

# Cuidado agudo y resultados de salud de los accidentes cerebrovasculares isquémicos en Chile

Lorena Hoffmeister Arce

---

TESI DOCTORAL UPF / 2013

DIRECTOR DE LA TESI

**Dr. Xavier Castells Oliveres** (Universitat Autònoma de Barcelona i Servei d'Epidemiologia i Avaluació, IMIM – Institut de Recerca Hospital del Mar, Parc de Salut Mar)

DEPARTAMENT DE CIENCIES EXPERIMENTALS I DE LA SALUT





## **Agradecimientos**

Al finalizar este trabajo de tesis me siento muy satisfecha de haber contribuido a generar evidencia acerca de un tema que es importante para Chile y en el camino haber trabajado y conocido a excelentes personas y profesionales. Agradezco a Xavier Castells por haber aceptado ser mi director de tesis y por su generosidad y apoyo para guiarme en este proceso de aprendizaje y de mucho trabajo, y por su disposición a conocer la realidad de mi país. También agradezco a todo el equipo del Servei d'Epidemiologia del Hospital del Mar por su acogida permanente, especialmente a Mercè Comas y a Marta Román, ambas han sido compañeras y amigas, y he aprendido mucho de ellas y espero que algo de esto se haya plasmado en mi tesis. Agradezco también el apoyo logístico y administrativo de Miriam Caracuel y Esther Martínez del Servei. También agradezco a Pablo Lavados por haberse embarcado en este proyecto desde los primeros inicios de lo que hoy presento, y a Jordi Alonso por dar su apoyo como tutor UPF.

Agradezco a mis amigas y amigos por la paciencia de escuchar acerca de esto de la tesis y por su apoyo diario. Recuerdo mis primeros pasos en el Doctorado y en Barcelona, y las primeras conversaciones con mi amiga Diana Urzola, compañera del Master en Salud Pública y de piso, el apoyo de Ximena y Renato en Premià de Mar y de tantos otros.

Agradezco a todos quienes participaron de los esfuerzos por desarrollar esta investigación, a mi equipo de la Escuela de Salud Pública de la Universidad Mayor, incluidos quienes formaron parte de la recolección

de información así como aquellos que me ayudaron a lograr esta meta: Constanza, Karla, Carolina y Leandro. Finalmente, agradezco a las autoridades de la Universidad Mayor por el apoyo y confianza depositada en este tema y en la posibilidad de iniciar una línea de investigación en enfermedades cerebrovasculares.

## Resumen

**Antecedentes y Objetivos:** Los países de ingresos medios-bajos enfrentan una creciente carga de mortalidad y discapacidad por enfermedades cerebrovasculares (ACV). El objetivo fue describir el cuidado agudo de los ictus-isquémicos, el impacto en discapacidad del incremento de la utilización de trombolisis y la supervivencia de pacientes hospitalizados por ACV en Chile.

**Métodos:** Se revisaron retrospectivamente las historias médicas en una muestra de pacientes admitidos en hospitales públicos de la principal área metropolitana de Chile (RMS). Se aplicó un modelo de simulación de eventos discretos para determinar el impacto poblacional en discapacidad del incremento de utilización de trombolisis. La supervivencia y la asociación por género, edad, territorio y seguro de salud, se obtuvo vinculando los registros nacionales de egresos hospitalarios (2003-2007) con las defunciones (2003-2010).

**Resultados:** De 51.130 pacientes con ictus-isquémico, la supervivencia al séptimo-día fue 88,9%, a 30-días 81,9%, al año 69,9% y a tres años 61,2%. Ajustando por edad, los pacientes con seguro privado de salud (ingreso altos) tenían una probabilidad menor de morir que sus pares de seguro público de menores ingresos (HR seguro privado: 0,53). Los pacientes de la zona norte y sur tenían una mayor probabilidad de morir, comparado con la zona central de Chile. La adherencia de los hospitales públicos-RMS a las medidas de desempeño fue baja y con

variabilidad entre centros. Un 23,6% presentó diagnóstico de neumonía post-infarto. La utilización de trombolisis fue solo 1,7%. De mantenerse esta utilización, no hay impacto poblacional en reducir discapacidad. Aumentar a que todos los pacientes que actualmente son confirmados antes de 4.5 horas (11,6%) sean trombolizados evitaría 779 personas discapacitadas y aumentar al 25% de utilización evitaría 1.783 al final de la simulación (2017).

**Conclusiones:** Es urgente implementar cambios organizacionales en la atención de los ACV, intensificando las medidas en grupos que muestran peores resultados.

**Palabras claves:** accidente cerebrovascular isquémico, ictus, mortalidad, letalidad, discapacidad, simulación de eventos discretos, Chile.

## **Abstract**

**Background and objectives:** Middle- and low-income countries face an increasing burden of mortality and disability due to stroke. The aim of this study was to describe the acute care of ischemic stroke, the impact of increased use of intravenous thrombolysis on disability, and survival in patients hospitalized for stroke in Chile.

**Methods:** We retrospectively analyzed the charts of a sample of patients admitted to public hospitals in the Metropolitan Region of Chile. Subsequently, a discrete-event simulation model was applied to determine the population-based impact of greater use of thrombolysis on disability. Survival and its association with sex, age, geographical area, and health insurance were determined by linking national registries of hospital admissions (2003-2007) with deaths (2003-2010).

**Results:** Of 51,130 patients with an ischemic stroke, survival was 88.9% at 7 days, 81.9% at 30-days, 69.9% at 1 year, and 61.2% at 3 years. When adjustment was performed by age, patients with private health insurance (high income) had a lower probability of dying than their lower-income counterparts with public health insurance (HR private health insurance: 0.53). Patients in the north and south of the country had a high probability of dying than those in the center. Adherence to performance measures in hospitals in the Metropolitan Region was low and varied among centers. A total of 23.6% of patients was diagnosed with post-stroke pneumonia. Thrombolysis was administered to only 1.7%. There is no population impact in disability if

the current utilization rate is left unchanged. Administering thrombolysis to all patients who currently receive diagnostic confirmation within the 4.5-hour therapeutic window (11.6%) would avoid 779 cases of disability and increase utilization to 25% would prevent 1,783 at the end of the simulation (2017).

**Conclusions:** Organizational changes in the care of stroke are urgently needed. Measures should be intensified in the groups with the worst results.

**Keywords:** stroke, ischemic stroke, mortality, case-fatality, disability, discrete-event simulation model, Chile.



## Prólogo

Esta tesis se enmarca dentro de la línea de investigación de enfermedades cerebrovasculares de la Escuela de Salud Pública de la Facultad de Medicina de la Universidad Mayor, contando con la colaboración del grupo de investigación del Servicio de Epidemiología y Evaluación del Instituto de Investigación Médica del Hospital del Mar (IMIM), Barcelona.

En Chile, las enfermedades cerebrovasculares han cobrado una importancia creciente dado el proceso de envejecimiento poblacional que vive el país y la presencia de una importante carga de factores de riesgo de estas patologías. Durante la década recién pasada, el sistema de salud chileno no ha estado ajeno a este fenómeno, aumentando el acceso y la protección financiera a intervenciones recomendadas por la evidencia científica para el cuidado de los accidentes cerebrovasculares isquémicos, mediante la incorporación de la atención aguda de estos eventos en el Régimen de Garantías Explícitas en Salud (GES). En este contexto, el desarrollo de esta tesis contó con el financiamiento parcial del Fondo Nacional de Investigación en Salud (FONIS) de la Comisión Nacional de Investigación en Ciencias y Tecnologías (CONICYT) de Chile (proyecto N° SA10I20030, adjudicado mediante concurso público a Lorena Hoffmeister como investigadora principal). Además, formó parte del *Estudio de Evaluación de Resultados Sanitarios del Régimen de Garantías Explícitas en Salud*, adjudicado a la Universidad Mayor

mediante licitación pública financiado por el Ministerio de Salud de Chile.

La presente tesis se desarrolló como un compendio de artículos científicos. La primera publicación correspondió a un análisis de supervivencia de los pacientes admitidos en todos los hospitales públicos y privados de Chile, junto con un análisis de sus factores asociados: género, edad, territorio y tipo de seguro de salud. El segundo artículo consideró la evaluación del cuidado agudo de los ictus isquémicos admitidos en los principales hospitales públicos de la Región Metropolitana de Santiago de Chile. Estos establecimientos hospitalizan a más de la mitad de los ictus isquémicos del país. El tercer artículo, corresponde al análisis del impacto poblacional en discapacidad que presentan los ictus isquémicos bajo distintos escenarios de utilización de trombolisis intravenosa, usando el actual nivel de utilización como escenario de comparación.

Los artículos son los siguientes:

**Hoffmeister L**, Lavados PM, Comas M, Vidal C, Cabello R, Castells X. Performance measures for in-hospital care of acute ischemic stroke in public hospitals in Chile. *BMC Neurol.* 2013 6;13:23.

**Hoffmeister L**, Lavados PM, Murta-Nascimento C, Araujo M, Olavarría VV, Castells X. Short- and Long-term Survival after

Stroke in Hospitalized Patients in Chile: A Nationwide 5-Year Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* pii: S1052-3057(13)00172-9.doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.05.005. [Epub ahead of print]

**Hoffmeister L**, Mar J, Lavados P, Arrospide A, Comas M, Biagini L, Castells C. Effect on Disability of Increasing the Utilization of Intravenous Thrombolysis in ischemic stroke: A health outcomes study using a discrete-event simulation model. (submitted a *International Journal of Stroke*).

El presente documento se estructura de la siguiente manera. Un primer capítulo contiene los antecedentes de este trabajo, el segundo capítulo sintetiza la justificación y un tercer capítulo presenta las hipótesis y objetivos. El cuarto capítulo incluye un resumen con las principales decisiones metodológicas asociadas a cada uno de los artículos desarrollados, junto con las referencias y acceso a los textos completos de los dos artículos publicados y el texto completo del artículo que se encuentra en proceso de revisión. En el apartado quinto se desarrolla la discusión, explicitando las fortalezas y limitaciones de la tesis. Finalmente, se presentan las conclusiones de estudio y recomendaciones para las políticas de salud.



# Indice

Agradecimientos.....	III
Resumen .....	V
Abstract.....	VII
Prólogo .....	IX
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 Perfil de salud y acceso a la atención de los ACV en Chile... 4	
1.2 Epidemiología de los ACV .....	14
a) Incidencia y factores de riesgo de los ACV .....	14
b) Mortalidad y Letalidad de los ACV .....	17
c) Discapacidad posterior a los ACV .....	22
1.3 Intervenciones para el cuidado agudo de los ictus isquémicos 25	
2. JUSTIFICACIÓN.....	35
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....	37
3.1 Hipótesis .....	37
3.2 Objetivo General.....	38
3.3 Objetivos Específicos .....	38
4. MÉTODOS Y RESULTADOS POR ARTÍCULO .....	39
4.1 Aspectos metodológicos del 1er artículo/objetivo.....	39
a) Diseño de estudio .....	39
b) Ámbito .....	39
c) Fuentes de información .....	40

4.2	Aspectos metodológicos del 2do artículo/objetivo.....	40
a)	Diseño de Estudio.....	40
b)	Ámbito.....	40
c)	Fuentes de información.....	41
4.3	Aspectos metodológicos del 3er artículo/objetivo.....	41
a)	Diseño de Estudio.....	41
b)	Fuentes de información y estimación de parámetros.....	44
4.4	ARTÍCULO 1.....	47
4.5	ARTÍCULO 2.....	49
4.6	ARTÍCULO 3.....	51
5.	DISCUSIÓN.....	85
5.1	Medidas de desempeño en hospitales públicos de la Región Metropolitana de Santiago.....	85
5.2	Oportunidad de la atención y trombolisis.....	88
5.3	Discapacidad asociada a los ictus isquémicos.....	92
5.4	Supervivencia de los ictus isquémicos.....	94
5.5	Limitaciones y Fortalezas del estudio.....	99
6.	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES PARA LA POLÍTICA SANITARIA.....	105
6.1	Conclusiones.....	105
6.2	Recomendaciones para la política sanitaria.....	109
	Referencias.....	113
	Glosario.....	137



# 1. INTRODUCCIÓN

Los Accidentes Cerebrovasculares (ACV) son definidos como un “rápido desarrollo de signos focales o globales, con una alteración de la función cerebral que dura más de 24 horas (a menos que acontezca la muerte), sin que aparentemente exista una causa no vascular”<sup>1</sup>. Las ACV comprenden un conjunto heterogéneo de eventos, siendo los principales tipos patológicos: los ataques cerebrovasculares isquémicos, las hemorragias cerebrales y las hemorragias subaracnoideas. Los ictus isquémicos son clasificados en distintos subtipos en función de los signos y síntomas y de la presencia de fuentes cardiacas de embolia, enfermedad arteriosclerótica, enfermedad oclusiva de las arterias perforantes pequeñas, o causas denominadas como raras<sup>2</sup>. La distinción por tipo patológico es relevante ya que cada uno de ellos involucran distintos cuidados y tratamientos, por lo que el reconocimiento y diagnóstico del tipo de ACV es uno de los pasos más importantes y urgentes para su atención<sup>3</sup>. El tipo de ACV más frecuente es el isquémico. En la actualidad, los países de ingresos medios y bajos tienen una proporción menor de estos eventos comparado con la proporción presente en países de ingresos altos<sup>4</sup>.

Como resultado de un ACV, una proporción de personas muere, otra parte resulta con algún grado de discapacidad posterior al evento y una proporción resulta sin ninguna secuela. Estos



resultados están estrechamente asociados al tipo de ACV. Pese a que existe una amplia diversidad de formas de medir las secuelas de discapacidad, las estimaciones indican que cerca de la mitad de quienes sobreviven a un ACV lo hacen con algún grado de dependencia<sup>2</sup>. Por otra parte, la probabilidad de tener un evento recurrente de ACV es considerable, estimándose en alrededor de un 4% anual, presentando también una mayor letalidad que los primeros eventos<sup>5</sup>.

Los ACV son enfermedades cuya importancia sanitaria y económica aumenta con el envejecimiento de las poblaciones, dada la estrecha asociación entre su incidencia y la edad. Además, esta enfermedad incrementa su importancia debido a cambios en los estilos de vida de los países lo que implica un aumento de la prevalencia de factores de riesgos comunes a enfermedades cerebrovasculares y del sistema circulatorio, como la presión arterial elevada, el consumo de tabaco, el sedentarismo, entre otros<sup>6</sup>. Este perfil de salud está asociado a estadios avanzados de la transición epidemiológica, lo que ya forma parte de la realidad sanitaria de países de ingresos medios-bajos como Chile<sup>7</sup>.

Desde hace varias décadas, los países desarrollados han aportado una contundente evidencia acerca de los ACV, de sus factores de riesgo, y de resultados tanto de vigilancia epidemiológica como del cuidado por parte de los sistemas de salud<sup>8</sup>. Menos información se ha publicado proveniente de países de ingresos medios y bajos<sup>9</sup>. Una reciente revisión mostró amplias variaciones en la metodología

y en los resultados de estudios de vigilancia de ACV en países de ingresos medios-bajos<sup>10</sup>. Pese a estas restricciones, ya hace unos años, existe evidencia consistente que indica que son estos países los que están afrontando la mayor carga por esta enfermedad<sup>4;11;12</sup>. Entre los años 2001-2008, por primera vez la incidencia de ACV en países de ingresos medios-bajos excede la incidencia de los países de ingresos altos<sup>4</sup>. En los estudios de carga mundial de enfermedad, los ACV han pasado del quinto al tercer lugar en el ranking de patologías responsables del impacto en salud medido en años de vida ajustados por discapacidad (AVISA, o DALY por su sigla en inglés), entre la medición de 1990 y la de 2010<sup>14;15</sup>. Diversos estudios muestran también que el impacto social y productivo es sustancial<sup>16</sup>, y que lo seguirá siendo si no son implementadas intervenciones en distintos niveles. Feigin y cols<sup>9</sup> señalan la necesidad de priorizar distintos abordajes para detener la epidemia de los ACV en países menos desarrollados: acciones de prevención primaria para reducir factores de riesgo modificables, incorporación de medidas de prevención secundaria de probada efectividad, implementación de cambios organizacionales en el cuidado agudo de los ACV que han mostrado ser costo-efectivas y la incorporación de estrategias de rehabilitación. Junto con esto, diversos autores e instituciones hacen un llamado a implementar sistemas de vigilancia epidemiológica y estudios de efectividad y eficiencia en los contextos específicos de países en vías de desarrollo que enfrentan importantes limitaciones económicas.

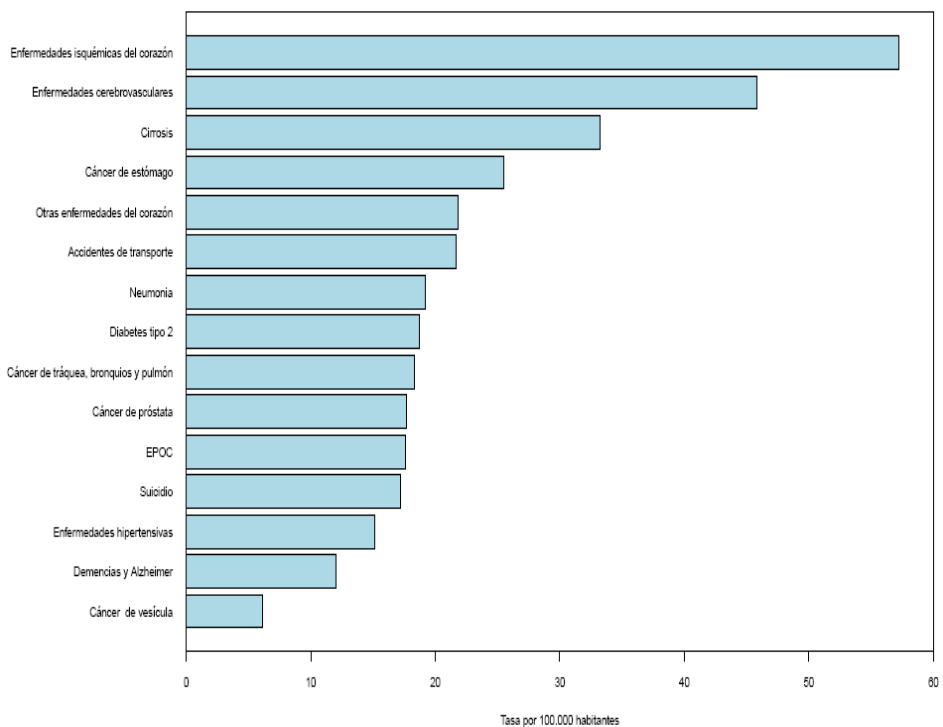
## **1.1 Perfil de salud y acceso a la atención de los ACV en Chile**

Uno de los aspectos centrales para comprender la relevancia de las enfermedades cerebrovasculares en Chile, es el cambio demográfico y epidemiológico acontecido en este país. Chile ha vivido una rápida transición demográfica, junto con profundos cambios epidemiológicos y un acelerado proceso de envejecimiento poblacional<sup>7</sup>. A partir de la década de 1960 la tasa de global de fecundidad ha disminuido de manera radical, desde un promedio de 5,4 hijos por mujer en la década de 1960 a un promedio de 1,89 en el año 2010. Alrededor de 1940, entre los hombres, la esperanza de vida al nacer era de 29 años y de 33 años entre las mujeres, mientras que en el año 2010 es de 76,1 y 82,2 años, respectivamente<sup>17</sup>. Entre los años 1900 y 1961 la tasa bruta de mortalidad disminuyó aproximadamente un 68% y la de natalidad se redujo en un 10%. Luego, entre 1961 y 1990, el descenso de la mortalidad fue de un 49%, en tanto que la natalidad bajó un 35%. Los últimos 20 años, la mortalidad ha caído en un 6%, alcanzando en el año 2010 una tasa de 5,7 por 1.000 habitantes<sup>18</sup>.

La caída de las tasas de mortalidad se ha acompañado de un drástico cambio de la distribución por causas de muerte. A principio del siglo 20, cerca del 40% de las muertes ocurrían en menores de 5 años, predominando las causas de muertes por enfermedades infecciosas y por causas perinatales. Por el contrario, a fines del siglo, más de la mitad de las muertes ocurren en mayores de 50

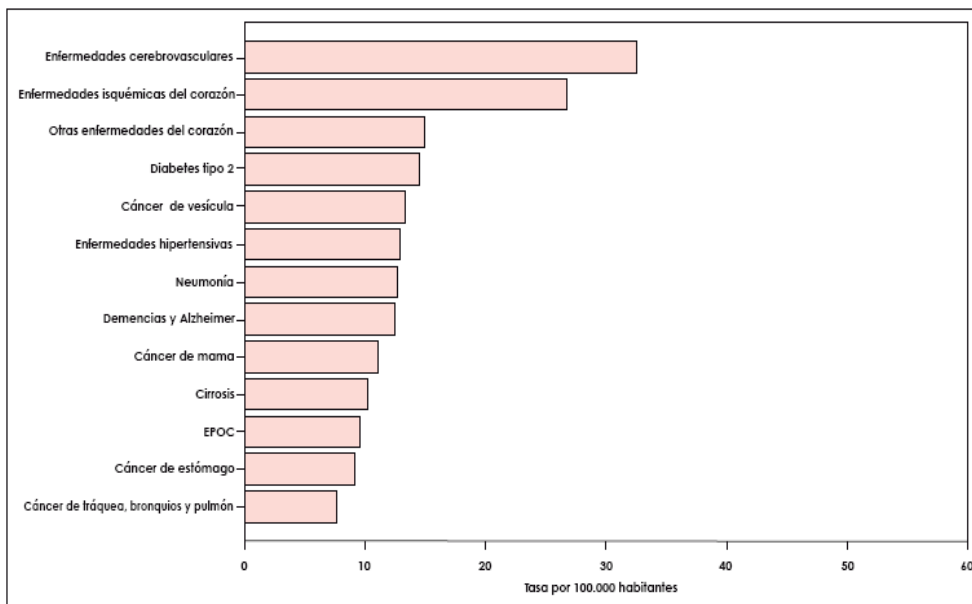
años, predominando las causas de muertes por enfermedades y condiciones crónicas no transmisibles<sup>19;20</sup>. Entre los años 2001 a 2008 (Figura 1 y 2), las tres primeras causas de mortalidad entre los hombres, fueron las enfermedades isquémicas del corazón, las enfermedades cerebrovasculares y la cirrosis. Entre las mujeres fueron las enfermedades cerebrovasculares, las enfermedades isquémicas del corazón y otras enfermedades al corazón<sup>21</sup>.

