

T  
1264

 XOCHIMILCO SERVICIOS DE INFORMACION  
ARCHIVO HISTORICO

29885

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA  
UNIDAD XOCHIMILCO

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD  
DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS

MAESTRÍA EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:  
ATENCIÓN Y SERVICIOS FARMACÉUTICOS

"CARGA ECONÓMICA DEL INFARTO CEREBRAL Y ANÁLISIS DE COSTO  
EFECTIVIDAD DE LOS TRATAMIENTOS NEUROPROTECTORES EN PACIENTES  
HOSPITALIZADOS EN EL DF"

COMUNICACIÓN IDÓNEA DE RESULTADOS PARA OBTENER EL GRADO DE  
MAESTRO EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS

PRESENTA

COPYTZY CRUZ CRUZ  
MATRÍCULA: 209281061

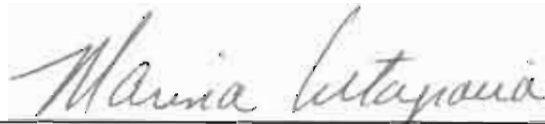
COMITÉ TUTORAL

TUTORA: DRA. MARINA ALTAGRACIA MARTÍNEZ  
ASESOR: DR. CAMILO RÍOS CASTAÑEDA  
ASESOR: DR. JAIME KRAVZOV JINICH

JULIO, 2011

“CARGA ECONÓMICA DEL INFARTO CEREBRAL Y ANÁLISIS DE COSTO  
EFECTIVIDAD DE LOS TRATAMIENTOS NEUROPROTECTORES EN PACIENTES  
HOSPITALIZADOS EN EL DF”

FIRMAS DE CONFORMIDAD DEL COMITÉ TUTORAL



TUTORA: DRA. MARINA ALTAGRACIA MARTÍNEZ



ASESOR: DR. CAMILO RÍOS CASTAÑEDA



ASESOR: DR. JAIME KRAVZOV JINICH



COPYTZY CRUZ CRUZ  
MATRICULA: 209281061

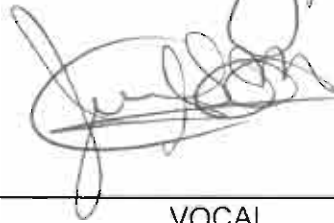
“CARGA ECONÓMICA DEL INFARTO CEREBRAL Y ANÁLISIS DE COSTO  
EFECTIVIDAD DE LOS TRATAMIENTOS NEUROPROTECTORES EN PACIENTES  
HOSPITALIZADOS EN EL DF”

JURADO DEL EXÁMEN DE GRADO



---

PRESIDENTE



---

VOCAL



---

SECRETARIO

## RESUMEN

El infarto cerebral (IC) es la tercera causa de muerte después de las enfermedades del corazón y cáncer, y es la causa principal de discapacidad en países desarrollados.

En México datos de Sistema Nacional de Información en Salud (SINASIS) refieren que en 2008 el IC ocupó el tercer lugar dentro de las principales causas de mortalidad general. Por otro lado la carga económica asociada al IC es elevada y depende de las diferencias médico sociales del modelo de salud, valor de la moneda, inflación y situación socioeconómica de la población. En el presente trabajo se realizó un estudio de carga económica, de costo-efectividad (CE) y de calidad de vida en pacientes con IC tratados con Dapsona (DDS) versus placebo.

Metodología: Se realizó la evaluación de las propiedades psicométricas de la escala Stroke specific quality of life (SSQOL, por sus siglas en inglés) versión en español en 31 sujetos post-IC atendidos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN), utilizando complementariamente los cuestionarios SF-36, BDI, IB y NIHSS.

Una vez validado el cuestionario SSQOL, se realizó un estudio farmacoeconómico de CE paralelo a un ensayo clínico en 29 sujetos post-IC atendidos en el INNN, tratados con DDS versus placebo.

Resultados: El cuestionario SSQOL versión en español presentó buenos resultados de aceptabilidad y confiabilidad en una muestra pequeña de población mexicana de sobrevivientes a IC.

