-1, dando cumplimiento a todas las disposiciones vigentes que regulan los Trabajos de Titulación”.

---

Dr. Alfredo Borrero Vega.

Neurocirujano.

CI: 0101146587

## DECLARACIÓN DE AUTORÍA DEL ESTUDIANTE

“Declaramos que este trabajo es original, de nuestra autoría, que se han citado las fuentes correspondientes y que en su ejecución se respetaron las disposiciones legales que protegen los derechos de autor vigentes”

---

Stephanie Almeida Viteri

CI: 1714151063

---

Ana Belén Duque Pazmiño

CI: 1714325170

## AGRADECIMIENTO

A mis padres mi infinita gratitud por permitirme cumplir y culminar el sueño de ser médico, por su apoyo incondicional y su amor sin límites. A Dios por nunca dejarme caer, por ser esa fuerza invisible que siempre me inspiró. A mi universidad y maestros por formarme a lo largo de estos años, brindándome las herramientas necesarias para mi carrera profesional.

A mi compañera de tesis y amiga Belén Duque, por haber sido un gran equipo desde que viajamos a Florida, por trabajar junto a mí siempre con la mejor predisposición. Agradezco de forma especial a mi tutor Dr. Esteban Ortiz Prado por ser mi apoyo en este proceso de titulación y por brindarme su amistad a lo largo de mi carrera, por su paciencia y ayuda en cada paso de mi tesis.

Stephanie Almeida Viteri.

## AGRADECIMIENTO

A Dios por darme fuerza en los peores momentos, mi familia por el apoyo incondicional durante todo este tiempo, a mis profesores por enseñarme no solo medicina sino parte de su experiencia en esta hermosa carrera y a mi tutor Dr. Esteban Ortiz por ser una guía, amigo y soporte para poder realizar este trabajo y de esta manera cumplir el sueño de ser médico y a mi compañera de trabajo y amiga Stephanie Almeida por ser un gran apoyo y estar en cada momento.

Ana Belén Duque Pazmiño.

## DEDICATORIA

Dedico este trabajo a mis padres, por ser mi mayor fuente de inspiración, mi orgullo, mi ejemplo a seguir, por ser los mejores amigos, por nunca dejarme caer y creer en mí, por su amor infinito, porque gracias a su apoyo hoy puedo cumplir este sueño.

A mi amado esposo por su paciencia, su empuje y amor a lo largo de este tiempo, por haberme acompañado de la mano en este camino.

Stephanie Almeida Viteri.

## DEDICATORIA

Dedico este trabajo a Dios porque en todo este largo camino no me ha dejado caer, y me ha dado fuerza para continuar en todo momento, por ser mi luz cuando todo parece oscuro; también le dedico este trabajo a mi hermana Cynthia por siempre creer en mí, por estar en los momentos q nadie más estuvo y a mis padres por darme apoyo para que cumpla todos mis sueños.

Ana Belén Duque Pazmiño.



## RESUMEN

**Antecedentes:** El fumar es un potente factor de riesgo para el evento cerebrovascular isquémico agudo (AIS), pero los informes lo han identificado como un factor para disminuir la mortalidad intrahospitalaria entre los fumadores en contraste con los no fumadores. El objetivo de este estudio es evaluar la mortalidad intrahospitalaria de fumadores versus no fumadores en pacientes con ictus hemorrágico.

**Metodología:** Se realizó un estudio observacional de corte transversal en donde se analizaron todos los pacientes con diagnóstico de evento cerebrovascular hemorrágico que fueron Registrados en la base de datos de Evento Cerebrovasculares de Florida en el periodo comprendido entre el 2008 y 2012.

**Resultados:** Entre los 21.013 pacientes diagnosticados con evento cerebrovascular hemorrágico, el 10,9% de los pacientes fueron fumadores. Se utilizaron modelos multivariantes para estimar la tasa de probabilidad ajustada de mortalidad intrahospitalaria en fumadores versus no fumadores. El tabaquismo se asoció con una menor mortalidad hospitalaria en pacientes hemorrágicos. (UOR = 0,71 frente a AOR = 0,75). Como se observa en las tablas, muchos de los factores de confusión, la hipertensión, IMC > 40, y la hiperlipidemia, se mantuvieron significativamente asociados después de la modelización, y algunos otros como el sexo, la raza, la cobertura de seguro de salud y la diabetes se hicieron insignificantes. La diferencia entre las tasas de probabilidad no ajustadas y ajustadas para el tabaquismo (0,71 frente a 0,75) indica que no hay presencia de factores de confusión sustanciales por edad y otras variables de control.

Conclusiones: Entre los pacientes hospitalizados por evento cerebrovascular hemorrágico, el tabaquismo es un factor de riesgo para la edad temprana de inicio, incluso entre aquellos con pocos factores de riesgo vascular. La asociación persistente con menor mortalidad intrahospitalaria después de los análisis ajustados probablemente represente otra confusión no medida, aunque no se puede excluir un efecto biológico del tabaquismo. Se necesitan más estudios clínicos y prospectivos basados en la población para explorar las variables que contribuyen a los resultados en estos pacientes.

## ABSTRACT

Background: Smoking is a well-known reversible risk factor associated with acute ischemic stroke (AIS), however, some data showed that in-hospital mortality rates among smoker's patients with hemorrhagic stroke is lower when compared with non-smokers patients. The objective of this this analysis was to assess in-hospital patient mortality rate between smokers and non-smokers patients with confirmed diagnosis of hemorrhagic stroke.

Methods: We analyzed all the data from patients diagnosed with hemorrhagic stroke that were included in the Florida Stroke database between the year 2008 and 2012.

Results: Among the 21,013 patients diagnosed with hemorrhagic stroke, 10.9% of patients were smokers. A Multivariable model was used to estimate the adjusted odds ratio of in-hospital mortality rate in smokers versus non-smokers. Smoking was associated with lower in-hospital mortality in hemorrhagic patients. ( $UOR= 0.71$  vs.  $AOR= 0.75$ ). Other risk factors like hypertension,  $BMI>40$  and hyperlipidemia, remained significantly associated after modeling, and some others like gender, race, health insurance coverage, and diabetes became insignificant. The difference between unadjusted and adjusted odds ratios for smoking (0.71 versus 0.75) indicates no presence of substantial confounding by age and other control variables.

Conclusions: Among patients hospitalized for hemorrhagic stroke, smoking is a risk factor for early age of onset, even among those with few vascular risk factors. The persistent association with lower in-hospital mortality after adjusted analyses probably represents other unmeasured confounding, although a biological effect of smoking cannot be excluded. Further clinical and prospective population-based studies are needed to explore variables that contribute to outcomes in these patients.

# INDICE

Capítulo I.....	1
Introducción.....	1
Capítulo II.....	7
Marco Teórico.....	7
Justificación.....	7
Criterios fisiopatológicos.....	8
Segùn tipos de lesiòn.....	8
Evento cerebrovascular isquémico.....	9
Evento cerebrovascular hemorrágico.....	13
Factores de riesgo no modificables.....	19
Edad.....	19
Etnia.....	20
Sexo.....	21
Factores de riesgo modificables.....	22
Fumar.....	22
Hipertensiòn arterial.....	25
Diabetes.....	26

Seguro Médico.....	28
Obesidad Mórbida.....	30
Hiperlipidemia.....	31
<b>Capítulo III.....</b>	<b>33</b>
Nueva paradoja sobre la obesidad, fumar y la probabilidad de sufrir un evento cerebrovascular.....	33
<b>Capítulo IV.....</b>	<b>35</b>
Metodología y Sujetos de la Investigación.....	35
Diseño del estudio.....	35
Población Estudiada.....	35
Implicaciones Ética.....	37
Variables de control.....	37
Análisis estadístico.....	37
<b>Capítulo V.....</b>	<b>39</b>
Resultados.....	39
<b>Capítulo VI.....</b>	<b>44</b>
Discusión y Conclusiones.....	44
Discusión.....	44
Conclusiones.....	46

Limitaciones.....	47
REFERENCIAS.....	48
ANEXOS.....	62

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Población fumadora y no fumadora en relación a la edad.....	20
Figura 2 Población fumadora y no fumadora en relación a la etnia.....	21
Figura 3 Población fumadora y no fumadora en relación al género.....	22
Figura 4 Población fumadora y no fumadora en relación a la hipertensión arterial.....	26
Figura 5 Población fumadora y no fumadora en relación a la cobertura de salud.....	29
Figura 6 Población fumadora y no fumadora en relación al índice de masa corporal .....	31
Figura 7 Población fumadora y no fumadora en relación a la hiperlipidemia...32	



## ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1 Clasificación ABCD2.....	10
TABLA 2 Características de los pacientes con accidente cerebrovascular hemorrágico en el registro de accidentes cerebrovasculares de Florida y su estado de fumar .....	39
TABLA 3 Características de los pacientes con accidente cerebrovascular hemorrágico en el registro de accidentes cerebrovasculares de Florida y su estado de mortalidad intrahospitalaria .....	40
TABLA 4 Modelo de Regresión Logística Bivariante de Factores Significativamente Asociados Con la Mortalidad Intrahospitalaria en Accidente Cerebrovascular Hemorrágico.....	42

# CAPÍTULO I

## INTRODUCCIÓN

El evento cerebrovascular es una de las causas más frecuente de muerte a nivel mundial afectando a todos los países siendo responsable de más del 10% de todas las muertes acumuladas en ambos sexos a nivel global (IHME, 2017; Lim et al., 2013). El evento cerebrovascular (ECV) afecta primordialmente a adultos mayores de países desarrollados, sin embargo, el ECV ha venido aumentando en aquellos países que históricamente no tenían altas tasas de mortalidad atribuible a este proceso (Pandian, 2015). Reportes mundiales estiman que alrededor del planeta, países como La República Centroafricana o Rusia tienen altas tasas de mortalidad (1.572/100.000 y 1.367/100.00 respectivamente) en relación a otros países de la región (Gusev, Skvortsova, & Stakhovskaia, 2003; Pandian, 2015). En países desarrollados como los Estados Unidos de Norteamérica, el evento cerebrovascular es la tercera causa de muerte con más de 140.000 personas fallecidas por año. El 40% de las muertes por evento cerebrovascular en personas menores de 60 años están relacionadas con el hábito de fumar, además es la sexta causa de muerte en el mundo y la segunda causa de discapacidad, cada año 15000000 tienen un evento cerebro vascular y aproximadamente 6000000 mueren de ellos 81% tiene recursos económicos medios a bajos. (Organización Mundial de la Salud, 2005). Cada año por evento cerebrovascular en los Estados Unidos (Go et al., 2014; Mozaffarian et al., 2016).

El evento cerebrovascular tiene varias clasificaciones, sin embargo, dentro de las más establecidas y comunes se encuentra la fisiopatológica y esta contempla a los tipos isquémicos y hemorrágicos. Las ECV isquémicas usualmente se deben a procesos trombóticos y ateroscleróticos mientras que los hemorrágicos se deben a procesos hipertensivos y vasculares (Ortiz-Prado & Dunn, 2011; Ortiz-Prado, Ojeda, & Silva, 2007).

Dentro de los factores de riesgo más importantes para desarrollar un ECV en la vida se encuentran el tabaquismo, la obesidad, hipercolesterolemia, hipertensión arterial, sexo masculino y la diabetes mellitus (Dufouil et al., 2017; Romero et al., 2014; Wang et al., 2017). Entre estos factores, existen otros no tradicionales como son la exposición a la altura o la enfermedad renal crónica, sin embargo, al ser estos menos comunes no existe mucha evidencia señalándole como desencadenantes de ECV (Bang, Ovbiagele, & Kim, 2015; Ortiz-Prado & Dunn, 2011).

Dentro de los factores de riesgo tenemos a los modificables como son el tabaquismo, la dieta el sedentarismo y los no modificables como son la herencia, la edad o el sexo (Sacco, 1997). Uno de los factores más importantes relacionados con el desarrollo de la ECV de isquémico y hemorrágico es el tabaquismo, siendo este modificable y reversible en aquellas personas que han dejado de fumar (Wolf, D'Agostino, Kannel, Bonita, & Belanger, 1988).

El consumo de tabaco como un importante factor de riesgo de ictus o evento cerebrovascular tiene una fuerte relación dosis-respuesta, al igual que con la del infarto agudo de miocardio (IAM)(Fuernau, Eitel, & Thiele, 2016; Rasmussen et al.,

2015). Aproximadamente el 30% de las muertes debidas a enfermedad coronaria (DAC) están asociadas al tabaquismo (Tolstrup et al., 2014).

El tabaquismo es la causa prevenible más común de cualquier enfermedad vascular, siendo esta modificable en su gran mayoría (Ali et al., 2015). En el campo de la prevención de las eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, las guías internacionales de práctica clínica recomiendan el abandono del hábito de fumar, especialmente para sobrevivientes del evento cerebrovascular, ataque isquémico transitorio (TIA), infarto agudo de miocardio y otras enfermedades vasculares (Jauch et al., 2013; Levine et al., 2014).

Si bien el tabaquismo es un factor de riesgo muy conocido, existe una paradoja conocida con la paradoja del tabaquismo y el ACV. Levine et al 2014 y Ali et al 2015 han descrito que los pacientes que presentaron evento cerebrovascular hemorrágico y eran fumadores tienen aparentemente una supervivencia mayor a los no fumadores (Ali et al., 2015; Levine et al., 2014).

La paradoja del fumador se introdujo por primera vez hace dos o tres décadas, después de observar que los fumadores experimentaron una disminución de la mortalidad después de un Infarto agudo de miocardio en comparación con los pacientes víctimas del ACV que eran no fumadores (Ali et al., 2015; Levine et al., 2014). Hay otros dos tipos de paradojas, la paradoja de la obesidad que será abordada en esta tesis y la paradoja del género (Uretsky et al., 2007; Weisz et al., 2005).

Esta ciertamente famosa paradoja del fumador existe posiblemente porque, en los fumadores, el evento cerebrovascular isquémico agudo se produce en promedio 10 años antes que en los no fumadores (Ali et al., 2015). Esta

diferencia de edad podría tener una especie de efecto protector ya que los pacientes tienen mejores perfiles de riesgo clínico y posiblemente mejores probabilidades de supervivencia que sus contrapartes mayores (Ali et al., 2015). Desde el punto de vista fisiopatológico, una hipoxia leve crónica en aquellos pacientes fumadores podría ocasionar una expresión del factor inducible de hipoxia 1 alfa (HIF-1 $\alpha$ ) y este a su vez expresar la elaboración de proteínas relacionadas con la formación de nuevos vasos sanguíneos y colaterales vasculares (Aebersold et al., 2001; Dunn, Wu, Zhao, Srinivasan, & Natah, 2012; Ortiz-Prado, Natah, Srinivasan, & Dunn, 2010).

Otros estudios epidemiológicos han demostrado un cierto factor protector en pacientes fumadores. Por ejemplo, un estudio de pacientes Chinos Adultos que fuman, mostró que el tabaquismo se asoció con un mayor riesgo de mortalidad por evento cerebrovascular hemorrágico y sus subtipos mayores, es decir, hemorragia intracerebral (HIC) y hemorragia subaracnoidea (SAH), basada en una gran muestra comunitaria y un período de seguimiento que sea suficiente (Edjoc, Reid, Sharma, Fang, & Network, 2013; Xu et al., 2013). En el mismo estudio, sin embargo, se observó un efecto protector en aquellos pacientes con hemorragia intracraneal (HIC) que eran fumadores, presentando tasas de mortalidad más baja que las de su contraparte fumadora. Debido a que la información proveniente de reportes anteriores ha demostrado que la asociación entre el tabaquismo, el evento cerebrovascular hemorrágico y la supervivencia es débil e inconsistente, nos vemos en la necesidad de explorar a más profundidad dicha relación.