Figura 1: Tasas de mortalidad estandarizadas por edad, por causa de defunción en hombres, Chile 2001-2008.



Fuente: Figura recogida con la autorización de las autoras(Icaza G y cols, 2013)

Figura 2: Tasas de mortalidad estandarizadas por edad, por causa de defunción en mujeres, Chile 2001-2008.



Fuente: Figura recogida con la autorización de las autoras(Icaza G y cols, 2013)

Para ilustrar la situación epidemiológica chilena, contamos también con los resultados de dos estudios de Carga de Enfermedad realizados en Chile<sup>22;23</sup>. Estos estudios entregan un resultado de salud que integra los años perdidos por muerte prematura y los años vividos bajo discapacidad, conocidos como AVISA (Años de vida ajustados por discapacidad) y como DALY por sus siglas en inglés (Disability- adjusted life year). El primer estudio de Carga de Enfermedad realizado en Chile con datos de hace ya 20 años atrás evidenció que las 5 primeras enfermedades responsables del daño en salud fueron: las anomalías congénitas, las infecciones respiratorias agudas bajas, la enfermedad isquémica al corazón, la enfermedad hipertensiva y las enfermedades cerebrovasculares. El

segundo estudio de Carga de Enfermedad<sup>23</sup>, publicado el año 2007 reveló un cambio en el ranking, siendo las principales causas del daño por muerte prematura y por años de vida vividos con discapacidad: las condiciones neuropsiquiátricas, las enfermedades digestivas, las enfermedades cardiovasculares (incluidas las cerebrovasculares), las lesiones no intencionales y las enfermedades musculoesqueléticas.

Junto con estos cambios epidemiológicos, Chile ha vivido relevantes transformaciones socioeconómicas. En el año 1987 un 45,1% de la población chilena se encontraba viviendo bajo la línea de pobreza, dicha proporción alcanzó el 13,7% en el año 2006<sup>24</sup>. Según estimaciones del Banco Mundial<sup>25</sup>, el ingreso nacional per cápita bruto convertido a dólares de Estados Unidos, ha pasado de US\$8.600 en el año 2007 a US\$14.280 en el 2012. A la par de estos cambios, Chile mantiene significativos niveles de desigualdad, presentando un índice Gini<sup>1</sup> de 0,494 que lo sitúa como el país con mayores grados de desigualdad de ingreso de la OECD<sup>26</sup> y con una situación similar o peor comparado con otros países de América Latina<sup>27</sup>. En términos de salud, la desigualdad socioeconómica

---

<sup>1</sup> El índice de Gini mide hasta qué punto la distribución del ingreso entre individuos u hogares dentro de una economía se aleja de una distribución perfectamente equitativa. Una curva de Lorenz muestra los porcentajes acumulados de ingreso recibido total contra la cantidad acumulada de receptores, empezando a partir de la persona o el hogar más pobre. El índice de Gini mide la superficie entre la curva de Lorenz y una línea hipotética de equidad absoluta, expresada como porcentaje de la superficie máxima debajo de la línea. Así, un índice de Gini de 0 representa una equidad perfecta, mientras que un índice de 100 (ó 1) representa una inequidad perfecta. Fuente: Banco Mundial, 2013. Disponible en: <http://datos.bancomundial.org/indicador/SI.POV.GINI>.

explica algunas diferencias en la prevalencia de factores de riesgos asociado a enfermedades cardiovasculares<sup>28</sup> y diferencias en la distribución de la mortalidad por ACV<sup>29</sup>. Un estudio de cohorte realizado con población de 60 y más años mostró que los adultos mayores de nivel socioeconómico más bajo tenían una prevalencia más alta de deterioro cognitivo y una mayor mortalidad que sus pares ubicados en categorías socioeconómicas superiores<sup>30</sup>.

La posibilidad de reducir el impacto de los ACV depende de la capacidad de los sistemas de salud para dar cobertura universal a intervenciones para el cuidado agudo y la rehabilitación de estos eventos, junto con una razonable protección financiera frente a su ocurrencia. Este desafío es particularmente complejo para los sistemas de salud de países de ingresos medios y bajos que enfrentan limitaciones socioeconómicas e institucionales<sup>31</sup>. En Chile, el sistema de salud ha alcanzado una cobertura casi universal mediante la modalidad de seguros de salud. El principal asegurador, llamado *Fondo Nacional de Salud (FONASA)*, es de titularidad pública y cubre a 13,2 millones de personas (76,2% de la población)<sup>32</sup>, mientras que 2,9 millones (16,9% de la población) pertenecen a algún seguro de salud privado, denominadas *Instituciones de Salud Previsional (ISAPRES)*, una proporción menor pertenece al sistema de seguro de las Fuerzas Armadas y de Orden. Los dos principales sistemas de seguros presentan diferencias estructurales en el acceso a servicios de salud, coberturas, exclusiones, magnitud de los co-pagos y de las primas. Desde las reformas realizadas a principios de la década de los '80,

un elemento central del sistema de seguros de salud chileno, es el aporte obligatorio del siete por ciento del salario a uno de los seguros: público o privado, siendo prerrogativa del cotizante elegir uno de estos sistemas. El sistema público recibe como cotización esta proporción fija sobre el salario, ofreciendo por este monto el mismo paquete de servicios y prestaciones de salud a todos sus afiliados. Adicionalmente, este seguro acoge a todos quienes no tengan capacidad de contribuir al sistema mediante su trabajo, no pudiendo negar la cobertura a ningún ciudadano, a diferencia de los seguros privados. Los afiliados a FONASA, en función del tramo de rentas del trabajo que reciben se clasifican en cuatro grupos, implicando diferencias en el acceso a prestadores públicos y privados y en la magnitud de los co-pagos. Los asegurados del grupo A son carentes de recursos y no cotizan, y tienen atención gratuita (sin co-pago) en la red de atención pública de salud. En el grupo B se encuentran las personas que tienen un ingreso mensual hasta el sueldo mínimo legal. En el grupo C se encuentran los que reciben una renta igual o hasta 1,5 veces el sueldo mínimo. Finalmente, en el grupo D se clasifican las personas con una renta superior a 1,5 veces el sueldo mínimo. Los afiliados de los grupos B, C y D pueden acceder a la red pública de salud y a la atención en prestadores privados de salud, enfrentando distintos niveles de co-pago al momento de utilizar los servicios de salud. Los afiliados a ISAPRES pueden aportar un monto mayor al siete por ciento de cotización legal obligatoria. La magnitud de la prima refleja los riesgos de salud y los costos esperados de la atención médica. Para definir el valor de la prima se considera información pública como



sexo, edad y número de dependientes asociados a cada cotizante. La contribución económica de los afiliados a ISAPRES es, en promedio, 6,2 veces la de los contribuyentes de FONASA<sup>33</sup>, y del total de aportes que realizan, el 40% es aporte adicional a la cotización obligatoria.

Diversos estudios muestran una segmentación de la población que permanece adscrita a cada uno de estos sistemas<sup>33-35</sup>. Pardo y cols concluyeron que la edad, el sexo, el tipo de empleo, el nivel de ingresos y la autopercepción de salud eran factores determinantes del tipo de seguro al que se estaba afiliado y las opciones de movilidad entre ambos sistemas<sup>36</sup>. Usando los datos de la última Encuesta de Nacional de Caracterización Socioeconómica (CASEN) la tabla 1 presenta la renta per cápita mensual en función del seguro de salud. Los valores medios y la mediana evidencian una estratificación económica, ya que los afiliados a ISAPRES tienen una renta que equivale a 5 veces la renta de los afiliados a FONASA de menores ingresos. Por otra parte, los individuos con más baja autopercepción de salud tienen mayor probabilidad de elegir el sistema público de salud, en parte porque los co-pagos tienden a ser más predecibles y, en algunos casos, menores (específicamente para las personas con ingresos más bajos). Además, los datos provenientes de estudios panel muestran una baja movilidad desde el seguro público a uno privado, asociado a las barreras de entrada por parte de estos últimos a la población con condiciones de salud pre-existentes. De esta manera, con independencia de la edad, los análisis realizados revelan una mayor

presencia en el seguro público de salud de personas con un pobre estado de salud percibido. Por el contrario, en los seguros privados existe una participación considerablemente mayor de afiliados jóvenes con buena salud que jóvenes con mala salud<sup>35</sup>. Además de esta segmentación, existen diferencias territoriales, la población cubierta por el seguro público varía entre un 59,5 % y un 92,2% entre las 15 regiones en que se divide el país (división administrativa siguiendo el eje geográfico de norte a sur).

**Tabla 1: Media y desviación estándar de los ingresos autónomos mensuales en pesos chilenos percapitados, por seguro de salud. CASEN 2011**

	Media	Desviación Estándar	Mediana
FONASA Grupo A	\$112.255	\$133.185	\$83.359
FONASA Grupo B	\$167.255	\$185.130	\$122.084
FONASA Grupo C	\$193.318	\$224.581	\$138.277
FONASA Grupo D	\$280.005	\$356.509	\$192.307
F.F.A.A. y del Orden	\$297.664	\$301.093	\$224.081
ISAPRE	\$596.858	\$713.915	\$377.219
Ninguno	\$267.277	\$383.466	\$171.988
<b>Total</b>	<b>\$224.187</b>	<b>\$361.815</b>	<b>\$130.585</b>

Fuente: Elaboración propia a partir de los datos de la Encuesta de Caracterización Socioeconómica 2011.

Chile cuenta con una larga tradición de iniciativas públicas en salud y de importantes éxitos en salud infantil, materna y en el control de enfermedades infecciosas<sup>37</sup>. Sin embargo, los diagnósticos y evaluaciones realizados los primeros años del siglo 21 evidenciaban, además de un cambio epidemiológico y social de importancia, elementos de segmentación y de baja movilidad entre los seguros de salud, importantes brechas de acceso y de atención, y diferencias en la calidad de la atención. Estos factores motivaron

una reforma sanitaria iniciada a principios de la década pasada. Como parte de esta reforma, en el año 2004 se implementó el Régimen de Garantías Explícitas en Salud (GES)<sup>38;39</sup>, política de salud orientada a mejorar el acceso, cobertura y calidad tanto a los afiliados de FONASA como a los de las ISAPRES. Uno de los principales propósitos de esta política pública fue disminuir las inequidades en el acceso a la atención de un conjunto de patologías que son responsables de gran parte de la carga de enfermedad en Chile. Para definir este conjunto de patologías o condiciones de salud, se consideran distintos criterios: estudios epidemiológicos para determinar la carga de enfermedad, valoración y percepción social del daño, y la existencia de intervenciones efectivas para su prevención, tratamiento o rehabilitación. La inclusión de patologías en este régimen implicó elementos significativos para el sistema de salud chileno: a) provisión de guías clínicas pertinentes para el conjunto del país, b) un esfuerzo sistemático de definir y cumplir tiempos y plazos para la confirmación diagnóstica, tratamiento y seguimiento, c) exigencias de cumplimiento de estándares de calidad en la provisión de los servicios, y d) la garantía de protección financiera orientada a disminuir las barreras de acceso asociadas a la capacidad de pago (capacidad reconocidamente desigual) y de reducir los costos catastróficos que enfrentan las familias cuando uno de sus miembros se enferma. En la actualidad, este régimen contempla un total de 80 patologías o condiciones de salud, incluyendo la atención de accidentes, patologías e intervenciones asociadas al adulto mayor, enfermedades y condiciones crónicas (artrosis, hipertensión, diabetes, VIH-SIDA,

artritis reumatoide, entre otras), enfermedades del corazón y el cerebro (infarto agudo al miocardio, ictus isquémico, y otros), enfermedades de la visión (cataratas, vicios de refracción, retinopatía diabética), intervenciones quirúrgicas (para escoliosis, colecistectomía preventiva, y otros), tratamiento de cánceres (cáncer cervicouterino, cuidados paliativos, cáncer de mama, cáncer infantil, cáncer gástrico, leucemia, y otros), condiciones asociadas al parto, a la prematurez y al recién nacido, salud mental (depresión, trastorno bipolar, consumo perjudicial de alcohol, trastorno bipolar), salud bucal (en niños, embarazadas, urgencia odontológica), salud en menores de 15 años, y algunas intervenciones de prevención secundaria.

En el año 2007, luego de una serie de estudios, de debate de la autoridad sanitaria, de expertos y de discusión legislativa, se incluyó la atención aguda del ictus isquémico como parte de las patologías priorizadas<sup>40</sup>. Entre las intervenciones incluidas inicialmente bajo este régimen se encontraron: evaluación clínica por neurólogo, realización de tomografía axial computarizada (TAC) frente a sospecha de un evento, admisión hospitalaria antes de 24 horas del diagnóstico en establecimientos con capacidad resolutive, entre otros.

## **1.2 Epidemiología de los ACV**

### **a) Incidencia y factores de riesgo de los ACV**

Entre los factores de riesgos de los ACV se encuentran: la presión arterial elevada, la exposición al tabaco, el colesterol elevado, la diabetes, el sobrepeso u obesidad, el sedentarismo, la apnea de sueño (desorden del sueño en el que el nivel de oxígeno es interrumpido de manera intermitente durante el sueño), enfermedades cardiovasculares incluida la fibrilación auricular, el uso de algunas terapias de anticoncepción que incluyen estrógenos, consumo excesivo de alcohol, y el uso de drogas como la cocaína y las metaanfetaminas. Asimismo, tener historia previa o familiar de ataques cerebrovasculares transitorios o eventos coronarios aumenta el riesgo de un ACV. Entre los factores no modificables, la incidencia de ACV aumenta con la edad y la tasa de primer evento es más alta entre los hombres. El estudio INTERSTROKE<sup>6</sup> cuyo objetivo fue conocer la distribución de los factores de riesgo de ictus isquémico y hemorrágico en distintos contextos (países de ingresos altos, Latinoamérica, Sudeste Asiático, India y África), concluye que el 90% del riesgo de estos eventos está asociado a un conjunto limitado de diez factores de riesgo susceptibles a control y prevención. En Chile, la prevalencia de factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares ha mostrado ser alta y no ha disminuido entre las mediciones de las encuestas de salud

realizadas<sup>28;41</sup>. La Encuesta Nacional de Salud 2009-2010 arrojó una prevalencia de 40,6% de fumadores, de obesidad del 25,1% (índice de masa corporal  $\geq 25$  kg/mts<sup>2</sup>), de hipertensión arterial del 26,9%, un 9,4% de prevalencia de diabetes mellitus 2 y una prevalencia de colesterol total elevado de 38,5%. La medición de riesgo cardiovascular mostró que un 17,7% de los adultos chilenos están en la categoría alta<sup>28</sup>.

Los estudios de incidencia poblacional efectuados en países de ingresos medios-bajos son escasos. En Chile, durante los años 2000-2002 se realizó el estudio poblacional PISCIS (Proyecto de Investigación de Stroke en Chile: Iquique Stroke)<sup>42;43</sup> realizado en la ciudad de Iquique, territorio ubicado en el norte del país, en una zona minera y desértica. En este estudio se encontró una tasa anual de incidencia ajustada por edad de 94,1 (IC95% 83,3–104,9) por 100.000 habitantes para todos los tipos de ACV. Del total de ACV, un 65% fueron isquémicos, un 23% hemorrágicos y un 5% hemorragias subaracnoideas<sup>43</sup>. La tasa de incidencia estandarizada por edad del primer evento de ictus isquémico fue de 66,5 (IC95% 56,9–76,1) con una edad media de 68,6 años entre las mujeres (DE 15,3) y de 64,7 años (DE 14,5) entre los hombres. Quienes sufren un primer evento de ACV en Chile son más jóvenes que los de países de Europa Occidental cuya edad media es de 76,0 años en las mujeres y de 71,8 años entre los hombres<sup>44</sup>, siendo más cercana a la situación descrita en países de Europa Oriental o Brasil<sup>45</sup>. Con respecto a las diferencias de edad por género, en Chile, al igual

como se ha publicado en otros contextos, las mujeres tienen su primer evento de ACV a mayor edad que los hombres<sup>44</sup>.

Chile no cuenta con estudios que permitan evaluar los cambios en la incidencia de ACV a lo largo del tiempo. Una serie de estudios han mostrado que la tendencia temporal de la incidencia de ACV difiere en función de las características socioeconómicas de los países<sup>46</sup>. Una de las lecciones del estudio MONICA, proyecto multicéntrico de seguimiento de los determinantes y tendencias de las enfermedades cardiovasculares (lamentablemente no incluyó ningún país latinoamericano), es que los factores socioeconómicos estructurales son muy relevantes en predecir la trayectoria temporal de estos eventos. La proporción de variabilidad explicada por el Producto Interno Bruto fue mayor a la explicada por el conjunto de factores de riesgo clásicos de estas patologías<sup>47</sup>. Feigin y cols<sup>4</sup> han reportado que desde 1970, la incidencia de ACV ha disminuido en un 42% en los países de ingresos altos (Producto Interno Bruto per cápita superior a a US\$10.000). Por el contrario, la incidencia de ACV en países de ingresos medios y bajos han incrementado en un 100% en las últimas décadas<sup>4</sup>. El porcentaje de cambio anual en el primer grupo de países fue de -1,0% y de 5,6% en los países de ingresos medios y bajos. Algunos autores plantean que los modelos de cambio de la mortalidad por ACV reportada en estudios internacionales de tendencias de mortalidad, sugerirían que los cambios en las tasas de mortalidad se corresponderían con la trayectoria de los cambios observados en las tasas de incidencias<sup>4</sup>.

Asimismo, la tendencia secular de la incidencia de ACV ha mostrado un aumento en la edad media del primer evento<sup>48;49</sup>.

## **b) Mortalidad y Letalidad de los ACV**

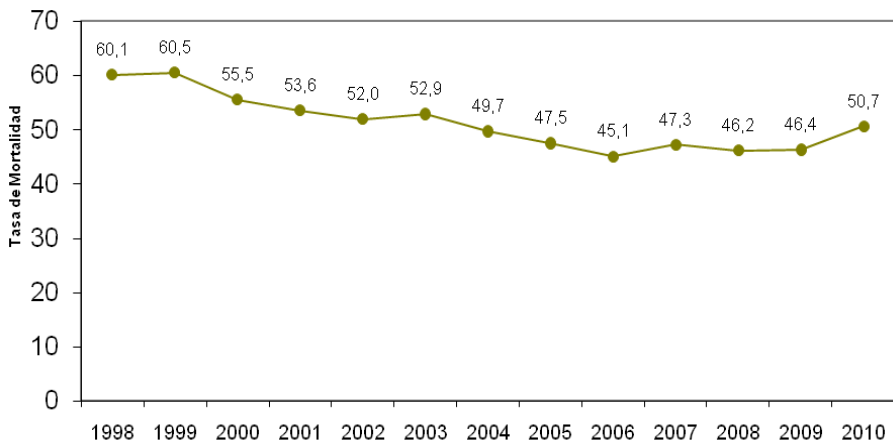
La tendencia temporal de la mortalidad por ACV observada en algunos estudios, entre los que se destacan los resultados del estudio MONICA<sup>50</sup>, han mostrado una disminución en la mortalidad por estos eventos. La interpretación de esta tendencia debe ser cautelosa debido a limitaciones metodológicas, cambios en los registros de mortalidad, entre otras. Considerando estos elementos, algunos autores plantean que esta caída no está explicada enteramente por el control de los factores de riesgo clásicos de las ACV, jugando un rol importante la mejora global de las condiciones socioeconómicas de la población y el impacto del cuidado agudo de los ACV<sup>51</sup>.

Con datos del año 2004, la Organización Mundial de la Salud realizó estimaciones de las tasas de mortalidad por ACV. Considerando a los 110 países que disponen de registros de defunciones clasificados en un nivel de evidencia 2, se observa una amplia variabilidad de la tasa de mortalidad ACV con un recorrido que va de 25 a 249 por 100.000 habitantes. La variabilidad de las tasas de mortalidad se explica en gran medida por la realidad demográfica de los países y las diferencias en la estructura de edad de las poblaciones. En este grupo de países, Chile se ubicó en una posición intermedia, en el percentil 38, con una tasa de 53 por



100.000 habitantes<sup>46</sup>. En el año 2010, los ACV se han ubicado en la primera causa específica de muerte (CIE-10 I60-I69) en Chile, con una tasa bruta de mortalidad de 51,5 por 100.000 habitantes entre los hombres y de 52,5 entre las mujeres<sup>18</sup>, correspondiendo a un total de 8.888 muertes. Por otra parte, la tendencia temporal de la mortalidad, muestra, a partir de 1998 (Figura 3) un descenso relativamente constante de las tasas de mortalidad estandarizadas por edad de los ACV, con un cierto grado de estabilización luego del 2004. Si se observa la tendencia global de la mortalidad en Chile por todas las causas también observamos que ha habido una reducción de las muertes en Chile.

**Figura 3: Tasas de mortalidad estandarizada por edad de ACV en población chilena (1998-2010).**



Estandarización directa con la población mundial de la OMS.. Fuente: Elaboración propia, a partir de los registros oficiales de defunciones DEIS-MINSAL

Otro indicador relevante para este análisis es la letalidad, indicador que se ha usado especialmente para evaluar los resultados de la atención del manejo y atención de los ACVs<sup>52</sup>. Este indicador es usualmente medido como la proporción de sujetos fallecidos a los 7 días, 30 días y a un año del evento. Se ha recurrido a la medición temprana de la letalidad de 7 a 30 días para el seguimiento del cuidado agudo hospitalario ya que, en general, los días de estada hospitalaria son superiores a una semana y en estos primeros días acontecen las principales decisiones clínicas de tratamiento. Asimismo, la OECD ha incluido el seguimiento de las tasas de letalidad intrahospitalarias (30 días) para evaluar los avances de los servicios de salud entre sus países miembros<sup>53</sup>.