En cuanto al estudio farmacoeconómico realizado paralelo al "Ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo, usando DDS como neuroprotector durante la etapa aguda del IC". La calidad de vida total de la muestra de pacientes tratados con DDS fue ligeramente mayor comparada con el grupo placebo.

El tratamiento agudo de IC con DDS fue más efectivo "pacientes vivos sin discapacidad relevante", que placebo.

De los tratamientos estudiados la terapia costo-efectiva en un modelo de tres meses de seguimiento fue DDS con \$230317.5/QALY. De igual manera en un modelo de ciclos de Markov DDS resultó la terapia costo-efectiva con 189673.23/QALY, obteniendo una relación costo/efectividad incremental de \$645042.5/QALY ganado.

Los resultados obtenidos proporcionan argumentos para considerar a DDS como una factible intervención médica neuroprotectora en pacientes post-IC.

## AGRADECIMIENTOS INSTITUCIONALES

A la Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco, que me brindó la oportunidad de continuar con la ampliación de mis conocimientos y desarrollo profesional.

El presente trabajo contó con el apoyo económico del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por medio de la beca con número de registro 309881, proporcionada durante el curso de la Maestría en Ciencias Farmacéuticas, lo que contribuyó a llevar a buen término la investigación aquí presentada.

Este trabajo de investigación pudo ser realizado gracias al apoyo del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez.

## AGRADECIMIENTOS PERSONALES

A mi directora de tesis Marina Altagracia Martínez y asesores Jaime Kravzov Jinich y Camilo Ríos Castañeda por su apoyo y asesoramiento en la conclusión de este trabajo.

Al M. en C. Juan Manuel por sus valiosas sugerencias y adecuados aportes para el desarrollo de este trabajo.

A mis sinodales Francisco Javier López Muñoz y Helgi Helen Jung Cook por su disposición en la revisión de la presente investigación.

A los pacientes sobrevivientes a Infarto Cerebral del INNN- MVS por permitir acercarme a la problemática de salud y económica, estando dispuestos a aportar su realidad y contribuir a la investigación científica.

Muy afectuosamente a:

María Isabel Cruz Cruz, Amelia Cruz Chavarría, Juan Edgar Carrera Crespo y Juan Cruz Salas por su amor y apoyo continuo e incondicional.

Virginia López Robledo por su amistad y apoyo.

## ÍNDICE

Capítulo	Página
<b>Introducción</b>	2
<b>Marco Teórico</b>	
Epidemiología	4
Neurofisiología	6
Fisiopatología del Infarto Cerebral	11
Clasificación del Infarto Cerebral	14
Prevención	20
Diagnóstico	23
Tratamiento y manejo del Infarto Cerebral	28
Neuroprotección	33
Dapsona	35
Rehabilitación	37
Salud y economía	39
Calidad de vida relacionada con la salud	47
<b>Planteamiento del problema</b>	53
<b>Hipótesis</b>	54
<b>Objetivos</b>	54
<b>Metodología</b>	
Validación del cuestionario SSQOL en población mexicana: propiedades psicométricas.	55
Estudio Costo Efectividad: DDS versus placebo	59
<b>Resultados</b>	
Validación del cuestionario SSQOL en población mexicana: propiedades psicométricas.	70
Estudio Costo Efectividad: DDS versus placebo	77
<b>Discusiones</b>	
Validación del cuestionario SSQOL en población mexicana: propiedades psicométricas.	117
Estudio Costo Efectividad: DDS versus placebo	121
<b>Conclusiones</b>	130
<b>Referencias</b>	131
<b>Anexos</b>	144



## INTRODUCCIÓN

El infarto cerebral (IC) es la tercera causa de muerte después de las enfermedades del corazón y cáncer, y es la causa principal de discapacidad en países desarrollados.<sup>1</sup>

Anualmente 15 millones de personas a nivel mundial sufren un IC. De estas 5 millones mueren y otros 5 millones permanecen con alguna discapacidad, representando una carga para la familia y la comunidad.<sup>2</sup>

Dentro de los principales factores de riesgo asociados a IC se encuentra la hipertensión arterial (HA), tabaquismo y diabetes mellitus tipo 2.<sup>3</sup>