Esta tesis busca explorar la asociación entre fumar y no fumar y las tasas de supervivencia en aquellos pacientes hospitalizados después de haber sufrido un evento cerebrovascular hemorrágica.

En nuestro conocimiento, este es el primer estudio que se realiza en la Florida usando las bases de datos de evento cerebrovascular que busca esta asociación.

### **Hipótesis Alternativa**

El tabaquismo es un factor de riesgo para el desarrollo del evento cerebrovascular, sin embargo, los pacientes hospitalizados a consecuencia de un evento cerebrovascular hemorrágico que son fumadores presentan una menor mortalidad que aquellos no fumadores, condición conocida como paradoja del tabaquismo.

### **Hipótesis Nula:**

El tabaquismo es un factor de riesgo para el desarrollo del evento cerebrovascular, sin embargo, los pacientes hospitalizados a consecuencia de un evento cerebrovascular hemorrágico que son fumadores presentan una mayor mortalidad que aquellos no fumadores.

## **Objetivos**

### **Objetivo principal:**

El objetivo de este estudio es evaluar si existe una asociación entre el tabaquismo y la mortalidad hospitalaria en pacientes con evento cerebrovascular hemorrágico basados en la base de datos de ECV de la Florida entre 2008 a 2012.

### **Objetivo específico:**

Ver la asociación entre la mortalidad hospitalaria en pacientes con evento cerebrovascular hemorrágico de acuerdo a las distintas variables socio-demográficas como son la edad, sexo, raza, tener o no tener seguro de salud, diabetes mellitus, hipertensión, hiperlipidemia y obesidad mórbida.

## CAPÍTULO II

### MARCO TEÓRICO

#### **Justificación:**

El cerebro normalmente necesita permanente de un flujo sanguíneo superior al 14% del gasto cardiaco para poder cumplir correctamente sus funciones (Hall, 2016). El flujo sanguíneo cerebral es aproximadamente 50-65 mililitros/minuto/ por cada 100 gramos de tejido, siendo esta cantidad de sangre dependiente de factores como actividad física, adaptación a la altura y algunos otros factores fisiológicos lo que determinen su intensidad (Beaudin, Hartmann, Pun, & Poulin, 2017; Brugniaux, Hodges, Hanly, & Poulin, 2007). En algunos estudios en vivo se a observado que el flujo cerebral que sea menor a 10-12 mililitros/minuto/ 100 gramos causaran isquemia cerebral, sin embargo, esto dependerá del grado de aclimatación que tenga el tejido después de una exposición prolongada a la hipoxia crónica (al, n.d.; Bivard & Parsons, 2018; Dunn et al., 2012; Ortiz-Prado et al., 2010).

Cuando el flujo cerebral se rompe o interrumpe, los problemas a consecuencia de la hipoxia, anoxia e isquemia causaran alteraciones funcionales en el cerebro, pudiendo estas ser limitantes, incapacitantes o incluso letales (Li, Cai, Zhao, & Sun, 2017).

La causa principal de esta supresión del flujo sanguíneo es la falta de flujo por la ruptura de un vaso sanguíneo o por el taponamiento de algún capilar o vaso sanguíneo por la presencia de un trombo, un émbolo o una placa de



aterosclerosis (Ortiz-Prado & Dunn, 2011; Romero et al., 2014). El evento cerebrovascular es una enfermedad con una alta prevalencia a nivel mundial, se considera la tercera causa de muerte en países occidentales, con aproximadamente 15 millones de personas sufriendo de esta enfermedad cada año (Guzik & Bushnell, 2017; Krishnamurthi et al., 2013; Thrift et al., 2017). De estos pacientes, un 10% ha sufrido un evento cerebrovascular que ha dejado muy pocas secuelas, desarrollando una completa recuperación mientras que un 10% adicional por otro lado necesitará cuidados especiales por tiempo indeterminado (Wein et al., 2017).

En países occidentales y de acuerdo a los datos reportados por algunos autores, el evento cerebrovascular de tipo isquémico es la primera causa de invalidez e incapacidad y la tercera causa de muerte en pacientes a nivel general (Feigin et al., 2014; IHME, 2017; Thrift et al., 2017). Por otro lado, el evento cerebrovascular de tipo hemorrágico es menos común que su contraparte isquémica sin embargo su mortalidad y letalidad es mayor, llegando a superar el 20% de todos los ECV a nivel mundial (Boccardi, Cenzato, Curto, & Motto, 2017).

## **Criterios fisiopatológicos**

### **Según tipos de lesión:**

El evento cerebrovascular se divide en hemorrágico e isquémico; siendo el más común el evento cerebrovascular isquémico con el 87% de los casos; el cual

sucede de manera repentina y aguda causando una tasa elevada de hospitalizaciones y de muerte (Hanley, Morrison, & O'caoimh, 2017).

### **Evento cerebrovascular isquémico:**

El evento cerebrovascular isquémico como su nombre lo dice se debe a la isquemia generada en consecuencia al taponamiento de un vaso sanguíneo debido a varias razones que incluyen la trombosis, la embolia, hipotensión sistémica o disección arterial. El evento cerebrovascular isquémico se produce al ocluirse un vaso sanguíneo que lleva sangre al cerebro disminuyendo el trabajo normal de las neuronas ya que no hay producción suficiente de energía por falta de oxigenación y nutrientes, puede tener manifestaciones transitorias o permanentes, produciendo en este caso un daño neuronal irreversible. (Hayakawa et al., 2017). Para definir un ataque isquémico transitorio debemos considerar que no existe un daño neuronal permanente y este establece un tiempo de duración de hasta 60 minutos como límite con una recuperación espontánea y estudios de imagen sin la evidencia de una lesión (Arauz, 2012).

Existen estudios que demuestran que los pacientes con accidente isquémico transitorio generan un mayor riesgo para desarrollar un infarto cerebral en las 2 semanas posteriores al evento, para lo cual es útil la escala ABCD2 por sus siglas en inglés, que se basa en 5 criterios, asignando a cada criterio un puntaje entre 0 y 2 de acuerdo si está o no presente. (Arauz, 2012).

Tabla 1

*Clasificación ABCD2*

CRITERIO	PUNTOS
Edad $\geq$ 60 años	1
Presión arterial $\geq$ 140/90 mmHg	1
Manifestaciones Clínicas	Hemiparesia = 2 Alteración del habla sin hemiparesia= 1 Otros = 0
Duración	> 60 minutos = 2 10 - 59 minutos = 1 < 10 minutos = 0
Diabetes	Si está presente= 2

1. Bajo riesgo: 1 a 3 puntos; Riesgo de isquemia cerebral (IC) a 2 días de 1%, riesgo de IC a 7 días: 1.2%
2. Riesgo Moderado: 4 a 5 puntos; Riesgo de IC a 2 días de 4.1%, riesgo de IC a 7 días: 5.9%
3. Alto Riesgo: 6 a 7 puntos; Riesgo de IC a 2 días de 8.1%, riesgo de IC a 7 días: 11.7%

Dependiendo el tipo de vaso sanguíneo y el mecanismo fisiopatológico del ECV, el evento vascular isquémica cerebral se clasifica en enfermedad de vasos grandes y pequeños (Sen, Offenbacher, Moss, Giamberardino, & Rosamond, 2017). En este sentido, las distintas lesiones del tejido cerebral pueden afectar varias zonas del cerebro, generando lesiones tanto corticales como subcorticales teniendo consecuencias clínicas variadas (Le Priault, Thal, Engelhard, Imbrosci, & Mittmann, 2017).

Dentro de las causas más importantes que pueden ocasionar ECV isquémico cabe mencionar que la formación de trombos generalmente en arterias

extracraneales o aquellos émbolos que migran desde cualquier parte del cuerpo hasta el cerebro serán los responsables de ocluir vasos sanguíneos estrechos (Müller, Courtois, Ursini, & Schwaninger, 2017). El desarrollo de este tipo de ECV puede desarrollarse por varios factores o problemas incluyendo aquellos que afectan a la coagulación, uso de ciertos fármacos con efectos protrombóticos, eventos traumáticos e inclusive la exposición a la altura y al frío (Medrano Albero, Boix Martínez, Cerrato Crespán, & Ramírez Santa-Pau, 2006; Ortiz-Prado & Dunn, 2011).

Las consecuencias físicas, clínicas y patológicas dependen de cada caso y del grado, gravedad y la ubicación de la obstrucción vascular, por lo cual se necesita un diagnóstico rápido para poder dar un manejo oportuno de cada caso (Thompson & Ryan, 2009).

La sintomatología se presentará como una consecuencia de la falta de nutrientes que llegan al cerebro a causa de la falta de irrigación ya sea causado por una obstrucción de vasos sanguíneos lo que ocasiona la muerte celular. Los síntomas se presentan de forma súbita, y van a depender del vaso sanguíneo que se ocluye y del tamaño del área cerebral afectada (Vega, Ramos, Ibáñez, & Cobo, 2017).

Los síntomas más comunes que se pueden presentar cuando la arteria ocluida irriga la parte anterior del cerebro incluyen (Hayakawa et al., 2017):

- Hemianopsia
- Alteraciones motoras en la cara
- Debilidad muscular de un lado del cuerpo.

- Afasia
- Incapacidad de mirar a un mismo lado con los dos ojos
- Cefalea, etc

Cuando la irrigación ocluida va a irrigar a la parte posterior del cerebro los síntomas van a variar con algunas características que los diferencian de los territorios de las arterias que irrigan la parte anterior del cerebro y estos incluyen (Hayakawa et al., 2017):

- Falta de coordinación
- Visión doble
- Problemas en la deglución que puede llevar a la desnutrición.
- Debilidad general del cuerpo
- Deterioro del estado de consciencia
- Mareos
- Vértigo, entre otros síntomas menos comunes.

Cuando la variante sintomatología es menos evidente podemos encontrar fiebre, la cual se va a presentar cuando la oclusión es grande o por consecuencia de otra patología que esté asociada estrechamente al evento cerebrovascular isquémico; otro síntoma poco común son las convulsiones, expresión exagerada de emociones, entre otros (Hayakawa et al., 2017; Müller et al., 2017).

El diagnóstico debe ser lo más rápido posible para de esta manera evitar daño irreversible en la persona, principalmente es importante diferenciar entre esta patología y otra de origen neurológico, realizando exámenes de laboratorio entre

ellos biometría hemática, estudio de coagulación, química sanguínea, examen de orina, electrocardiograma para detectar si existen arritmias, ecocardiograma el cual nos ayudará a ver si existen coágulos de sangre en el corazón, tomografía de cráneo, entre otros (Sen et al., 2017).

La angi resonancia de cráneo es uno de los estudios más importantes para poder diferenciar entre evento cerebrovascular hemorrágico del evento cerebrovascular isquémico, inclusive sirve para descartar otras patologías de origen neurológico como podrían ser traumas, quistes o focos infecciosos (Vallar & Perani, 1986; Von Kummer et al., 1997).

Cuando la sintomatología no es tan clara y las pruebas de imagen no son concluyentes se puede realizar una angi resonancia magnética, aunque es un estudio más costoso, nos puede mostrar el sitio exacto donde se encuentra la lesión que está provocando la sintomatología teniendo sensibilidad y especificidad más alta que la TAC (Bahn, Oser, & Cross, 1996).

### **Evento cerebrovascular hemorrágico:**

El evento cerebrovascular hemorrágico representa el 12-20% de todos los casos de accidente cerebro vascular o ECV, siendo menos común que el evento cerebrovascular isquémico; se produce cuando existe una pérdida de sangre en el cerebro por la lesión de un vaso sanguíneo produciendo una hemorragia, es decir por ruptura vascular o por trastornos de la coagulación. Según la localización de la lesión podemos identificar la ruptura de las carótidas, del sistema vertebro vaso bulbar, basilar o zonas terminales como la arteria coroidea. Esta hemorragia afecta directamente al tejido cerebral o estructuras

alrededor del mismo como son las meninges, impidiendo la oxigenación normal del cerebro (Ortiz-Prado & Dunn, 2011); la cantidad de sangre perdida determinará la severidad del cuadro que se pueda presentar y su mortalidad va entre 50% de los casos que ocurren durante los primeros días en que se presente la sintomatología (Torpy, 2010).

La hemorragia se puede presentar de 2 maneras, la primera es una como hemorragia intracerebral, la cual se da cuando un vaso sanguíneo (en especial de la carótida y sus ramas) se rompe dentro del cerebro, siendo esta la más frecuente ocupando el 49.6% de los casos de ECV hemorrágico, la ruptura puede ser en territorio de los ganglios basales, cerebelo y tronco cerebral (Pérez Carreño, Álvarez Aristizábal, & Londoño Franco, 2011; Torpy, 2010). Este tipo de hemorragia se puede dar por diferentes factores, principalmente la hipertensión arterial, el alcoholismo, tener edad avanzada, diabetes, el consumo de drogas, entre otras causas, las cuales se explicarán posteriormente (Brust, 2008). El segundo tipo se presenta como una hemorragia subaracnoidea la cual representa un 47% de los casos (Woo et al., 2004).

A nivel mundial, la causa más común de las hemorragias subaracnoideas son los aneurismas, aquellas dilataciones vasculares que con el paso del tiempo van a generar la ruptura de un vaso sanguíneo (Bederson et al., 2009). Entre las causas menos comunes tenemos a las malformaciones arteriovenosas (Webb & Kwiatkowski, 2013).

En relación al ECV isquémico, la sintomatología del hemorrágico es más severa, varía dependiendo de la gravedad del evento cerebrovascular y a pesar de que los síntomas pueden ser temporales cuando esta ruptura afecta vasos pequeños, cuando los vasos rotos son grandes las consecuencias pueden ser graves y altamente mortales (Torpy, 2010).

Entre los síntomas más comunes que se pueden presentar son:

- Parálisis facial
- Afasia
- Cefalea repentina
- Trastornos de la movilidad
- Delirio
- Convulsiones
- Fiebre
- Náusea y vómito
- Astenia
- Dolor, que puede ir de moderado a muy intenso.

La sintomatología tiene inicio súbito y generalmente va progresando, ya que las estructuras del cerebro se resisten a ser comprimidas formando finalmente un hematoma que al final van a desplazar a cerebro ocasionando los síntomas antes mencionados de herniación y alteración de la conciencia (Lodder, Krijne-Kubat, & Broekman, 1986; Torpy, 2010). Todo esto hace que el tejido cerebral sufra una inflamación y se vayan presentando los síntomas dependiendo de la hemorragia



y del tejido q se sea afectado, en algunos casos ocasionando hipertensión intracraneana severa que requiere tratamiento quirúrgico inmediato (Carreño et al., 2011; Pérez Carreño et al., 2011; Schwarz, Georgiadis, Aschoff, & Schwab, 2002).