La letalidad a 21-30 días, considerando todos los tipos de ACV se encuentra entre 17% y 30% en países de altos ingresos y entre 18% y 35% en países de ingresos medios-bajos<sup>4</sup>. Estas proporciones difieren por tipo de ACV, siendo más altas entre las hemorragias intracerebrales y las hemorragias subaracnoideas que en los ictus isquémicos. El rango de letalidad por ictus isquémico es similar entre países de ingresos altos y países de ingresos medios-bajos, los primeros reportan resultados entre un 13% y 23%, y entre los segundos, la evidencia muestra un rango que va entre 13% y 19%<sup>4</sup>. A pesar de estas similitudes, la tendencia temporal de la letalidad por ictus isquémico difiere según el contexto económico del país. En países de ingresos altos, a lo largo del tiempo, se ha observado una tendencia decreciente de la letalidad temprana (hasta los 30

días), mientras que en países de ingresos bajos y medios, evidencia más aislada ha mostrado un descenso, pero de menor magnitud. De esta manera, en la década pasada nos encontramos con la que la letalidad temprana es un 25% más alta en países de ingresos medios-bajos que entre los países de mayores ingresos <sup>4:54</sup>. Existe un número relativamente más pequeño de estudios acerca de la supervivencia de los pacientes de ACV en un período de tiempo mayor y usando registros nacionales o de una cobertura más amplia. En Finlandia, la letalidad a un año del evento fue de 24% <sup>55</sup>, y en Canadá alcanzó la misma proporción <sup>52</sup>. Boysen <sup>56</sup>, encontró que, a lo largo de tres décadas, había aumentado la supervivencia de los pacientes con ACV y que esta mejora era superior a la acontecida en la población general. En Chile, solo contábamos con los resultados encontrados en el estudio PISCIS <sup>42:43</sup> que muestran los resultados de casos incidentes en una región del norte de Chile. En este estudio se encontró que a los 6 meses el 33% de los pacientes había fallecido, no existiendo estudios realizados de alcance nacional o que describan estos resultados en un horizonte temporal mayor.

En algunos países de ingresos altos, se ha observado una trayectoria común: por un lado la mortalidad se ha mantenido estable o ha mostrado una tendencia decreciente, y por otro lado, la letalidad ha mostrado un descenso significativo <sup>4:48</sup>, lo que entrega mayor evidencia para sostener que el cuidado agudo de los ACV en contextos hospitalarios así como acciones de prevención secundaria,

son relevantes en el descenso de las secuelas de muerte por estos eventos <sup>48</sup>.

Factores sociales como la posición en la estratificación social influyen sobre la salud de las poblaciones a través de distintos mecanismos. La posición socioeconómica (PSE) refleja esta ubicación y da cuenta de un concepto multidimensional asociado al acceso diferencial a distintos recursos y habilidades, a lo largo de la vida<sup>57</sup>. La PSE baja está asociada con desigualdades en salud en términos de acceso al cuidado, aumento de padecer enfermedades cerebrovasculares y muerte temprana. Se ha documentado una asociación fuerte entre PSE e incidencia y mortalidad por ACV<sup>58</sup>. Un análisis realizado por Sposato<sup>59</sup> encontró que los países con un bajo Producto interno bruto (PIB) per cápita (ajustado por poder de compra) tenían una mayor incidencia de ACV, mayor letalidad a 30 días, una mayor proporción de hemorragias intracerebrales y quienes tenían un primer evento de ACV eran más jóvenes comparado con los países con un PIB mayor. Además de este análisis macroeconómico, otros estudios han abordado la relación a nivel individual. Aunque con menor consistencia que los resultados asociados a la incidencia de ACV, se ha publicado que los grupos de PSE bajo tienen una menor supervivencia y presentarían eventos de mayor severidad que sus pares de PSE más alto<sup>60;61</sup>.

### **c) Discapacidad posterior a los ACV**

El verdadero impacto de los ACV debe ser visto no solo en términos de tasas de mortalidad e incidencia, sino que también en discapacidad, la cual frecuentemente persiste a lo largo del tiempo<sup>13</sup>. A nivel individual, en el ámbito hospitalario y en los estudios de pronóstico de los ACV, las secuelas de discapacidad posteriores al ACV se han medido usando la escala modificada de Rankin<sup>62</sup> (mRankin). Esta escala va del 0 al 6. La categoría 0 indica *ningún síntoma*, la categoría 1 indica *discapacidad no significativa a pesar de presentar síntomas, es decir, capaz de llevar a cabo las principales actividades de la vida diaria*, la categoría 2 indica *discapacidad leve, incapaz de llevar a cabo todas las actividades que desarrollaba antes del evento, pero capaz de realizar sus propias cosas sin ayuda (autocuidado)*, la categoría 3 representa *Discapacidad moderada, requiere de ayuda pero es capaz de caminar sin ayuda*, la categoría 4 representa una *discapacidad moderadamente severa, incapaz de caminar sin ayuda y de atender sus propias necesidades sin ayuda*, la categoría 5 refleja un nivel de *Discapacidad severa: postrado, incontinente, y necesitando constante cuidados de enfermería y atención*. La última categoría representa la situación de fallecido. En la mayoría de los ensayos clínicos randomizados, los resultados de esta escala se agrupan en tres categorías, considerándose la puntuación 0-1 como resultado

favorable equivaliendo a autónomo, mientras que entre 2 y 5 es clasificado como dependiente.

Entre los sobrevivientes de los ACV, una proporción importante vive con algún grado de discapacidad. En el Reino Unido<sup>13</sup>, a partir de una cohorte poblacional seguida durante 5 años y reclutada entre 2002 y 2007, encontraron que a los 6 meses de un ACV un 37% de los pacientes tienen algún grado de discapacidad y a 5 años el 70% de los pacientes están con discapacidad o fallecidos. Estas proporciones son similares a la reportada en otros estudios realizados en Australia y Nueva Zelanda<sup>5;63;64</sup>. A lo largo del período de seguimiento de 5 años desde el evento índice, los autores encontraron que la reducción de la discapacidad observada entre el primer mes y los 6 meses del evento se debía a los fallecimientos ocurridos en dicho período y explicados por la edad del evento, la presencia de discapacidad previa, la severidad del ACV, la recurrencia de ACV y de eventos coronarios, el estatus marital y la situación de empleo antes del evento. Asimismo, la proporción de discapacidad alcanza magnitudes muy cercanas a las encontradas en un estudio realizado en la misma población del Reino Unido entre los años 1981-1984, lo que indicaría que no habría habido una mejora de este resultado de salud entre ambos períodos de tiempo.

En una encuesta realizada en 11 países de ingresos medios y bajos publicados en el año 2009, los ACV fueron la tercera causa de discapacidad en la población de 65 o más años de edad<sup>65</sup>. En otro estudio transversal desarrollado entre población mayor con residencia en América Latina, India y China<sup>66</sup>, se encontró que la

proporción de población sobreviviente de ACV que necesitaban ayuda para la realización de sus actividades de la vida diaria se encontraba entre un 20% y un 39% en América Latina, siendo más alta en China-rural (44%), China-Urbana (54%) e India-rural (73%). En estas poblaciones la demencia y la depresión mostraron ser las principales comorbilidades. En un estudio realizado en Auckland y publicado el año 1997 se reportó que un tercio de los pacientes que resultaban con alguna secuela del ACV requerían asistencia en alguna de sus actividades diarias<sup>67</sup>. En Chile, en el estudio PISCIS<sup>43</sup> se aplicó el test mRankin, a los 6 meses un 54% de los pacientes vivía de manera independiente o con secuelas menores (mRanking <2). Los resultados con respecto a la funcionalidad encontrada en este estudio chileno, por tipo y subtipo de infarto, son similares a los reportados en otros estudios.

Los importantes niveles de discapacidad asociados a estos eventos tienen un significativo impacto sanitario, social y económico. En algunos países, los ACV son la principal causa de institucionalización posterior a la atención aguda<sup>5;63;64;68;69</sup>, con muchos pacientes requiriendo largos períodos de cuidados post-agudos o de rehabilitación, y permaneciendo con cuidados de enfermería o no pudiendo retornar a su hogar.

### 1.3 Intervenciones para el cuidado agudo de los ictus isquémicos

La atención de los ACV depende del tipo: hemorrágico o isquémico, por lo que la distinción entre subtipos es uno de los pasos más urgentes que tienen que resolver los servicios de atención hospitalarios y de emergencia. La capacidad diagnóstica para diferenciarlos ha radicado principalmente en la introducción de tomografía axial computarizada (TAC) y en la Resonancia Magnética<sup>70</sup>.

La única intervención farmacológica que ha probado ser efectiva para reducir las secuelas de discapacidad, es la trombolisis intravenosa, indicada únicamente para pacientes con ictus isquémico<sup>71;72</sup>. Su administración fue recomendada por *Food and Drug Administration* en 1996 para el tratamiento agudo de los ictus isquémicos sustentado principalmente en los resultados del *National Institute of Neurological Disorders Trial (NINDS)*<sup>71</sup>. En este ensayo, los pacientes tratados dentro de las primeras tres horas desde el inicio de síntomas con una dosis de 0,9 mg/kg de rt-PA (alteplase) tuvieron una menor discapacidad en comparación con los pacientes que habían sido tratados con placebo. Posteriores análisis confirmaron que este tratamiento era beneficioso en distintos subgrupos de pacientes y que, pese que las hemorragias eran más probables entre el grupo de pacientes trombolizados, los beneficios de la reperfusión se mantenían<sup>73</sup>. Actualmente, la trombolisis es un tratamiento aceptado y se encuentra incluido en las



recomendaciones de las guías clínicas nacionales<sup>74</sup> e internacionales<sup>72;75-77</sup>.

En años recientes, diversos estudios han evaluado la posibilidad de ampliar la ventana terapéutica de la reperfusión más allá de las 3 horas definidas inicialmente en el estudio NINDS. El *Third European Cooperative Acute Stroke Study* (ECASS III) mostró beneficios de ampliar el tiempo de indicación de este tratamiento a 4,5 horas desde el inicio de los síntomas<sup>78</sup>. Lees y cols<sup>79</sup> en un metaanálisis realizado con datos de ocho ensayos clínicos concluyeron que el beneficio de la trombolisis disminuía a medida que aumentaba el tiempo entre el inicio de los síntomas y su administración, no existiendo beneficios cuando se superaban los 270 minutos. Los autores reportaron OR ajustadas de un resultado favorable en términos de capacidad funcional medido a los tres meses, de 2,55 (IC 95% 1,44-4,52) entre los 0-90 minutos, de 1,64 (IC 95% 1,12-2,40) entre los 91-180 minutos, y de 1,34 (IC 95% 1,06-1,68) para el período de 181-270 minutos desde el inicio de los síntomas de infarto cerebral; a favor de los pacientes tratados con alteplase. Esta evidencia contribuye a asentar el carácter tiempo dependiente de la reperfusión y la necesidad de disminuir los tiempos de llegada al hospital, de evaluación, de confirmación diagnóstica y tratamiento, mostrando la pertinencia de la frase “tiempo es cerebro”<sup>80</sup> para el tratamiento agudo de los ACV.

Junto con estos estudios se han publicado diversos análisis de costo efectividad de la trombolisis<sup>81;82</sup>. Jung en el año 2010 publicó una

revisión sistemática de estos estudios, mostrando que la relación entre los costos y la efectividad de este tratamiento es más favorable a recomendar esta práctica cuando el análisis se realiza desde una perspectiva social incorporando los costos sociales y comunitarios de la atención de la discapacidad que cuando se recurre a una perspectiva centrada únicamente en los costos del sistema de salud<sup>83</sup>.

Aunque la eficacia y costo-efectividad de este tratamiento están bien establecidos y aceptados por la comunidad científica, la introducción en la práctica asistencial ha sido lenta. Ingall<sup>84</sup> argumenta en el año 2009 que, luego de más de una década, solo cerca de un 5% de los ictus isquémico son trombolizados antes de las tres horas de iniciados los síntomas, en Estados Unidos. En un estudio de Schwamm<sup>85</sup>, realizado en 790 hospitales de Estados Unidos entre 2003 y 2007, la utilización de esta intervención aumentó de 42,1% a 72,8%, pero considerando como candidatos a los pacientes que se presentaron en el hospital con menos de dos horas de iniciado los síntomas. En Australia, en el año 2007 se encontró que la proporción de pacientes con trombolisis es de alrededor de un 3%, alcanzando en centros de excelencia y con grandes esfuerzos proporciones del 10%<sup>86</sup>. En este mismo país, un estudio que revisó de manera prospectiva pacientes ingresados a un hospital sin experiencia previa en la admisión de pacientes con ACV mediante unidades especializadas<sup>87</sup>, encontró entre 2003 y 2005 que la adherencia a este tratamiento fue del 11%, siendo la principal razón de exclusión la llegada al hospital después de las 3

horas de iniciados los síntomas (44%). En Israel con datos del año 2004, se encontró que a solo un 0,5% de los pacientes admitidos se les realizó trombolisis<sup>88</sup>. La segunda auditoria realizada en el año 2007 en Cataluña arrojó una utilización de trombolisis de 5,9%<sup>89</sup>. En países clasificados como de ingresos medios y bajos, o definidos por algunos autores como países en desarrollo, estudios aislados han mostrado una muy baja utilización de trombolisis, siendo administrada en contados países, tales como Brasil, Argentina, Senegal, Irán, China, Tailandia, Pakistán y la India<sup>90</sup>. En Pakistán, alcanzó un 1,5% en el año 2005<sup>91</sup>, en Argentina un 1,05%<sup>92</sup> y en China en un 1,6%<sup>93</sup>. En Chile, el estudio PISCIS realizado entre los años 2000 a 2002 no encontró ningún evento trombolizado<sup>43</sup>.

Una revisión de la literatura resume las barreras existentes para el aumento de la utilización de trombolisis, agrupando los factores en dos ámbitos: pre-admisión y post-admisión hospitalaria<sup>94</sup>. En el primer grupo se encuentran las asociadas a los pacientes, siendo el retraso en la presentación el mayor obstáculo a la utilización de trombolisis. En Estados Unidos un poco más del 20% de los pacientes con ictus isquémico son admitidos al hospital dentro de las primeras 3 horas desde el inicio del infarto<sup>95,96</sup>. Entre los hallazgos de una auditoría clínica realizada en Australia para medir la adherencia a recomendaciones basadas en la evidencia, se encontró que un 36% de los pacientes se presentaron en el hospital antes de 3 horas y 41% antes de las 4,5 horas<sup>97</sup>. Un estudio realizado en Cataluña encontró que el 37,2% de las personas esperaban 6 o más horas antes de alertar a los sistemas de

emergencia o de acudir por sus propios medios a las salas de emergencia. Entre los factores asociados al retraso en la búsqueda de atención por parte del paciente, se encontró la presencia de diabetes mellitus y de infartos leves, mientras que contar con estudios primarios completos o un mayor nivel educacional, presentar fibrilación auricular y alertar a través del sistema telefónico de emergencia se asociaron a un menor retraso en la búsqueda de atención<sup>98</sup>. En un hospital general en Loma-Perú, se encontró que el 22,5% de los pacientes llegó al hospital antes de las tres horas desde el inicio de los síntomas<sup>99</sup>. Otra fuente de barreras previas a la admisión hospitalaria, son las asociadas a los servicios paramédicos y a la búsqueda de atención en establecimientos que no tienen las posibilidades de trombolizar. Entre los pacientes que sí arriban al hospital dentro del ventana terapéutica de la trombolisis nos encontramos con barreras posteriores a la admisión, las cuales pueden ser clasificadas en dos categorías: falta de una adecuada infraestructura para proveer la trombolisis y falta de una adecuada capacitación de los equipos para su administración<sup>94</sup>.

Fonarow y cols<sup>100</sup> encontraron que entre 25.504 pacientes trombolizados en hospitales de Estados Unidos, únicamente en 26,6% de ellos, el tiempo desde la llegada al hospital y la administración (puerta-aguja) de trombolisis fue  $\leq 60$  minutos. Los factores individuales asociados al cumplimiento de este estándar fueron: pacientes jóvenes, hombres, raza blanca y no haber padecido un infarto con anterioridad. Entre los factores asociados al hospital se encontró que los hospitales con un mayor volumen de

atención de infartos tenían más probabilidades de tener un menor tiempo puerta-aguja. Uno de los elementos a destacar en este tema, es la alta variabilidad entre hospitales, con una proporción de pacientes tratados durante la primera hora, con un recorrido que va desde un 0% a un 79,2%. Entre los 6 años estudiados, los autores señalan que la mejora promedio de este indicador ha sido modesta.

Con respecto a la distribución de pacientes en función del tiempo de inicio de síntomas hasta el tratamiento, en Chile no se disponía de estudios que aborden este tema como objetivo principal. Sin embargo, el estudio PISCIS reportó que el 22,7% de los casos incidentes de ictus isquémico se presentó a consulta de urgencia entre las primeras 3 horas desde el inicio de síntomas, mientras que a un 31% se les realizó un TAC durante las primeras 24 horas<sup>42;43</sup>.

En las últimas décadas y de la mano del surgimiento de guías clínicas y del uso de metaanálisis, se han establecido un conjunto de medidas de desempeño orientadas a la mejora de la atención de los ACV. Estas medidas de desempeño (*Performance Measures*, en inglés), son definidas como la evaluación de aspectos organizacionales, de actividad de la práctica clínica y de resultados de la atención de los ACV, contrastados con estándares acordados y explícitos<sup>101</sup>. Con el desarrollo de la investigación en servicios de salud, el desarrollo de estas *Performance Measures* ha contribuido, junto con otras acciones, a generar evidencia para la toma de decisiones de política sanitaria y a identificar brechas en el cuidado de los ACV<sup>102</sup>.

Entre estas *Performance Measures* se encuentra la reorganización de los servicios para la atención de los ACV, denominados *Stroke Units (SU)*. Tradicionalmente, la atención de los pacientes con ACV ha sido otorgada por unidades de medicina interna o por servicios de neurología, donde los pacientes con infarto cerebral son atendidos por un staff no especializado junto con otro tipo de pacientes. A diferencia de esta modalidad, las SU, consideran la admisión de los pacientes en unidades organizacionales específicas para la atención de los ACV, correspondiendo a una forma de organización hospitalaria focalizada en la atención de los pacientes de ACV por parte de un equipo multidisciplinario especializado en el cuidado de estos eventos<sup>103</sup>. Los pacientes que son tratados en estas unidades han mostrado una mejor supervivencia, mayor probabilidad de retornar al hogar (y no ser institucionalizados) y menores grados de secuelas de discapacidad como resultado del evento<sup>104</sup>. Los beneficios de esta modalidad de atención parecen ser suficientemente importantes para justificar los esfuerzos involucrados en la reorganización de los servicios de salud.

Por otra parte, la mayoría de los casos trombolizados son tratados en unidades especializadas para la atención de los ACV, por lo que el aumento del acceso a éstas facilita el incremento de la reperfusión en el caso de los ictus isquémicos<sup>97;102</sup>. Varios países han desarrollado políticas para incrementar el acceso a las SUs así como para aumentar la adherencia a otras medidas basadas en la evidencia. En países como el Reino Unido, Australia, Austria,

Finlandia, Suecia, Canadá y España (Cataluña); se han realizado encuestas hospitalarias, auditorias clínicas y en algunos países se han implementado registros para evaluar la implementación de estos cambios organizacionales y de otras medidas de desempeño para los ACV<sup>85;89;105-111</sup>. En Cataluña <sup>107</sup> se estudió la adherencia a 13 medidas: determinación inicial de la presión arterial, determinación inicial de la glicemia, realización de un estudio de imágenes (TAC) antes de las 24 horas desde el inicio del evento, evaluación de disfagia, aspirina antes de las 48 horas, movilización precoz, evaluación de las necesidades de atención, seguimiento y control de la hipertensión y de la fiebre, prevención de la trombosis venosa profunda, control y manejo de la dislipidemia, uso de anticoagulantes para la fibrilación auricular y antitrombóticos al alta hospitalaria para pacientes con ictus isquémico. En un estudio europeo para evaluar el cuidado agudo<sup>112</sup>, en que participaron 6 países y regiones europeas se encontró una amplia variabilidad de indicadores de calidad. De 123 indicadores, dos de ellos fueron evaluados en todos los contextos: estudio de imágenes y tratamiento anticoagulantes en pacientes con fibrilación auricular. En Estados Unidos, el Programa llamado *Get with the Guidelines –Stroke*<sup>111</sup> desarrolló un conjunto de medidas, entre las que se encuentran la realización de trombolisis intravenosa y de la administración de manera temprana de antitrombóticos y anticoagulantes para pacientes con ictus isquémico, profilaxis de trombosis venosa profunda, prescripción de antitrombóticos al alta hospitalaria, anticoagulantes al alta para pacientes con fibrilación auricular, tiempos de realización de TAC (puerta-TAC)  $\leq 25$  minutos para los

pacientes con un inicio de síntomas menor a las 3 horas, evaluación de disfagia antes de la alimentación oral, educación en ACV para los pacientes y sus cuidadores, evaluación de las necesidades de rehabilitación, entre otros.