En países desarrollados como Estados Unidos de América (EUA) se reportan 795000 casos de IC anualmente, siendo cerca del 75% de esta población sujetos mayores de 65 años.<sup>4,5</sup>

En Reino Unido reportan alrededor de 111000 casos de primer IC anualmente.<sup>6</sup>

En el caso de América Latina el IC representa una causa de mortalidad importante en población mayor de 65 años.<sup>7</sup>

En México datos de Sistema Nacional de Información en Salud (SINASIS) refieren que en 2008 el IC ocupó el tercer lugar dentro de las principales causas de mortalidad general.<sup>8</sup>

En términos generales el IC es un padecimiento con elevada mortalidad y causante de diversas discapacidades entre los sobrevivientes. Se ha estimado que 460/100000 personas presentan recuperación incompleta, con afectaciones a nivel físico (déficit motor, ataxia, disartria, trastornos de sueño), funcional (movilidad), mental (estado de ánimo, cognición) y social (trabajo, redes sociales, etc.), teniendo repercusiones importantes en la calidad de vida.<sup>9</sup>

Por otro lado la carga económica asociada al IC es elevada y depende de las diferencias médico sociales del modelo de salud, valor de la moneda, inflación y situación socioeconómica de la población. Lo anterior trae como consecuencia que el costo del IC tenga mayor o menor impacto dependiendo de las circunstancias económicas y sociales del país en que se evalúe.<sup>10</sup>

La "National Stroke Association" en 2001, estimó un costo promedio por paciente para los primeros 90 días de tratamiento después de un IC en \$15000 dólares.<sup>2</sup>

En el caso de México, país en vías de desarrollo con aumento de la población adulta (susceptible de padecer IC) no existen publicaciones que describan los costos asociados a dicho padecimiento.

Por otro lado en la actualidad existen diversas intervenciones médicas que buscan mejorar el estado de salud de los pacientes tras un IC.

Dentro de dichas intervenciones desatacan las que ofrecen protección del tejido neuronal ante el proceso isquémico (neuroprotector) disminuyendo la mortalidad y reduciendo las secuelas en los pacientes.<sup>11</sup>

A la fecha algunos tratamientos neuroprotectores han tenido resultados favorables en modelos animales, pero en humanos no han demostrado destacada eficacia como el caso de la Citicolina.<sup>12</sup>

Un fármaco con importantes efectos neuroprotectores es la dapsona (4,4-diaminodifenilsulfona: DDS), ya que inhibe la excitotoxicidad y la respuesta inflamatoria mediada por glutamato después del daño cerebral isquémico. Dicho fármaco ha sido evaluado en una muestra piloto de pacientes con resultados satisfactorios.<sup>13</sup> Por lo que sería necesario ampliar este estudio y corroborar su efectividad en una población mayor.

En la actualidad existen pocos estudios en México que evalúan la calidad de vida y carga de la enfermedad. En el caso particular del IC es importante conocer dichos aspectos, además de estudiar terapias efectivas con un costo menor que puedan ser asequibles a la población que sufre este padecimiento.

Es por ello que la presente investigación evaluó la eficacia clínica de la DDS en el tratamiento del IC a través de un estudio longitudinal, observacional y descriptivo, en donde también se evaluaron los costos asociados al IC (directos médicos y no médicos; e indirectos) y se estableció la relación de costo/efectividad (CE) en QALY's. Se utilizó la metodología farmacoeconómica para evaluar dicha relación CE.<sup>14</sup>

## MARCO TEÓRICO

### ↓ Epidemiología

#### Datos mundiales

Anualmente 15 millones de personas a nivel mundial sufren un IC. De estas 5 millones mueren y otros 5 millones permanecen con alguna discapacidad, representando una carga para la familia y la comunidad. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el IC es la tercera causa de muerte, por debajo de enfermedades del corazón y cáncer.<sup>2</sup>

El estudio "Global Burden of disease" mostró que de 5.4 millones de individuos que mueren de IC alrededor del 80% ocurre en países denominados de "bajos y medianos ingresos".<sup>15</sup>

Estimaciones proyectan a futuro que de no intervenir oportunamente en este padecimiento en 2015, las muertes por IC ascenderán a 6.5 millones y 7.8 millones en 2030.<sup>16</sup>