Para el diagnóstico del evento cerebro vascular hemorrágico es importante realizar una buena exploración neurológica que cuente con una excelente anamnesis y examen físico para tener una orientación diagnóstica más específica, seguido de exámenes complementarios de laboratorio como son biometría hemática, química sanguínea entre ellos la glucosa, pruebas de coagulación (tiempos de coagulación); y de imagen, ecocardiograma, una angiotac, en especial realizar una angioresonancia magnética, como mencionamos anteriormente mediante este examen podemos diferenciar entre evento cerebrovascular hemorrágico y el isquémico (Bahn et al., 1996; Lövblad et al., 2015).

Puede ser muy útil realizar una punción lumbar cuando existe una alta sospecha de hemorragia subaracnoidea, cuando la tomografía de cráneo simple es normal y la sintomatología es muy grave y está afectando de una manera importante el sistema neurológico, mediante este examen podemos descartar una infección del sistema nervioso central (Lövblad et al., 2015). Un 15% de pacientes con hemorragia subaracnoidea (HSAI) pueden tener una tomografía normal. (Gómez, P. A., et al, 1992).

La HSAI es la segunda causa más frecuente de hemorragia subaracnoidea (HSA), siendo la primera la ruptura de un aneurisma (HSAA). La clínica y la evolución tiene un mejor pronóstico en los pacientes con HSAI que en los pacientes con HSAA, igualmente el re sangrado y la isquemia se presenta con menos frecuencia en estos pacientes, sin embargo, el mecanismo o causa no han sido estudiados a profundidad y se desconoce su causa. (Gómez, P. A., et al, 1992).

La HSAI puede aumentar su incidencia por varios factores, entre ellos se puede mencionar un diagnóstico inicial no adecuado. (Gómez et al., 1992). La cefalea de instauración severa es una de las causas más frecuentes asociadas a esta patología, lo que crea una confusión entre la HSAI con otras patologías no bien definidas que cursan con cefalea intensa tales como jaquecas, cefalea coital, cefalea centinela como con una HSA. Por esta razón para diferenciar adecuadamente la HSAI con la HSA es fundamental realizar una angiografía ya que tanto la evolución como el pronóstico son diferentes y de esta manera se puede instaurar un tratamiento para cada caso ya que los protocolos son diferentes entre una HSAI y una HSA. (Gómez et al., 1992).

Con el resto de las patologías mencionadas, el diagnóstico es difícil de realizar, sobre todo cuando no se hace una TC o si ésta es normal. Bajo estas condiciones, la punción lumbar (PL) es fundamental, ya que si ésta es hemorrágica (no traumática) o el LCR presenta signos de xantocromía, el diagnóstico certero es una HSA. Si la PL es normal se puede obviar la realización de la angiografía.

Otro de los factores que se pueden mencionar en el aumento de la incidencia, son los estudios incompletos o aneurismas que quedan desapercibidos en un estudio angiográfico. Considerándose completo cuando se rellenan al menos una vertebral y ambas carótidas, por esta razón se recomienda practicar diferentes proyecciones radiográficas, sin embargo no siempre la angiografía evidencia con total certeza la presencia de un aneurisma pero hay que tener en cuenta que se pueden ver infundíbulos lo que nos lleva a un diagnóstico más certero ó se puede pensar en un aneurisma por la presencia de un coágulo grueso para lo cual resulta muy efectivo realizar una cirugía como método diagnóstico. Claramente no todas las HSA tienen un origen aneurismático y si bien la fiabilidad de la angiografía para detectar un aneurisma es del 90-100%. (Jiménez, A., et al, 2014), el origen del sangrado permanece desconocido. (Elhadi et al., 2015)

Existe una incidencia del 4% en la presencia de aneurismas intracraneales que no se encuentran rotos, por lo tanto, son asintomáticos, siendo el motivo de consulta una cefalea de intensidad leve, se debe tomar en cuenta dichos casos ya que la complicación es la hemorragia subaracnoidea que tiene una alta mortalidad. (Jiménez, A., et al, 2014)

Este tipo de casos asintomáticos se caracterizan por ser un sangrado a baja presión lo cual produce que la acumulación de sangre sea limitada, así las complicaciones en las personas no son de gravedad, es por esto que las hemorragias con estas características tienen una recuperación con un muy buen pronóstico. (Robles, M., et al, 2009)

## **Factores de riesgo:**

La mortalidad es mayor en el primer mes en el que se presente el evento cerebrovascular, que se encuentra asociado con dos factores de riesgo principales que son la edad y las condiciones de salud en las que viven los pacientes (Del Brutto, et al, 1993)

En varios estudios se ha mencionado que el principal factor de riesgo es la hipertensión arterial por ser una de las enfermedades más prevalente, frecuente y con mayor importancia de estos días (Huo et al., 2015; Ortiz-Prado & Dunn, 2011).

Existen dos tipos de factores de riesgo, los modificables y los no modificables que van a influir de igual manera para que se desarrolle la enfermedad.

## **Factores de riesgo no modificables:**

### **Edad:**

Este es el factor de riesgo más importante ya que las edades avanzadas aumentan la incidencia de los casos de evento cerebrovascular sea hemorrágico o isquémico (Sacco, 1997). El hecho de que cada vez más aumenta la esperanza de vida, la cantidad de pacientes afectados será mucho mayor.

Según un artículo colombiano, la edad estimada en sufrir evento cerebrovascular hemorrágico es 68.7 años de edad en el sexo masculino y 68.9 años en las mujeres (Pérez Carreño et al., 2011).

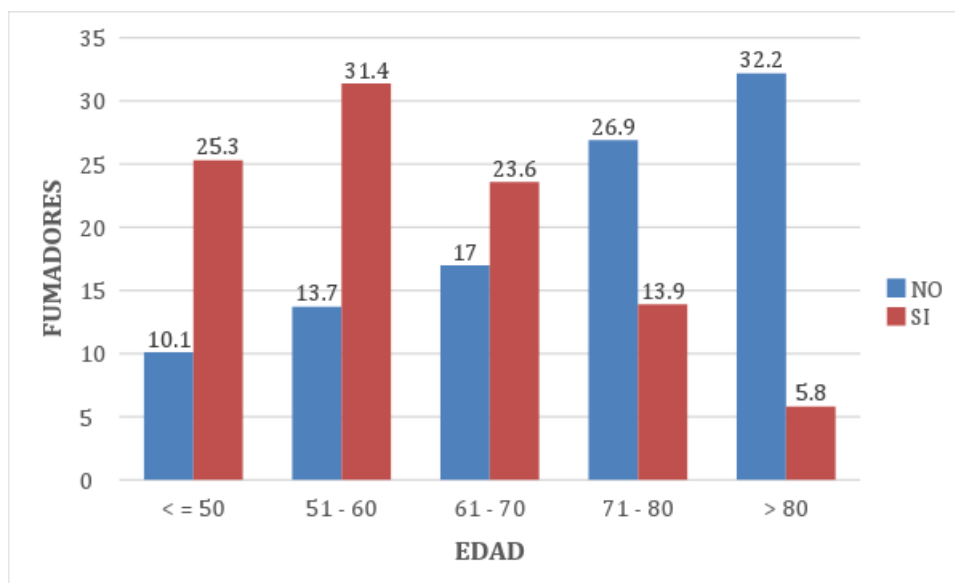


Figura 1. Población fumadora y no fumadora en relación a la edad

### **Etnia:**

Los afroamericanos tienen mayor riesgo de sufrir un ataque cerebrovascular. Esto se debe a que son más propensos a tener presión arterial alta y como consecuencia se acelera el proceso aterosclerótico. Es importante conocer que varios estudios realizados en Estados Unidos hacen referencia a que los afroamericanos tienen una incidencia mayor de sufrir un accidente cerebrovascular con una relación de 2 a 2.4 veces mayor que los pacientes de etnia blanca (Lansberg et al., 2012).

Los afroamericanos aparte de estar estrechamente relacionados con hipertensión arterial, presentan también resistencia a la insulina al igual que aquellos con etnia asiática; provocando la aparición de diabetes Mellitus, lo cual incrementa el riesgo de presentar obesidad, que con otros factores como el

aumento del perímetro abdominal, triglicéridos altos y dislipidemia, incrementan el riesgo cardiovascular (Robles, 2001).

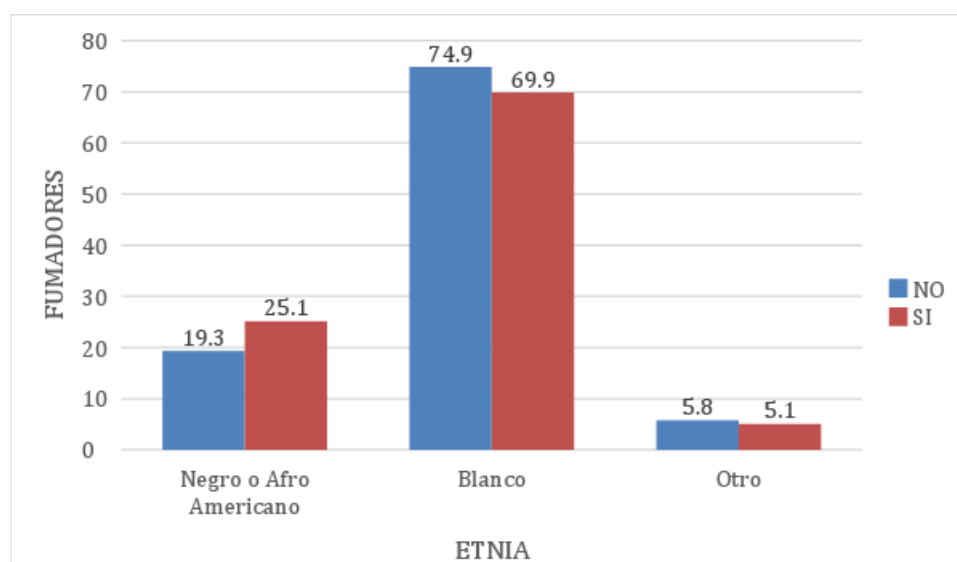


Figura 2. Población fumadora y no fumadora en relación con la etnia

### Sexo:

Aunque la incidencia y las tasas de mortalidad por un evento cerebro vascular son más altas en hombres que en mujeres, este afecta a un mayor número de mujeres debido a su mayor longevidad (Glader et al., 2003) y al hecho de que las tasas de eventos cerebrovasculares aumentan sustancialmente en los grupos de edad avanzada. Esto se corrobora con los resultados de nuestro estudio, donde la mayor mortalidad está dada en hombres, sin embargo esto no significa que la enfermedad afecte más al sexo masculino (Reeves et al., 2008).

El impacto social de los malos resultados del evento cerebrovascular en las mujeres se ve agravado por el hecho de que las mujeres de edad avanzada

tienen muchas más probabilidades de vivir solas y de estar socialmente aisladas (Reeves et al., 2008).

Las mujeres tienen un mayor riesgo de sufrir un ataque cerebral a lo largo de su vida. El uso de píldoras anticonceptivas y el embarazo constituyen un riesgo importante para padecer esta patología (Glader et al., 2003).

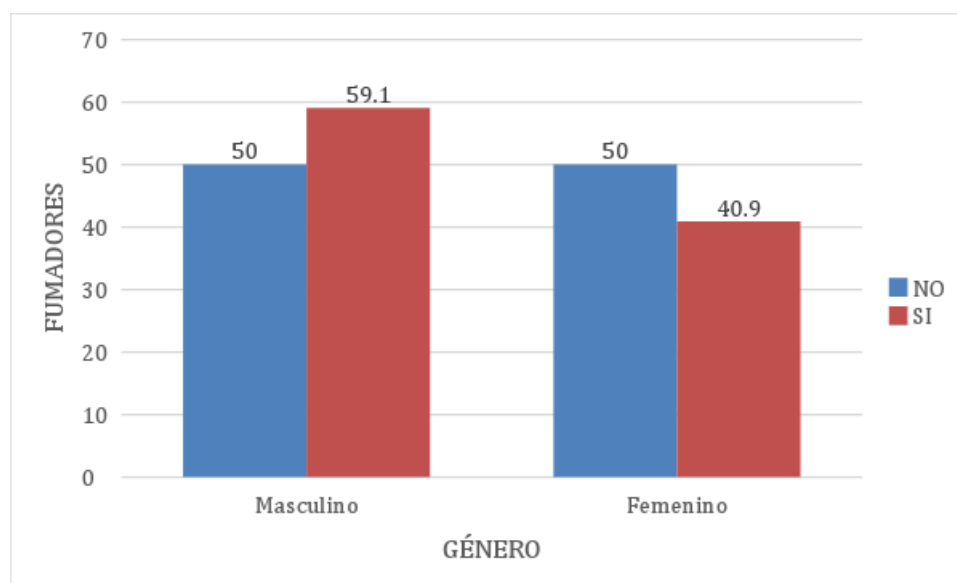


Figura 3. Población fumadora y no fumadora en relación con el género

## Factores de riesgo modificables:

### Fumar:

El fumar es un potente factor de riesgo para el evento cerebrovascular isquémico agudo (AIS), pero los informes lo han identificado como un factor para disminuir la mortalidad intrahospitalaria para evento cerebrovascular hemorrágico entre los fumadores, en contraste con los no fumadores, de acuerdo a la base de datos utilizada en este estudio. El objetivo del mismo es evaluar la mortalidad

intrahospitalaria de fumadores versus no fumadores en pacientes con evento cerebrovascular hemorrágico en Florida. Es importante aclarar que el hecho que los valores de nuestro estudio no hayan reportado mayor mortalidad por fumar no significa que este no sea un factor de riesgo negativo.

Fumar predispone a la enfermedad vascular periférica aterosclerótica. Esto ocurre porque las capas internas de las paredes de las arterias se vuelven gruesas e irregulares debido a depósitos de grasa, colesterol y otras sustancias. Esta acumulación genera la formación de placa y hace que las arterias se estrechen, reduciendo la sangre que pasa a través de ellas. Como consecuencia la placa puede erosionar la pared de la arteria y disminuir su elasticidad. Los depósitos de placa pueden romperse, formando coágulos de sangre en dicha ruptura y bloquear el flujo sanguíneo o romperse y viajar a otra parte del cuerpo. Esta es una causa común de evento cerebrovascular isquémico (Abrams, 2014). El cigarrillo también juega un papel negativo en la función endotelial. El endotelio vascular que recubre los vasos sanguíneos, es muy importante para el funcionamiento cardiovascular normal. El endotelio promueve la dilatación de los vasos sanguíneos para mantener la circulación del órgano, antagoniza la trombosis y ejerce efectos antiinflamatorios. La función endotelial depende de la producción y liberación de óxido nítrico, pero el consumo de cigarrillos reduce la disponibilidad de esta molécula, este efecto de la disponibilidad reducida de óxido nítrico está mediado por oxidantes y radicales libres que se encuentran en el humo del cigarrillo y que son generados por las mismas células endoteliales (Abrams, 2014).



El consumo de cigarrillo también tiene una serie de efectos sobre el sistema de coagulación que promueven la trombosis. El fumar aumenta la generación del factor de von Willebrand, la trombina y el fibrinógeno, y afecta la fibrinólisis, proceso que es crítico para la disolución de los coágulos sanguíneos (CDC, 2010).

Los fumadores de cigarrillos tienen niveles más altos de trombotocina que los no fumadores, esto es importante porque la trombotocina es un factor de crecimiento que simula la proliferación y diferenciación de los megacariocitos, lo que da como resultado un mayor número de plaquetas maduras y una mayor activación plaquetaria en respuesta a diferentes estímulos (Lupia et al., 2010).