En general, muchos de los resultados evidenciados en estos estudios son alentadores, ya que los esfuerzos realizados han mostrado la mejora de algunas medidas de calidad en tiempos relativamente cortos<sup>104;107;111</sup>. Si bien la medición del impacto de la calidad del cuidado agudo sobre resultados como la letalidad es complejo, los resultados de algunos estudios sugieren que un número acotado de indicadores debiese ser sistemáticamente evaluado ya que la no adherencia a ellos está asociada a una mayor letalidad<sup>113</sup>. En Australia, el seguimiento de indicadores ha mostrado una mejora en muchas áreas, pero un leve descenso en otras como la admisión a SU en el mismo día del evento, planes para la incontinencia, prevención de la trombosis venosa profunda y entrenamiento del staff<sup>97</sup>. Abilleira y cols encontraron un aumento de la utilización de trombolisis intravenosa, un incremento del número de pacientes atendidos en SU, una caída en la letalidad a los 7 días y una mejora de siete de las 13 medidas de desempeño. En Estados Unidos, Fonarow<sup>111</sup> encontró un aumento en la prescripción de antitrombóticos al alta, del uso de trombolisis, entre otros. Por otra parte, el avance en esta área ha mostrado ser muy variable entre distintos hospitales y contextos<sup>112</sup>. Algunos autores plantean que parte de esta variabilidad es explicada por distintos perfiles demográficos, presencia de comorbilidades y preferencias de los



pacientes<sup>111</sup>. También es muy relevante la ubicación geográfica como muestra un estudio australiano donde tan solo el 3% de los pacientes atendidos en hospitales ubicados fueron admitidos en una SU, comparado con el 77% de los pacientes atendidos en centros localizados en zonas metropolitanas <sup>114</sup>.

## 2. JUSTIFICACIÓN

Considerando los elementos expuestos en apartados anteriores, a continuación se expone un resumen de los argumentos que justifican la realización de la presente tesis:

- Chile, al igual que otros países de ingresos medios-bajos, ha enfrentado un acelerado cambio demográfico y epidemiológico proyectando una importancia creciente de la población mayor de 60 años y de enfermedades no transmisibles. Las enfermedades cerebrovasculares y la presencia de factores de riesgo modificables son parte significativa de la actual carga de enfermedad en este país y lo seguirán siendo.
- Chile, durante las últimas décadas enfrenta un escenario de crecimiento económico y de reducción de la pobreza. Sin embargo, también mantiene altos grados de desigualdad que se manifiestan en algunos resultados de salud y en el acceso a los servicios de salud.
- Se han implementado cambios en las políticas públicas de salud orientadas a mejorar el acceso, la calidad de la atención y la protección financiera, para el cuidado agudo de los pacientes con ictus isquémico.

- Existe evidencia del beneficio de determinadas medidas e intervenciones para el cuidado agudo de los ictus isquémicos, tales como la trombolisis intravenosa.
- Pese a que existen intervenciones basadas en la evidencia científica para el cuidado agudo de los ictus isquémicos, existe una brecha entre la evidencia acerca de la eficacia de estas intervenciones y el grado en que éstas se incorporan en la práctica clínica.
- Escasez de estudios a nivel poblacional de las secuelas de los ACV, en términos de discapacidad y supervivencia, en contexto de países de ingresos medios y bajos.

### **3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

#### **3.1 Hipótesis**

- La supervivencia posterior a un ACV hospitalizado difiere significativamente en función del género, la edad, la zona geográfica del hospital y el tipo de seguro de salud del paciente.
- La utilización de trombolisis en pacientes con ictus isquémicos atendidos en hospitales públicos de la Región Metropolitana de Chile es baja.
- Existen diferencias entre hospitales chilenos en la realización de medidas recomendadas por la evidencia científica para el cuidado agudo de los ictus isquémicos.
- Un incremento de la utilización de trombolisis intravenosa implica una reducción relevante de la prevalencia de discapacidad al ictus isquémico.

## **3.2 Objetivo General**

Evaluar la atención aguda de los accidentes cerebrovasculares en Chile y el impacto en discapacidad y supervivencia.

## **3.3 Objetivos Específicos**

1. Analizar la supervivencia de los ACV en Chile y su asociación con género, edad, territorio y tipo de seguro de salud.
2. Evaluar el cuidado agudo del ictus isquémico y específicamente la utilización de trombolisis, en hospitales públicos del área metropolitana de Santiago de Chile.
3. Estimar el impacto en discapacidad de incrementar el uso de la trombolisis intravenosa para el cuidado agudo de los ictus isquémicos, a través de la aplicación de un modelo de simulación de eventos discretos.

## **4. MÉTODOS Y RESULTADOS POR ARTÍCULO**

### **4.1 Aspectos metodológicos del 1er artículo/objetivo**

#### **a) Diseño de estudio**

Estudio de seguimiento retrospectivo de una cohorte de pacientes ingresados a hospitales en Chile con diagnóstico principal de ACV isquémico, a partir de la vinculación de registros individuales de egresos hospitalarios con los registros de defunciones de Chile. Se ingresaron todos los pacientes hospitalizados entre 2003 y 2007, y el seguimiento se efectuó hasta diciembre de 2010. Se recogieron variables de género, edad, territorio y tipo de seguro de salud del paciente, y se realizó un análisis de supervivencia.

#### **b) Ámbito**

El ámbito de este análisis es nacional, tanto los registros de egresos hospitalarios como el de defunciones recogen los casos de todo el país.

## **c) Fuentes de información**

Se usaron dos fuentes secundarias de información. Los *Registros de egresos hospitalarios*: registro oficial y exhaustivo de episodios de egresos hospitalarios con diagnóstico principal de ACV hospitalizados en establecimientos públicos y privados de Chile (2003 a 2007), y los *Registro de defunciones*: registro oficial de defunciones de Chile (2003 a 2010).

## **4.2 Aspectos metodológicos del 2do artículo/objetivo**

### **a) Diseño de Estudio**

Estudio retrospectivo de revisión de historias médicas en una muestra de 677 pacientes atendidos en hospitales públicos de la Región Metropolitana de Santiago (RMS).

### **b) Ámbito**

Siete hospitales públicos de la RMS que representan 85,3% de los pacientes hospitalizados con diagnóstico de ictus isquémico en esta región y el 55% del total en el país. Dichos hospitales son centros de referencia para la hospitalización de los ACV de cada uno de los 6 Servicios de Salud en que se organiza territorial y administrativamente la atención pública de salud en la RMS. En

uno de los Servicios de Salud se incluyeron dos hospitales ya que ambos cumplían con los requisitos de inclusión definidos. Los 7 hospitales cuentan con atención de urgencia de adultos, acceso a TAC en el establecimiento, y son hospitales de referencia para el diagnóstico y la hospitalización de los ictus isquémicos.

### **c) Fuentes de información**

Registros en historias médicas de pacientes con ictus isquémico ingresados en hospitales públicos de la RMS.

## **4.3 Aspectos metodológicos del 3er artículo/objetivo**

### **a) Diseño de Estudio**

En este estudio se usó Simulación de Eventos Discretos (SED), el cual es una forma de modelización basada en computación que provee una perspectiva flexible e intuitiva para representar sistemas complejos<sup>115-117</sup>. Los modelos de SED representan un contexto o sistema en particular, en nuestro caso, los ACV isquémicos en población adulta chilena. Este tipo de modelización, a diferencia de los modelos de Markov, permiten incorporar de manera más sofisticada el tiempo en que ocurren los eventos, ya que este es tratado de manera discreta, es decir, el modelo “salta” del tiempo de un evento al tiempo del evento siguiente, no usando ciclos



previamente definidos de tiempo como los modelos de Markov. La aplicación que forma parte de esta tesis, se enmarca en una perspectiva poblacional y dado que el cuidado de los ACV isquémicos y la administración de trombolisis es tiempo-dependiente, la aplicación de SED es más pertinente al basarse en mediciones estocásticas.

Para este estudio se adaptó el modelo de simulación de eventos discretos desarrollado por Mar y cols <sup>118</sup>, adaptándolo para representar la epidemiología de los ACV en Chile. El modelo epidemiológico incluyó la naturaleza tiempo-dependiente de la trombolisis intravenosa, tanto en su indicación como en sus beneficios. También se incluyó la reciente ampliación de la ventana terapéutica de 3 a 4.5 horas desde el inicio de síntomas. Los inputs usados fueron: a) casos incidentes de primer evento de ACV isquémico por sexo y edad del estudio PISCIS, b) probabilidad de tener una situación funcional disminuida (mRankin 2-5), autónomo (mRankin 0-1) o fallecer luego del primer evento de ACV isquémico recogido de metaanálisis realizado por Lees y publicado en 2010<sup>79</sup>, c) probabilidad de morir por cualquier causa en función de las secuelas del primer evento recogidos a partir de estimaciones reportadas en la literatura, d) pacientes elegibles para la trombolisis en función del tiempo transcurrido desde el inicio de síntomas hasta la confirmación diagnóstica, y de la situación de discapacidad previa al ACV, y e) probabilidad de recurrencia de ACV. Estos inputs fueron parametrizados para ser incluidos en el modelo de simulación, el cual fue formulado con el software ARENA. El modelo base consideró la actual utilización de trombolisis en Chile

a partir de los resultados encontrados en la revisión de historias médicas realizado en hospitales públicos de la RMS que asciende a 1,7% del total de pacientes con ictus isquémico. Se realizó un análisis de sensibilidad con escenarios de mayor utilización de trombolisis. El segundo escenario considera que todos los pacientes con estudio de imágenes y confirmación diagnóstica del tipo de ACV dentro de la ventana terapéutica de la trombolisis sean tratados. El tercer escenario considera que un 25% de los pacientes sean trombolizados, y el cuarto escenario considera que el total de pacientes elegibles sean tratados.

Los principales resultados del modelo fueron la prevalencia de discapacidad para cuatro escenarios de utilización de trombolisis: Se realizó una simulación entre los años 2002 y 2017, considerando un warm-up de 40 años y el modelo realizó 100 réplicas. El criterio para la detención de cada una de las réplicas fue alcanzar el año de finalización de la simulación. La validación del modelo y de sus resultados se realizó, en primer lugar, verificando la programación computacional y la puesta en marcha del modelo computacional y estadístico. En segundo lugar, se compararon los resultados de la simulación con el comportamiento de la epidemiología de los ACV isquémicos en Chile y reportada en la literatura científica.

## **b) Fuentes de información y estimación de parámetros**

Las fuentes de información son diversas en función del parámetro a estimar, considerando análisis de fuentes secundarias y de datos primarios de estudios realizados en Chile, de manera de usar información válida y pertinente para este país. A continuación presentamos las principales decisiones metodológicas:

Casos incidentes de ictus isquémico: para esto se usó una distribución empírica de los casos incidentes de primer evento de ictus isquémico provenientes del estudio PISCIS<sup>42:43</sup>, por sexo y edad. Se definió que el riesgo de primer evento de ictus isquémico era constante a lo largo del horizonte temporal simulado.

Elegibilidad de los pacientes con ACV isquémico para realización de trombolisis: considerando que no todos los pacientes son elegibles para la administración de trombolisis intravenosa y la importancia de los distintos factores que determinan la administración de esta intervención, en función de la revisión bibliográfica y del juicio experto de neurólogos, se incluyó como criterio de exclusión los individuos que al momento del evento tuviesen en una situación de discapacidad severa (postrados), a través de la distribución por sexo y edad entregada por la CASEN 2009<sup>119</sup>.

Tiempos de llegada desde el inicio de síntomas a la confirmación diagnóstica: se realizó un análisis a partir de la recolección de información realizada en hospitales públicos de la RMS, incorporándose en la modelización la distribución de llegada de los pacientes hasta la confirmación diagnóstica mediante estudio de imágenes, entre los pacientes en que se pudo determinar el inicio de los síntomas. En la modelización se incluyó el tiempo desde el inicio de síntomas hasta la confirmación diagnóstica dentro de la ventana terapéutica de aplicación de la trombolisis, y en intervalos de 90 minutos hasta los 270 minutos.

Tiempo hasta la muerte por edad y en función de la situación de discapacidad: para incorporar esta dimensión al análisis se consideró la distribución de mortalidad de la población chilena, por sexo y edad simple, a partir de los registros oficiales de defunciones del DEIS- MINSAL. Dado que quienes padecen de ACV tienen un riesgo superior de morir por cualquier causa que la población general, se consideró un RR de morir de 2.88 en el caso de los pacientes que resultan con discapacidad y de 1.52 cuando el evento no genera discapacidad.

Tiempo hasta el ACV recurrente: Para incluir la posibilidad de padecer un segundo evento de ACV, se recurrió a la proporción de recurrencia reportado para Chile en el estudio PISCIS<sup>43</sup>.

Resultado después del evento de ictus isquémico: fue incluida la probabilidad de ser autónomo, discapacitado y fallecer después

de un evento de ictus isquémico. Para esto se utilizaron los resultados del metaanálisis de Lees et al <sup>79</sup>. Y la parametrización se realizó a través de la distribución Dirichlet. Esta distribución corresponde a la extensión de una distribución beta, la cual cambia los parámetros dependiendo si el evento de ACV es un primer evento o recurrente.

## 4.4 ARTÍCULO 1

**Hoffmeister L**, Lavados PM, Murta-Nascimento C, Araujo M, Olavarría VV, Castells X. [Short- and Long-term Survival after Stroke in Hospitalized Patients in Chile: A Nationwide 5-Year Study.](#) J Stroke Cerebrovasc Dis. 2013 Jun 6. doi:pii: S1052-3057(13)00172-9. 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.05.005. [Epub ahead of print]



## 4.5 ARTÍCULO 2

Hoffmeister L, Lavados PM, Comas M, Vidal C, Cabello R, Castells X. [Performance measures for in-hospital care of acute ischemic stroke in public hospitals in Chile.](#) BMC Neurol 2013;13:23.





## 4.6 ARTÍCULO 3

**Effect on Disability of Increasing Utilization of Thrombolysis in Ischemic Stroke: A health outcomes study using a discrete-event simulation model.**

### **Authors:**

Lorena Hoffmeister

School of Public Health, Faculty of Medicine, Universidad Mayor,  
Chile. [lorena.hoffmeister@umayor.cl](mailto:lorena.hoffmeister@umayor.cl)

Javier Mar

Clinical Management Unit, Hospital Alto Deba, Mondragón, País  
Vasco [franciscojavier.marmedina@osakidetza.net](mailto:franciscojavier.marmedina@osakidetza.net)

Pablo Lavados

Vascular Neurology and stroke unit, Neurology Service,  
Department of Medicine, Clínica Alemana de Santiago,  
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.  
[pablolavados@yahoo.com](mailto:pablolavados@yahoo.com)

Merce Comas

Department of Epidemiology and Evaluation, Hospital del Mar, Barcelona; IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona; Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC, Barcelona, Spain. [mcomas@parcdesalutmar.cat](mailto:mcomas@parcdesalutmar.cat)

Arantazu Arrospide

Clinical Management Unit, Hospital Alto Deba, Mondragón, País Vasco, [arantazu.arrospideelgarresta@osakidetza.net](mailto:arantazu.arrospideelgarresta@osakidetza.net)

Leandro Biagini

School of Public Health, Faculty of Medicine, Universidad Mayor, Chile [leandro.biagini@umayor.cl](mailto:leandro.biagini@umayor.cl)

Xavier Castells

Department of Epidemiology and Evaluation, Hospital del Mar, Barcelona; IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona; Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC). [xcastells@parcdesalutmar.cat](mailto:xcastells@parcdesalutmar.cat)

**Corresponding author:**

Lorena Hoffmeister

Director School of Public Health. Universidad Mayor.

38 José Toribio Medina, Santiago, Chile. Zip code 8340587

lorena.hoffmeister@umayor.cl

**Grant Support:**

This study was supported by the Fondo Nacional de Investigación en Salud (FONIS) of the Comisión Nacional de Investigación Científica y Tecnológica de Chile (CONICYT).

**Conflict of interest:** none declared.

**Keywords:** discrete-event simulation model, stroke, ischemic stroke, disability, thrombolysis therapy, Tissue plasminogen activator.

**Word count:** 3,754 (without references)

## **Abstract**

**Background and purpose:** Discrete-event simulation model can be used to project the improvement in stroke-related disability if thrombolytic therapy use rate is increased. This study aimed to estimate the effect of increasing thrombolysis in the acute management of ischemic stroke on disability in Chile, by applying this model.

**Methods:** The natural history of ischemic stroke and its acute management were modeled for Chilean adult population, considering the time since the first symptoms until treatment, and four scenarios for the use of thrombolysis: a) current utilization of 1.7%; b) 11.6% of utilization treating all patients that are currently treated during the therapeutic window of thrombolysis, c) 25% of utilization, and d) 100% of utilization. For the inclusion of the event probabilities and for the estimated times, empiric and theoretic distributions were used. The simulation was performed between 2002 and 2017 using ARENA software. The results were the disability prevalence for each scenario.

**Results:** Keeping the current utilization rate of thrombolysis in year 2017 (1.7%), the prevalence of ischemic stroke was 360.8 per 100,000 inhabitants, decreasing to 299.8 per 100,000 inhabitants if all patients are thrombolized. At the end of simulation period, increasing thrombolysis to 11.6% avoids 779 disabled patients (2% of stroke-related disability). If the increase is 25%, the avoided

cases account for 1,783 (3% of stroke-related disability). Finally, the maximum scenario of thrombolysis implies 8,534 avoided disabled people (17% of stroke-related disability).

**Conclusion:** the prevalence rate decreases moderately when increasing the utilization of thrombolysis. There is no population impact in disability if the current utilization rate is left unchanged; therefore it would be recommendable to increase its utilization.

## **Introduction**

Stroke has a considerable impact on mortality and disability, especially in low-and middle-income countries(1-3). In Latin America, 20% to 39% of stroke survivors will have some residual disability requiring care, leading to a major burden on health systems, social services and families(4). PISCIS, a population study carried out in a desert region of Chile reported an annual age-adjusted incidence of first-ever stroke of 97.4 per 100,000 inhabitants. The mean ages were 68.6 years in women and 64.7 years in men(5).

The only pharmacological treatment with proven cost-effectiveness in reducing the disability associated with ischemic stroke is intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator(6-8). Although this treatment is recommended in national(9) and international(7;10;11) clinical practice guidelines, its utilization rate is low (12). Thrombolysis rates in Australia are around 3%, only centers of excellence achieved above 10% (13). In Catalonia 5.9% of stroke patients were treated(14). Studies in developing or lower-middle income countries found that the use of thrombolysis is even lower. A 1.5% of stroke patients were thrombolized in Pakistan(15), and only 1.05% in Argentina(16). A study performed in public hospitals in the Metropolitan Region of Santiago de Chile reported that only 1.7% of patients with an ischemic stroke received thrombolysis(17). The main barrier to thrombolysis use in ischemic stroke is the time from symptoms

onset to hospital arrival (18). Among patients who do arrive within 4.5 hours, the main reasons for not receiving thrombolysis are rapid improvement in stroke symptoms, contraindications in the recent medical history, stroke severity and, in some countries, age (19); despite evidence demonstrating that thrombolysis is safe in patients of advanced age(20).

## **Aim**

Few studies have shown the impact on health outcomes of extending this intervention to a broader population and these have been performed in high income countries (21-23). The aim of this study was to estimate the impact of thrombolysis utilization on the prevalence of stroke-related disability in Chile, by applying a discrete-event simulation model.

## **Methods**

### **Epidemiology and Conceptual model**

The method used in this study was discrete-event simulation of the natural history of stroke in the Chilean population, based on the method developed by Mar et al(23). This model was adapted to estimate the prevalence of stroke-related disability in the adult population of Chile under different scenarios of intravenous



thrombolysis utilization and time windows. The conceptual model is illustrated in Figure 1. The model begins with the occurrence of a first-ever stroke. The possible outcomes of this event are death (modified Rankin score of 6), unfavorable functional outcome (modified Rankin score of 2 to 5) representing stroke-related disability or a favorable outcome indicating total functional independence (modified Rankin scores of 0 to 1).

The use of intravenous thrombolysis decreases the probability of disability but not the probability of death(6). Because the benefits of this treatment depends on the time frame from symptoms onset to treatment(24), when representing the patient pathway, we included the distribution of the time from symptom onset to computed tomography (CT)-confirmation of ischemic stroke and excluded patients with diagnostic confirmation beyond the 4,5-hour treatment window. Prognosis also is associated to recurrence, because fatality is higher in recurrent stroke(25). In addition, the probability of death from causes other than stroke is higher in individuals with a prior stroke than in the general population, and this probability further differs depending on the residual disability of the stroke (26). To run the simulation, we used ARENA software, version 12.

The discrete-event simulation model allowed the results of interest to be obtained depending on different scenarios of thrombolysis utilization rates. The first alternative was the current thrombolysis utilization, based on a review of the medical records performed in public hospitals in Chile, which reported that 1.7% of all patients

with a confirmed ischemic stroke received thrombolysis. The second alternative was the thrombolysis utilization among patients who currently receive CT-confirmation of stroke within the treatment window of 4.5 hours, corresponding to 11.6% of all patients with a confirmed stroke(17). The third alternative implied the thrombolysis utilization in 25% of patients with a confirmed ischemic stroke. Finally, the fourth alternative consisted on a hypothetical scenario of maximum utilization, assuming that all patients eligible for thrombolysis receive confirmation of diagnosis within the therapeutic window and receive this treatment.

### **Estimation Parameters**

To incorporate to the model the probabilities and time till events we used the theoretical and empirical distributions described in Table 1. The characteristics or attributes of the individuals simulated on entry to the system (incidence) were sex, age, and disability at stroke onset. Age and sex were assigned on a probabilistic basis, using data extracted from the registries of Chile's National Institute of Statistics and on the distribution of incident cases of a first-ever stroke in the PISCIS study(5;27) stratified by age and sex. This community-based incidence study was performed in Chile between 2000 and 2002 and found a standardized incidence rate of 66.5 (95% CI 56.9; 76.1) per 100.000 inhabitants (mean age, 66,4 years [SD 14,9]; 56% men). Given that not all patients with a confirmed ischemic stroke are eligible for thrombolysis(19), individuals with severe disability before stroke onset were not considered eligible for

treatment since they would derive no benefit, reflecting clinical judgment in the indication for this treatment. To include this criterion and to randomly assign this attribute to incident cases, we used data corresponding to the age and sex distribution of severe disability extracted from the 2009 Chilean National Socioeconomic Characterization Survey(28).