Además de la elevada incidencia y prevalencia, el IC tiene una tasa elevada de recurrencia, que varía respecto al subtipo de evento entre 10 a 22% posterior a dos años, y la suma de factores de riesgo (FR) vasculares de cada paciente.<sup>17</sup>

El IC es común en personas mayores de 40 años, cuando esto ocurre su principal causa es la presión sanguínea elevada.<sup>2</sup> Estadísticas mundiales afirman que la presión sanguínea elevada contribuye a 12.7 millones de IC.<sup>5</sup>

Actualmente existe suficiente información que sustenta la asociación de varios factores de riesgo con el IC, como hipertensión, tabaquismo, *diabetes mellitus*, índice de masa corporal alto, entre otros.<sup>3</sup>

#### Estadísticas en población infantil.

El IC en la infancia y la juventud tiene un impacto desproporcionado en los pacientes afectados, sus familias, y la sociedad, en comparación con pacientes de edades más avanzadas.<sup>3</sup>

En un estudio realizado en los EUA, se evidenció que el IC en infantes provocó deficiencia moderada a grave en 42% de individuos que lo presentaron.<sup>3</sup>

Otros resultados obtenidos del estudio evidenciaron que comparando el riesgo de accidente cerebrovascular por raza, los niños de raza negra tienen un mayor riesgo de IC que los blancos, mientras que los hispanos tienen un menor riesgo. Además los varones tienen un riesgo 1.28 veces mayor de IC que las niñas. Actualmente 1

de cada 10 niños con IC isquémico tendrá una recurrencia dentro de los 5 años siguientes.<sup>3</sup>

Los trastornos cerebrovasculares están entre las 10 causas principales de muerte en infantes, con tasas más altas en el primer año de vida. La mortalidad por IC en infantes de 1 año se ha mantenido igual en los últimos 40 años.<sup>3</sup>

### **Datos en los EUA**

Cada 3 o 4 minutos muere una persona por IC en los EUA.<sup>3</sup>

Cada año cerca de 795,000 personas sufren IC. Alrededor de 600,000 representan el primer evento y 185,000 son ataques recurrentes.<sup>5</sup>

Cerca de tres cuartos de todos los IC ocurren en personas mayores de 65 años. El riesgo de presentar IC se duplica cada década después de los 55 años de edad.<sup>5</sup>

Cada año más mujeres que hombres tienen un IC. La incidencia de IC en hombres es mayor que en mujeres jóvenes, esta situación es inversa a edades más avanzadas. El cociente de incidencia hombres/mujeres es 1.25 en edades de 55 a 64 años, 1.50 para edades de 65 a 74, en edades de 75 a 84 años es de 1.07 y para mayores de 85 años de 0.76.<sup>5</sup>

Según un estudio de los EUA, denominado "Ataque Cerebral en Corpus Christi" "Brain Attack Surveillance in Corpus Christi" demostró que los mexicano-americanos presentan una mayor incidencia acumulada para IC isquémico en edades entre 45 a 59 años de edad con Razón de momios (RM) de 2.04 (95% CI, 1.55 a 2.69); para el grupo etario de 60 a 74 años de edad RM de 1.58 (95% IC, 1.31 a 1,91); y en edades mayores de 75 años RM de 1.12 (95% CI, 0.94 a 1.32).<sup>3</sup>

Por otro lado dicho estudio evidenció que los mexicano-americanos presentan una mayor incidencia de hemorragia intracerebral, hemorragia subaracnoidea e IC isquémico que los no hispanos.<sup>3</sup>

### **Datos en México**

El panorama existente en América latina es alarmante ya que el IC está ocupando un lugar preponderante de causas de mortalidad de la población mayor de 65 años, destacando la hipertensión y diabetes como los principales factores asociados a esta situación.<sup>7</sup>

En México las fuentes de información de la Secretaría de Salud, permiten afirmar que la cardiopatía isquémica y el IC, son dos de los más grandes problemas de salud pública en México.<sup>18</sup>