Este es un factor de riesgo modificable que además de ocasionar enfermedades asociadas a las arterias coronarias, es un potente causante de un derrame cerebral, incluido un hematoma subdural. Se cree que el estado inflamatorio crónico inducido por el tabaquismo es un elemento crítico en el desarrollo, la progresión y la ruptura de los aneurismas cerebrales, un proceso que produce una hemorragia intracraneal (Chalouhi et al., 2012).

Todo lo antes mencionado nos indica la importancia del tabaquismo en el desarrollo de evento cerebrovascular ya sea isquémico o hemorrágico. La estructura de los vasos cerebrales es igual que aquella que está fuera del craneo. (Fontana, 2007)

## **Hipertensión arterial:**

La hipertensión afecta aproximadamente a 1 de cada 3 adultos en los Estados Unidos, y aproximadamente 2 millones de casos nuevos se diagnostican cada año (Chobanian et al., 2003). A nivel mundial, la hipertensión afecta a más de 1.000 millones de personas y se prevee que alcance los 1.560 millones en 2025(Alcocer & Cueto, 2008).

La hemorragia intracerebral y la hemorragia subaracnoidea representan el 20% de todos los casos de evento cerebrovascular y tienen una tasa de mortalidad del 40% al 50%(Woo et al., 2004).

Se define como presión arterial no controlada, aquella que es mayor a 140/90 mmHg durante un período prolongado, siendo este un importante factor de riesgo para el evento cerebrovascular. La hipertensión aumenta el riesgo hasta 4 veces más de padecer evento cerebrovascular, independientemente de otros factores de riesgo (Nguyen, Dominguez, Nguyen, & Gullapalli, 2010).

Esto se da debido a los cambios estructurales adaptativos en los vasos sanguíneos que aumentan la resistencia vascular periférica que puede comprometer la circulación y aumentar el riesgo de eventos isquémicos, aunque la hipertensión también aumenta el riesgo de hemorragia intracerebral como resultado del daño a las paredes frágiles de las arterias pequeñas dentro de las áreas más profundas del cerebro (Woo et al., 2004).

La JNC-7 (Joint Nacional Committee sobre Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial) respalda las modificaciones de estilo de vida para todos los pacientes con hipertensión. Esto incluye: pérdida de peso,

ingesta reducida de sodio, actividad física y la limitación en el consumo de alcohol y cigarrillo (Chobanian et al., 2003).

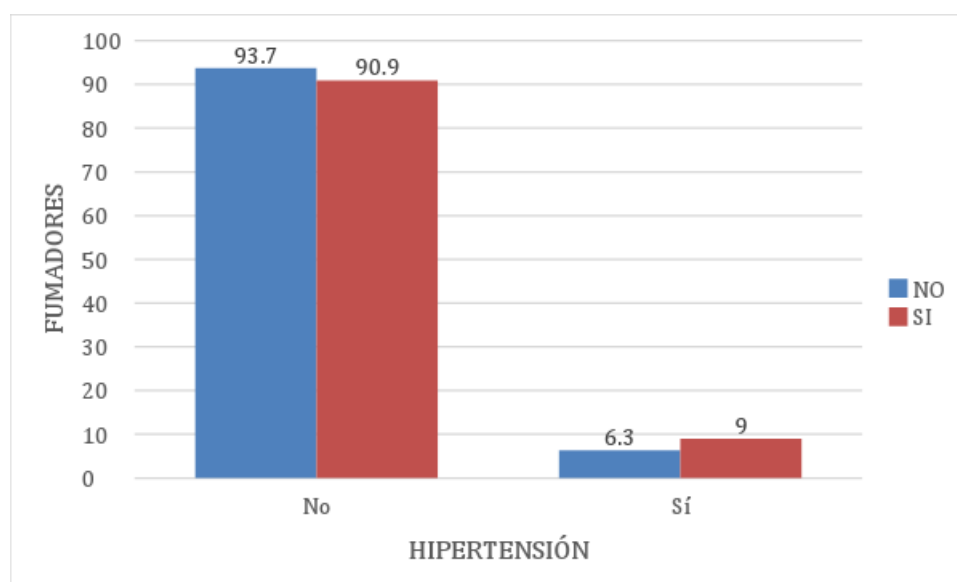


Figura 4. Población fumadora y no fumadora en relación a la hipertensión arterial

### Diabetes:

La diabetes mellitus afecta a seis millones de estadounidenses, y otro grupo más de personas más tienen la enfermedad, pero no han sido diagnosticadas. La diabetes aumenta al doble el riesgo de hipertensión arterial, la enfermedad cardíaca también se duplica y la enfermedad cerebrovascular isquémica aumenta de dos a cuatro veces más que aquellas personas que no son diabéticas (Biller & Love, 1993).

La diabetes mellitus es un factor de riesgo independiente bien establecido para el accidente cerebrovascular y se asocia con una alta mortalidad. Este mayor riesgo se ha relacionado con los cambios fisiopatológicos observados en los

vasos cerebrales de pacientes con diabetes, quienes por su condición, son sujetos hiperglucémicos y con insulina sérica elevada (Megherbi et al., 2003).

La resistencia a la insulina juega un papel importante en la patología de la enfermedad cardiovascular. Cuando hay exceso de tejido adiposo, la insulina no puede suprimir la actividad de la lipólisis, lo que da como resultado la movilización de ácidos grasos libres (Eguchi, Kario, & Shimada, 2003).

El soplo carotídeo es una modalidad para predecir un evento cerebrovascular en el futuro en pacientes diabéticos. Los pacientes diabéticos tipo 2 que tienen soplos carotídeos incidentales tienen hasta 6 veces más riesgo de sufrir un primer evento cerebrovascular en los primeros 2 años que aquellos sin un soplo y deben recibir un manejo intensificado de los factores de riesgo vascular. Sin embargo, para que sea más confiable el estudio Doppler carotídeo resulta útil, sobre todo en aquellos pacientes asintomáticos que padecen DM2 (Gillett, Davis, Jackson, Bruce, & Davis, 2003).

La prolongación del intervalo QTc es un predictor de morbilidad y mortalidad cardiovascular en la población general y en pacientes con diabetes. También es un predictor de accidente cerebrovascular futuro en pacientes con diabetes tipo 2. Una prolongación del intervalo QTc  $> 470$  ms<sup>1/2</sup> es un predictor independiente de evento cerebrovascular. Dos posibles factores de confusión de la prolongación del intervalo QTc son los trastornos de la frecuencia cardíaca y la presencia de alteraciones de la conducción en el electrocardiograma (Cardoso, Salles, & Deccache, 2003).

La proteinuria (> 20 y <200 µg /min) es un factor de riesgo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Aumenta 3,23 veces el riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular en el futuro. La albuminuria también es un fuerte predictor de la progresión de la enfermedad renal, la muerte prematura de origen cardiovascular y la úlcera del pie en pacientes con diabetes tipo 2. Puede reflejar un proceso vascular generalizado que afecta los glomérulos y la íntima de grandes vasos simultáneamente (Zhang et al., 2015).

El evento cerebrovascular en diabéticos tiene un patrón clínico específico y un mal pronóstico en términos de función motora, lo que enfatiza la necesidad de un diagnóstico y tratamiento tempranos.

### **Seguro Médico:**

La Ley de Protección al Paciente y Cuidado de Salud Asequible (ACA, por sus siglas en inglés) es una reforma integral, aunque el componente distintivo es la expansión del seguro de salud principalmente al ampliar la elegibilidad de Medicaid y al proporcionar subsidios para que los consumidores adquieran seguros privados en mercados en línea llamados intercambios. Si bien muchas disposiciones de la ACA entraron en vigencia con su aprobación o se implementaron por etapas en los últimos años, la expansión de Medicaid y los intercambios de seguros entraron en vigencia más recientemente en enero de 2014 (Lesli E. Skolarus, Jones, Lisabeth, & Burke, 2014). La rehabilitación posterior al evento cerebrovascular / cuidado post-agudo (PAC) se asocia con mejores resultados funcionales entre los sobrevivientes de eventos cerebrovasculares (Kramer et al., 1997). El estado del seguro juega un papel

importante en la utilización de PAC. Los sobrevivientes de derrames no asegurados son menos propensos a utilizar PAC institucional que los sobrevivientes de evento cerebrovascular con seguro privado(L. E. Skolarus, Meurer, Burke, Bettger, & Lisabeth, 2012).Mientras que los sobrevivientes de accidente cerebrovascular con Medicaid son más propensos a utilizar PAC institucional, utilizan desproporcionadamente el entorno de PAC menos intenso, subagudo centros de enfermería, que aquellos con seguro privado(L. E. Skolarus et al., 2012). Tanto la póliza de Medicaid como la cobertura de beneficios de salud esenciales tienen el potencial de cambiar esta discrepancia basada en el seguro en la utilización de PAC. En nuestro estudio se pudo concluir que los pacientes con mortalidad intrahospitalaria tienen más comúnmente seguros no comerciales, por lo tanto, esto demuestra que el tener menos acceso a un seguro de salud empeora la condición de los pacientes.

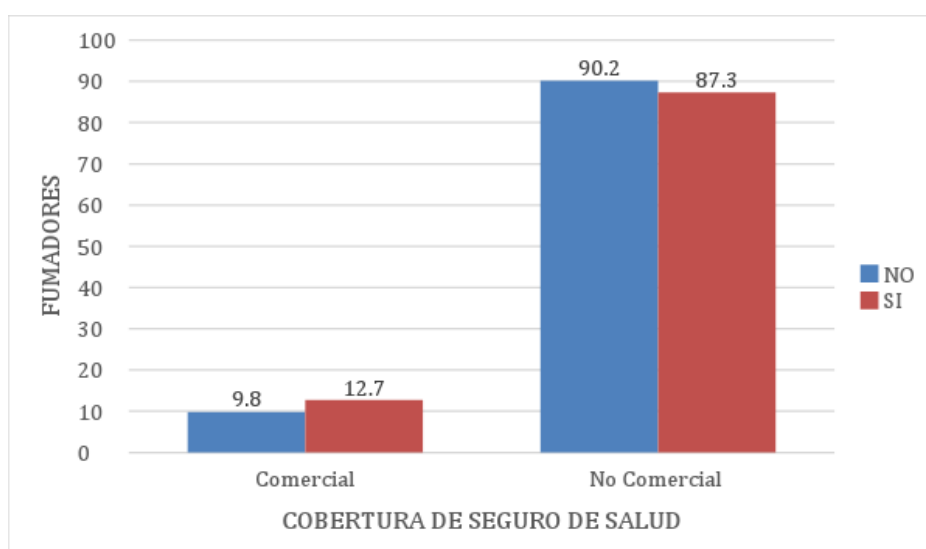


Figura 5. Población fumadora y no fumadora en relación a la cobertura de salud

## **Obesidad Mórbida:**

El sobrepeso y la obesidad son la segunda causa de muerte prevenible en los Estados Unidos, afectando a un estimado de 97 millones de adultos (Gillum, Mussolino, & Madans, 2001).

La falta de actividad y los malos hábitos llevan a los pacientes en su gran mayoría al sobrepeso u obesidad lo cual eleva el riesgo de padecer un evento cerebrovascular. En nuestro estudio quienes padecieron muerte intrahospitalaria y evento cerebrovascular fueron pacientes que además de otros factores de riesgo, padecían también de obesidad mórbida.

El IMC, describe el peso relativo para la altura y se correlaciona significativamente con el contenido total de grasa corporal. Se considera obesidad mórbida a un IMC > 40. Se utiliza de igual manera para valorar estos pacientes la circunferencia abdominal que es la presencia de exceso de grasa en el abdomen fuera de proporción a la grasa corporal total y es un predictor independiente de los factores de riesgo y la morbilidad. En las mujeres el valor normal va hasta 88 cm y en los hombres 102 cm (BMI, 2000).

Los marcadores de adiposidad abdominal tienen una asociación significativa con el riesgo de evento cerebrovascular, independientemente de otros factores de riesgo vascular. La redefinición de la obesidad basada en la relación cintura-cadera o circunferencia de la cintura en lugar de IMC aumenta considerablemente la estimación de los eventos cerebrovasculares atribuibles a la obesidad. La circunferencia de la cintura y las razones relacionadas, como la relación cintura-cadera y la relación cintura-estatura, pueden predecir mejor los eventos cerebrovasculares que el IMC en una población (Winter et al., 2008).

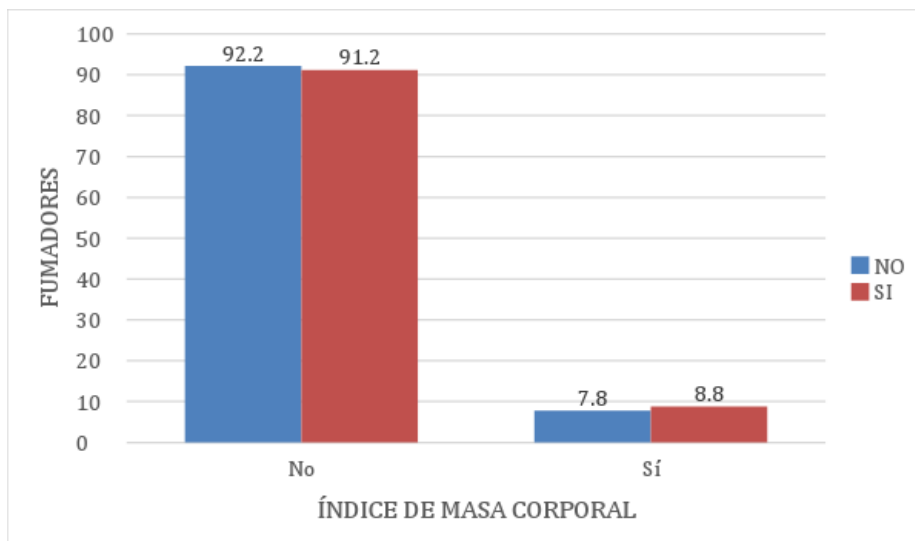


Figura 6. Población fumadora y no fumadora en relación al índice de masa corporal

### Hiperlipidemia:

La hiperlipidemia hace referencia a los niveles excesivos de colesterol en la sangre que crean depósitos de placa en las paredes de los vasos sanguíneos (Lackland et al., 2014).

El colesterol elevado puede llevar a un taponamiento arterial lo cual a su vez provoca que las arterias se obstruyan y si estas se bloquean ocurre un evento cerebro vascular, siendo esta una afección que puede provocar daños permanentes e irreversibles, estas pueden incluir problemas con la comunicación, parálisis y problemas visuales (Howard et al., 2006). No existe evidencia fuerte entre la asociación de stroke con hiperlipidemia, sin embargo, en nuestro estudio se observó que los pacientes quienes padecieron un evento cerebro vascular intra hospitalario tenían como factor de riesgo la hiperlipidemia. A pesar de esta asociación la disminución de las concentraciones de colesterol con estatinas reduce el riesgo de evento cerebrovascular en poblaciones de alto



riesgo y en pacientes con evento cerebrovascular no cardioembólico o ataque isquémico transitorio. La terapia con estatinas es el avance más importante en la prevención del evento cerebrovascular desde la introducción de la aspirina y los tratamientos antihipertensivos (Lackland et al., 2014).

