

## ARTÍCULO ORIGINAL

# Enfermedad Cerebrovascular en Atahualpa: Prevalencia e Incidencia.

## *Cerebrovascular Disease In Atahualpa: Prevalence And Incidence.*

Oscar H. Del Brutto,<sup>1</sup> Victor J. Del Brutto,<sup>2</sup> Mauricio Zambrano,<sup>3</sup> Julio Lama<sup>4</sup>

### Resumen

El impacto de la enfermedad cerebrovascular (ECV) está en aumento en las regiones rurales de América del Sur. Evaluamos la prevalencia, subtipos y mecanismos patogénicos de la ECV en Atahualpa. En un estudio de tres fases, los casos sospechosos fueron detectados por una encuesta puerta-a-puerta. Luego, los neurólogos evaluaron casos sospechosos y seleccionaron al azar personas negativas, y los pacientes confirmados se sometieron a exámenes. Se encontraron 20 pacientes con ECV entre 642 personas  $\geq 40$  años. La prevalencia fue 31,15% y aumentó con la edad. La arteriolopatía hipertensiva fue el mecanismo más probable de los ECV (55% de los pacientes). En ningún caso se encontraron lesiones ateroscleróticas extracraneales o fuentes cardíacas de embolia. La comparación de nuestros hallazgos con una encuesta anterior realizada en Atahualpa mostró un aumento alarmante en la prevalencia de ECV (14,08% en 2003 a 31,15% en 2012,  $p=0,03$ ). Posteriormente, se realizó un estudio de incidencia. Para ello, todos los eventos nuevos ocurridos a lo largo de cuatro años se identificaron. De 807 individuos sin ECV ingresados prospectivamente en el Proyecto Atahualpa, el seguimiento se logró en 718 (89%), contribuyendo con 2.499 años de seguimiento (promedio de 3,48  $\pm 0,95$  años), fueron los factores que estuvieron independientemente asociados con una incidencia mayor de ECV. La incidencia de ECV fue de 2,97 por 100 años-persona de seguimiento (95% C.I.: 1,73-4,2), que aumentó a 4,77 (95% C.I.: 1,61-14,1) cuando se consideraron las personas mayores de 57 años. Los modelos de regresión de Poisson, ajustados para los factores de confusión relevantes, mostraron que la presión arterial alta (IRR: 5,24; 95% C.I.: 2,55-7,93) y el edentulismo (IRR: 5,06; 95% C.I.: 2,28-7,85). La incidencia de ECV en Atahualpa es comparable a la reportada en el mundo desarrollado. Además de la edad y la presión arterial alta, el edentulismo es un factor importante que predice independientemente los ECV.

**Palabras Clave:** Atahualpa, estudio poblacional, epidemiología, infarto cerebral hemorragia intracranial, Ecuador.

### Abstract

Stroke burden is on the rise in rural regions of South America. We evaluated prevalence, pattern of subtypes and pathogenetic mechanisms underlying stroke in Atahualpa. In a three-phase epidemiologic study, suspected cases were detected by a door-to-door survey. Then, neurologists evaluated suspected cases and randomly selected negative persons, and confirmed patients underwent complementary exams. We found 20 stroke patients among 642 persons aged  $\geq 40$  years. Stroke prevalence was 31.15% that increased with age. Hypertensive arteriolopathy was the most likely mechanism underlying strokes (55% patients). Extracranial atherosclerotic lesions or cardiac sources of emboli were not found in any case. Comparison of our findings with a previous survey performed in the same village showed an alarming increase in stroke prevalence (from 14.08% in 2003 to 31.15% in 2012,  $p=0.03$ ). Thereafter, we conducted an incidence study. For this, first-ever strokes occurring over four years were identified from yearly door-to-door surveys and other overlapping sources. Of 807 stroke-free individuals prospectively enrolled in the Atahualpa Project, follow-up was achieved in 718 (89%), contributing 2,499 years of follow-up (average  $3.48 \pm 0.95$  years). Stroke incidence rate was 2.97 per 100 person-years of follow-up (95% C.I.: 1.73–4.2), which increased to 4.77 (95% C.I.: 1.61–14.1) when only persons aged  $\geq 57$  years were considered. Poisson regression models, adjusted for relevant confounders, showed that high blood pressure (IRR: 5.24; 95% C.I.: 2.55–7.93) and severe edentulism (IRR: 5.06; 95% C.I.: 2.28–7.85) were the factors independently increasing stroke incidence. Stroke incidence in Atahualpa is comparable to that reported from the developed world. Besides age and high blood pressure, severe edentulism is a major factor independently predicting incident strokes.