Del período 2000 a 2004 el IC fue la tercera causa de muerte, con el 5.6% de las principales causas de mortalidad general, con una tasa de 25.6/100000 habitantes y más de 25000 muertes según los datos de la Secretaría de Salud.<sup>19</sup>

Del total de egresos hospitalarios (4, 922,227) en hospitales públicos de nuestro país en el año 2007, 1% fue atribuido a IC (43801 egresos).<sup>20</sup>

Según datos de 2008 del Sistema Nacional de Información en Salud (SINASIS) de México, el IC ocupó el tercer lugar de las principales causas de mortalidad en general, del total representó la tercera causa de muerte en mujeres y la cuarta en hombres con una tasa de 29.2 y 26.5 casos por 100,000 habitantes respectivamente.<sup>8</sup>

En un estudio realizado entre 2007 y 2008 "Brain Attack Surveillance in Durango" (BASID por sus siglas en inglés) en 309 pacientes con IC atendidos en hospitales de la localidad, se encontró que el 61.5% de la población presentó IC isquémico, 20.7% hemorragia intracerebral, 7.4% hemorragia subaracnoidea, y 10.4% indeterminado. De igual manera se evidenció que la edad promedio de prevalencia de IC es después de los 55 años para hombres y mujeres.<sup>21</sup>

En cuanto a los principales factores de riesgo vasculares entre el primer IC o caso recurrente, destacó HA con 70.1%, Diabetes mellitus con 38.9%, consumo de alcohol en exceso en 16.1% y consumo de tabaco en 16.4%.<sup>21</sup>

#### ↳ **Neurofisiología**

El sistema nervioso es una red compleja de estructuras especializadas (encéfalo, médula espinal y nervios) que tienen como misión regular el funcionamiento de los órganos y sistemas, coordinando su interrelación y la relación del organismo con el medio externo.<sup>22</sup>

#### **Tejido neuronal**

El tejido nervioso tiene dos tipos principales de células:<sup>23</sup>

Neuronas.- Son consideradas la unidad anatomofuncional del sistema nervioso, están compuestas por cuerpos celulares, axones y dendritas. Los cuerpos celulares se encuentran en capas en la corteza cerebral (sustancia gris), mientras que los axones representan la sustancia blanca.<sup>24</sup> Las neuronas sintetizan Adenosin Trifosfato (ATP) a partir de glucosa mediante reacciones en que se consume oxígeno (fosforilación oxidativa), y con ello cumplir funciones como la síntesis y

liberación de neurotransmisores. En el caso específico de la corteza cerebral se reconocen dos tipos de neuronas que secretan dos tipos distintos de neurotransmisores, las excitatorias o glutamatérgicas, y las gabaérgicas (interneuronas o de circuito local).<sup>25</sup>

Neuroglia.- Son las células de soporte para las neuronas, y comprenden alrededor del 40% del cerebro y médula espinal, se han identificado distintos tipos de células de neuroglia: microglia (con propiedades fagocíticas sobre restos de tejido neuronal), epéndimo (involucrado en la producción de fluido cerebroespinal), astrogliá (localizados entre vasos sanguíneos y neuronas, proliferan ante muerte neuronal), y oligodendrogliá (células gliales responsables de la producción de mielina en el sistema nervioso).<sup>24</sup>

El Sistema nervioso desempeña tres funciones básicas:

Función sensorial: Los receptores sensoriales detectan estímulos internos o externos, dicha información se transmite mediante neuronas sensoriales.<sup>23</sup>

Función de integración: El sistema nervioso integra la información sensorial por medio de interneuronas (neuronas de asociación).<sup>23</sup>

Función motora. Responde a las decisiones de la función de integración por medio de neuronas motoras que transmiten información del encéfalo y de médula espinal a diversas estructuras corporales a través de efectores.<sup>23</sup>

El sistema nervioso se divide en: Sistema nervioso central (SNC) y sistema nervioso periférico (SNP).