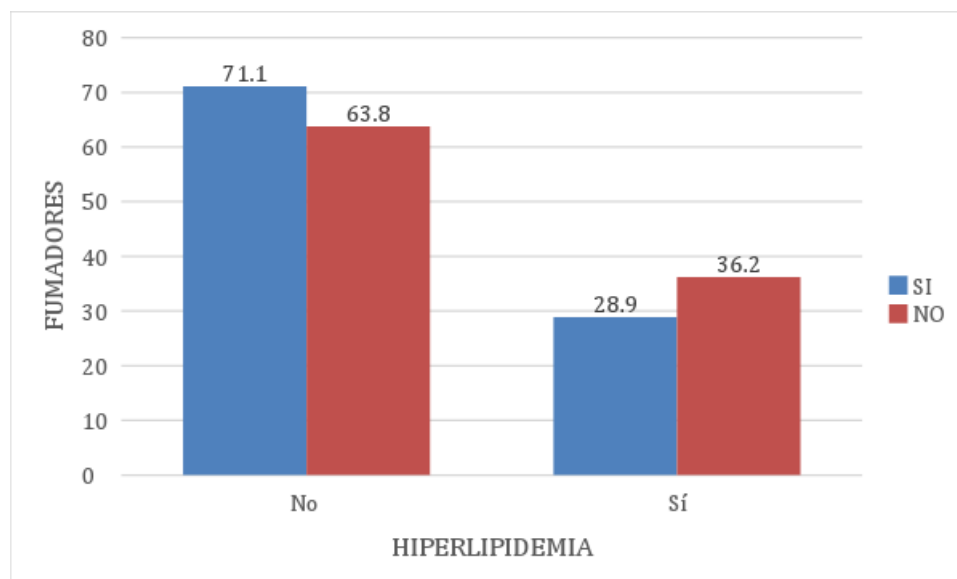


Figura 7. Población fumadora y no fumadora en relación a la hiperlipidemia

## Capítulo III

### **Nueva paradoja sobre la obesidad, fumar y la probabilidad de sufrir un evento cerebrovascular.**

La paradoja del tabaquismo, la obesidad y de género trata de esa contradicción sobre la mortalidad reducida y los factores de riesgo que usualmente son perjudiciales para los pacientes.

En ciertas investigaciones se demuestra que los pacientes con evento cerebrovascular más jóvenes y con sobrepeso tienen una mortalidad inferior dentro de los 10 años de seguimiento en comparación con sus pares viejos y no obesos (Uretsky et al., 2007).

Lo mismo ha sido demostrado cuando los pacientes intrahospitalarios han sido fumadores, teniendo mortalidades más bajas una vez que han sido ingresados a los hospitales (Weisz et al., 2005). Los supervivientes post-stroke de peso normal y que fueron no fumadores tienen una menor tasa de mortalidad intrahospitalaria después de un evento cerebrovascular isquémico agudo, independientemente después de haber recibido o no activador de plasminógeno tisular intravenoso (IV tPA) (Ali, Smith, Bhatt, Fonarow, & Schwamm, 2013).

La investigación que explora la paradoja de la obesidad y la paradoja del tabaquismo se presentó en informes separados aquí en la 67ª Reunión Anual de la Academia Estadounidense de Neurología (AAN).

Esta paradoja de la obesidad se ha observado en aquellos pacientes hospitalizados post-infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva y

etapa final enfermedad renal, así como en evento cerebrovascular (Lainscak, von Haehling, Doehner, & Anker, 2012).

Este médico dijo que se ha demostrado que los pacientes obesos y con sobrepeso tienen una mortalidad más baja y también sufren una menor recurrencia del evento cerebrovascular.

Las razones de esta paradoja no están claras, pero algunos expertos han cuestionado si existe alguna ventaja fisiológica para ser obeso, tener un exceso de almacenamiento de grasa o una reserva metabólica en el momento de una enfermedad, podría estar relacionado con la angiogénesis post hipoxia (Hayakawa et al., 2017; Ortiz-Prado et al., 2010).

## **Capítulo IV**

### **Metodología y Sujetos de la Investigación**

#### **Diseño del estudio:**

El tipo de estudio utilizado es un estudio observacional de corte transversal, evaluando una serie de historias clínicas para poder realizar la investigación.

#### **Población Estudiada:**

Se analizaron todos los pacientes con diagnóstico de evento cerebrovascular hemorrágico en el Registro de Eventos Cerebrovasculares de Florida 2008-2012. Entre los 21.013 pacientes diagnosticados con evento cerebrovascular hemorrágico, el 10,9% de los pacientes fueron fumadores.

Se realizó un análisis de datos secundarios del Registro de Eventos Cerebrovasculares de Florida en pacientes hospitalizados con ictus de 2008 a 2012. El ECV se definió de acuerdo con los códigos de descarga de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) -9. El número total de pacientes con ictus fue de 300.000. De estos pacientes, 21.013 pacientes fueron diagnosticados con hemorragia intracerebral (ICD-9 código 431, hemorragia intracraneal).

La población del estudio se dividió en dos grupos en función de su estado de fumar. La información sobre el estado de fumar se extrajo del expediente médico usando también los Códigos de la CIE-9. Los 2 grupos consistieron en fumadores actuales (cualquier uso de cigarrillos en el año anterior al evento cerebrovascular) versus no fumadores (ya sea nunca fumadores o aquellos que habían sido abstinentes durante más de un año antes del evento cerebrovascular). Los datos disponibles no distinguen entre los 2 subtipos de no fumadores.

Se utilizaron modelos multivariantes para estimar la tasa de probabilidad ajustada de mortalidad intrahospitalaria en fumadores versus no fumadores. El tabaquismo se asoció con una menor mortalidad hospitalaria en pacientes hemorrágicos. (UOR = 0,71 frente a AOR = 0,75). Como se observa en las tablas, muchos de los factores de confusión, la hipertensión, IMC > 40, y la hiperlipidemia, se mantuvieron significativamente asociados después de la modelización, y algunos otros como el sexo, la raza, la cobertura de seguro de salud y la diabetes se hicieron insignificantes. La diferencia entre las tasas de probabilidad no ajustadas y ajustadas para el tabaquismo (0,71 frente a 0,75) indica que no hay presencia de factores de confusión sustanciales por edad y otras variables de control.

El resultado primario de interés para este estudio fue la mortalidad hospitalaria, que se definió como los pacientes que expiraron durante su estancia en el

hospital o fueron dados de alta. Tenemos datos de mortalidad intrahospitalaria para todos los 21.013 pacientes incluidos en el estudio.

### **Implicaciones Ética:**

La Aprobación de este estudio lo recibimos de la Facultad de Medicina “Herbert Wertheim College of Medicine” Universidad Internacional de Florida en Julio del 2016, Miami.

### **Variables de control:**

Las variables de control se seleccionaron basándose en la revisión de la literatura. Los factores demográficos fueron auto-reportados e incluyeron sexo, y raza (blanca, afroamericana y todas las otras razas fueron incluidas como otras). El estado de los seguros fue auto-reportado y los pacientes se dividieron en seguros comerciales y seguros no comerciales. El seguro médico no comercial incluye Medicare, Medicaid, compensación del trabajador, TriCare, VA (?), Seguro del gobierno estatal / local, de no pago, cobertura de responsabilidad comercial y cualquier otra forma. Factores clínicos como hipertensión, diabetes mellitus, hiperlipidemia y obesidad mórbida ( $IMC > 40$  o  $IMC < 40$ ) se registraron mediante códigos de la CIE-9 y se utilizaron en el conjunto de datos en consecuencia.

### **Análisis estadístico:**

Los análisis estadísticos se realizaron mediante el software SPSS. Se analizaron las demografías de los pacientes y las variables clínicas para las 2 cohortes. Los

porcentajes se utilizaron para variables categóricas y medianas con rangos intercuartiles para variables continuas. Los datos categóricos fueron analizados por Pearson  $\chi^2$  y datos continuos por Wilcoxon rank sum test. Se utilizaron modelos de regresión logística para calcular las tasas de probabilidad (TP) y los intervalos de confianza (IC) para los factores asociados con la mortalidad hospitalaria en pacientes con ictus hemorrágico.

Se utilizó un análisis de regresión logística multivariable para ajustar el efecto potencial de confusión de cada una de las variables de control en la estimación de la TP de mortalidad intrahospitalaria entre fumadores y no fumadores.

## CAPÍTULO V

### RESULTADOS

En el Registro de Eventos Cerebrales de Florida, hubo 333.367 registros de pacientes que fueron diagnosticados con un evento cerebrovascular. Limitamos el grupo de edad a pacientes mayores de 18 años, resultando en 300.000 pacientes. Entre ellos, 21.013 pacientes fueron diagnosticados con evento cerebrovascular hemorrágico de acuerdo con el código apropiado de la CIE-9 (CIE-9 código 431, hemorragia intracraneal). La prevalencia del tabaquismo en nuestra población estudiada fue de (2285/21013) y la mortalidad general de todas las causas en el hospital fue de (4591/21013). La prevalencia global del tabaquismo fue del 10,9%. La mortalidad general de todas las causas en el hospital fue del 21,8%. Se recogieron y analizaron los datos demográficos, comorbilidades y mortalidad intrahospitalaria.

Tabla 2

*Características de los pacientes con accidente cerebrovascular hemorrágico en el registro de accidentes cerebrovasculares de Florida y su estado de fumar.*

Características	Fumadores		Valor de p
	No (N= 18728) N (%)	Sí (N= 2285) N (%)	
Edad (años)			<0.001
< = 50	10.1	25.3	
51 – 60	13.7	31.4	
61 – 70	17.0	23.6	
71 – 80	26.9	13.9	
> 80	32.2	5.8	
Género			<0.001
Masculino	50.0	59.1	



Femenino	50.0	40.9	
Raza			<0.001
Negro o Afro Americano	19.3	25.1	
Blanco	74.9	69.9	
Otro	5.8	5.1	
Cobertura de seguro de salud			<0.001
Comercial	9.8	12.7	
No Comercial	90.2	87.3	
IMC(kg/m <sup>2</sup> )>40			0.110
No	92.2	91.2	
Sí	7.8	8.8	
Diabetes Mellitus			<0.001
No	70.7	78.6	
Sí	29.3	21.4	
HTN			<0.001
No	93.7	90.9	
Sí	6.3	9.0	
Hiperlipidemia			<0.001
No	63.8	71.1	
Sí	36.2	28.9	

La tabla 1 muestra que en esta cohorte, los fumadores eran sustancialmente más jóvenes, más a menudo varones, afroamericanos, hipertensos y su IMC > 40. También tenían menos probabilidades de tener antecedentes de diabetes mellitus e hiperlipidemia. Los fumadores tenían el seguro comercial con más frecuencia que los no fumadores.

Tabla 3

*Características de los pacientes con accidente cerebrovascular hemorrágico en el registro de accidentes cerebrovasculares de Florida y su estado de mortalidad intrahospitalaria.*

Características	Mortalidad Intrahospitalaria		Valor de p
	Vivos (N= 16422) N (%)	Muertos (N= 4591) N (%)	
Fumador			<0.001
No	77.6	22.4	
Sí	83.0	17.0	
Edad			<0.001
< = 50	81.5	18.5	
51 - 60	80.3	19.7	

61 - 70	79.8	20.2	
71 - 80	75.4	24.6	
> 80	77.1	22.9	
Género			0.006
Masculino	78.9	21.1	
Femenino	77.4	22.6	
Raza			0.003
Negro o Afro Americano	79.7	20.3	
Blanco	77.6	22.4	
Otro	80.4	19.6	
Cobertura de seguro de salud			0.028
Comercial	80.0	20.0	
No Comercial	77.8	22.2	
IMC(kg/m <sup>2</sup> )>40			<0.001
No	77.7	22.3	
Sí	83.4	16.6	
Diabetes Mellitus			0.03
No	78.0	22.0	
Sí	79.3	20.7	
HTN			<0.001
No	77.8	22.2	
Sí	83.0	17.0	
Hiperlipidemia			<0.001
No	75.9	24.1	
Sí	82.7	17.3	

IMC-Índice de Masa Corporal; HTN-Hipertensión

La tabla 2 muestra que sólo el 17,0% de los fumadores que fueron diagnosticados con evento cerebrovascular hemorrágico murió durante su estancia en comparación con el 22,4% de los no fumadores. La mortalidad intrahospitalaria se incrementó en los pacientes mayores de 70 años, de raza blanca, con un IMC <40. Los pacientes que tenían antecedentes de hipertensión, hiperlipidemia y diabetes mellitus se asocia con menor mortalidad. Los pacientes con mortalidad intrahospitalaria tienen más comúnmente seguros no comerciales.

Se realizó un análisis multivariado para evaluar cualquier confusión que pudiera haber alterado los resultados. Los posibles factores de confusión que se analizaron incluyeron edad, sexo, raza (afroamericano, blanco, otro), cobertura de seguro de salud (comercial vs. no comercial), obesidad mórbida (IMC > 40), diabetes mellitus, hipertensión e hiperlipidemia.

Tabla 4

*Modelo de Regresión Logística Bivariante de Factores Significativamente Asociados Con la Mortalidad Intrahospitalaria en Accidente Cerebrovascular Hemorrágico.*

Características	No Ajustado TP (95% CI)	valor de p	Ajustado TP (95% CI)	valor de p
Fumador				
No	Referencia			
Sí	0.71 (0.63-0.79)	<0.001	0.75 (0.67-0.85)	<0.001
Edad				
< = 50	Referencia			
51 - 60	1.08 (0.95-1.24)	0.242	1.09 (0.94-1.26)	0.243
61 - 70	1.12 (0.98-1.27)	0.095	1.12 (0.97-1.28)	0.132
71 - 80	1.43 (1.27-1.61)	<0.001	1.33 (1.16-1.52)	<0.001
> 80	1.31 (1.16-1.47)	<0.001	1.12 (0.98-1.29)	0.096
Género				
Masculino	0.91 (0.91-0.98)	0.006	0.96 (0.89-1.02)	0.193
Femenino	Referencia			
Raza				
Negro o Afro				
Americano	0.88 (0.81-0.96)	0.004	1.13 (0.95-1.33)	0.172
Blanco	Referencia			
Otro	0.84 (0.73-0.98)	0.027	1.20 (1.02-1.40)	0.024
Cobertura de seguro de salud				
Comercial	Referencia			
No Comercial	1.14 (1.01 -1.30)	0.028	1.09 (0.96-1.23)	0.194
IMC(kg/m <sup>2</sup> )>40				
No	Referencia			
Sí	0.69 (0.61-0.79)	<0.001	0.81 (0.71-0.94)	0.005
Diabetes Mellitus				
No	Referencia			
Sí	0.92 (0.86-0.99)	0.030	0.97 (0.90-1.05)	0.494
HTN				
No	Referencia			
Sí	0.72 (0.62-0.83)	<0.001	0.78 (0.67-0.91)	0.001

Hiperlipidemia				
No	Referencia			
Sí	0.66 (0.61 -0.71)	<0.001	0.64 (0.59-0.69)	<0.001

IMC-Índice de Masa Corporal; HTN-Hipertensión

El tabaquismo se asoció con una menor mortalidad hospitalaria en pacientes hemorrágicos. (UOR = 0,7, 95% IC, 0,6 - 0,8). Después de ajustar por edad, sexo, raza, cobertura de seguro de salud, IMC > 40, diabetes mellitus, hipertensión e hiperlipidemia, la magnitud de la asociación se mantuvo casi igual (TP = 0,75; 95% IC 0,67-0,85). Como se observó en las tablas, muchos de los factores de confusión, la hipertensión, IMC > 40, y la hiperlipidemia, se mantuvieron significativamente asociados después de la modelización, y algunos otros como el sexo, la raza, la cobertura de seguro de salud y la diabetes se hicieron insignificantes.