**Keywords:** Atahualpa, population-based study, epidemiology, cerebral infarction, intracranial hemorrhage, Ecuador.

### Soporé Económico

Universidad Espíritu Santo – Ecuador.

### Conflictos de interés

Ninguno que declarar

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 26, N° 2, 2017

<sup>1</sup>Facultad de Medicina, Universidad Espíritu Santo – Ecuador

<sup>2</sup>Departament of Neurology, University of Chicago, Chicago, Illinois, USA

<sup>3</sup>Centro de Apoyo Comunitario, Atahualpa, Ecuador;

<sup>4</sup>Centro de Diagnóstico por Imágenes, Hospital-Clínica Kennedy, Guayaquil, Ecuador.

Correspondencia

Oscar H. Del Brutto, MD.

Air Center 3542, PO Box 522970. Miami, FL 33152-2970

Email: oscardelbrutto@hotmail.com

## Introducción

La enfermedad cerebrovascular (ECV) es una de las principales causas de mortalidad y discapacidad en todo el mundo. Estudios realizados en América del Sur hasta fines del siglo pasado, sugerían que la prevalencia de ECV es más baja y que el patrón de los subtipos de accidente cerebrovascular es diferente que en países desarrollados.<sup>1</sup> Sin embargo, la región está pasando por un proceso llamado "transición epidemiológica", donde la expectativa de vida aumenta y los factores de riesgo cardiovasculares se han vuelto más frecuentes debido a cambios en los hábitos alimentarios y estilos de vida de la población. Esto ha resultado en el aumento de la prevalencia de ECV hasta el punto de que esta condición ha sido considerada una de las próximas epidemias de la región.<sup>2</sup> Uno de los principales objetivos del Proyecto Atahualpa, ha sido el de conocer la prevalencia y la incidencia de EVC en esta población rural del litoral Ecuatoriano. A continuación, resumiremos los resultados de nuestros estudios destinados a conocer la prevalencia e incidencia de esta enfermedad en la población de adultos  $\geq 40$  años.<sup>3,4</sup>

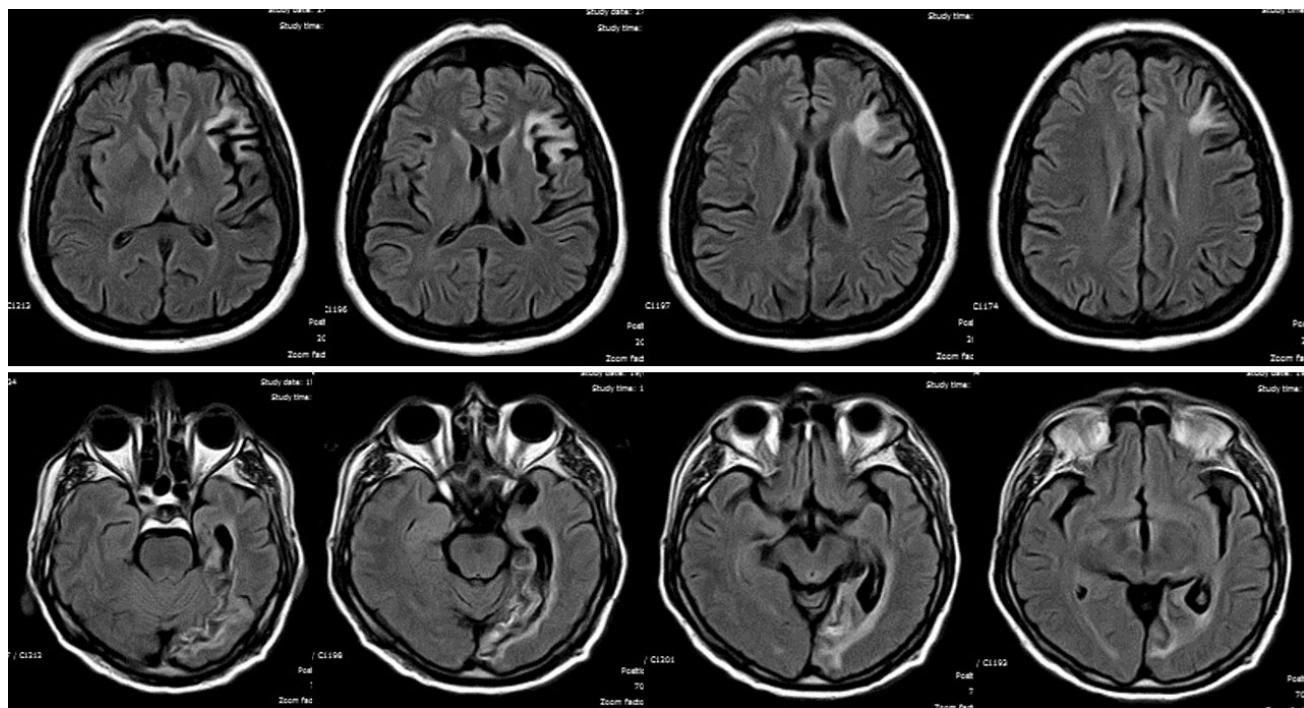
## Prevalencia de Enfermedad Cerebrovascular