El SNC está formado por el encéfalo y médula espinal. Dentro de sus funciones se encuentra recibir, integrar y correlacionar distintos tipos de información sensorial. Además es la fuente de pensamientos, emociones y recuerdos.<sup>22</sup>

El encéfalo se encuentra conformado por el cerebro, diencéfalo, cerebelo y tallo cerebral. Las envolturas protectoras del encéfalo son los huesos del cráneo y las meninges craneales (la más externa es la duramadre, continua la aracnoides y la interna es la piamadre).<sup>26</sup>

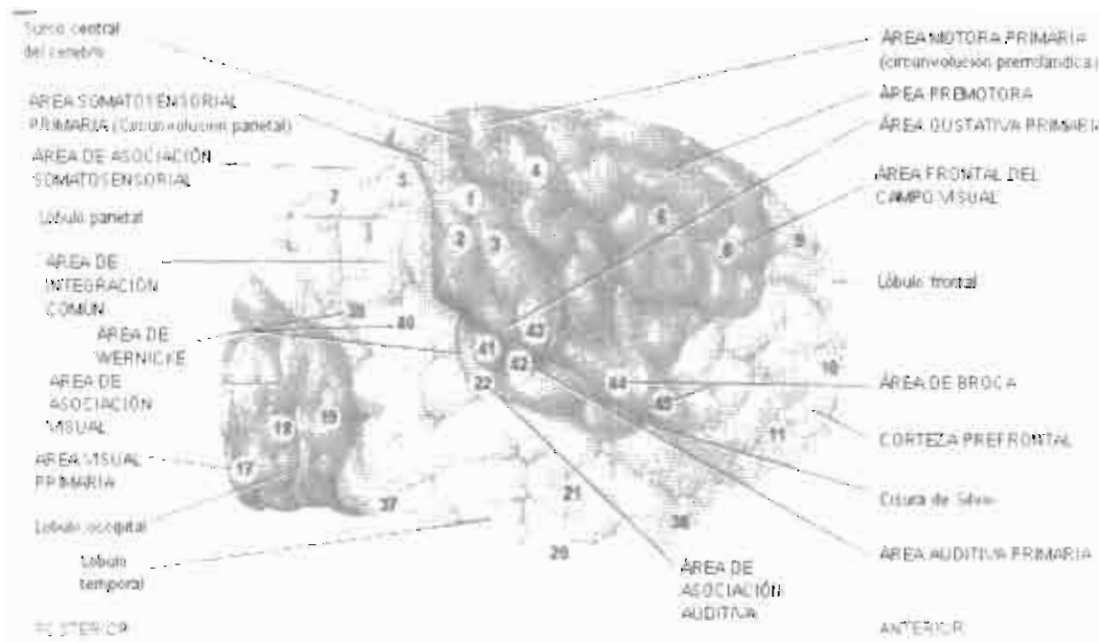
## **Cerebro**

Es la estructura más voluminosa del encéfalo, se divide en dos partes llamadas hemisferios, y cuatro lóbulos (frontal, parietal, temporal y occipital) (Figura 1).<sup>27</sup>

El cerebro consta de la corteza cerebral, la sustancia blanca, y los núcleos estriados. En términos generales la corteza se divide en distintas áreas:

- a) Áreas sensoriales.- En general reciben e interpretan impulsos relacionados con las sensaciones, algunas de ellas son: Área somatosensorial (áreas 1, 2 y 3), área visual (17), auditiva (41 y 42), gustativa (43), olfatoria (28).<sup>26</sup>
- b) Áreas motoras.- Inician movimientos, dentro de las más importantes destaca el área motora primaria (4), área de Broca (44 y 45) responsable de la generación del habla.<sup>26</sup>
- c) Áreas de asociación.-Se encargan de funciones de integración como memoria, emociones, razonamiento, voluntad, juicio e inteligencia. Algunas de ellas son, área de asociación somatosensorial (área 5 y 7), asociación visual (18 y 19), asociación auditiva (22), área de Wernicke (22, 39 y 40), frontal del campo visual (8), integración común (5,7, 39,40) y premotora (6).<sup>26</sup>

En la Figura 1 se presenta la ubicación anatómica de dichas áreas funcionales, pudiendo relacionar que tras una lesión cerebral en alguna de ellas se evidenciarán afectaciones como afasia, disartria, etc.<sup>26</sup>