## CAPÍTULO VI

### DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

#### **Discusión:**

Este estudio investiga si existe una asociación entre el tabaquismo y la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con evento cerebrovascular hemorrágico identificados en el Registro de Eventos Cerebrovasculares de Florida de los años 2008-2012. Nuestro análisis mostró una disminución en la mortalidad hospitalaria en los fumadores en comparación con los no fumadores, resultando en una TP = 0,71 y después de ajustar por factores de confusión, TP = 0,8 (95% IC, 0,67-0,85). No hubo un aumento significativo en las tasas de probabilidad después de ajustar para todos los potenciales factores de confusión nos lleva a concluir que fumar por sí mismo es potencialmente un factor de protección. Aunque fumar en este caso es considerado un factor de protección, recomendamos altamente contra el uso de cigarrillos debido a los efectos peligrosos del tabaquismo que se manifiestan como la ocurrencia de un accidente cerebrovascular en los años de los pacientes antes de lo que podría haber ocurrido.

Se observó una "paradoja del fumador" en el evento cerebrovascular isquémico mediante estudios previos realizados por (Ali et al. 2013, Ali et al. 2015). Encontró que el tabaquismo se asoció con eventos cerebrovasculares

hemorrágicos más severos. Sin embargo, (Edjoc et al. 2013) Observó un efecto protector en pacientes con hemorragia intracraneal (HIC), un hallazgo no presente en estudios previos. Nuestro estudio reporta una menor mortalidad hospitalaria en pacientes con eventos cerebrovascular hemorrágico en fumadores, lo que resulta ser un hallazgo novedoso porque a nuestro conocimiento no hay estudios previos que hayan evaluado la mortalidad hospitalaria de pacientes hemorrágicos.

La fisiopatología detrás de esta ocurrencia es desconocida. Podría deberse a cambios crónicos en el tono vasomotor que podrían conducir al preacondicionamiento en los fumadores, así como al desarrollo de pequeños vasos colaterales cerebrales y a una mejor perfusión cerebral. Otros cambios en el metabolismo en el cerebro podrían limitar la lesión inicial e influir en la progresión y la mortalidad por evento cerebrovascular (Ali, 2013).

Como hallazgos incidentales observamos que los pacientes con hipertensión, obesidad mórbida e hiperlipidemia tenían menor mortalidad intrahospitalaria. La expectativa sería que los pacientes con comorbilidades tendrían una mayor probabilidad de mortalidad intrahospitalaria. Estos resultados son contra intuitivos, lo que sugiere que, además de la llamada "paradoja del tabaquismo", podría haber otras paradojas, merecedoras de mayor investigación.

Los puntos fuertes de nuestro estudio incluyen una amplia base de datos en el Registro de Eventos Cerebrovasculares de Florida. Este estudio tuvo algunas

limitaciones importantes. Una de las limitaciones fue que no hay escala de gravedad para el Evento Cerebrovascular, lo que nos impide evaluar adecuadamente a los pacientes con diferentes gravedades de Evento Cerebrovascular. Otra limitación es la cantidad desconocida de cigarrillos fumados por los pacientes durante su vida, o si eran ex fumadores, ya que la base de datos informa sólo si eran fumadores o no fumadores según los propios pacientes. Tampoco hubo ningún informe de mortalidad pre-admisión o seguimiento post-hospitalario en los pacientes que todavía estaban vivos. Por lo tanto, nuestra recomendación sería realizar un estudio sobre la mortalidad de pacientes con evento cerebrovascular hemorrágico después de 6 y 12 meses.

## **Conclusiones:**

Este estudio proporciona evidencia que sugiere que los fumadores actuales experimentan una menor mortalidad hospitalaria AHS, un hallazgo no informado previamente y similar a algunas otras "paradojas de fumar" reportadas con respecto al infarto de miocardio y el evento cerebrovascular isquémico. Este efecto aparentemente protector no se explica por el hecho de que los pacientes fumadores con AHS sean más jóvenes y/o en general más sanos que los no fumadores: el efecto persiste después de controlar esos factores. Los esfuerzos de investigación deben dirigirse a aclarar la base de tal efecto protector de un factor de riesgo tan peligroso. Los mecanismos subyacentes de esta asociación podrían ofrecer pistas para el tratamiento y la prevención secundaria.

Entre los pacientes hospitalizados por evento cerebrovascular hemorrágico, el tabaquismo es un factor de riesgo para la edad temprana de inicio, incluso entre aquellos con pocos factores de riesgo vascular. La asociación persistente con menor mortalidad intrahospitalaria después de los análisis ajustados probablemente represente otra confusión no medida, aunque no se puede excluir un efecto biológico del tabaquismo. Se necesitan más estudios clínicos y prospectivos basados en la población para explorar las variables que contribuyen a los resultados en estos pacientes.

### **Limitaciones:**

Existen varias limitaciones que se presentaron para realizar entre ellas se encuentra el que no existe una escala de gravedad para el evento cerebrovascular lo cual nos impide evaluar adecuadamente a los pacientes con diferentes grados de evento cerebrovascular.

Además, que no hay una clasificación adecuada del estado de fumador, ya que este puede ser un fumador actual o ex fumador; y por último que no hay informes de mortalidad previa a la admisión o seguimiento post hospitalario en pacientes que aún están vivos.



## REFERENCIAS

- Abrams, David (2014). The health consequences of smoking—50 years of progress: a report of the surgeon general. In US Department of Health and Human Services. Citeseer.
- Aebersold, D. M., Burri, P., Beer, K. T., Laissue, J., Djonov, V., Greiner, R. H., & Semenza, G. L. (2001). Expression of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ . *Cancer Research*, 61(7), 2911–2916.
- Alcocer, L., & Cueto, L. (2008). Hypertension, a health economics perspective. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*, 2(3), 147–155.
- Ali, S. F., Smith, E. E., Bhatt, D. L., Fonarow, G. C., & Schwamm, L. H. (2013). Paradoxical association of smoking with in-hospital mortality among patients admitted with acute ischemic stroke. *Journal of the American Heart Association*, 2(3), e000171.
- Ali, S. F., Smith, E. E., Reeves, M. J., Zhao, X., Xian, Y., Hernandez, A. F., ... Schwamm, L. H. (2015). Smoking Paradox in Patients Hospitalized With Coronary Artery Disease or Acute Ischemic Stroke. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, 8(6 suppl 3), S73–S80.
- Arauz et al. Enfermedad Vascul ar Cerebral, Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM (2012). México.
- Arboix, A. (2015). Cardiovascular risk factors for acute stroke: Risk profiles in the different subtypes of ischemic stroke. *World Journal of Clinical Cases: WJCC*, 3(5), 418.
- Bahn, M. M., Oser, A. B., & Cross, D. T. (1996). CT and MRI of stroke. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 6(5), 833–845.

- Bang, O. Y., Ovbiagele, B., & Kim, J. S. (2015). Nontraditional Risk Factors for Ischemic Stroke. *Stroke*, 46(12), 3571–3578.
- Beaudin, A. E., Hartmann, S. E., Pun, M., & Poulin, M. J. (2017). Human cerebral blood flow control during hypoxia: focus on chronic pulmonary obstructive disease and obstructive sleep apnea. *Journal of Applied Physiology*, 123(5), 1350–1361.
- Bederson, J. B., Connolly, E. S., Batjer, H. H., Dacey, R. G., Dion, J. E., Diringer, M. N., ... Rosenwasser, R. H. (2009). Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 40(3), 994–1025.
- Biller, J., & Love, B. B. (1993). Diabetes and stroke. *Medical Clinics of North America*, 77(1), 95–110.
- Bivard, A., & Parsons, M. (2018). Tissue is more important than time: insights into acute ischemic stroke from modern brain imaging. *Current Opinion in Neurology*, 31(1), 23–27.
- BMI, O. C. (2000). Identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults.
- Boccardi, E., Cenzato, M., Curto, F., & Motto, C. (2017). Diagnosis and Therapy in the Acute Phase of Hemorrhagic Stroke: Latest Developments. In *Hemorrhagic Stroke* (pp. 1–97). Springer.
- Brugniaux, J. V., Hodges, A. N., Hanly, P. J., & Poulin, M. J. (2007). Cerebrovascular responses to altitude. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 158(2), 212–223.

- Brust, J. C. (2008). Stroke and substance abuse. *Uncommon Causes of Stroke*, 790–813.
- Cardoso, C. R., Salles, G. F., & Deccache, W. (2003). QTc interval prolongation is a predictor of future strokes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Stroke*, 34(9), 2187–2194.
- Carreño, J. G. P., Aristizábal, L. C. Á., & Franco, Á. L. L. (2011). Factores de riesgo relacionados con la mortalidad por enfermedad cerebrovascular, Armenia, Colombia, 2008. *Iatreia*, 24(1), 26–33.
- Chalouhi, N., Ali, M. S., Starke, R. M., Jabbour, P. M., Tjoumakaris, S. I., Gonzalez, L. F., ...
- Chavez, Jose, Pharmacologic interventions for stroke: looking beyond the thrombolysis time window into the penumbra with biomarkers, not a stopwatch. - PubMed - NCBI. Retrieved December 29, 2017, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19745180>
- Chobanian, A. V., Bakris, G. L., Black, H. R., Cushman, W. C., Green, L. A., Izzo Jr, J. L., ... Wright Jr, J. T. (2003). The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *Jama*, 289(19), 2560–2571.
- Control for Disease Control & Prevention. (2010). How tobacco smoke causes disease: The biology and behavioral basis for smoking-attributable disease: A report of the surgeon general.
- Del Brutto, O. H., Mosquera, A., Sanchez, X., Santos, J., & Noboa, C. A. (1993). Stroke subtypes among Hispanics living in Guayaquil, Ecuador. Results from the Luis Vernaza Hospital Stroke Registry. *Stroke*, 24(12), 1833–1836.

- Del Brutto, O. H., Peñaherrera, E., Ochoa, E., Santamaría, M., Zambrano, M., & Del Brutto, V. J. (2014). Door-to-door survey of cardiovascular health, stroke, and ischemic heart disease in rural coastal Ecuador—the Atahualpa Project: methodology and operational definitions. *International Journal of Stroke*, 9(3), 367–371.
- Dufouil, C., Beiser, A. S., McClure, L. A., Wolf, P. A., Tzourio, C., Howard, V. J., ... Aparicio, H. J. (2017). A Revised Framingham Stroke Risk Profile to Reflect Temporal Trends. *Circulation*, 135(1), 110–115.
- Dumont, A. S. (2012). Cigarette smoke and inflammation: role in cerebral aneurysm formation and rupture. *Mediators of Inflammation*, 2012.
- Dunn, J. F., Wu, Y., Zhao, Z., Srinivasan, S., & Natch, S. S. (2012). Training the Brain to Survive Stroke. *PLoS ONE*, 7(9), e45108. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045108>
- Edjoc, R. K., Reid, R. D., Sharma, M., Fang, J., & Network, R. of the C. S. (2013). The prognostic effect of cigarette smoking on stroke severity, disability, length of stay in hospital, and mortality in a cohort with cerebrovascular disease. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 22(8), e446–e454.
- Eguchi, K., Kario, K., & Shimada, K. (2003). Greater impact of coexistence of hypertension and diabetes on silent cerebral infarcts. *Stroke*, 34(10), 2471–2474.
- Feigin, V. L., Forouzanfar, M. H., Krishnamurthi, R., Mensah, G. A., Connor, M., Bennett, D. A., ... Truelsen, T. (2014). Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2010 (GBD 2010) and the GBD Stroke Experts

- Group. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the global burden of disease study 2010. *Lancet*, 383(9913), 245–54.
- Fuernau, G., Eitel, I., & Thiele, H. (2016). *Smoke over myocardial infarction: cigarettes and reperfusion injury*. Oxford University Press.
- Gillett, M., Davis, W. A., Jackson, D., Bruce, D. G., & Davis, T. M. (2003). Prospective Evaluation of Carotid Bruit as a Predictor of First Stroke in Type 2 Diabetes. *Stroke*, 34(9), 2145–2151.
- Gillum, R. F., Mussolino, M. E., & Madans, J. H. (2001). Body fat distribution, obesity, overweight and stroke incidence in women and men: the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *International Journal of Obesity*, 25(5), 628.
- Glader, E.-L., Stegmayr, B., Norrving, B., Terént, A., Hulter-VAsberg, K., Wester, P.-O., & Asplund, K. (2003). Sex differences in management and outcome after stroke. *Stroke*, 34(8), 1970–1975.
- Go, A. S., Mozaffarian, D., Roger, V. L., Benjamin, E. J., Berry, J. D., Blaha, M. J., ... others. (2014). Heart disease and stroke statistics-2014 update. *Circulation*, 129(3). Retrieved from <https://uic.pure.elsevier.com/en/publications/heart-disease-and-stroke-statistics-2014-update-a-report-from-the>
- Gómez, P. A., Rivas, J. J., Lobato, R. D., Cabrera, A., Alday, R., Castro, S., ... Lamas, E. (1992). Hemorragia subaracnoidea idiopática. Estudio clínico de una serie de 258 casos. *Neurocirugía*, 3(3), 197–205.

- Gusev, E. I., Skvortsova, V. I., & Stakhovskaia, L. V. (2003). Epidemiology of stroke in Russia. *Zhurnal Nevrologii I Psikiatrii Imeni SS Korsakova*, (Suppl 8), 4–9.
- Guzik, A., & Bushnell, C. (2017). Stroke Epidemiology and Risk Factor Management. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 23(1, Cerebrovascular Disease), 15–39.
- Hall, J. (2016). *Guyton and Hall textbook of medical physiology (Guyton Physiology)*. Philadelphia, PA: Elsevier. Retrieved from <http://haierwifi.com/medical-books/basic-sciences/1455770167~guyton-and-hall-textbook-of-medical-physiology-guyton-physiology.pdf>
- Hanley, M., Morrison, L., & O'caimh, R. (2017). All Types of Hemorrhagic Stroke Are Not Created Equally. *JAMA Internal Medicine*, 177(9), 1398–1399.
- Hayakawa, K., Seo, J. H., Miyamoto, N., Pham, L.-D. D., Navaratna, D., Lo, E. H., & Arai, K. (2017). Brain Angiogenesis After Stroke. In *Biochemical Basis and Therapeutic Implications of Angiogenesis* (pp. 473–494). Springer.
- Horacio Fontana, 2007. *Rev. argent. neurocir.* v.21 n.2 Ciudad Autónoma de Buenos Aires abr./jun. 2007
- Howard, B. V., Van Horn, L., Hsia, J., Manson, J. E., Stefanick, M. L., Wassertheil-Smoller, S., ... Lasser, N. L. (2006). Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *Jama*, 295(6), 655–666.
- Huo, Y., Li, J., Qin, X., Huang, Y., Wang, X., Gottesman, R. F., ... He, M. (2015). Efficacy of folic acid therapy in primary prevention of stroke among adults

with hypertension in China: the CSPPT randomized clinical trial. *Jama*, 313(13), 1325–1335.