El protocolo para la detección de pacientes con ECV ha sido descrito en detalle en uno de los artículos previos de este número de la *Revista Ecuatoriana de Neurología*. En breve, se trató de un estudio epidemiológico de 3 fases, utilizando en la primera fase, un cuestionario previamente validado para la detección de individuos sospechosos de enfermedad cerebrovascular.<sup>5</sup> La fase 2 consistió

en el examen de personas sospechosas y de un porcentaje de personas no-sospechosas, con el objeto de determinar la confiabilidad del instrumento de campo utilizado. El diagnóstico clínico de ECV se estableció de acuerdo con la definición de la Organización Mundial de la Salud<sup>6</sup> es decir, pacientes que experimentaron el desarrollo rápido de signos clínicos de déficit focal o global, que duraron más de 24 horas y que no hayan tenido otra explicación aparente que aquella de origen vascular. En la fase 3, las personas con ECV clínicamente comprobada fueron sometidas a exámenes complementarios destinados a profundizar en la naturaleza y etiología de dichas lesiones.

El censo puerta-a-puerta permitió la identificación de 642 individuos  $\geq 40$  años (edad media,  $59,1 \pm 12,6$  años). El cuestionario reveló 28 casos sospechosos de ECV. La evaluación neurológica mostró que 19 de estos sujetos habían experimentado un ECV completo. El examen de 56 sujetos no sospechosos reveló un nuevo paciente, dándole al cuestionario una sensibilidad del 95% (IC 95%, 85 a 100%), una especificidad del 86% (IC del 95%, 77% a 94%), una predicción positiva de 0,68 (IC del 95%, 0,51 a 0,85) y un valor predictivo negativo de 0,98 (IC del 95%, 0,95 a 1). La prevalencia de ECV fue de 31,15 % en sujetos de edad  $\geq 40$  años (27,78 % cuando se ajustó a la población de EE.UU.), que aumentó con la edad.

La edad media de los 20 pacientes con ECV fue de  $69,8 \pm 11$  años, y el 60% fueron hombres. La edad media al momento del evento fue de  $63,4 \pm 8,5$  años. Trece pacientes tenían presión arterial  $\geq 140/90$  mmHg, diez tenían niveles