The disability-reducing benefit of intravenous thrombolysis depending on stroke onset to start treatment (OTT) was incorporated into the model by using the results of a meta-analysis performed by Lees(24). This meta-analysis evaluated 8 randomized clinical trials and determined the proportions of patients with a favorable outcome in the control group versus the group receiving thrombolysis. We included these proportions stratified by OTT ranging from 90 minutes to 270 minutes(24).

Individuals in the system are subject to two competing and mutually exclusive risks (death and recurrent stroke). Time till death from any causes was included in the model using official records of deaths and population of Chile. On the basis of the estimates of Slot(26), we included a relative risk for all-cause mortality of 1.52 among persons with a favorable outcome (mRankin score 0-1) and of 2.88 among persons with unfavorable outcomes (mRankin 2-5). Health outcomes after a recurrent stroke were estimated on the basis of a study performed in Spain(23). The datum used in our model was 23% of recurrent strokes from among the total number of ischemic strokes found in the PISCIS study performed in Chile(5).

## **Analysis of Results**

The simulation time horizon was from 2002 to 2017. The model was validated by comparing the outputs with the parameters associated with the epidemiology of stroke in Chile and other countries (4;29;30). The results of research rendered by the model were the number of thrombolysis, the prevalence of stroke-related disability and the total prevalence of stroke by year simulated, depending on the level of use of the thrombolysis. Prevalence rates for stroke and for stroke-related disability were reported by age and sex, using the data from the Chilean population published by the Chilean National Statistics Institute. Age-standardized rates for each year were calculated using the Segi World population(31). To determine statistically significant differences among the scenarios in the sensitivity analysis, a calculated sample size of 100 replications was considered sufficient. The criterion for halting each replication was reaching the end of the simulation horizon (2017 year).

## **Results**

The results show that the model adequately reproduces the epidemiology of stroke in the Chilean population. The mean age was 66.2 (SD 12.7) years for men and 70.4 (SD 14.5) for women. In agreement with national and international studies, the simulation

shows that ischemic stroke is more frequent among men(1;5). The mean age in men and in women were two years higher than those reported in the community-based PISCIS study a decade ago(5). This tendency reflects the pattern of population aging in Chile. The life expectancy of patients with a first-ever stroke obtained with the simulation decreases with the age at which stroke occurred. When the first stroke happens at 50 years of age, life expectancy for men is 13.6 years and 15.0 years for women. While the reduction in life years to live is reduced to 9.7 and 9.4 when the event occurs during the 6th decade of life, respectively. In the elderly, women have a lower life expectancy than men. At age 70, life expectancy is 5.9 years for men and 5.7 for women. At 80 years old, this is 3.6 and 3.1, respectively.

At the beginning of the simulation, the total incident cases of first-ever stroke are 11,750 and at the end were 15,100 (table 2). The number of thrombolized patients varies depending on the scenario used for thrombolysis, with 224 on the current usage scenario and 14,678 for the of maximum utilization scenario. If the current use of thrombolysis is maintained, 51,680 patients will be survivors with disabilities in 2017. Under the second scenario, 50,982 people would be disabled, 49,897 for the third, and 43,146 people would have disability for the maximum utilization scenario.

Table 3 shows the first-ever ischemic stroke prevalence rate and stroke-related disability rate based on the current thrombolysis utilization, by sex, age, and selected years. The prevalence of stroke

for 2017 was 104,855 cases (60,621 in men and 44,234 in women). In all age groups, prevalence rates were higher in men than in women throughout the time horizon. For 2017, the age-standardized rate was 72% higher in men (717.9 per 100,000) than in women (417.6 per 100,000). By age, the most prevalent cases were clustered between the ages of 65 and 74 years old, followed by the group aged 75 to 84 years. The prevalence of survivors with stroke-related disability corresponded to approximately 50% of the total number of prevalent cases of stroke, with an age-standardized rate of 357.8 per 100,000 among men and of 217.8 per 100,000 among women.

Figure 2 shows the age-adjusted prevalence rate for stroke-related disability by the distinct thrombolysis utilization scenarios for the entire adult Chilean population. Throughout the simulation horizon, the decline in the prevalence rate of stroke-related disability was most pronounced in the second, third, and fourth thrombolysis utilization scenarios compared with the alternative of maintaining the current utilization scenario of 1.7%. In 2017, and under the current thrombolysis utilization rate, the estimated stroke-related disability rate was 359.1 per 100,000 inhabitants, equivalent to 51,680 cases; this figure decreased to 354.3 for a utilization rate of 11.6%, to 347.7 for a utilization rate of 25% and to 299.8 per 100,000 inhabitants in the maximum utilization rate scenario.

The simulation showed that increasing the current thrombolysis utilization rate of 1.7% to 11.6% of eligible patients would prevent

779 cases of stroke-related disabilities in 2017, representing a 2% of disabled survivors after first-ever stroke. When this figure was increased to 25% of patients with ischemic stroke, the number of avoided cases of disability compared to current utilization of thrombolysis throughout the simulation horizon ranged from 102 in 2002 to 1,783 in 2017, representing 3% of disabled survivors after first-ever stroke for the last simulated year. If all eligible patients received thrombolytic therapy, a total of 8,534 cases of stroke-related disability were prevented in 2017, corresponding to 17% of the total people with disability (Figure 3).

## **Discussion**

The main finding of the study is that increasing thrombolysis utilization to 11.6% - 25% in ischemic stroke patients in the Chilean health system would reduce the prevalence of stroke-associated disability. However, if we maintain the current use of thrombolysis the population effect is negligible. The first scenario, with almost anecdotic use of thrombolysis, corresponds to current use in metropolitan public hospitals in Chile(17), a proportion similar to that found in other middle- and low-income countries(15;32-34). The results show that, if this scenario was unchanged, thrombolytic therapy would have no effect at the population level in preventing stroke-associated disability; consequently isolated efforts would be doubly ineffective, because they would have no population benefit but would still carry the inherent risk of thrombolysis of producing

hemorrhage(35). The second scenario represents a realistic goal for the Chilean health system, consisting of administering thrombolysis in eligible patients with CT-confirmation of stroke within the treatment window; that is, this scenario envisages an improvement in the organization of the health service to reduce door-to-needle times(36). The third scenario involves a more ambitious goal in which one out of every four eligible patients would receive thrombolysis; this would prevent at least 1,783 patients with stroke-associated disability. Achieving progress in reaching this goal would involve both hospital-and community-based interventions to achieve earlier presentation to hospital or the emergency department by patients and their carers(37) by reducing the barriers to access to acute care for ischemic stroke(36). The wide incorporation of initiatives such as stroke units into the Chilean health system will improve response times to treatment and access to thrombolysis, as has occurred in other countries(38).

Other studies that have simulated the population impact of thrombolytic therapy have reported favorable but modest results of increased utilization. Mar et al(23) applied discrete-event simulation in the Spanish population; among a total of 101,270 stroke events, thrombolysis use in 10% of eligible patients would prevent 4,031 cases of stroke-associated disability, that representing 3% of the total people with stroke-related disability. The findings for Chile show that use of this treatment in 11.6% of eligible patients would avoid stroke-related disability in 2% of the universe of stroke survivors with disability disabled patients to 2017. Another study



performed in the UK that applied discrete-event simulation to evaluate the cost-effectiveness of increasing the use of intravenous thrombolysis concluded that a provision of 50% was cheaper than a provision of 10%, implying a moderate increase in QALYs per clinically suitable patient(21).

Our conceptual, epidemiological and statistical model incorporates some improvements as the recent extension of the therapeutic window for thrombolytic therapy to 4.5 hours(39). Lees y cols(24) and also reflects clinical judgment in the indication of this treatment, whose safety has been demonstrated in older persons(20); this treatment has a lower probability of being indicated in persons with pre-stroke disability, which compromises its benefit. This study incorporates the older populations, who have been excluded from some large studies of thrombolysis utilization(40-42). This is a key issue in view of the population aging occurring in middle- and low-income countries such as Chile.

Our study estimated a prevalence rate of ischemic stroke of 729 per 100,000 inhabitants for the last year of the simulation period, therefore being a cumulative prevalence rate, higher in men than in women, corresponding to an age-standardized rate of 550 per 100,000 inhabitants. The prevalence of stroke increases with age in both men and women. With current thrombolysis utilization, we estimated that half of all survivors of ischemic stroke (359 per 100,000 inhabitants) would have some degree of disability in 2017. In Spain, the prevalence rate of all types of stroke estimated for

2000 was 828 per 100,000 inhabitants with a disability rate of 331 per 100,000 inhabitants(30). In Auckland, Bonita reported that approximately 461 per 100,000 inhabitants had residual disability after some type of stroke in 1991-92(29), estimating an age-standardized stroke prevalence of 833 per 100,000 inhabitants. One of the reasons for the differences between the Spanish and New Zealand studies and our own is that the former included hemorrhagic strokes and subarachnoid hemorrhages, while ours included only ischemic stroke. The magnitude of this estimation of stroke-related disability is slightly higher than the results reported by Ferri(4) using population-based surveys in distinct low- and middle-income countries.

An interesting feature of this study is the incorporation of elements that contribute to a more precise definition of patients eligible for thrombolytic treatment by using data sources like the incident cases of ischemic stroke from one of the few population studies performed in middle and low income countries. Besides, it takes into account, as a comparative scenario, the current thrombolysis utilization rate based on a study performed in several public hospitals in Chile, whose magnitude is comparable to those reported in countries of similar socioeconomic characteristics(43). Finally, it integrates the time to treatment, which is the main barrier for the use of thrombolytic therapy. This model incorporates precocity of the treatment in the disability outcomes.

Our study has several limitations, among the attributes used, we did not include the distribution of stroke severity, medical history of prior events or the presence of antiplatelet therapy as attributes. We believe, however, that this is not a major limitation, since our evidence is consistent with the findings of other studies that the main barrier to thrombolytic therapy is OTT(36). Another limitation is the impossibility of discriminating the severity of stroke-related disability.

In conclusion, this study found that the increase of the thrombolytic therapy moderately reduces the ischemic stroke disability- related in the countries of similar socioeconomic and epidemiologic characteristics.

## Tables and Figures

Table 1: Description of the parameters of the model and of the data sources used.

Parameter	Source	Distribution of the parameter	
		Men	Women
Incident ischemic strokes	PISCIS study(5) Population-based registries of the NIH <sup>a</sup> Chile	Empirical distribution	
Age at onset of ischemic stroke, cases of a first-ever stroke by age.	PISCIS study(5)	Empirical distribution	
Proportion of severe disability prior to stroke by age	CASEN <sup>b</sup> 2009(28) 15-44 years	0.0015	0.0021
	45-54 years	0.0037	0.0034
	55-64 years	0.0087	0.0070
	65-74 years	0.0234	0.0118
	75-84 years	0.0331	0.0389
	85 and older	0.1515	0.1396
Time to death from any cause by age and disability	Mortality statistics DSHI <sup>c</sup> , review of the literature Solt 2008 y 2009(26;44)	Weibull (6.99 ; 0.012)  RR of disability = 2.88, RR of independence =1.52.	Weibull (9.098 ; 0.012)  RR of disability = 2.88, RR of independence=1.52.
Time to recurrent ischemic stroke	Calibrate based on the percentage of recurrence, Lavados, 2005(5)	Weibull distribution of (9.00 ; 0.012)	Weibull distribution (9.00; 0.012)
Time from symptom onset to diagnostic confirmation of stroke	Review of medical history (17) 0-90 min 91-180 min 181-270 min >270 min	Base line situation 0,0180 0,0470 0,0510 0,8840	

Probability of stroke mortality		Metaanalysis by Lees 2010(24) 0-90 min 91-180 min 181-270 min >270 min	0,1955 0,1618 0,1056 0,1262
Probability of (functional) independence after a first-ever stroke	With thrombolysis	Lees, 2010(24) 0-90 min 91-180 min 181-270 min >270 min	0,4160 0,4190 0,4460 0,3740
	Without thrombolysis	Lees, 2010(24) 0-90 min 91-180 min 181-270 min >270 min	0,2910 0,2890 0,3770 0,3560
Probability of functional status after a recurrent stroke		Gipuzkoa study(23) Dead Independent Dependent	Dirichlet distribution (Independent, Dependent, Dead)  Dirichlet (46, 15, 19) Dirichlet (0, 34, 20)

<sup>a</sup>NIH: Chilean National Institute of Statistics.

<sup>b</sup>NSS: National Socioeconomic Survey

<sup>c</sup>DSHI: Chilean Department of Statistics and Health Information

Table 2: Descriptive results of simulated by selected years

	2002	2005	2010	2015	2017
Stroke number	11.750	12.800	13.925	14.800	15.100
Disabled patients with thrombolysis 1.7%	44.320	45.132	47.795	50.674	51.680
Disabled patients with thrombolysis 11.6%	44.358	44.909	47.182	49.860	50.982
Disabled patients with thrombolysis 25.0%	44.218	44.595	46.541	48.915	49.897
Disabled patients with thrombolysis 100%	43.991	42.364	41.907	42.762	43.146
Number of thrombolysis 1.7%	176	183	200	224	224
Number of thrombolysis 11.6%	1.356	1.439	1.565	1.645	1.758
Number of thrombolysis 25.0%	2.857	3.102	3.392	3.622	3.736
Number of thrombolysis 100%	11.424	12.448	13.532	14.395	14.678

Table 3: Estimates of ischemic stroke prevalence and stroke-related disability (per 100,000 inhabitants) by years 2010, 2012, 2015 and 2017

Age (years)	Ischemic Stroke prevalence (number, rate per 100,00)								Disabled by ischemic stroke							
	2010		2012		2015		2017		2010		2012		2015		2017	
	n	Rate	n	Rate	N	Rate	n	Rate	n	Rate	n	Rate	n	Rate	n	Rate
<b>Total</b>																
15-44	4,339	54.9	4,485	56.5	4,640	58.1	4,741	59.4	2,533	32	2,612	33.8	2,700	33.8	2,759	34.6
45-54	6,668	287.2	6,794	286.3	7,007	286.1	7,158	293.7	3,937	169.6	4,025	167.0	4,076	166.4	4,192	172.0
55-64	17,828	1183.2	18,242	1,110.3	19,017	1,029.6	19,573	983.6	10,064	667.9	10,331	629.4	10,808	585.2	11,080	556.8
65-74	30,712	3307.3	31,635	3,150.5	32,987	2,952.0	33,909	2823.6	15,964	1719.2	16,395	1,626.2	17,053	1,526.1	17,296	1,440.2
75-84	21,782	4644.0	22,256	4,460.1	22,957	4,220.6	23,358	3931.7	8,866	1890.2	9,113	1,815.3	9,429	1,733.5	9,472	1,594.4
85 +	14,798	10266.8	14,991	9,575.6	15,326	8,748.9	16,117	8576.4	6,432	4462.3	6,487	4,183.7	6,608	3,772.2	6,882	3,662.4
All ages	96,126	723.9	98,402	722.7	101,934	721.9	104,855	728.6	47,795	359.9	48,962	359.3	50,674	358.9	51,680	359.1
Age standardized	632.2		604.2		570.2		550.1		322.4		308.3		291.0		279.1	
<b>Men</b>																
15-44	2,722	68.3	2,823	70.5	2,932	72.7	2,996	74.3	1,586	39.8	1,642	42.1	1,707	42.3	1,741	43.2
45-54	3,641	317.6	3,704	316.1	3,871	319.8	3,954	328.1	2,149	187.4	2,180	184.3	2,232	184.4	2,314	192.1
55-64	11,402	1,569.2	11,637	1,465.8	12,111	1,353.5	12,492	1294.9	6,417	883.2	6,574	829.2	6,857	766.3	7,010	726.6
65-74	17,738	4,195.2	18,291	3,984.8	19,063	3,713.9	19,703	3,558.7	9,129	215.9	9,396	2,027.2	9,765	1,902.5	9,880	1,784.5
75-84	11,780	6,220.1	12,081	5,950.6	12,480	5,585.3	12,704	5,175.1	4,742	2,503.6	4,871	2,399.5	5,071	2,269.5	5,079	2,068.8
85 +	7,947	16,401.4	8,042	15,194.2	8,179	13,715.1	8,773	13,625.2	3,367	6,948.9	3,401	6,484.2	3,445	5,776.6	3,647	5,663.3
All ages	55,230	847.2	56,576	846.4	58,636	845.9	60,621	858.3	27,389	420.1	28,063	419.4	29,077	419.5	29,670	420.1
Age standardized	833.2		792.5		743.2		717.9		418.3		397.8		373.7		357.1	

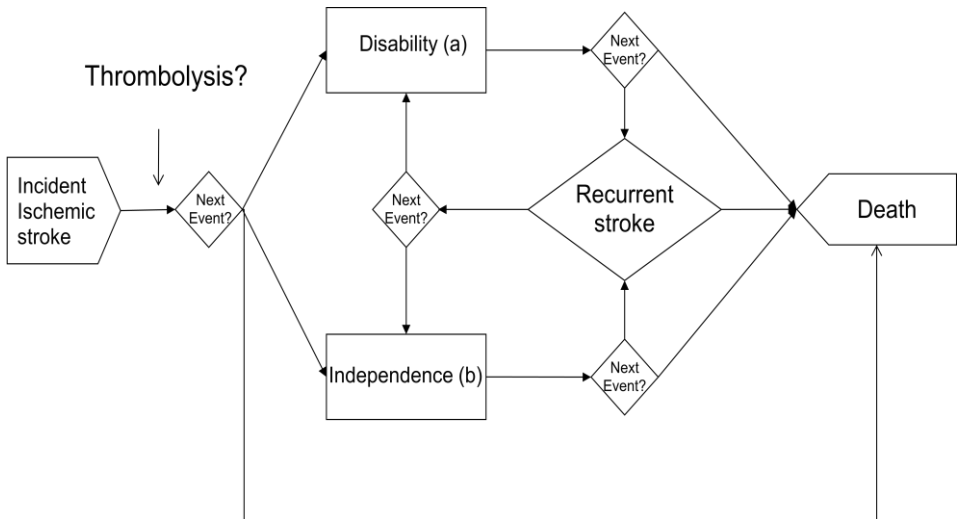
Table 3: Estimates of ischemic stroke prevalence and stroke-related disability (per 100,000 inhabitants) by years 2010, 2012, 2015 and 2017 (continue)

<b>Women</b>																
15-44	1,617	41.2	1,662	42.2	1,708	43.2	1,745	44.2	947	24.1	970	25.4	993	25.1	1,018	25.8
45-54	3,027	257.5	3,090	257.3	3,136	253.1	3,205	260.1	1,789	152.2	1,845	150.1	1,844	148.8	1,878	152.4
55-64	6,426	823.6	6,605	777.9	6,907	725.3	7,081	690.6	3,647	467.4	3,757	442.7	3,951	414.9	4,070	397.0
65-74	12,974	2,565.0	13,345	2,447.9	13,924	2,304.7	14,207	2,194.8	6,836	1,351.5	6,999	1,288.5	7,288	1,206.3	7,416	1,145.6
75-84	10,002	3,576.6	10,175	3,437.3	10,477	3,268.2	10,654	3,054.8	4,124	1,474.8	4,243	1,414.4	4,358	1,359.5	4,394	1,259.8
85 +	6,851	7,160.3	6,949	6,708.4	7,147	6,190.5	7,344	5,952.1	3,065	3,203.1	3,086	3,009.8	3,163	2,739.8	3,236	2,622.6
All ages	40,896	605.0	41,825	603.4	43,298	602.4	44,234	603.6	20,407	301.9	20,899	301.4	21,597	300.5	22,010	300.4
Age standardized		477.7		458.2		434.3		417.6		246.7		237.0		224.3		215.8

\* Age-standardized to the Segi world population, age 15 years and older.



Figure 1: Flow chart representing the natural history of stroke



(a) Disability: unfavorable functional outcome (modified Rankin score of 2 to 5).

(b) Independence: favorable outcome (modified Rankin Score 0 and 1).