IHME. (2017). Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD Compare Data Visualization. University of Washington. Retrieved from <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>

Jauch, E. C., Saver, J. L., Adams, H. P., Bruno, A., Demaerschalk, B. M., Khatri, P., ... Scott, P. A. (2013). Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke. *Stroke*, 44(3), 870–947.

Jiménez, A. R., Cueto, P. M., Nieto, O. V., & Fernández, E. V. (2014). Aneurismas incidentales en el contexto de hemorragias subaracnoideas perimesencefálicas. *Radiología*, 56(1), 76–79.

Kramer, A. M., Steiner, J. F., Schlenker, R. E., Eilertsen, T. B., Hrinkevich, C. A., Tropea, D. A., ... Eckhoff, D. G. (1997). Outcomes and costs after hip fracture and stroke: a comparison of rehabilitation settings. *Jama*, 277(5), 396–404.

Krishnamurthi, R. V., Feigin, V. L., Forouzanfar, M. H., Mensah, G. A., Connor, M., Bennett, D. A., ... GBD Stroke Experts Group. (2013). Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet. Global Health*, 1(5), e259–281. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(13\)70089-5](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(13)70089-5)

Lackland, D. T., Roccella, E. J., Deutsch, A. F., Fornage, M., George, M. G., Howard, G., ... Lisabeth, L. D. (2014). Factors influencing the decline in stroke mortality. *Stroke*, 45(1), 315–353.

- Lainscak, M., von Haehling, S., Doehner, W., & Anker, S. D. (2012). The obesity paradox in chronic disease: facts and numbers. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 3(1), 1–4.
- Lansberg, M. G., O'Donnell, M. J., Khatri, P., Lang, E. S., Nguyen-Huynh, M. N., Schwartz, N. E., ... Akl, E. A. (2012). Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 141(2 Suppl), e601S–e636S. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2302>
- Le Priault, F., Thal, S. C., Engelhard, K., Imbrosci, B., & Mittmann, T. (2017). Acute cortical transhemispheric diaschisis after unilateral traumatic brain injury. *Journal of Neurotrauma*, 34(5), 1097–1110.
- Levine, D. A., Walter, J. M., Karve, S. J., Skolarus, L. E., Levine, S. R., & Mulhorn, K. A. (2014). Smoking and mortality in stroke survivors: can we eliminate the paradox? *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 23(6), 1282–1290.
- Lim, S. S., Vos, T., Flaxman, A. D., Danaei, G., Shibuya, K., Adair-Rohani, H., ... others. (2013). A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*, 380(9859), 2224–2260.
- Li, Y., Cai, Y., Zhao, M., & Sun, J. (2017). Risk factors between intracranial–extracranial atherosclerosis and anterior–posterior circulation stroke in ischaemic stroke. *Neurological Research*, 39(1), 30–35.



- Lodder, J., Krijne-Kubat, B., & Broekman, J. (1986). Cerebral hemorrhagic infarction at autopsy: cardiac embolic cause and the relationship to the cause of death. *Stroke*, 17(4), 626–629.
- Lövblad, K.-O., Altrichter, S., Pereira, V. M., Vargas, M., Gonzalez, A. M., Haller, S., & Sztajzel, R. (2015). Imaging of acute stroke: CT and/or MRI. *Journal of Neuroradiology*, 42(1), 55–64.
- Lupia, E., Bosco, O., Goffi, A., Poletto, C., Locatelli, S., Spatola, T., ... Montrucchio, G. (2010). Thrombopoietin contributes to enhanced platelet activation in cigarette smokers. *Atherosclerosis*, 210(1), 314–319.
- Medrano Albero, M., Boix Martínez, R., Cerrato Crespán, E., & Ramírez Santa-Pau, M. (2006). Incidence and prevalence of ischaemic heart disease and cerebrovascular disease in Spain: a systematic review of the literature. *Revista Espanola de Salud Publica*, 80(1), 05–15.
- Megherbi, S.-E., Milan, C., Minier, D., Couvreur, G., Osseby, G.-V., Tilling, K., ... Moreau, T. (2003). Association between diabetes and stroke subtype on survival and functional outcome 3 months after stroke. *Stroke*, 34(3), 688–694.
- Mozaffarian, D., Benjamin, E. J., Go, A. S., Arnett, D. K., Blaha, M. J., Cushman, M., ... Fullerton, H. J. (2016). Executive summary: heart disease and stroke statistics—2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 133(4), 447–454.
- Müller, K., Courtois, G., Ursini, M. V., & Schwaninger, M. (2017). New Insight Into the Pathogenesis of Cerebral Small-Vessel Diseases. *Stroke*, 48(2), 520–527.

- Nguyen, Q., Dominguez, J., Nguyen, L., & Gullapalli, N. (2010). Hypertension management: An update. *American Health & Drug Benefits*, 3(1), 47.
- Organización Mundial de la Salud. (2005). *Ataque cardíaco y accidente cerebrovascular*. Washington, DC: © Organización Panamericana de la Salud.
- Ortiz-Prado, E., & Dunn, J. F. (2011). High altitude exposure and ischemic stroke. *Rev Fac Cien Med (Quito)* 2011, 36: 63-70. Retrieved from [https://www.google.com.ec/search?q=High+altitude+exposure+and+ischemic+stroke&ie=utf-8&oe=utf-8&rls=org.mozilla:es-ES:official&client=firefox-a&channel=sb&gfe\\_rd=ctrl&ei=Xt0cU4aED8jO8geWkoHIBg&gws\\_rd=cr](https://www.google.com.ec/search?q=High+altitude+exposure+and+ischemic+stroke&ie=utf-8&oe=utf-8&rls=org.mozilla:es-ES:official&client=firefox-a&channel=sb&gfe_rd=ctrl&ei=Xt0cU4aED8jO8geWkoHIBg&gws_rd=cr)
- Ortiz-Prado, E., Natah, S., Srinivasan, S., & Dunn, J. F. (2010). A method for measuring brain partial pressure of oxygen in unanesthetized unrestrained subjects: the effect of acute and chronic hypoxia on brain tissue PO<sub>2</sub>. *Journal of Neuroscience Methods*, 193(2), 217–225. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2010.08.019>
- Ortiz-Prado, E., Ojeda, O., & Silva, F. (2007). Accidente Cerebrovascular en poblaciones situadas a grandes alturas: Revisión y análisis de los factores de riesgo. *revista ecuatoriana de neurología*, 16(1). Retrieved from [http://www.medicosecuador.com/espanol/articulos\\_medicos/398.htm](http://www.medicosecuador.com/espanol/articulos_medicos/398.htm)
- Pandian, J. D. (2015). Burden of Stroke in Developing Countries. *Cerebrovascular Diseases*, 40, 2.

- Pérez Carreño, J. G., Álvarez Aristizábal, L. C., & Londoño Franco, Á. L. (2011). Factores de riesgo relacionados con la mortalidad por enfermedad cerebrovascular, Armenia, Colombia, 2008. *Iatreia*, 24(1).
- Rasmussen, L. D., Helleberg, M., May, M. T., Afzal, S., Kronborg, G., Larsen, C. S., ... Obel, N. (2015). Myocardial infarction among Danish HIV-infected individuals: population-attributable fractions associated with smoking. *Clinical Infectious Diseases*, 60(9), 1415–1423.
- Reeves, M. J., Bushnell, C. D., Howard, G., Gargano, J. W., Duncan, P. W., Lynch, G., ... Lisabeth, L. (2008). Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes. *The Lancet Neurology*, 7(10), 915–926.
- Robles, B. H. (2001). Factores de riesgo para la hipertensión arterial. *Archivos de Cardiología de México*, 71, 208–210.
- Robles, M., Lemme-Plaghos, L., Garbugino, S., Casagrande, W., & Fernández, J. (2009). Tratamiento endovascular de aneurismas cerebrales asintomáticos: análisis de una serie de 118 casos. *Revista Argentina de Neurocirugía*, 23(1), 15–22.
- Romero, J. R., Preis, S. R., Beiser, A., DeCarli, C., Viswanathan, A., Martinez-Ramirez, S., ... Seshadri, S. (2014). Risk factors, stroke prevention treatments, and prevalence of cerebral microbleeds in the Framingham Heart Study. *Stroke*, 45(5), 1492–1494.
- Sacco, R. L. (1997). Risk factors, outcomes, and stroke subtypes for ischemic stroke. *Neurology*, 49(5 Suppl 4), S39–S44.

- Schwarz, S., Georgiadis, D., Aschoff, A., & Schwab, S. (2002). Effects of hypertonic (10%) saline in patients with raised intracranial pressure after stroke. *Stroke*, 33(1), 136–140.
- Sen, S., Offenbacher, S., Moss, K., Giamberardino, L. D., & Rosamond, W. (2017). Abstract TP162: Specific Inflammatory Mediators Associated With Incident Ischemic Stroke and Individual Ischemic Stroke Subtypes. *Am Heart Assoc*.
- Skolarus, L. E., Jones, D. K., Lisabeth, L. D., & Burke, J. F. (2014). The affordable care act and stroke. *Stroke*, 45(8), 2488–2492.
- Skolarus, L. E., Meurer, W. J., Burke, J. F., Bettger, J. P., & Lisabeth, L. D. (2012). Effect of insurance status on postacute care among working age stroke survivors. *Neurology*, 78(20), 1590–1595.
- Thompson, H. S., & Ryan, A. (2009). The impact of stroke consequences on spousal relationships from the perspective of the person with stroke. *Journal of Clinical Nursing*, 18(12), 1803–1811.
- Thrift, A. G., Thayabaranathan, T., Howard, G., Howard, V. J., Rothwell, P. M., Feigin, V. L., ... Cadilhac, D. A. (2017). Global stroke statistics. *International Journal of Stroke: Official Journal of the International Stroke Society*, 12(1), 13–32. <https://doi.org/10.1177/1747493016676285>
- Tolstrup, J. S., Hvidtfeldt, U. A., Flachs, E. M., Spiegelman, D., Heitmann, B. L., Bälter, K., ... Liu, S. (2014). Smoking and risk of coronary heart disease in younger, middle-aged, and older adults. *American Journal of Public Health*, 104(1), 96–102.

- Torpy, J. (2010). Accidente cerebrovascular hemorrágico, American Stroke Association.
- Uretsky, S., Messerli, F. H., Bangalore, S., Champion, A., Cooper-DeHoff, R. M., Zhou, Q., & Pepine, C. J. (2007). Obesity paradox in patients with hypertension and coronary artery disease. *The American Journal of Medicine*, 120(10), 863–870.
- Vallar, G., & Perani, D. (1986). The anatomy of unilateral neglect after right-hemisphere stroke lesions. A clinical/CT-scan correlation study in man. *Neuropsychologia*, 24(5), 609–622.
- Vega, J.-D., Ramos, Á.-A., Ibáñez, E.-A., & Cobo, E.-A. (2017). Factores asociados al ataque cerebrovascular isquémico entre los años 2013 a 2016: estudio de casos y controles. *Revista Colombiana de Cardiología*, 24(6), 574–582.
- Von Kummer, R., Allen, K. L., Holle, R., Bozzao, L., Bastianello, S., Manelfe, C., ... Hacke, W. (1997). Acute stroke: usefulness of early CT findings before thrombolytic therapy. *Radiology*, 205(2), 327–333.
- Wang, W., Jiang, B., Sun, H., Ru, X., Sun, D., Wang, L., ... Feigin, V. L. (2017). Prevalence, Incidence, and Mortality of Stroke in China Clinical Perspective: Results from a Nationwide Population-Based Survey of 480 687 Adults. *Circulation*, 135(8), 759–771.  
<https://doi.org/10.1161/circulationaha.116.025250>
- Webb, J., & Kwiatkowski, J. L. (2013). Stroke in patients with sickle cell disease. *Expert Review of Hematology*.

- Wein, T., Lindsay, M. P., Côté, R., Foley, N., Berlingieri, J., Bhogal, S., ... Davidson, D. (2017). Canadian stroke best practice recommendations: Secondary prevention of stroke, practice guidelines, update 2017. *International Journal of Stroke*, 1747493017743062.
- Weisz, G., Cox, D. A., Garcia, E., Tchong, J. E., Griffin, J. J., Guagliumi, G., ... Aymong, E. (2005). Impact of smoking status on outcomes of primary coronary intervention for acute myocardial infarction—the smoker’s paradox revisited. *American Heart Journal*, 150(2), 358–
- Winter, Y., Rohrmann, S., Linseisen, J., Lanczik, O., Ringleb, P. A., Hebebrand, J., & Back, T. (2008). Contribution of obesity and abdominal fat mass to risk of stroke and transient ischemic attacks. *Stroke*, 39(12), 3145–3151.
- Wolf, P. A., D’Agostino, R. B., Kannel, W. B., Bonita, R., & Belanger, A. J. (1988). Cigarette smoking as a risk factor for stroke: the Framingham Study. *Jama*, 259(7), 1025–1029.
- Woo, D., Haverbusch, M., Sekar, P., Kissela, B., Khoury, J., Schneider, A., ... Jauch, E. (2004). Effect of untreated hypertension on hemorrhagic stroke. *Stroke*, 35(7), 1703–1708.
- Xu, L., Schooling, C. M., Chan, W. M., Lee, S. Y., Leung, G. M., & Lam, T. H. (2013). Smoking and hemorrhagic stroke mortality in a prospective cohort study of older Chinese. *Stroke*, 44(8), 2144–2149.
- Zhang, C., Wang, X., He, M., Qin, X., Tang, G., Xu, X., ... Fu, J. (2015). Proteinuria is an independent risk factor for first incident stroke in adults under treatment for hypertension in China. *Journal of the American Heart Association*, 4(12), e002639.

## **ANEXOS**

## Anexo 1 Manuscrito en inglés

# Cigarette Smoking and its Association with In-Hospital Mortality in Hemorrhagic Stroke Patients

Almeida, Stephanie<sup>1</sup>; Duque, Ana Belén<sup>1</sup>

1. Universidad de las Americas, Quito, Ecuador.
2. Florida International University Herbert Wertheim College of Medicine, Miami, Florida.

### Abstract

**Background:** Smoking is a potent risk factor for acute ischemic stroke (AIS), but reports have identified it to lower in-hospital mortality among smokers versus non-smokers. The goal of this study is to assess the in-hospital mortality of smokers versus non-smokers in hemorrhagic stroke patients.

**Methods and Results:** We analyzed all patients diagnosed with hemorrhagic stroke in the Florida Stroke Registry from 2008-2012. Among the 21,013 patients diagnosed with hemorrhagic stroke, 10.9% of patients were smokers. Multivariable models were used to estimate the adjusted odds ratio of in-hospital mortality in smokers versus nonsmokers. Smoking was associated with lower in-hospital mortality in hemorrhagic patients. (UOR= 0.71 vs. AOR= 0.75). As observed in the tables, many of the confounders, hypertension, BMI>40, and hyperlipidemia, remained significantly associated after modeling, and some others like gender, race, health insurance coverage, and diabetes became insignificant. The difference between unadjusted and adjusted odds ratios for smoking (0.71 versus 0.75) indicates no presence of substantial confounding by age and other control variables.