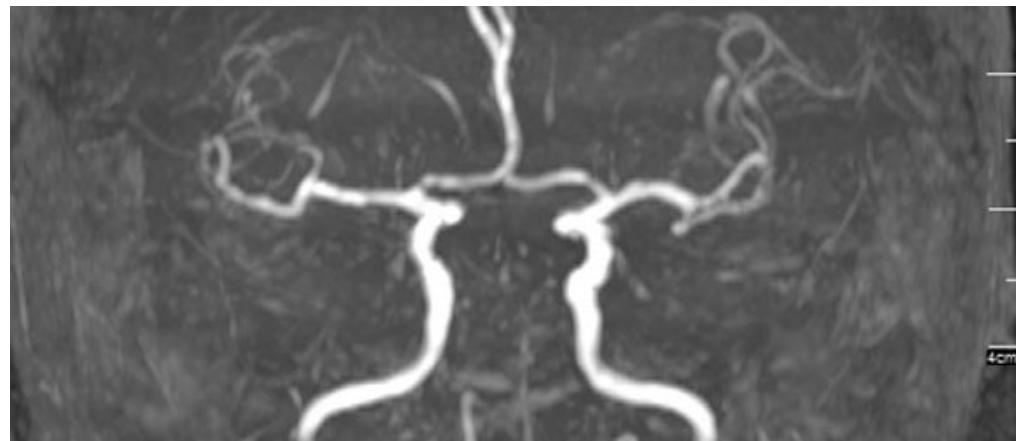


**Figura 1.** IRM potenciadas en FLAIR que muestran infartos corticales localizados en territorio de arteria cerebral media izquierda (panel superior) y arteria cerebral posterior izquierda (panel inferior).

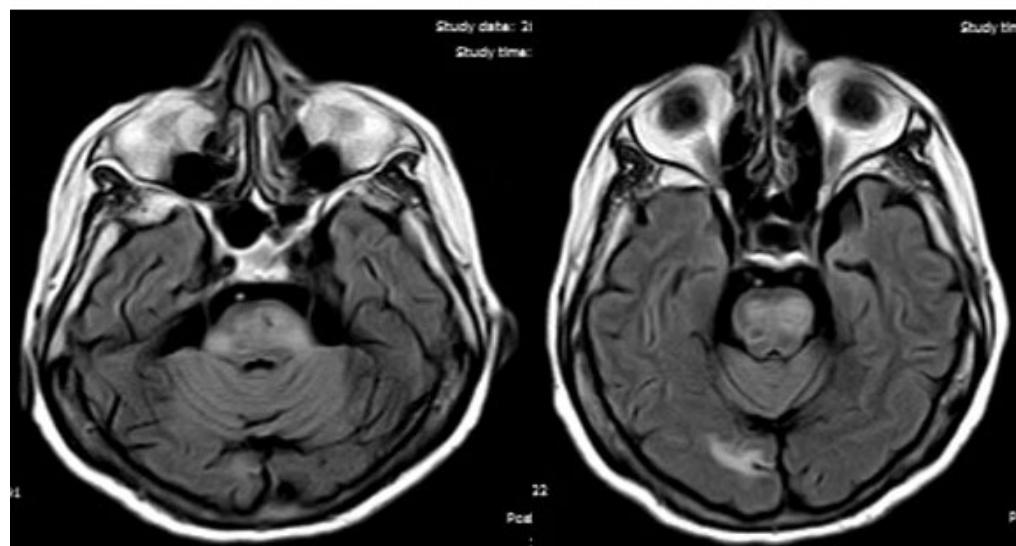
de glucosa en ayunas  $\geq 126$  mg/dl y uno tenía niveles de colesterol total  $\geq 240$  mg/dl. Se denegó el hábito de fumar en todos los casos, 12 tenían un índice de masa corporal  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> y 17 tenían edentulismo. El examen cardiovascular no reveló alteraciones cardíacas o carotídeas como responsables del evento. Dieciocho de los 20 pacientes con ECV aceptaron la práctica de exámenes complementarios. La IRM se realizó en todos menos un paciente que tenía historia de un aneurisma intracranial clipado quirúrgicamente. La IRM mostró lesiones vasculares correspondientes en 15 de 17 casos. Doce pacientes presentaron infartos subcorticales pequeños, únicos o múltiples. Cuatro pacientes tenían infartos en territorios de grandes arterias cerebrales, incluyendo la arteria cerebral media, la posterior (Figura 1), arterias cerebelosas (Figura 2) y arteria basilar (Figura 3). Se detectaron hemorragias cerebrales parenquimatosas en tres pacientes. Por tratarse de hemorragias antiguas, estas lesiones fueron más evidentes en los cortes potenciados en T2 y en la secuencia de eco-gradiente (Figura 4). En general, el 55% de los pacientes tenían arteriolopatía hipertensiva como el mecanismo patogénico más probable del ECV.