Figure 2: Stroke-related disability rate per 100,000 inhabitants by thrombolysis utilization scenario and simulation year

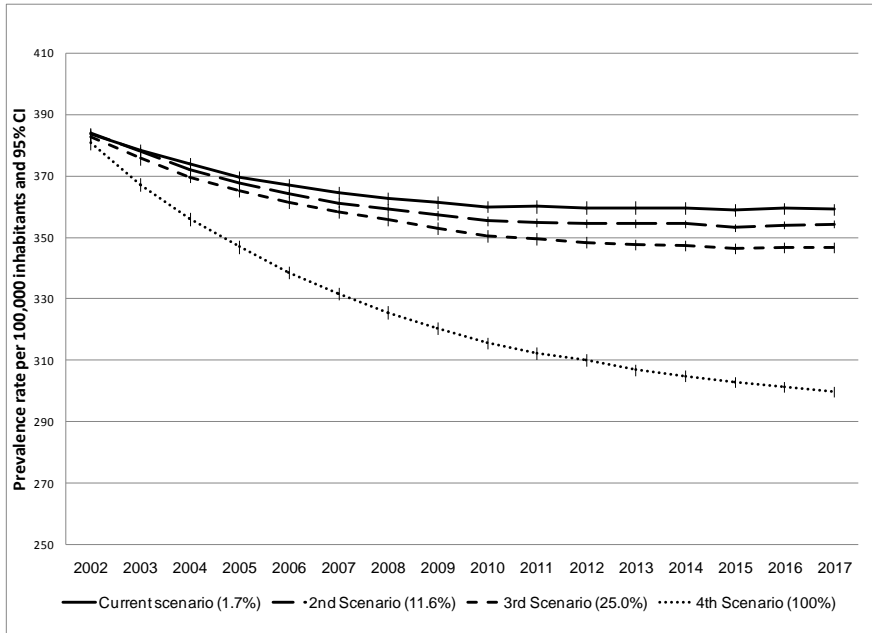
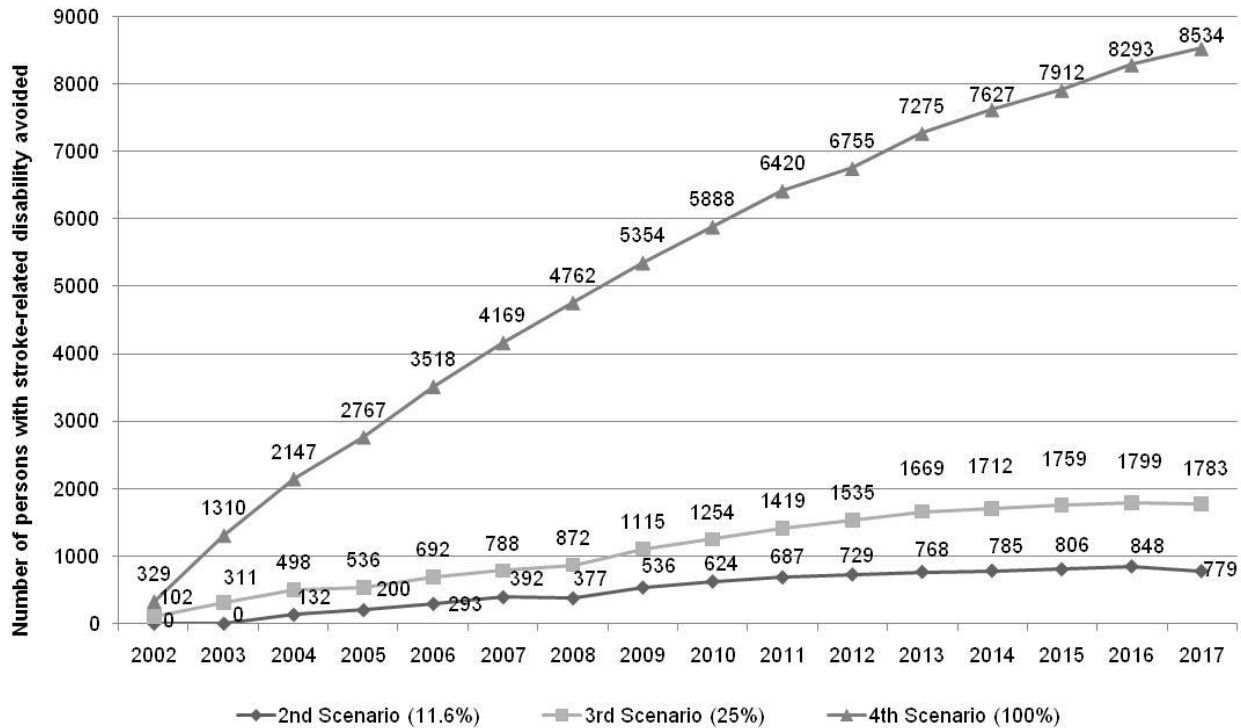


Figure 3: Number of persons with stroke-related disability avoided, according to thrombolysis utilization scenarios compared with current utilization of thrombolysis



## Reference

- (1) Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol* 2009 Apr;8(4):355-69.
- (2) Johnston SC, Mendis S, Mathers CD. Global variation in stroke burden and mortality: estimates from monitoring, surveillance, and modelling. *Lancet Neurol* 2009 Apr;8(4):345-54.
- (3) Mathers CD, Lopez AD, Murray CJL. The burden of disease and mortality by condition: data, methods, and results for 2001. In: Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJL, editors. *Global Burden of Disease and Risk Factors*. New York: Oxford University Press; 2006. p. 45-240.
- (4) Ferri CP, Schoenborn C, Kalra L, Acosta D, Guerra M, Huang Y, et al. Prevalence of stroke and related burden among older people living in Latin America, India and China. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011 Oct;82(10):1074-82.
- (5) Lavados PM, Sacks C, Prina L, Escobar A, Tossi C, Araya F, et al. Incidence, 30-day case-fatality rate, and prognosis of stroke in Iquique, Chile: a 2-year community-based

prospective study (PISCIS project). Lancet 2005 Jun 25;365(9478):2206-15.

- (6) Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. N Engl J Med 1995 Dec 14;333(24):1581-7.
- (7) Adams HP, Jr., del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. Stroke 2007 May;38(5):1655-711.
- (8) Mar J, Begiristain JM, Arrazola A. Cost-effectiveness analysis of thrombolytic treatment for stroke. Cerebrovasc Dis 2005;20(3):193-200.
- (9) Ministry of Health. [Clinical Guidelines of ischemic stroke in adults (15 years and older)]. Ministerio de Salud 2007 [cited 2012 Jul 10]; Available from: URL: <http://www.redsalud.gov.cl/archivos/guiasges/isquemico.pdf>

- (10) The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008. [http://www.eso-stroke.org/pdf/ESO08\\_Guidelines\\_English.pdf](http://www.eso-stroke.org/pdf/ESO08_Guidelines_English.pdf) [cited 2012 Jun 10]
- (11) National Stroke Foundation. Clinical Guidelines for Stroke Management, Australia, 2010. <http://www.strokefoundation.com.au> 2012 [cited 2012 Jun 10]
- (12) Eissa A, Krass I, Bajorek BV. Optimizing the management of acute ischaemic stroke: a review of the utilization of intravenous recombinant tissue plasminogen activator (tPA). *J Clin Pharm Ther* 2012 Jun 19.
- (13) Bray JE, Coughlan K, Bladin C. Thrombolytic therapy for acute ischaemic stroke: successful implementation in an Australian tertiary hospital. *Intern Med J* 2006 Aug;36(8):483-8.
- (14) Abilleira S, Ribera A, Sanchez E, Tresserras R, Gallofre M. The Second Stroke Audit of Catalonia shows improvements in many, but not all quality indicators. *Int J Stroke* 2012 Jan;7(1):19-24.
- (15) Wasay M, Barohi H, Malik A, Yousuf A, Awan S, Kamal AK. Utilization and outcome of thrombolytic therapy for acute stroke in Pakistan. *Neurol Sci* 2010 Apr;31(2):223-5.

- (16) Sposato LA, Esnaola MM, Zamora R, Zurru MC, Fustinoni O, Saposnik G. Quality of ischemic stroke care in emerging countries: the Argentinian National Stroke Registry (ReNACer). *Stroke* 2008 Nov;39(11):3036-41.
- (17) Hoffmeister L, Lavados PM, Comas M, Vidal C, Cabello R, Castells X. Performance measures for in-hospital care of acute ischemic stroke in public hospitals in Chile. *BMC Neurol* 2013;13:23.
- (18) Ingall TJ. Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: time is prime. *Stroke* 2009 Jun;40(6):2264-5.
- (19) George MG, Tong X, McGruder H, Yoon P, Rosamond W, Winquist A, et al. Paul Coverdell National Acute Stroke Registry Surveillance - four states, 2005-2007. *MMWR Surveill Summ* 2009 Nov 6;58(7):1-23.
- (20) Sarikaya H. Safety and Efficacy of Thrombolysis with Intravenous Alteplase in Older Stroke Patients. *Drugs Aging* 2013 Jan 22.
- (21) Barton M, McClean S, Gillespie J, Garg L, Wilson D, Fullerton K. Is it beneficial to increase the provision of thrombolysis? a discrete-event simulation model. *QJM* 2012 Jul;105(7):665-73.
- (22) Monks T, Pitt M, Stein K, James M. Maximizing the population benefit from thrombolysis in acute ischemic

stroke: a modeling study of in-hospital delays. *Stroke* 2012 Oct;43(10):2706-11.

- (23) Mar J, Arrospide A, Comas M. Budget impact analysis of thrombolysis for stroke in Spain: a discrete event simulation model. *Value Health* 2010 Jan;13(1):69-76.
- (24) Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 2010 May 15;375(9727):1695-703.
- (25) Hardie K, Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, Anderson C. Ten-year risk of first recurrent stroke and disability after first-ever stroke in the Perth Community Stroke Study. *Stroke* 2004 Mar;35(3):731-5.
- (26) Slot KB, Berge E, Dorman P, Lewis S, Dennis M, Sandercock P. Impact of functional status at six months on long term survival in patients with ischaemic stroke: prospective cohort studies. *BMJ* 2008 Feb 16;336(7640):376-9.
- (27) Lavados PM, Hennis AJ, Fernandes JG, Medina MT, Legetic B, Hoppe A, et al. Stroke epidemiology, prevention, and management strategies at a regional level: Latin America and the Caribbean. *Lancet Neurol* 2007 Apr;6(4):362-72.



- (28) Ministry of Social Development. National Survey of Socioeconomic Characterization. Government of Chile, editor. 2009. Santiago. 10-6-2012.
- (29) Bonita R, Solomon N, Broad JB. Prevalence of stroke and stroke-related disability. Estimates from the Auckland stroke studies. *Stroke* 1997 Oct;28(10):1898-902.
- (30) Mar J, Sainz-Ezkerra M, Miranda-Serrano E. Calculation of prevalence with Markov models: budget impact analysis of thrombolysis for stroke. *Med Decis Making* 2008 Jul;28(4):481-90.
- (31) Ahmad O, Boschi-Pinto C, Lopez A, Murray C, Lozano R, Inoue M. Age standardization of rates: A new who standard. [No. 31]. 2001. GPE Discussion Paper Series. World Health Organization.
- (32) de Carvalho FA, Schwamm LH, Kuster GW, Bueno AM, Cendoroglo NM, Sampaio SG. Get With The Guidelines Stroke Performance Indicators in a Brazilian Tertiary Hospital. *Cerebrovasc Dis Extra* 2012 Jan;2(1):26-35.
- (33) Sposato LA, Esnaola MM, Zamora R, Zurru MC, Fustinoni O, Saposnik G. Quality of ischemic stroke care in emerging countries: the Argentinian National Stroke Registry (ReNACer). *Stroke* 2008 Nov;39(11):3036-41.

- (34) Wang Y, Liao X, Zhao X, Wang DZ, Wang C, Nguyen-Huynh MN, et al. Using recombinant tissue plasminogen activator to treat acute ischemic stroke in China: analysis of the results from the Chinese National Stroke Registry (CNSR). *Stroke* 2011 Jun;42(6):1658-64.
- (35) Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. The NINDS t-PA Stroke Study Group. *Stroke* 1997 Nov;28(11):2109-18.
- (36) Eissa A, Krass I, Bajorek BV. Barriers to the utilization of thrombolysis for acute ischaemic stroke. *J Clin Pharm Ther* 2012 Mar 4.
- (37) Abilleira S, Lucente G, Ribera A, Permanyer-Miralda G, Gallofre M. Patient-related features associated with a delay in seeking care after stroke. *Eur J Neurol* 2010 Dec 8.
- (38) Cadilhac DA, Pearce DC, Levi CR, Donnan GA. Improvements in the quality of care and health outcomes with new stroke care units following implementation of a clinician-led, health system redesign programme in New South Wales, Australia. *Qual Saf Health Care* 2008 Oct;17(5):329-33.
- (39) Lansber MG, Bluhmki E, Thijs VN. Efficacy and safety of tissue plasminogen activator 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke: a metaanalysis. *Stroke* 2009;40(7):2438-41.

- (40) Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008 Sep 25;359(13):1317-29.
- (41) Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995 Oct 4;274(13):1017-25.
- (42) Clark WM, Albers GW, Madden KP, Hamilton S. The rtPA (alteplase) 0- to 6-hour acute stroke trial, part A (A0276g) : results of a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Thrombolytic therapy in acute ischemic stroke study investigators. *Stroke* 2000 Apr;31(4):811-6.
- (43) Ghandehari K. Barriers of thrombolysis therapy in developing countries. *Stroke Res Treat* 2011;2011:686797.
- (44) Slot KB, Berge E, Sandercock P, Lewis SC, Dorman P, Dennis M. Causes of death by level of dependency at 6 months after ischemic stroke in 3 large cohorts. *Stroke* 2009 May;40(5):1585-9.

## **5. DISCUSIÓN**

### **5.1 Medidas de desempeño en hospitales públicos de la Región Metropolitana de Santiago**

A pocos años de la incorporación de la confirmación diagnóstica y la garantía de acceso a atención aguda de los ictus isquémico por parte del Sistema de Salud chileno<sup>40</sup>, los resultados de esta tesis evidencian importantes oportunidades de mejora en el cuidado agudo de los ACV. El primer estudio realizado en hospitales públicos metropolitanos que actúan como establecimientos de referencia para la admisión de los ictus isquémicos, evidenció una baja adherencia a medidas iniciales para mejorar la calidad y los resultados de la atención hospitalaria de estos eventos.

La realización de una evaluación estandarizada de disfagia fue solo realizada en un 12,1% de los pacientes. Esta proporción es baja considerando que se estima que la incidencia de disfagia después de un ACV está entre un 29% y un 78% dependiendo de la ubicación anatómica del infarto, pero también del test que se use para detectar esta condición<sup>120</sup>. Los problemas de disfagia aumentan el riesgo de aspiración de comida y secreciones orales dentro de los pulmones con las subsecuentes neumonías. Estas infecciones posteriores a los infartos son tres veces más frecuentes en pacientes

con disfagia comparado con pacientes sin ella, y hasta 11 veces cuando la disfagia es lo suficientemente severa para provocar aspiración<sup>120</sup>. Por otra parte, las neumonías contribuyen a alargar las estadas hospitalarias, reingresos, y son una importante causa de mortalidad posterior al infarto<sup>121</sup>. Comparado con otros ámbitos del cuidado de los ACV, las evaluaciones de disfagia han sido menos estudiadas e incluidas en menor medida en ensayos clínicos. Un estudio desarrollado a partir de datos del registro de Paul Coverdell National Acute Stroke mostró que la severidad del evento es un factor implicado en la decisión de realizar o no la evaluación de disfagia, y que los equipos asistenciales no lo aplican de manera sistemática. Por otra parte, este estudio también mostró que la tasa de neumonía fue mayor en pacientes sin evaluación de disfagia comparado con quienes si la tuvieron y no se les encontró esta problemática<sup>122</sup>. En cuanto al grado en que esta práctica se realiza en otros contextos, en Cataluña, la primera auditoría realizada entre los años 2005 y 2006 reveló que la media de cumplimiento fue de 35,3%, en tanto que en la segunda medición fue de 45,8%<sup>89;123</sup>. La auditoría clínica publicada en Australia encontró que este test se hacía en un 64% de los pacientes<sup>97</sup>.

Se observó una gran variabilidad en la práctica médica en relación con la evaluación neurológica a la llegada del paciente al hospital. Por otro lado, no se realizaron evaluaciones estandarizadas usando el National Health Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), instrumento que mide la severidad del evento y que ha mostrado ser un buen predictor de las secuelas de los ACV<sup>124</sup>.

Otro resultado destacable es que cerca de un tercio de los pacientes no recibieron tratamiento antitrombótico al alta hospitalaria. Si bien esta práctica estrictamente corresponde a prevención secundaria, ha mostrado ser efectiva y de bajo costo, además de un predictor independiente de letalidad a 30 días<sup>113</sup>. Además, en distintos contextos se han alcanzado coberturas cercanas al 100% <sup>89;111</sup>, denotando la factibilidad de implementar ampliamente esta recomendación al quehacer de los servicios de salud. En Argentina, la cobertura de esta práctica alcanzó el 90,2%<sup>92</sup> y en un estudio realizado en un hospital terciario en Brasil se realizó en todos los pacientes elegibles<sup>125</sup>. En este indicador, en los hospitales públicos de la RMS se encontraron diferencias considerables entre los centros incluidos en la muestra, lo que denota la necesidad de revisar esta intervención.

## 5.2 Oportunidad de la atención y trombolisis

Dado que la efectividad de los tratamientos de los ACV son tiempo dependientes, se estudiaron los tiempos desde el inicio de síntomas hasta la confirmación diagnóstica mediante TAC, evidenciando que una proporción baja del 11,6% de pacientes son candidatos elegibles para la aplicación de la trombolisis intravenosa ya que no contaron con la confirmación diagnóstica dentro de la ventana terapéutica de la trombolisis. A más de la mitad de los pacientes (54,8%) se les realizó TAC después de 24 horas desde el inicio de los síntomas, lo que además de no posibilitar la opción terapéutica de reperfusión limita la indicación de otros tratamientos. Solamente se encontraron 15 casos trombolizados, ascendiendo a 1,7% del total de pacientes con ictus isquémico y solo se concentraron en dos hospitales.

En este punto es necesario detenerse a observar las características de los hospitales estudiados, todos ellos están ubicados en la RMS, distribuidos territorialmente en distintas zonas de Santiago. Todos son hospitales de referencia de la red de atención pública del Servicio de Salud al cual pertenecen y tienen la capacidad de hospitalizar pacientes con ACV, cuentan con servicios de urgencia consolidados y reconocidos por parte de la población y si bien hay diferencias en el volumen de ACV que admiten, tienen un número promedio de admisión más alto que los hospitales de otras regiones y localidades. La población que atienden está afiliada al seguro público de salud (FONASA). Comparativamente con otras regiones

del país, es plausible suponer que a estos hospitales sería relativamente más expedito acceder a atención urgente frente a síntomas de infarto. Sin embargo, estos hospitales al momento de la medición no contaban con SU o UTACs (Unidades de Tratamiento del Ataque Cerebrovascular, como se las conoce en Chile), las cuales solo recientemente se han comenzado a implementar. Por lo tanto, es esperable que en establecimientos de áreas no metropolitanas o de regiones más aisladas sean aún menos probable que algún paciente sea trombolizado.

La utilización de trombolisis encontrada en nuestro estudio es baja si se la compara con los niveles de utilización publicada en países de ingresos altos y similar a los resultados provenientes de contextos de países de ingresos medios-bajos, como el publicado por Sposato en Argentina con una utilización de 1,0% o en China con un 1,6%%<sup>93;126</sup>. También en otros países se ha encontrado variabilidad en el acceso asociado al tipo de hospital y su ubicación. En Australia, las zonas no metropolitanas presentaban un déficit del cuidado que disminuía cuando se contaba con SU<sup>114</sup>. En Estados Unidos, Kleindorfer concluyó que variables asociadas al hospital como el número de camas, tener población rural o sin acceso a seguro de salud y la densidad poblacional eran factores que determinaban el grado de realización de trombolisis por hospital<sup>127</sup>.

Los resultados encontrados en este primer estudio fueron usados para caracterizar el escenario base de la simulación realizada para el segundo artículo. En la modelización, se consideró además, la



distribución de los tiempos de llegada para la administración del tratamiento ya que este es un factor determinante en la posibilidad de ampliar la trombolisis, así como las diferencias en la efectividad en función del del intervalo de tiempo entre síntomas y tratamiento.

Considerando estos elementos, los resultados de la simulación de eventos discretos evidencian que de mantenerse el nivel de utilización de trombolisis en torno al 1,7% de los pacientes incidentes con un primer evento de ACV isquémico, no hay impacto poblacional en reducción de la discapacidad en un plazo simulado de 20 años y tomando como referencia la eficacia de la trombolisis en función del tiempo en que es administrada conocida y publicada. El segundo escenario usado en la simulación también recoge los resultados del estudio de revisión de historias médicas de hospitales públicos de la RMS. En este escenario, se parte del supuesto de que se administra la trombolisis, por lo menos a la proporción de pacientes que actualmente cuenta con la confirmación diagnóstica del tipo de ACV dentro de la ventana terapéutica para la administración de la trombolisis y que su situación inicial previa al infarto los situaría como elegibles para este tratamiento. Este escenario intuitivamente representa un escenario incrementalista pero factible de realizar si se mejoran las barreras post-admisión para aumentar el acceso a la trombolisis, reduciendo los tiempos puerta-aguja. La simulación nos muestra que, comparando con el escenario actual, se evitarían 779 pacientes discapacitados que representa un 2% sobre el total de pacientes que sobreviven con discapacidad como resultado del primer evento de

ictus isquémico que padecen al cabo del período simulado. El tercer escenario considera que un 25% de los pacientes son tratados, evitando 1,783 casos de personas discapacitadas, reduciendo en un 3% a nivel poblacional de la discapacidad atribuida a los ACV isquémicos. El último escenario representa la situación de máximo beneficio poblacional de la incorporación de la trombolisis, que asume que todos los pacientes potencialmente elegibles, es decir, con ACV confirmado y que previo al ictus tenían una capacidad funcional que les permitiría beneficiarse de la trombolisis, son tratados. En este escenario, al final de la simulación el ahorro en discapacidad a nivel poblacional es del 17% del total de potencial discapacidad si se mantiene la utilización al nivel actual.

### **5.3 Discapacidad asociada a los ictus isquémicos**

Como resultado de la SED, la tendencia de las tasas de discapacidad asociados a un primer evento de ictus isquémico muestra que estas tasas serían de 359,1 por 100.000 habitantes de mantenerse la utilización actual de trombolisis intravenosa y de 299,8 por 100.000 habitantes de extenderse el 100% de los pacientes elegibles. La simulación nos muestra que para el escenario actual de utilización de trombolisis, del total de casos prevalentes de ictus isquémico casi la mitad viven con secuelas de discapacidad como resultado de su primer ACV. Esta proporción es de magnitud considerable y si la comparamos con los resultados de prevalencia asociada a ACV que se han reportado en estudios basados en encuestas poblacionales en países en desarrollo como el realizado por Ferri y cols<sup>66</sup> nos encontramos en el límite superior de las estimaciones con una importante carga de dependencia asociada a estos eventos. Asimismo, si consideramos la esperanza de vida resultante de la simulación realizada, se proyecta que una proporción importante de la población que tiene un primer evento de ACV pasa entre 9 y 6 años de su vida con una situación de menor salud y capacidad funcional.