**Figura 1.- Esquema de las áreas específicas de la corteza cerebral que procesan impulsos sensoriales, motores y de integración<sup>26</sup>**

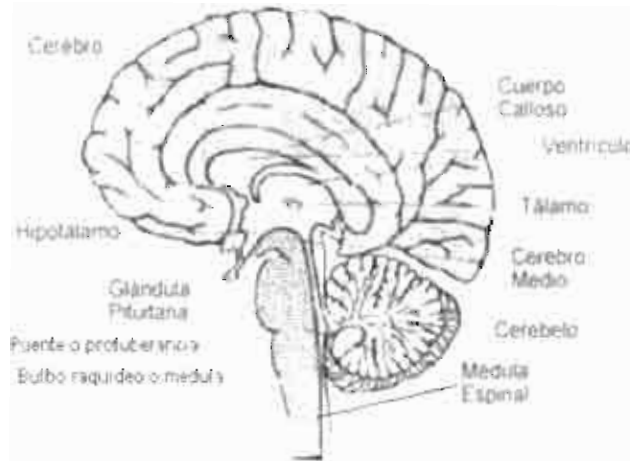
### Diencefalo

Se sitúa entre el tronco encefálico y el cerebro comprende el tálamo, hipotálamo, epítálamo y subtálamo (Figura 2). El tálamo transmite los impulsos sensoriales a la corteza cerebral. El hipotálamo regula e integra actividades del sistema nervioso

autónomo y la hipófisis. El epitálamo consta de la glándula pineal y el subtálamo en conjunto con los ganglios basales regula los movimientos corporales.<sup>26</sup>

### Cerebelo y tallo cerebral

El cerebelo regula la coordinación de actividades como: la marcha y la realización de actividades motoras, se encuentra ubicado detrás del bulbo raquídeo y puente de Varolio (Figura 2).<sup>24</sup>



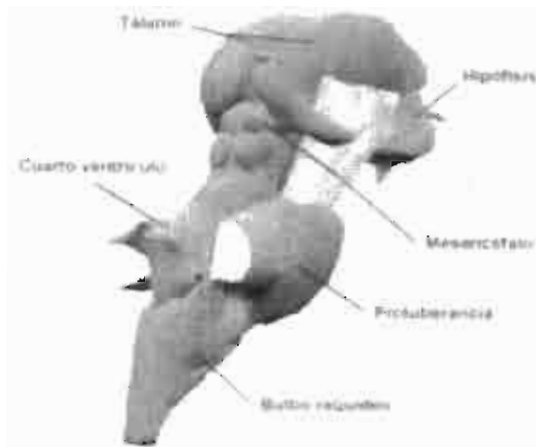
**Figura 2.- Esquema del encéfalo.**<sup>28</sup>

En la Figura 3, se presenta el tallo cerebral conformado por el mesencéfalo, el puente de varolio y el bulbo raquídeo. El mesencéfalo se conecta con el puente de varolio y el cerebelo con los hemisferios cerebrales. Contiene importantes centros para controlar el corazón, la respiración y la presión arterial.<sup>24</sup>

En cuanto al SNP se subdivide en sistema nervioso somático (SNS), autónomo (SNA) y entérico (SNE).

El SNS se encarga de regular las respuestas motoras voluntarias, el SNA se subdivide en simpático y parasimpático regulando las respuestas involuntarias, mientras que el SNE regula la contracción del músculo liso digestivo, secreciones de órganos del aparato digestivo y la actividad de células endócrinas del tubo digestivo.<sup>26</sup>





**Figura 3. Esquema del Tallo cerebral.**<sup>29</sup>

### **Circulación cerebral**

El tejido cerebral al tener un metabolismo continuo y regular, necesita de un adecuado suministro de nutrientes, oxígeno, así como eliminación de sus desechos, con el objetivo de mantener constantes sus funciones. Dichos elementos son proporcionados por medio del riego sanguíneo que provee la circulación cerebral.<sup>24</sup>

La circulación cerebral está compuesta por las arterias carótidas internas y vertebrales; estas últimas se reúnen en la arteria basilar, que se anastomosa con las carótidas en el polígono de Willis (Figura 4).<sup>24</sup>