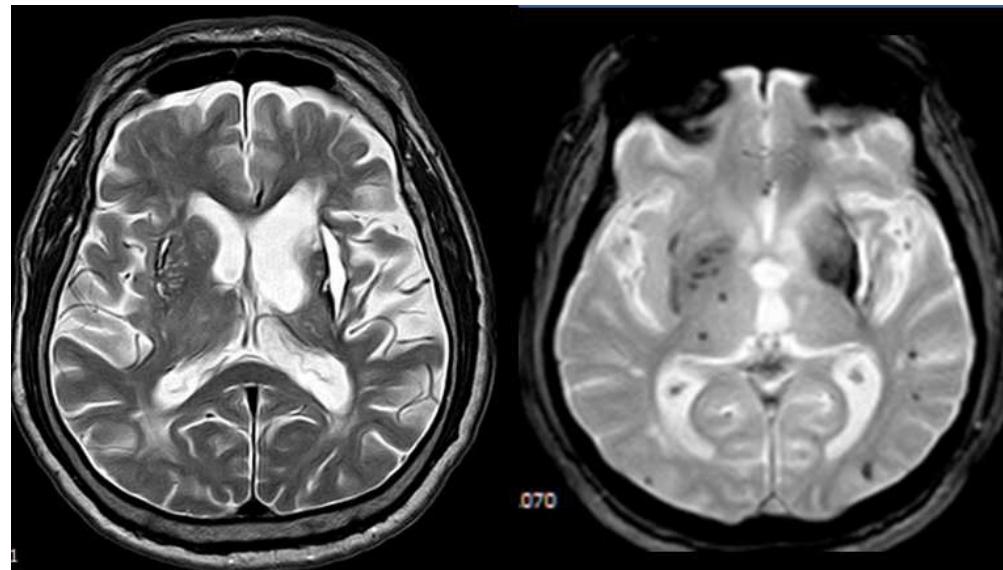
**Figura 2. Arriba.**  
IRM potenciada en T2 que muestra un infarto cerebeloso en territorio de la arteria cerebelosa póstero-inferior derecha.



**Figura 3. Izquierda.**  
Imagen de angio-resonancia que muestra ausencia de arteria basilar (panel superior) y cortes de IRM potenciados en FLAIR que muestran infartos en tallo cerebral y territorio cortical de la arteria cerebral posterior derecha.



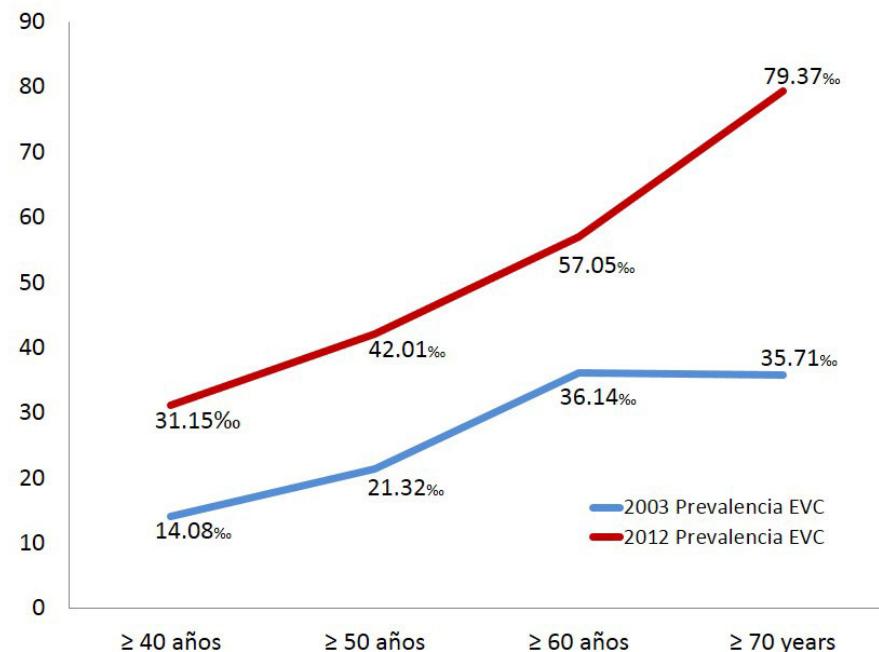
**Figura 4.** IRM potenciada en T2 y secuencia de echo-gradiante, donde se aprecian dos hemorragias putaminales antiguas. La secuencia de echo-gradiante revela, además, múltiples micro-sangrados profundos y corticales.