Los resultados también nos muestran que el promedio de edad de los casos incidentes del primer infarto es de 66,2 años entre los hombres y de 70,4 años entre las mujeres, con un 53% de hombres. La edad promedio de la simulación es levemente mayor (2 años) a

la encontrada en el estudio PISCIS realizado hace una década atrás<sup>43</sup>, indicando el efecto de cambio demográfico de la población chilena. Igualmente, si comparamos la edad promedio del primer evento en la población chilena con respecto a la edad de los casos incidentes en otras regiones del mundo, encontramos que los pacientes chilenos son más jóvenes que la de países de ingresos altos<sup>107;111</sup>. Algunos autores han destacado como un hecho relevante el aumento de la edad promedio del primer evento como parte del análisis de la tendencia temporal de incidencia del primer evento de infarto cerebral. En términos de impacto poblacional no es despreciable el retraso de este primer evento, considerando que con independencia del tratamiento, una proporción relevante de pacientes sobreviven con secuelas del infarto a las que se suman otras comorbilidades de alta prevalencia en la población adulta chilena, como diabetes y depresión<sup>28</sup>, y que tienen una probabilidad alta de padecer otros ACV y otros eventos coronarios<sup>5</sup>. Sin embargo, el aumento en la edad media del primer evento encontrado en nuestro estudio se explicaría por el cambio demográfico y la mayor presencia de mujeres envejecidas más que a una modificación en los riesgos de estos eventos y, por tanto, en la incidencia de primeros eventos de ACV isquémico.

## **5.4 Supervivencia de los ictus isquémicos**

En la literatura y como se ha señalado en el capítulo de antecedentes, comúnmente se evalúa la letalidad temprana de los ACV. En esta tesis, abordamos estos resultados principalmente a través del artículo en que se realizó un análisis de supervivencia de los pacientes hospitalizados en todos los establecimientos de atención cerrada del país. Este análisis se efectuó con los casos hospitalizados entre los años 2003 y 2007, con un seguimiento en los registros oficiales de defunción hasta fines del año 2010. Dado el período calendario de este análisis, nos ubicamos en la situación inicial para evaluar cambios en políticas públicas como la incorporación de la atención del ictus isquémico en el GES.

La tasa de supervivencia fue de 88,9% a los 7 días, de 81,9% a los 30 días y de 69,9% al año del evento. La supervivencia temprana (7 y 30 días) es similar a la reportada en otros estudios. El análisis multivariado mostró que con independencia de la edad, había diferencias significativas en la supervivencia según zona de residencia y según el tipo de seguro de salud del paciente. Encontramos una menor supervivencia entre los pacientes hospitalizados en la zona norte y sur del país, comparado con la zona del extremo sur, mientras que las zonas centrales que concentran la mayoría de la población urbana del país (incluye Santiago, la capital de Chile) presentan supervivencias medias.

En Chile la pertenencia a un tipo de seguro de salud refleja dos fenómenos. Por un lado, diferencias socioeconómicas asociadas al ingreso y, por otro lado, diferencias en el acceso a servicios de salud. Con respecto al rol de variables como la posición o estatus socioeconómico y los resultados de mortalidad asociados a los infartos cerebrales, Brown<sup>128</sup> en un estudio recientemente publicado encontró diferencias sistemáticas en la mortalidad posterior a infartos cerebrales en función del nivel socioeconómico del barrio de residencia, estas diferencias van en desmedro de los grupos con mayor privación económica y se mantienen aún cuando se ajustaron por variables asociados al pronóstico de estos eventos. Saposnik<sup>129</sup> estudió los mecanismos que subyacen a la asociación entre mayor letalidad temprana (7 días) y nivel socioeconómico bajo, encontrando que en Canadá, los pacientes que vivían en un área de bajos ingresos tenían mayor probabilidad de ser atendidos en hospitales con un bajo volumen de atenciones de infarto cerebral al año, un factor que determina la calidad de la atención<sup>130</sup> y el acceso a unidades especializadas en la atención de los ACV.

El análisis multivariado presentado en esta tesis revela un efecto gradiente, ya que los pacientes de seguro privado (afiliados a alguna ISAPRE) y que corresponden a ingresos económicos altos tienen una menor probabilidad de morir, comparado con los pacientes del seguro público (FONASA) clasificados con ingresos medios y bajos, y de los pacientes del seguro público de menores ingresos. La letalidad a los 7 días del evento entre los pacientes de más recursos es similar a la reportada en países y regiones de ingresos altos como

en Canadá<sup>52</sup> o Cataluña<sup>89</sup>. Tempranamente, las diferencias de letalidad pueden estar estrechamente asociadas a variables de severidad y de historia médica de los pacientes, junto con el tipo de cuidado hospitalario que se otorga y el tipo de hospital en que son atendidos<sup>52</sup>. En este punto, el segundo artículo de esta tesis muestra una situación preocupante en hospitales públicos, con una magnitud nada despreciable de neumonías intrahospitalaria, complicación responsable de parte importante de la letalidad temprana por ACV<sup>121</sup>. Nuestro análisis mostró también que el riesgo de esta infección estaba independientemente asociado a la presencia de diabetes y a las mujeres.

En esta tesis, si observamos los cortes transversales de la mortalidad a 7, 30 días, un año y tres años, se advierte que la brecha entre tipo de seguro de salud y supervivencia tiende a ampliarse. A los 7 días la diferencia es de siete puntos porcentuales, de 11,4 a los 30 días del evento, de 18,4 puntos al año del evento y de 19,8 puntos a los tres años. La ampliación de las brechas a medida que aumenta el tiempo desde el evento sugiere la influencia de variables de índole comunitaria. En este momento de la trayectoria de los pacientes, son muy significativas las acciones de seguimiento y de rehabilitación posteriores a la hospitalización, puesto que la evidencia es clara en establecer que el nivel de discapacidad y de secuelas post-infarto afectan la supervivencia<sup>131</sup>, sumado al riesgo de eventos recurrentes que tienen una alta mortalidad<sup>5</sup>. Con respecto a las estrategias de prevención secundaria, un estudio recientemente realizado en un hospital público de la zona central de Chile para medir la

adherencia a estas medidas muestra una caída significativa durante el primer año posterior al ACV, especialmente de la anticoagulación oral, y que los infartos cardioembólicos tenían una mayor mortalidad y recurrencia<sup>132</sup>. La presente tesis no abordó las estrategias de prevención secundaria ni de rehabilitación, ya que se centró en el cuidado agudo, sin embargo, es posible destacar algunos elementos. En el estudio de historias médicas no se encontró una valoración estandarizada del nivel de discapacidad al alta hospitalaria ni de movilización precoz durante los primeros días de la hospitalización, ambas intervenciones son parte de las medidas iniciales para mejorar los resultados del ACV. Por otra parte, las pruebas piloto inicialmente realizadas como parte de dicho estudio, mostraron la imposibilidad de reconstruir la historia de derivación y de indicaciones al alta hospitalaria. Este punto es relevante considerando la baja cobertura institucional para el cuidado de la discapacidad, lo que en la práctica es asumido por las familias.

En este punto es necesario diseñar programas que reconozcan las distintas trayectorias que tienen los pacientes y cuyos resultados de supervivencia se han presentado en esta tesis. Las herramientas que ha involucrado el régimen GES, tales como el desarrollo de Guías Clínicas pertinentes para el conjunto del país, la incorporación de tiempos de atención, de recomendación de TAC para confirmación diagnóstica, la admisión hospitalaria pronta y la cobertura financiera de intervenciones como la trombolisis; contribuyen pero no son suficientes. Un hecho significativo y positivo es que en el estudio realizado en hospitales públicos de la RMS todos los



pacientes contaron con realización de un TAC. Con respecto a las acciones de seguimiento y de rehabilitación, las definiciones de políticas públicas son aún más urgentes.

## 5.5 Limitaciones y Fortalezas del estudio

Las limitaciones son las siguientes:

- En el estudio de desempeño de medidas recomendadas por la evidencia científica en hospitales públicos no fue posible incluir 17,5% de pacientes, ya que no se recuperó su historia médica o ésta tenía registros insuficientes. Se comparó la distribución por sexo, edad y hospital para detectar posibles sesgos, encontrándose que no habían diferencias significativas por sexo y edad, mientras que un hospital presentaba una tasa de respuesta menor que el resto. Sin embargo, las características de este hospital eran similares a los otros centros incluidos en la muestra.
- La revisión de historias médicas partió del supuesto que lo que no estaba registrado no se efectuaba. Este supuesto podría subestimar los resultados. Sin embargo, dada la obligación de registro por parte del staff de los centros hospitalarios, consideramos que los resultados reflejan razonablemente las acciones que son realizadas en contexto hospitalario.

- No fue posible incluir medidas estandarizadas de severidad del ACV, recogidas a través de instrumentos válidos y fiables como el NIHSS, ya que éstas no se encuentran incorporadas en la práctica clínica. Igualmente, para abordar el grado de severidad al ingreso hospitalario se incluyeron en el análisis variables de signos y síntomas de deterioro neurológico al ingreso del evento.
- En la simulación de eventos discretos no fue posible distinguir los grados de discapacidad posteriores al ACV, lo que hubiese contribuido a entregar estimaciones acerca de la necesidad diferencial de rehabilitación de los pacientes con ictus isquémico.
- Los análisis de supervivencia al sustentarse en registros administrativos de egresos hospitalarios no incluían variables clínicas que hubiesen permitido incorporar este factor asociado estrechamente a la letalidad de los infartos. No fue posible incorporar variables de la estructura y organización de los establecimientos de salud, ya que no existe información exhaustiva y fiable para el conjunto del país.

Las fortalezas de este estudio son las siguientes:

- La primera parte de esta tesis focalizada en describir el cuidado agudo en pacientes hospitalizados por ictus isquémico, incluyó siete hospitales públicos que actúan como establecimientos de referencia para el diagnóstico y cuidado agudo de estos eventos dentro de la red de atención pública del país. Estos hospitales atienden a más de la mitad de los ACV hospitalizados en Chile y cuentan con los recursos básicos para atención de estos eventos. La edad y distribución por sexo de los pacientes incluidos en este estudio es similar a la reportada en el estudio de incidencia poblacional realizado en Chile<sup>43</sup>. Los resultados de este estudio son representativos de parte importante de los eventos hospitalizados en Chile.
- La simulación de eventos discretos permitió conocer el impacto en términos poblacionales de mantener la actual utilización de trombolisis, que según los resultados presentados en el primer artículo es muy baja, junto con estimar el impacto de escenarios alternativos de una mayor utilización. Para esto se usó un modelo conceptual, epidemiológico y estadístico adaptado a Chile, y que recoge elementos de la evidencia científica disponible. Se consideró la estructura demográfica de la población incluyendo la tendencia al envejecimiento, se utilizó la incidencia poblacional de uno de los pocos estudios de este tipo

realizado en países de ingresos medios-bajos, se incorporó el beneficio de la trombolisis intravenosa en función del tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas, la distribución en función de los tiempos de llegada observados en el estudio realizado en hospitales públicos de la RMS, se consideró la discapacidad previa de los pacientes con ictus isquémico en la definición de un paciente potencialmente elegible para reperfusión, entre otros. Estos elementos contribuyen a estimaciones válidas y de utilidad para la toma de decisiones en Chile o en países con una situación socioeconómica y epidemiológica similar.

- Una de las fortalezas del estudio de la supervivencia de los ACV es que la base de datos contempla los pacientes hospitalizados en todos los establecimientos públicos y privados de Chile, durante un período de 5 años (2003 a 2007), y su vinculación con los registros oficiales de defunciones (2003 a 2010). Los registros de egresos hospitalarios cuentan con la validación a nivel local y centralizado en el Departamento de Estadísticas e Información Sanitaria del Ministerio de Salud. Los registros de defunciones, en tanto presentan una cobertura del total de fallecimientos y buenos niveles de calidad<sup>17;133</sup>. Habitualmente, los análisis de letalidad consideran el tiempo que permanece hospitalizado el paciente<sup>53</sup>, debido a restricciones metodológicas para conocer la situación de fallecimiento luego del alta hospitalaria. En nuestro análisis,

fue posible identificar los fallecimientos en un período más extenso de tiempo, con un tiempo medio de 3,3 años.



## **6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES PARA LA POLÍTICA SANITARIA**

### **6.1 Conclusiones**

- Baja adherencia, con variabilidad entre hospitales, a medidas de desempeño para el cuidado agudo de los ictus isquémicos en hospitales públicos de la principal área metropolitana de Chile. La mejora de estas medidas: oportunidad de la realización del TAC, evaluación de disfagia, evaluación neurológica inmediata estandarizada, prescripción de antitrombótico y utilización de trombolisis; contribuiría a los resultados los cuidados agudos de los ACV.
- Alta presencia de neumonía posterior al ingreso por ictus isquémico. Estas infecciones son complicaciones que afectan la mortalidad, siendo también responsables del incremento de las estadas hospitalarias y de reingresos hospitalarios. Los resultados muestran un riesgo mayor entre las mujeres y los pacientes con diabetes. Considerando la feminización de los ACV y la alta carga de diabetes en la población chilena, es necesario controlar esta complicación de los ACV.



- Baja proporción de pacientes que son confirmados como ACV isquémico mediante estudio de imágenes dentro de la ventana terapéutica para la administración de la trombolisis.
- Bajísima utilización de trombolisis intravenosa. Dada las características de los hospitales estudiados, es plausible suponer que, en otras regiones con mayor grado de ruralidad y de aislamiento, el uso de la trombolisis sería aún menos probable.
- El aumento de la trombolisis, en tanto, tiene un impacto positivo pero modesto en evitar pacientes con secuelas de discapacidad, mientras que mantener la utilización actual no tiene un impacto poblacional en salud. Ampliar la utilización a 11,6% a 25%, implican mejoras en la oportunidad de la atención y evitar casos de discapacidad. Por el contrario, mantener la utilización actual no tiene un impacto poblacional en reducir discapacidad. Estos resultados serían pertinentes para países en desarrollo o de ingresos medios que hayan incorporado la trombolisis pero con utilización muy baja.
- Las estimaciones de casos prevalentes con secuelas de discapacidad de un ictus isquémico muestran una importante carga de daño en la población chilena atribuible a estos eventos.

- La supervivencia de los ictus isquémicos en Chile, se encuentra entre los rangos reportados en la literatura internacional. Sin embargo, se encontraron diferencias relevantes por tipo de seguro de salud, las que estarán reflejando el efecto de la estratificación socioeconómica de Chile así como diferencias en el acceso asociados a los distintos seguros. También se encontraron diferencias de menor magnitud por territorio. Estos elementos denotan la necesidad de revisar los modelos de atención y de intensificar las acciones para que el sistema de salud y los servicios de salud actúen como un modulador de las diferencias sociales y territoriales.



## 6.2 Recomendaciones para la política sanitaria

- Es necesario incrementar la utilización de trombolisis, recomendándose que la meta sea de por lo menos un 12%, lo que implica reducir las barreras puerta-aguja para tratar a los pacientes en los que se puede determinar el tiempo transcurrido desde el inicio de síntomas y que tienen, en la actualidad, confirmación diagnóstica antes de las 4.5 horas. Para lograr esta meta, la sola inclusión de la recomendación de este tratamiento farmacológico en la Guía Clínica de cuidado agudo de los ictus isquémicos-GES, es insuficiente.
- Implementar medidas para reducir la neumonía intrahospitalarias posteriores a los ACV, para esto se recomienda intensificar el cuidado agudo e introducir sistemáticamente prácticas como las pruebas de deglución y la capacitación de los equipos asistenciales.
- Implementar *Stroke Units* o modelos organizacionales adaptados a un contexto de país en desarrollo de ingreso medio como Chile, incluyendo la oportunidad de detección oportuna de los ACV en salas de urgencia de atención primaria y hospitalaria, y facilitando el acceso a la atención de zonas de difícil acceso.

- Implementar sistemas de vigilancia de los ACV, tales como el modelo STEPS STROKE desarrollado por la Organización Mundial de Salud que combina distintas metodologías y fuentes de información para el seguimiento de factores de riesgo de ACV y de resultados de estos eventos.
- Integrar *performance measures* o indicadores de calidad del cuidado dentro de la gestión hospitalaria, orientada a implementar planes para reducir la variabilidad y elevar el cumplimiento de las mismas. Esta recomendación es consistente con la meta definida como parte de la *Estrategia Nacional de Salud 2011 -2020*, cuya cuarta meta es mejorar la calidad de las intervenciones de salud. Avanzar en este sentido reforzaría los avances realizados en la cobertura y protección financiera asociada a la atención de los ACV isquémicos que se han realizado en Chile.
- Con respecto a las secuelas de discapacidad de los ictus isquémicos, la recomendación es partir cuantificando y visibilizando los costos, tanto desde la perspectiva del sistema de salud como de otros sistemas y especialmente de las familias y de la comunidad, que son las que actualmente asumen la carga de quienes sobreviven a un ACV isquémico y que pese a que aumentemos las intervenciones como la trombolisis seguirán siendo de una magnitud considerable.





## Bibliografía

- (1) Sudlow CL, Warlow CP. Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types: results from an international collaboration. International Stroke Incidence Collaboration. *Stroke* 1997;28:491-499.
- (2) Warlow C, Sudlow C, Dennis M, Wardlaw J, Sandercock P. Stroke. *Lancet* 2003;362:1211-1224.
- (3) Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM. Stroke. *Lancet* 2008;371:1612-1623.
- (4) Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol* 2009;8:355-369.
- (5) Hardie K, Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, Anderson C. Ten-year risk of first recurrent stroke and disability after first-ever stroke in the Perth Community Stroke Study. *Stroke* 2004;35:731-735.
- (6) O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010;376:112-123.



- (7) Gitlin LN, Fuentes P. The Republic of Chile: an upper middle-income country at the crossroads of economic development and aging. *Gerontologist* 2012;52:297-305.
- (8) Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol* 2003;2:43-53.
- (9) Feigin VL. Stroke in developing countries: can the epidemic be stopped and outcomes improved? *Lancet Neurol* 2007;6:94-97.
- (10) Sajjad A, Chowdhurcy R, Felix JM et al. A systematic evaluation of stroke surveillance studies in low- and middle-income countries. *Neurology* 2013;80:677-684.
- (11) Mathers CD, Lopez AD, Murray CJL. The burden of disease and mortality by condition: data, methods, and results for 2001. In: Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJL, eds. *Global Burden of Disease and Risk Factors*. New York: Oxford University Press; 2006.
- (12) Johnston SC, Mendis S, Mathers CD. Global variation in stroke burden and mortality: estimates from monitoring, surveillance, and modelling. *Lancet Neurol* 2009;8:345-354.

- (13) Luengo-Fernandez R, Paul NL, Gray AM et al. Population-Based Study of Disability and Institutionalization After Transient Ischemic Attack and Stroke: 10-Year Results of the Oxford Vascular Study. *Stroke* 2013. [Epub ahead of print].
- (14) Murray CJ, Vos T, Lozano R et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2197-2223.
- (15) Lozano R, Naghavi M, Foreman K et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2095-2128.
- (16) Abegunde DO, Mathers CD, Adam T, Ortegon M, Strong K. The burden and costs of chronic diseases in low-income and middle-income countries. *Lancet* 2007;370:1929-1938.
- (17) Instituto Nacional de Estadísticas, Comisión Económica para América Latina y el Caribe. Chile: Proyecciones y Estimaciones de Población. Total País 1850-2050. Santiago. 2005. CEPAL OI N°208.
- (18) Departamento de Estadística e Información Sanitaria. Diez primeras causas de defunción 2000-2010.

<http://deis.minsal.cl> [serial online] 2013; Accessed June 20;2013.

- (19) World Health Organization. Making a Difference in People's Lives: Achievements and Challenges. *The world health report 1999: Making a difference*. Geneva: World Health Organization; 1999.
- (20) Departamento de Estadística e Información Sanitaria. Distribución porcentual de las defunciones por grandes causas de muerte, Chile 1960-2009. <http://deis.minsal.cl> [serial online] 2013; Accessed June 20;2013.
- (21) Icaza G, Núñez L, Torres-Avilés F, Díaz N, Villarroel JE, Soto A et al. Atlas de Mortalidad en Chile, 2001-2008. 2013. Talca, Editorial Universidad de Talca. 2013.
- (22) Ministerio de Salud República de Chile. La Carga de Enfermedad en Chile. <http://epi.minsal.cl/epi/html/sdesalud/carga/Inffin-carga-enf.pdf> [serial online]; Accessed July 20, 2013.
- (23) Ministerio de Salud. Informe Final: Estudio de Carga de Enfermedad y Carga Atribuible. [http://epi.minsal.cl/epi/html/invest/cargaenf2008/Informe%20final%20carga\\_Enf\\_2007.pdf](http://epi.minsal.cl/epi/html/invest/cargaenf2008/Informe%20final%20carga_Enf_2007.pdf) [serial online]; Accessed July 20, 2013.

- (24) Larraín F. Cuatro millones de pobres en Chile: actualizando la línea de pobreza. *Estudios Públicos* 2008;101-146.
- (25) Banco Mundial. Ingreso Nacional Bruto per cápita. <http://datos.bancomundial.org/indicador> [serial online] 2013; Accessed June 10, 2013.
- (26) OECD. Divided We Stand: Why Inequality Keeps Rising. <http://dx.doi.org/10.1787/9789264119536-en> 2011; Accessed July, 2013.
- (27) Jiménez JP, López I. Disminución de la desigualdad en América Latina? El rol de la política fiscal. *Working Paper Series* 2012.
- (28) Ministerio de Salud. Encuesta Nacional de Salud Chile 2009-2010. [http://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2012/07/Informe-ENS-2009-2010.-CAP-5\\_FINALv1juliocepi.pdf](http://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2012/07/Informe-ENS-2009-2010.-CAP-5_FINALv1juliocepi.pdf) 2011; Accessed July 2013.
- (29) Lavados PM, Diaz V, Jadue L, Olavarria VV, Carcamo DA, Delgado I. Socioeconomic and cardiovascular variables explaining regional variations in stroke mortality in Chile: an ecological study. *Neuroepidemiology* 2011;37:45-51.
- (30) Fuentes-García A, Sánchez H, Lera L, Cea X, Albala C. [Socioeconomic inequalities in the onset and progression

of disability in a cohort of older people in Santiago (Chile).]. *Gac Sanit* 2013.