Conclusions: Among patients hospitalized for hemorrhagic stroke, smoking is a risk factor for early age of onset, even among those with few vascular risk factors. The persistent association with lower in-hospital mortality after adjusted analyses probably represents other unmeasured confounding, although a biological effect of smoking cannot be excluded. Further clinical and prospective population-based studies are needed to explore variables that contribute to outcomes in these patients.

## Introduction

Stroke is one of the most prominent causes of death in the United States, and a sizeable portion of those deaths occurs when patients are hospitalized for acute stroke (Ali, 2015). Smoking is a major risk factor for stroke, with a strong dose to response relationship, just as it is in acute myocardial infarction (MI). Approximately 30% of deaths due to coronary artery disease (CAD) are associated to smoking (Levine, 2014). Smoking also nearly doubles the risk of an acute ischemic stroke. Cigarette smoking is the most common preventable cause of any vascular disease (Ali, 2015). Clinical practice guidelines recommend smoking cessation, especially to survivors of stroke, transient ischemic attack (TIA), MI, and other vascular diseases; yet 18-35% of survivors smoke (Levine, 2014).

Smoker's paradox was first introduced two to three decades ago after observing that smokers experienced decreased mortality following an acute MI, when compared to non-smokers. There are two other types of paradoxes, obesity paradox and gender paradox. Smoking and its association with acute ischemic

stroke have been studied more extensively relative to hemorrhagic stroke (Ali, 2013). As mentioned above, a smoker's paradox exists possibly because, in smokers, acute ischemic stroke occurs on average 10 years earlier than in non-smokers (Ali, 2015). There could be a collective effect of younger age, lower clinical risk profiles, and possibly more aggressive treatment that result in a better prognosis in patients who smoke (Ali, 2015).

A study of Older Chinese patients who smoke showed that cigarette smoking was associated with a higher mortality risk of hemorrhagic stroke and both its major subtypes, i.e. intracerebral hemorrhage (ICH) and subarachnoidal hemorrhage (SAH), based on a large community-based sample and a sufficient follow-up period (Xu, 2013). However, a protective effect was observed in patients with intracranial hemorrhage (ICH) a type of stroke that had not been addressed in previous studies (Edjoc, 2013). Previous reports have shown that the association between cigarette smoking and hemorrhagic stroke is weak and inconsistent. This report is focused on the association between smoking vs. non-smoking, and the occurrence of in-hospital mortality after a hemorrhagic stroke. No studies have been performed to study the association of smoking and in-hospital mortality in hemorrhagic stroke patients in Florida to our knowledge.

## Methods

**Population:** A secondary data analysis of the Florida Stroke Registry was conducted in patients who were hospitalized with stroke from 2008 to 2012. Stroke was defined according to the International Classification of Diseases (ICD)-9 discharge codes. The total numbers of stroke patients were 300,000. Of

those patients, 21,013 patients were diagnosed with intracerebral hemorrhage (ICD-9 code 431, intracranial hemorrhage).

**Smoking:** The study population was divided into two groups based on their smoking status. Information about smoking status was abstracted from the medical record by using ICD-9 codes as well. The 2 groups consisted of current smokers (any cigarette use within the year preceding the stroke) versus nonsmokers (either never smokers or those who had been abstinent for >1 year prior to stroke). The available data does not distinguish between the 2 subtypes of nonsmokers.

**Outcome:** The primary outcome of interest for this study was in-hospital mortality, which was defined as patients who expired during their stay at the hospital or were discharged. We had in-hospital mortality data for all 21,013 patients included in the study.

**Control variables:** Control variables were selected based on literature review. Demographic factors were self-reported and included sex, and race (white, African American, and all other races were included as other). Insurance status was self-reported and patients were divided into commercial insurance and non-commercial insurance. Non-commercial medical insurance included Medicare, Medicaid, worker's compensation, TriCare, VA(?), State/Local government insurance, non-payment, commercial liability coverage, and any other form. Clinical factors such as hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, and morbid obesity (BMI>40 or BMI<40) were recorded via ICD-9 codes and were used in the data set accordingly.

Statistical Analysis: Statistical analyses were performed using the software SPSS. Patient demographics and clinical variables were analyzed for the 2 cohorts. Percentages were used for categorical variables and medians with interquartile ranges for continuous variables. Categorical data were analyzed by Pearson  $\chi^2$  and continuous data by Wilcoxon rank sum test. Logistic regression models were used to compute odds ratios (ORs) and Confidence Intervals (CI) for factors associated with in-hospital mortality in hemorrhagic stroke patients.

Multivariable logistic regression analysis was employed to adjust for potential confounding effect of each one of the control variables, on the estimation of the OR of in-hospital mortality between smokers and non-smokers.

## Results

In the Florida Stroke Registry, there were 333,367 records of patients that were diagnosed with a stroke. We limited the age group to patients  $\geq 18$  years old, resulting in 300,000 patients. Among them, 21,013 patients were diagnosed with hemorrhagic stroke according to appropriate ICD-9 code (ICD-9 code 431, intracranial hemorrhage). Prevalence of smoking in our study population was (2285/21013) and overall in-hospital all causes mortality was (4591/21013). The overall prevalence of smoking was 10.9%. The overall in-hospital all causes mortality was 21.8%. Data on demographics, comorbidities, and in-hospital mortality were collected and analyzed.

Table 1. Characteristics of Hemorrhagic Stroke Patients in the Florida Stroke Registry and their Smoking Status.

Characteristics	Smoking		p value
	No (N= 18728) N (%)	Yes (N= 2285) N (%)	
Age (years)			<0.001
< = 50	10.1	25.3	
51 - 60	13.7	31.4	
61 - 70	17.0	23.6	
71 - 80	26.9	13.9	
> 80	32.2	5.8	
Gender			<0.001
Male	50.0	59.1	
Female	50.0	40.9	
Race			<0.001
Black or African American	19.3	25.1	
White	74.9	69.9	
Other	5.8	5.1	
Health insurance coverage			<0.001
Commercial	9.8	12.7	
No Commercial	90.2	87.3	
BMI(kg/m <sup>2</sup> )>40			0.110
No	92.2	91.2	
Yes	7.8	8.8	
Diabetes Mellitus			<0.001
No	70.7	78.6	
Yes	29.3	21.4	
HTN			<0.001
No	93.7	90.9	
Yes	6.3	9.0	
Hyperlipidemia			<0.001
No	63.8	71.1	
Yes	36.2	28.9	

BMI-Body Mass Index; HTN-Hypertension

Table 1 shows that in this cohort, smokers were substantially younger, more often male, African American, hypertensive, and BMI>40. They were also less likely to have a history of diabetes mellitus, and hyperlipidemia. Smokers carried commercial insurance more often than non-smokers.

Table 2. Characteristics of Hemorrhagic Stroke Patients in the Florida Stroke Registry and their In-Hospital Mortality Status.

Characteristics	In-hospital mortality		p value
	Alive (N= 16422) N (%)	Death (N= 4591) N (%)	
Smoking			<0.001
No	77.6	22.4	
Yes	83.0	17.0	
Age			<0.001
< = 50	81.5	18.5	
51 - 60	80.3	19.7	
61 - 70	79.8	20.2	
71 - 80	75.4	24.6	
> 80	77.1	22.9	
Gender			0.006
Male	78.9	21.1	
Female	77.4	22.6	
Race			0.003
Black or African American	79.7	20.3	
White	77.6	22.4	
Other	80.4	19.6	
Health insurance coverage			0.028
Commercial	80.0	20.0	
No Commercial	77.8	22.2	
BMI >40			<0.001
No	77.7	22.3	
Yes	83.4	16.6	
Diabetes Mellitus			0.03
No	78.0	22.0	
Yes	79.3	20.7	
HTN			<0.001
No	77.8	22.2	
Yes	83.0	17.0	
Hyperlipidemia			<0.001
No	75.9	24.1	
Yes	82.7	17.3	

BMI-Body Mass Index; HTN-Hypertension

Table 2 shows that only 17.0% of smokers who were diagnosed with hemorrhagic stroke died during their stay as compared with 22.4% of nonsmokers. In-hospital mortality was increased in patients who were >70 years old, white race, with a BMI<40. Patients who had a history of hypertension,

hyperlipidemia, and diabetes mellitus were associated with lower mortality. Patients with in-hospital mortality more commonly carried non-commercial insurance.

A multivariate analysis was performed to assess for any confounding that might have altered the results. The potential confounders that were analyzed included age, gender, race (African American, white, other), health insurance coverage (commercial vs. non-commercial), morbid obesity (BMI>40), diabetes mellitus, hypertension, and hyperlipidemia.

Table 3. Bivariate Logistic Regression Model of Factors Significantly Associated With In-Hospital Mortality in Hemorrhagic Stroke.

Characteristics	Unadjusted		Adjusted	
	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
Smoking				
No	Reference			
Yes	0.71 (0.63-0.79)	<0.001	0.75 (0.67-0.85)	<0.001
Age				
< = 50	Reference			
51 - 60	1.08 (0.95-1.24)	0.242	1.09 (0.94-1.26)	0.243
61 - 70	1.12 (0.98-1.27)	0.095	1.12 (0.97-1.28)	0.132
71 - 80	1.43 (1.27-1.61)	<0.001	1.33 (1.16-1.52)	<0.001
> 80	1.31 (1.16-1.47)	<0.001	1.12 (0.98-1.29)	0.096
Gender				
Male	0.91 (0.91-0.98)	0.006	0.96 (0.89-1.02)	0.193
Female	Reference			
Race				
Black or African American	0.88 (0.81-0.96)	0.004	1.13 (0.95-1.33)	0.172
White	Reference			
Other	0.84 (0.73-0.98)	0.027	1.20 (1.02-1.40)	0.024
Health insurance coverage				

Commercial	Reference			
No Commercial	1.14 (1.01 -1.30)	0.028	1.09 (0.96-1.23)	0.194
BMI >40				
No	Reference			
Yes	0.69 (0.61-0.79)	<0.001	0.81 (0.71-0.94)	0.005
Diabetes Mellitus				
No	Reference			
Yes	0.92 (0.86-0.99)	0.030	0.97 (0.90-1.05)	0.494
HTN				
No	Reference			
Yes	0.72 (0.62-0.83)	<0.001	0.78 (0.67-0.91)	0.001
Hyperlipidemia				
No	Reference			
Yes	0.66 (0.61 -0.71)	<0.001	0.64 (0.59-0.69)	<0.001

BMI-Body Mass Index; HTN-Hypertension

Smoking was associated with lower in-hospital mortality in hemorrhagic patients. (UOR= 0.7, 95% CI, 0.6-0.8). After adjusting for age, gender, race, health insurance coverage, BMI > 40, diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidemia, the magnitude of the association remained almost the same (OR= 0.75, 95% CI, 0.67-0.85). As observed in the tables, many of the confounders, hypertension, BMI>40, and hyperlipidemia, remained significantly associated after modeling, and some others like gender, race, health insurance coverage, and diabetes became insignificant.

## Discussion

This study investigates if there is an association between smoking and in-hospital mortality in hemorrhagic stroke patients identified in the Florida Stroke Registry from the years 2008-2012. Our analysis showed a decrease in in-hospital mortality in smokers when compared to non-smokers, resulting in an OR=0.71 and after adjusting for confounders, the OR=0.8 (95% CI, 0.67- 0.85).



There was no significant increase in the odds ratio after adjusting for all the potential confounders leading us to conclude that smoking by itself is potentially a protective factor. Although smoking in this case is considered a protective factor, we highly recommend against the use of cigarettes because of the hazardous effects of smoking that are manifested as the occurrence of stroke in patients' years earlier than might otherwise have occurred.

A "smoker's paradox" was observed in ischemic stroke by previous studies conducted by Ali et al. (2013, 2015). Anderson et al. found that smoking was associated with more severe hemorrhagic strokes. However, Edjoc et al. observed a protective effect in patients with intracranial hemorrhage (ICH) patients, a finding not present in previous studies. Our study reports lower in-hospital mortality in hemorrhagic stroke patients in smokers, which happens to be a novel finding because no previous studies have assessed in-hospital mortality of hemorrhagic patients to our knowledge. The pathophysiology behind this occurrence is unknown. It could be due to chronic changes in vasomotor tone that might lead to preconditioning in smokers, as well as the development of improved small vessel cerebral collaterals and better cerebral perfusion. Other changes to metabolism in the brain might limit the initial injury and influence stroke progression and mortality (Ali, 2013).

As incidental findings we observed that patients with hypertension, morbid obesity and hyperlipidemia had lower in-hospital mortality. The expectation would be that patients with comorbidities would have a higher chance of in-hospital mortality. These findings are counterintuitive, suggesting that besides the so-

called “smoking paradox”, there could be other paradoxes, deserving further research.

Strengths of our study include an extensive database in the Florida Stroke Registry. This study had some important limitations. One of the limitations was that there is no severity scale for Stroke, which prevents us from properly evaluating patients with different severities of stroke. Another limitation is the unknown amount of cigarettes smoked by patients during their lifetime, or if they were former smokers, as the database reports only if they were smokers or non-smokers according to the patients themselves. There was also no report of pre-admission mortality, or post-hospital follow-up in patients who were still alive. Therefore, our recommendation would be to perform a study on mortality of patients with hemorrhagic stroke after 6 months and 12 months.

## Conclusions

This study provides evidence suggesting that current smokers do experience a lower AHS in-hospital mortality, a finding not previously reported, and similar to some other “smoking paradoxes” reported with regard to myocardial infarction and ischemic stroke. This seemingly protective effect is not explained by AHS smoker patients being younger and/or overall healthier than non-smokers: the effect persists after controlling for those factors. Research efforts should be directed at clarifying the basis for such a protective effect from such a dangerous risk factor. Underlying mechanisms from this association might offer clues for treatment and secondary prevention.

## Anexo 2 CIE 9 Y 10 utilizados en la base de datos.

ICD-9	ICD-10	DESCRIPTION
434.91	I6350	ICD-9: CEREBRAL ARTERY OCCLUSION UNSPECIFIED WITH CEREBRAL INFARCTION  ICD.10: CEREBRAL INFARCTION DUE TO UNSPECIFIED OCCLUSION OR STENOSIS OF UNSPECIFIED CEREBRAL ARTERY
431	1619	ICD.9: Intracerebral hemorrhage  ICD.10: NONTRAUMATIC INTRACEREBRAL HEMORRHAGE, UNSPECIFIED
	F17.220	Nicotine dependence, chewing tobacco, uncomplicated
	F17.221	Nicotine dependence, chewing tobacco, in remission
305.1	F17.200	ICD.9: NONDEPENDENT TOBACCO USE DISORDER  ICD.10: NICOTINE DEPENDENCE, UNSPECIFIED, UNCOMPLICATED
649.0x		Tobacco use disorder complicating pregnancy, childbirth, or puerperium
	F17.210	Nicotine dependence, cigarettes, uncomplicated
	F17.211	Nicotine dependence, cigarettes, in remission
	F17.290	Nicotine dependence, other tobacco product, uncomplicate
	F17.291	Nicotine dependence, other tobacco product, in

		remission
989.84		Toxic effect of tobacco
	F17.201	Nicotine dependence, unspecified, uncomplicated

Anexo 3 certificados de la universidad de florida, otorgados a las autoras de esta tesis en julio 2016.