La tasa de prevalencia encontrada en este estudio coincide con la suposición de que el ECV pronto se convertirá en un problema de salud pública en nuestros pueblos. Durante 2003, nuestro grupo realizó una encuesta comunitaria de ECV en Atahualpa utilizando un diseño similar al utilizado en el presente estudio.<sup>7</sup> Por lo tanto, es posible una evaluación de las diferencias entre ambas encuestas. La prevalencia de ECV entre las personas de  $\geq 40$  años aumentó significativamente de 14,08% en 2003 a 31,15% en 2012 ( $p=0,03$ ), así como la prevalencia relativa por edad, alcanzando el 79.37% en el estudio actual,

versus 35.71% en el estudio anterior, en los sujetos  $\geq 70$  años (Figura 5). La prevalencia de accidentes cerebrovasculares por género también aumentó en los hombres de 14.97 % en 2003 a 45.63 % en 2012 (5 de 334 contra 12 de 263, OR = 3.15, 95% C.I. 1.09 - 9.05;  $p = 0.03$ ). Por el contrario, el patrón de subtipos de ECV y su principal mecanismo patogénico entre ambas encuestas se mantuvo bastante similar. Los ECV hemorrágicos representaron el 10% de los pacientes detectados en 2003 y el 15% en los casos actuales. Este aumento no significativo se relaciona con la práctica de la RM que permitió la detección

**Figura 5.** Gráfico comparativo de la prevalencia de enfermedad cerebrovascular en Atahualpa en dos encuestas realizadas con protocolos similares, en 2003 y 2012, respectivamente. Destaca el aumento significativo en la prevalencia de enfermedad cerebrovascular en el año 2012, especialmente en sujetos añosos.



de viejas hemorragias que no pudieron ser identificadas por la TC. La arteriolopatía hipertensiva fue el mecanismo más probable de ECV (60% en 2003 versus 55% en 2012). El examen Doppler mostró que ningún paciente, en ambas encuestas, tenía estenosis significativa de las arterias extracraneales. Asimismo, los ecocardiogramas transtorácicos no revelaron en ningún caso fuentes cardíacas de embolia.

En conclusión, la prevalencia de accidente cerebrovascular en Atahualpa ha aumentado hasta el punto que se ha convertido en similar a la informada por las naciones industrializadas<sup>8</sup>. Sin embargo, el patrón de subtipos de ECV y los mecanismos patogénicos subyacentes son completamente diferentes de los observados en países desarrollados.

### **Incidencia de Enfermedad Cerebrovascular**

Utilizando un diseño de cohorte prospectivo, el objetivo del presente estudio fue evaluar los factores de riesgo que influyeron en la incidencia de ECV en adultos de la comunidad. Para este estudio de incidencia, se invitó a participar a todos los residentes de Atahualpa de  $\geq 40$  años identificados durante las encuestas anuales de puerta-a-puerta realizadas entre 2012 y 2016. Para identificar casos nuevos de ECV, se utilizó el mismo protocolo que para la detección de casos prevalentes (descritos anteriormente). Además, utilizamos el método epidemiológico de captura-recaptura para mejorar la detección de todos los casos posibles. Por lo tanto, además de las encuestas de puerta a puerta, los registros médicos del centro de salud único en Atahualpa fueron revisados periódicamente, y examinamos los certificados de defunción en la oficina del registro civil. Además, desde que el Centro Comunitario del Proyecto Atahualpa se ha establecido en el pueblo, el personal de campo ha estado en contacto continuo con los participantes y la mayoría de los casos sospechosos ocurridos entre las encuestas fueron detectados y notificados rápidamente.

Para calcular los años-persona de seguimiento, consideramos el tiempo bajo vigilancia desde el día de la primera visita y terminando en la fecha de cierre administrativa (1 de junio) de la última encuesta anual cuando se entrevistó al individuo, o cuando el sujeto presentó un ECV o la muerte. Se utilizaron modelos de regresión de Poisson ajustados por variables demográficas, factores de riesgo cardiovascular y la duración del tiempo de observación, para estimar la tasa de incidencia de ECV (IRR, por sus siglas en inglés de Incidence Risk Ratio), así como los factores que influyen en dicha incidencia. Para el análisis, sólo se incluyeron los primeros eventos de ECV ocurridos después del enrolamiento de los participantes.