- (31) Organización Mundial de la Salud. Informe sobre la salud en el mundo 2013: Investigaciones para una cobertura sanitaria universal. 2013. Luxemburgo, Organización Mundial de la Salud.
- (32) Fondo Nacional de Salud. Boletín Estadístico FONASA 2012. <http://www.fonasa.cl> [serial online] 2013; Accessed July 10, 2013.
- (33) Urriola R. [Chile: social protection in health]. *Rev Panam Salud Publica* 2006;20:273-286.
- (34) Sapelli C, Torche A. The mandatory health insurance system in Chile: explaining the choice between public and private insurance. *Int J Health Care Finance Econ* 2001;1:97-110.
- (35) Pardo C, Schott W. Public versus private: evidence on health insurance selection. *Int J Health Care Finance Econ* 2012;12:39-61.
- (36) Pardo C, Schott W. Health insurance selection in Chile: a cross-sectional and panel analysis. *Health Policy Planning* 2013.

- (37) Subsecretaría de Salud Pública. Objetivos Sanitarios de la década 2000-2010. Evaluación al final del período. 2011. Santiago de Chile, Ministerio de Salud.
- (38) Lavados PM, Salinas R, Maturana R. Government programs for treating stroke in Chile. *Int J Stroke* 2007;2:51-52.
- (39) Congreso Nacional de Chile. Ley N° 19.966. Establece un régimen de Garantías de Salud. Ley N° 19.966.
- (40) Ministerio de Salud. Aprueba Garantías Explícitas en Salud del Régimen General de Garantías en Salud. Decreto Supremo N°44.
- (41) Ministerio de Salud Gobierno de Chile. Encuesta Nacional de Salud, Chile 2003. <http://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2012/07/InformeFinalENS.pdf> 2004; Accessed July 2013.
- (42) Lavados PM, Sacks C, Prina L et al. Incidence, case-fatality rate, and prognosis of ischaemic stroke subtypes in a predominantly Hispanic-Mestizo population in Iquique, Chile (PISCIS project): a community-based incidence study. *Lancet Neurol* 2007;6:140-148.
- (43) Lavados PM, Sacks C, Prina L et al. Incidence, 30-day case-fatality rate, and prognosis of stroke in Iquique,

Chile: a 2-year community-based prospective study (PISCIS project). *Lancet* 2005;365:2206-2215.

- (44) Appelros P, Stegmayr B, Terent A. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. *Stroke* 2009;40:1082-1090.
- (45) Minelli C, Fen LF, Minelli DP. Stroke incidence, prognosis, 30-day, and 1-year case fatality rates in Matao, Brazil: a population-based prospective study. *Stroke* 2007;38:2906-2911.
- (46) World Health Organization. The global burden of disease: 2004 Update. [http://who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/2004\\_report\\_update/en/index.html](http://who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/index.html) 2004; Accessed July 2013.
- (47) Asplund K. What MONICA told us about stroke. *Lancet Neurol* 2005;4:64-68.
- (48) Benatru I, Rouaud O, Durier J et al. Stable stroke incidence rates but improved case-fatality in Dijon, France, from 1985 to 2004. *Stroke* 2006;37:1674-1679.
- (49) Terent A. Trends in stroke incidence and 10-year survival in Soderhamn, Sweden, 1975-2001. *Stroke* 2003;34:1353-1358.

- (50) Asplund K, Jonsson F, Eriksson M et al. Patient dissatisfaction with acute stroke care. *Stroke* 2009;40:3851-3856.
- (51) Andre C, Curioni CC, Braga da CC, Veras R. Progressive decline in stroke mortality in Brazil from 1980 to 1982, 1990 to 1992, and 2000 to 2002. *Stroke* 2006;37:2784-2789.
- (52) Saposnik G, Hill MD, O'Donnell M, Fang J, Hachinski V, Kapral MK. Variables associated with 7-day, 30-day, and 1-year fatality after ischemic stroke. *Stroke* 2008;39:2318-2324.
- (53) Organization for Economic Cooperation and Development. Health at a Glance 2001. OECD Indicators. 2012. OECD Publishing.
- (54) Cabral NL, Goncalves 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.
- (55) Meretoja A, Roine S, Kaste M et al. Stroke Monitoring on a National Level. PERFECT Stroke, a Comprehensive, Registry-Linkage Stroke Database in Finland. *Stroke* 2010;41:2239-2246.



- (56) Boysen G, Marott JL, Gronbaek M, Hassanpour H, Truelsen T. Long-term survival after stroke: 30 years of follow-up in a cohort, the Copenhagen City Heart Study. *Neuroepidemiology* 2009;33:254-260.
- (57) Galobardes B, Shaw M, Lawlor DA, Lynch JW, Davey SG. Indicators of socioeconomic position (part 1). *J Epidemiol Community Health* 2006;60:7-12.
- (58) Addo J, Ayerbe L, Mohan KM et al. Socioeconomic status and stroke: an updated review. *Stroke* 2012;43:1186-1191.
- (59) Sposato LA, Saposnik G. Gross domestic product and health expenditure associated with incidence, 30-day fatality, and age at stroke onset: a systematic review. *Stroke* 2012;43:170-177.
- (60) Cox AM, McKeivitt C, Rudd AG, Wolfe CD. Socioeconomic status and stroke. *Lancet Neurol* 2006;5:181-188.
- (61) Rey V, Faouzi M, Huchmand-Zadeh M, Michel P. Stroke initial severity and outcome relative to insurance status in a universal health care system in Switzerland. *Eur J Neurol* 2011;18:1094-1097.
- (62) Huybrechts KF, Caro JJ. The Barthel Index and modified Rankin Scale as prognostic tools for long-term outcomes

after stroke: a qualitative review of the literature. *Curr Med Res Opin* 2007;23:1627-1636.

- (63) Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, Forbes S, Anderson CS. Long-term disability after first-ever stroke and related prognostic factors in the Perth Community Stroke Study, 1989-1990. *Stroke* 2002;33:1034-1040.
- (64) Feigin VL, Barker-Collo S, Parag V et al. Auckland Stroke Outcomes Study. Part 1: Gender, stroke types, ethnicity, and functional outcomes 5 years poststroke. *Neurology* 2010;75:1597-1607.
- (65) Sousa RM, Ferri CP, Acosta D et al. Contribution of chronic diseases to disability in elderly people in countries with low and middle incomes: a 10/66 Dementia Research Group population-based survey. *Lancet* 2009;374:1821-1830.
- (66) Ferri CP, Schoenborn C, Kalra L et al. Prevalence of stroke and related burden among older people living in Latin America, India and China. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:1074-1082.
- (67) Bonita R, Solomon N, Broad JB. Prevalence of stroke and stroke-related disability. Estimates from the Auckland stroke studies. *Stroke* 1997;28:1898-1902.

- (68) Liman TG, Heuschmann PU, Endres M, Floel A, Schwab S, Kolominsky-Rabas PL. Impact of low mini-mental status on health outcome up to 5 years after stroke: the Erlangen Stroke Project. *J Neurol* 2012;259:1125-1130.
- (69) Ayerbe L, Ayis S, Rudd AG, Heuschmann PU, Wolfe CD. Natural history, predictors, and associations of depression 5 years after stroke: the South London Stroke Register. *Stroke* 2011;42:1907-1911.
- (70) Fiebach JB, Schellinger PD, Jansen O et al. CT and diffusion-weighted MR imaging in randomized order: diffusion-weighted imaging results in higher accuracy and lower interrater variability in the diagnosis of hyperacute ischemic stroke. *Stroke* 2002;33:2206-2210.
- (71) Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1581-1587.
- (72) Adams HP, Jr., del Zoppo G, Alberts MJ et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy

of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2007;38:1655-1711.

- (73) Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. *Stroke* 1997;2109-2118.
- (74) Ministry of Health. Guía Clínica de los Accidente cerebrovasculares isquémicos en Chile in adultos. <http://www.redsalud.gov.cl/archivos/guiasges/isquemico.pdf> [serial online] 2007; Accessed July 10, 2012.
- (75) The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008. [http://www.eso-stroke.org/pdf/ESO08\\_Guidelines\\_English.pdf](http://www.eso-stroke.org/pdf/ESO08_Guidelines_English.pdf). 2008. Accessed July 2013.
- (76) National Stroke Foundation. Clinical Guidelines for Stroke Management, Australia, 2010. <http://www.strokefoundation.com.au> [serial online] 2012; Accessed June 10, 2012.
- (77) del Zoppo GJ, Saver JL, Jauch EC, Adams HP, Jr. Expansion of the time window for treatment of acute ischemic stroke with intravenous tissue plasminogen activator: a science advisory from the American Heart

Association/American Stroke Association. *Stroke* 2009;40:2945-2948.

- (78) Lansber MG, Bluhmki E, Thijs VN. Efficacy and safety of tissue plasminogen activator 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke: a metaanalysis. *Stroke* 2009;40:2438-2441.
- (79) Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 2010;375:1695-1703.
- (80) Lyden P. Extending the time window for thrombolytic therapy-primus non tardare. *Lancet Neurol* 2009;8:1074-1075.
- (81) Mar J, Begiristain JM, Arrazola A. Cost-effectiveness analysis of thrombolytic treatment for stroke. *Cerebrovasc Dis* 2005;20:193-200.
- (82) Araujo DV, Teich V, Passos RB, Martins SC. Analysis of the cost-effectiveness of thrombolysis with alteplase in stroke. *Arq Bras Cardiol* 2010;95:12-20.
- (83) Jung KT, Shin DW, Lee KJ, Oh M. Cost-effectiveness of recombinant tissue plasminogen activator in the

management of acute ischemic stroke: a systematic review. *J Clin Neurol* 2010;6:117-126.

- (84) Ingall TJ. Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: time is prime. *Stroke* 2009;40:2264-2265.
- (85) Schwamm LH, Fonarow GC, Reeves MJ et al. Get With the Guidelines-Stroke is associated with sustained improvement in care for patients hospitalized with acute stroke or transient ischemic attack. *Circulation* 2009;119:107-115.
- (86) Kleinig TJ, Kimber TE, Thompson PD. Stroke prevention and stroke thrombolysis: quantifying the potential benefits of best practice therapies. *Med J Aust* 2009;190:678-682.
- (87) Bray JE, Coughlan K, Bladin C. Thrombolytic therapy for acute ischaemic stroke: successful implementation in an Australian tertiary hospital. *Intern Med J* 2006;36:483-488.
- (88) Tanne D, Goldbourt U, Koton S et al. A national survey of acute cerebrovascular disease in Israel: burden, management, outcome and adherence to guidelines. *Isr Med Assoc J* 2006;8:3-7.
- (89) Abilleira S, Ribera A, Sanchez E, Tresserras R, Gallofre M. The Second Stroke Audit of Catalonia shows

improvements in many, but not all quality indicators. *Int J Stroke* 2012;7:19-24.

- (90) Ghandehari K. Barriers of thrombolysis therapy in developing countries. *Stroke Res Treat* 2011;2011:686797.
- (91) Wasay M, Barohi H, Malik A, Yousuf A, Awan S, Kamal AK. Utilization and outcome of thrombolytic therapy for acute stroke in Pakistan. *Neurol Sci* 2010;31:223-225.
- (92) Sposato LA, Esnaola MM, Zamora R, Zurru MC, Fustinoni O, Saposnik G. Quality of ischemic stroke care in emerging countries: the Argentinian National Stroke Registry (ReNACer). *Stroke* 2008;39:3036-3041.
- (93) Wang Y, Liao X, Zhao X et al. Using recombinant tissue plasminogen activator to treat acute ischemic stroke in China: analysis of the results from the Chinese National Stroke Registry (CNSR). *Stroke* 2011;42:1658-1664.
- (94) Eissa A, Krass I, Bajorek BV. Barriers to the utilization of thrombolysis for acute ischaemic stroke. *J Clin Pharm Ther* 2012.
- (95) Katzan IL, Furlan AJ, Lloyd LE et al. Use of tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: the Cleveland area experience. *JAMA* 2000;283:1151-1158.

- (96) Hills NK, Johnston SC. Why are eligible thrombolysis candidates left untreated? *Am J Prev Med* 2006;31:S210-S216.
- (97) National Stroke Foundation. National Stroke Audit Acute Services Clinical Audit Report 2011. <http://www.strokefoundation.com.au> [serial online] 2012; Accessed June 10, 2012.
- (98) Abilleira S, Lucente G, Ribera A, Permanyer-Miralda G, Gallofre M. Patient-related features associated with a delay in seeking care after stroke. *Eur J Neurol* 2010; 18(6):850-6.
- (99) Lira-Mamani D, Concha-Flores G. [Factors affecting the arrival time of cerebrovascular disease patients at the emergency department of a Peruvian hospital]. *Rev Neurol* 2004;39:508-512.
- (100) Fonarow GC, Smith EE, Saver JL et al. Timeliness of tissue-type plasminogen activator therapy in acute ischemic stroke: patient characteristics, hospital factors, and outcomes associated with door-to-needle times within 60 minutes. *Circulation* 2011;123:750-758.
- (101) Smith P, Mossialos E, Leatherman S, Papanicolas I. *Performance measurement for health system improvement: experience, challenges and prospects*. Tallin, Estonina: World Health Organization, 2009.



- (102) Cadilhac DA, Amatya B, Lalor E, Rudd A, Lindsay P, Asplund K. Is there evidence that performance measurement in stroke has influenced health policy and changes to health systems? *Stroke* 2012;43:3413-3420.
- (103) Govan L, Weir CJ, Langhorne P. Organized Inpatient (Stroke Unit) Care for Stroke. *In: Cochrane Database Systc Rev* 2008;4.
- (104) Cadilhac DA, Pearce DC, Levi CR, Donnan GA. Improvements in the quality of care and health outcomes with new stroke care units following implementation of a clinician-led, health system redesign programme in New South Wales, Australia. *Qual Saf Health Care* 2008;17:329-333.
- (105) Kapral MK, Silver FL, Richards JA, Lindsay MP Fang J, Shi S, et al. *Registry of the Canadian Stroke Network. Porgres report 2001-2005*. Toronto, Canadá: Institute for Clinical Evaluative Sciences, 2005.
- (106) Meretoja A, Roine RO, Kaste M, Linna M, Roine S. Effectiveness of primary and comprehensive stroke centers: PERFECT stroke: a nationwide observational study from Finland. *Stroke* 2010;41:1102-1107.
- (107) Abilleira S, Gallofre M, Ribera A, Sanchez E, Tresserras R. Quality of in-hospital stroke care according to evidence-based performance measures: results from the

first audit of stroke, Catalonia, Spain. *Stroke* 2009;40:1433-1438.

- (108) George MG, Tong X, McGruder H et al. Paul Coverdell National Acute Stroke Registry Surveillance - four states, 2005-2007. *MMWR Surveill Summ* 2009;58:1-23.
- (109) Harris D, Cadilhac DA, Hankey GJ, Hillier S, Kilkenny M, Lalor E. National Stroke Audit: The Australian Experience. *Clin Audit* 2010;2:25-31.
- (110) Rudd AG, Hoffman A, Irwin P, Pearson M, Lowe D. Stroke units: research and reality. Results from the National Sentinel Audit of Stroke. *Qual Saf Health Care* 2005;14:7-12.
- (111) Fonarow GC, Reeves MJ, Smith EE et al. Characteristics, performance measures, and in-hospital outcomes of the first one million stroke and transient ischemic attack admissions in get with the guidelines-stroke. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:291-302.
- (112) Wiedmann S, Norrving B, Nowe T et al. Variations in Quality Indicators of Acute Stroke Care in 6 European Countries. The European Implementation Score (EIS) Collaboration. *Stroke* 2012;43:458-463.
- (113) Abilleira S, Ribera A, Permanyer-Miralda G, Tresserras R, Gallofre M. Noncompliance with certain quality indicators

is associated with risk-adjusted mortality after stroke. *Stroke* 2012;43:1094-1100.

- (114) Cadilhac DA, Kilkenny MF, Longworth M, Pollack MR, Levi CR. Metropolitan-rural divide for stroke outcomes: do stroke units make a difference? *Intern Med J* 2011;41:321-326.
- (115) Caro JJ, Moller J, Getsios D. Discrete event simulation: the preferred technique for health economic evaluations? *Value Health* 2010;13:1056-1060.
- (116) Caro JJ. Disease-simulation models and health care decisions. *CMAJ* 2000;162:1001-1002.
- (117) Karnon J, Stahl J, Brennan A, Caro JJ, Mar J, Moller J. Modeling using discrete event simulation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-4. *Med Decis Making* 2012;32:701-711.
- (118) Mar J, Arrospide A, Comas M. Budget impact analysis of thrombolysis for stroke in Spain: a discrete event simulation model. *Value Health* 2010;13:69-76.
- (119) Ministry of Social Development. National Survey of Socioeconomic Characterization. Government of Chile, editor.  
<http://www.ministeriodesarrollosocial.gob.cl/casen/>  
2009: Accessed June 2012.

- (120) Martino R, Foley N, Bhogal S, Diamant N, Speechley M, Teasell R. Dysphagia after stroke: incidence, diagnosis, and pulmonary complications. *Stroke* 2005;36:2756-2763.
- (121) Westendorp WF, Nederkoorn PJ, Vermeij JD, Dijkgraaf MG, van de Beek D. Post-stroke infection: a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol* 2011;11:110.
- (122) Lakshminarayan K, Tsai AW, Tong X et al. Utility of dysphagia screening results in predicting poststroke pneumonia. *Stroke* 2010;41:2849-2854.
- (123) Abilleira S, Ribera A, Sanchez E et al. [In-hospital stroke care in Catalonia [Spain]. Results of the "First Clinical Audit of Stroke. Catalonia, 2005/2006"]. *Gac Sanit* 2008;22:565-573.
- (124) Prasad K, Dash D, Kumar A. Validation of the Hindi version of National Institute of Health Stroke Scale. *Neurol India* 2012;60:40-44.
- (125) de Carvalho FA, Schwamm LH, Kuster GW, Bueno AM, Cendoroglo NM, Sampaio SG. Get With The Guidelines Stroke Performance Indicators in a Brazilian Tertiary Hospital. *Cerebrovasc Dis Extra* 2012;2:26-35.
- (126) Sposato LA, Esnaola MM, Zamora R, Zurru MC, Fustinoni O, Saposnik G. Quality of ischemic stroke care

in emerging countries: the Argentinian National Stroke Registry (ReNACer). *Stroke* 2008;39:3036-3041.

- (127) Kleindorfer D, Xu Y, Moomaw CJ, Khatri P, Adeoye O, Hornung R. US geographic distribution of rt-PA utilization by hospital for acute ischemic stroke. *Stroke* 2009;40:3580-3584.
- (128) Brown AF, Liang LJ, Vassar SD et al. Neighborhood socioeconomic disadvantage and mortality after stroke. *Neurology* 2013;80:520-527.
- (129) Saposnik G, Jeerakathil T, Selchen D, Baibergenova A, Hachinski V, Kapral MK. Socioeconomic status, hospital volume, and stroke fatality in Canada. *Stroke* 2008;39:3360-3366.
- (130) Saposnik G, Baibergenova A, O'Donnell M, Hill MD, Kapral MK, Hachinski V. Hospital volume and stroke outcome: does it matter? *Neurology* 2007;69:1142-1151.
- (131) Slot KB, Berge E, Dorman P, Lewis S, Dennis M, Sandercock P. Impact of functional status at six months on long term survival in patients with ischaemic stroke: prospective cohort studies. *BMJ* 2008;336:376-379.
- (132) Munoz-Venturelli P, Sacks C, Madrid E, Lavados PM. Long-term Adherence to National Guidelines for Secondary Prevention of Ischemic Stroke: A Prospective

Cohort Study in a Public Hospital in Chile. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013.

- (133) Mathers CD, Fat DM, Inoue M, Rao C, Lopez AD. Counting the dead and what they died from: an assessment of the global status of cause of death data. *Bull World Health Organ* 2005;83:171-177.



## Glosario

ACV: ataque cerebrovascular, ictus o stroke.

FONASA: Fondo Nacional de Salud, seguro público de salud chileno.

GES: Régimen de Garantías Explícitas en Salud, política pública desarrollada en Chile a partir del año 2005 que define un conjunto de prestaciones para la atención de las principales patologías y condiciones de salud en Chile.

ISAPRE: se refiere a alguna de las instituciones de salud previsual de carácter privado chilenas.

Metropolitano: término usado para definir un área urbana.

mRankin: Escala modificada de Rankin, instrumento para medir las secuelas de discapacidad del ACV.

NIHSS: *National Institute of Health Stroke Scale*, instrumento para medir la severidad del ACV.

RMS: Región Metropolitana de Santiago, es una de las 15 regiones en que Chile está dividido territorial y administrativamente. Es la región de menos extensión, con una superficie de 15.403 kms<sup>2</sup>, pero también la más habitada con 6.685.685 habitantes.



rt-PA: activador tisular recombinante del plasminógeno (siglas en inglés), en el texto se usa como trombolisis.

SED: Simulación de eventos discretos.

SU: Unidades de ACV, *Stroke Unit* (siglas en inglés). Son unidades organizadas para el cuidado de los ACV.

TAC: tomografía axial computarizada. Una modalidad de scanner del cerebro usado frente a la sospecha de un ACV.

Trombolisis: proceso que se refiere a la administración de la rt-PA.

OECD: *Organization for Economic Co-operation and Development* (en inglés).

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%.

CIE-10: Clasificación Internacional de Enfermedades versión 10.

DEIS – MINSAL: Departamento de Estadísticas e Información Sanitaria del Ministerio de Salud de Chile.

UTAC: Unidad de Tratamiento del Ataque cerebral, sigla definida en Chile para las Stroke Units.

Registro de Egresos Hospitalarios: registro administrativo nacional y obligatorio de las altas hospitalarias en centros públicos y privados de todo el país.

Registro de defunciones: registro nacional y obligatorio de todas las muertes ocurridas en Chile.