De un total de 807 personas sin ECV enroladas entre junio de 2012 y mayo de 2016, el seguimiento fue posible en 718 (89%) casos, contribuyendo 2.499 años de seguimiento

(promedio de  $3,48 \pm 0,95$  años). La edad media de esta población seguida fue de 57 años, 406 (56%) eran mujeres y 443 (62%) tenían educación primaria solamente. Se observó un índice de masa corporal  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> en 186 (26%) personas, presión arterial  $\geq 140/90$  mmHg en 247 (34%), glucosa en ayunas  $\geq 126$  mg/dL en 207 (29%), colesterol total de  $\geq 240$  mg/dL en 79 (11%) y edentulismo severo (menos de 10 dientes restantes) en 229 (32%). Veintisiete (4%) participantes eran fumadores actuales, 45 (6%) tenían mala actividad física y 33 (5%) tenían una dieta pobre.

Un total de 22 ECV incidentes se registraron durante los 4 años del estudio. La IRR global del ECV fue de 2,97 por 100 años-persona de seguimiento (95% C.I.: 1,73 - 4,2). Diecinueve de estos pacientes fueron sometidos a exámenes complementarios. Los ECV fueron isquémicos en 16 y hemorrágicos en tres. Los infartos cerebrales se relacionaron con arteriolopatía hipertensiva en cinco, enfermedad de vasos grandes en cuatro y de causa indeterminada en siete. Los ECV hemorrágicos se relacionaron con hipertensión arterial.

Cuando los individuos fueron estratificados de acuerdo con la edad mediana de la población, aquellos con edades  $\geq 57$  años tuvieron una IRR de ECV de 4,77 por 100 años-persona de seguimiento (95% C.I.: 1,61 - 14,1). Además, el análisis univariado mostró que las personas con ECV incidente tenían más frecuentemente educación primaria ( $p = 0,014$ ), niveles de presión arterial  $\geq 140/90$  mmHg ( $p = 0,0007$ ) y más a menudo edentulismo ( $p=0,001$ ) que aquellos sin ECV.

Se observó edentulismo severo en 14 de los 22 casos de ECV incidente y en 215 de 785 participantes sin ECV (64% versus 27%, OR: 4,64, 95% C.I.: 1,92 - 11,22,  $p=0,0002$ ). De los 19 pacientes que se sometieron a exámenes complementarios para evaluar los subtipos de ECV, se observó edentulismo en los tres pacientes con ECV hemorrágicos y en ocho de 16 con ECV isquémicos (cuatro de cinco con arteriolopatía hipertensiva, dos de cuatro con enfermedad de vasos grandes y dos de siete con infartos de causa indeterminada).

Los modelos de regresión de Poisson, ajustados por variables demográficas y factores de riesgo cardiovascular, mostraron que la hipertensión arterial y el edentulismo severo fueron los únicos factores que predijeron de manera independiente los ECV incidentes. Las personas con presión arterial alta tuvieron una IRR de 5,24 por 100 personas-años de seguimiento (95% C.I.: 2,55 - 7,93) y las que tenían niveles normales tenían una IRR de 1,62 (95% CI: 0,41 - 2,82). Asimismo, la IRR de los individuos con edentulismo severo fue de 5,06 por 100 años-persona de seguimiento (95% C.I.: 2,28 - 7,84), mientras que la IRR de aquellos con más de 10 dientes restantes fue 1,81 (95% C.I.: 0,54 - 3,08). Combinando los dos factores predictivos, la IRR aumentó a 8,77 (95% C.I.: 3,07 - 14,46).

Este estudio de cohorte prospectivo muestra una IRR de ECV elevada en los habitantes de Atahualpa, lo que está en línea con los estudios transversales previos que sugieren una tendencia de aumento del número de ECV en la región. Como se observó anteriormente, no hay datos similares y comparables sobre la incidencia de ECV de otras poblaciones rurales de la región, pero los estudios realizados en centros urbanos coinciden con el concepto de que la magnitud del problema está en aumento en muchos países latinoamericanos.<sup>9-12</sup>

Como era de esperar, el aumento de la edad y la presión arterial alta modificaron la IRR por ECV en nuestra población. Además, se observó una relación importante entre edentulismo severo y el EVC incidente. El edentulismo no traumático –considerado como un substituto de periodontitis crónica– potencia la expresión de mediadores inflamatorios y facilita el desarrollo de la disfunción endotelial y la aterosclerosis.<sup>13</sup> Estos mecanismos patogénéticos explican la asociación entre el edentulismo y el deterioro cognitivo, la enfermedad coronaria, el aumento de la resistencia a la insulina y la mortalidad por todas las causas. En este sentido, el vínculo entre edentulismo y ECV ha sido ampliamente estudiado en los países desarrollados, pero los resultados han sido inconsistentes. Los datos recogidos sugieren una relación directa pero modesta entre la enfermedad periodontal y el ECV (riesgo relativo de alrededor de 1,5 para estudios prospectivos y probabilidad de aproximadamente 2,5 para estudios transversales y retrospectivos).<sup>13,14</sup> Se considera que el acceso limitado a la atención odontológica y la falta de conciencia de la población en general sobre las consecuencias de los malos hábitos dentales en la salud sistémica, son parcialmente responsables de la carga creciente de ECV en las zonas rurales de los países en vías de desarrollo.<sup>15</sup> Los resultados del presente estudio están en línea con estas hipótesis, evidenciándose esta relación en una población rural desatendida. Se necesitan estudios de cohortes multicéntricos para evaluar el papel de los factores de riesgo cardiovascular no tradicionales en la incidencia de accidentes cerebro-vasculares en la región.

## Referencias

1. Saposnik G, Del Brutto OH. Stroke in South America. A systematic review of incidence, prevalence, and stroke subtypes. *Stroke* 2003; 34: 2103-2108.
2. Legetic B, Campbell N. Reducing salt intake in the Americas: Pan American Health Organization actions. *J Health Commun* 2011; 16: 37-48.
3. Del Brutto OH, Santamaría M, Zambrano M, et al. Stroke in rural Ecuador: a community-based survey. *Int J Stroke* 2014; 9: 365-366.
4. Del Brutto OH, Mera RM, Zambrano M, Del Brutto VJ. Severe edentulism is a major risk factor influencing Stroke incidence in rural Ecuador (The Atahualpa Project). *Int J Stroke* 2017; 12: 201-204.
5. Del Brutto OH, Idrovo L, Mosquera A, et al. Validación de un cuestionario para la detección del ictus en poblaciones hispanoparlantes. *Rev Neurol* 2004; 39: 301-304.
6. Hatano S. Experience from a multicentric stroke register: a preliminary report. *Bull WHO* 1976; 54: 541-553.
7. Del Brutto OH, Idrovo L, Mosquera A, et al. Stroke in rural Ecuador. A three-phase, door-to-door survey. *Neurology* 2004; 63: 1974-1975.
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of stroke—United States, 2006-2010. *MMER Morb Mortal Wkly Rep* 2012; 61: 379-382.
9. Lavados PM, Sacks C, Prina L, et al. Incidence, 30-day case-fatality rate, and prognosis of stroke in Iquique: a 2-year Community-based prospective Study (PISCIS Project). *Lancet* 2005; 365: 2206-2015.
10. Cabral NL, Gonçalves AR, Longo AL, et al. Trends in stroke incidence, mortality and case fatality rates in Joinville, Brazil: 1995-2006. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 749-754.
11. Cantu-Brito C, Majersik JJ, Sánchez BN, et al. Door-to-door capture of incident and prevalent stroke cases in Durango, Mexico. The Brain Attack Surveillance in Durango Study. *Stroke* 2011; 42: 601-606.
12. Bahit MC, Coppola ML, Riccio PM, et al. First-ever stroke and transient ischemic attack incidence and 30-day case-fatality rates in a population-based study in Argentina. *Stroke* 2016; 47: 1640-1642.
13. Lafon A, Pereira B, Dufour T, et al. Periodontal disease and stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Neurol* 2014; 21: 1155-1161.
14. Sfyroeras GS, Roussas N, Salepis VG, et al. Association between periodontal disease and stroke. *J Vasc Surg* 2012; 55: 1178-1184.
15. Auluck A. Oral health of poor people in rural areas of developing countries. *J Can Dent Assoc* 2005; 71: 753-755.