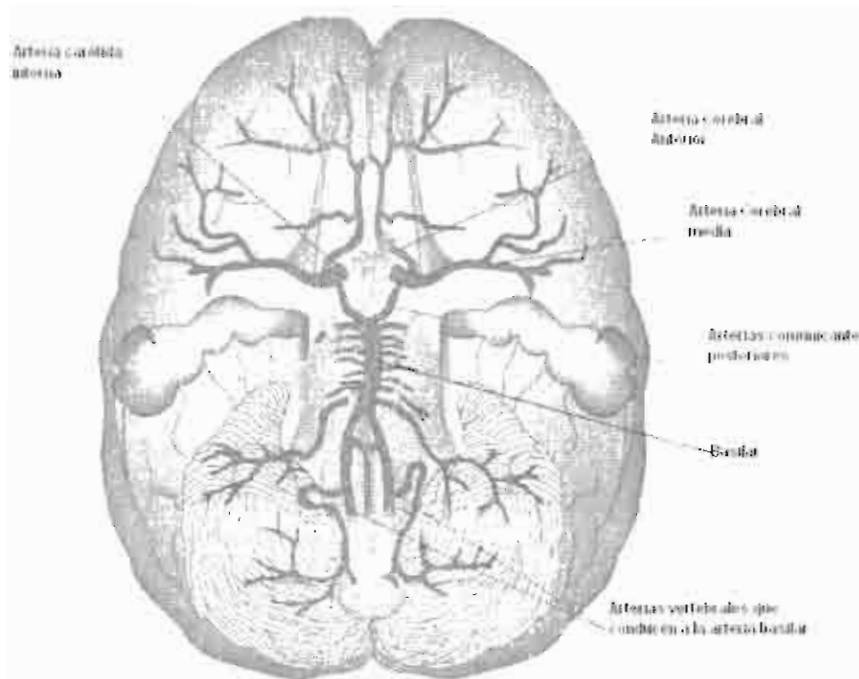
Los vasos sanguíneos cerebrales son muy importantes ya que ayudan a mantener un adecuado flujo sanguíneo al cerebro, y están bajo control del sistema nervioso simpático o por respuesta al simpático-adrenal. Ante esto se considera que los reflejos simpáticos que pueden producir vaso-espasmo son causantes de algunos tipos de daño cerebral.<sup>24</sup>

El flujo normal de sangre al cerebro, es en promedio de 50 ml/100g por minuto, y es mantenido con presiones arteriales entre 50 y 150 mm de Hg, por autorregulación cerebral.<sup>30</sup>

Existen ciertos factores que pueden afectar el flujo de sangre al cerebro, entre los cuales tenemos:<sup>24</sup>

**Factores extrínsecos:** se relacionan principalmente con el sistema cardiovascular, cómo la presión sanguínea, la función cardiovascular y la viscosidad sanguínea.

**Factores intrínsecos:** están influenciados por la presión de perfusión cerebral, la cual es la diferencia de presión entre arterias y venas cerebrales.



**Figura 4.- Esquema de las arterias principales que conducen sangre al cerebro (Polígono de Willis. Vista de la base del encéfalo).<sup>30</sup>**

Por otro lado la presión intracraneal (PIC) también contribuye al mecanismo de regulación del flujo sanguíneo cerebral. Un aumento de la PIC aumenta la resistencia vascular cerebral, reduciendo el flujo sanguíneo cerebral. La PIC se ve afectada por la concentración de CO<sub>2</sub> (vasodilatador), H<sup>+</sup>, O<sub>2</sub>, sus valores promedio normales son de 7 a 15 mm de Hg en adultos.<sup>24</sup>

La presión de perfusión cerebral (PPC) es la diferencia entre la presión arterial media (PAM) y PIC, su intervalo normal es entre 60 y 80 mm de Hg.<sup>24</sup>

El contenido del cráneo está formado por tejido cerebral (80%), en volumen y fluidos correspondientes al líquido cefalorraquídeo (LCR) alrededor de 10% y sangre 10%; entre ambos mantienen dentro de valores normales la PIC y por consiguiente la PPC, de tal modo que una variación importante de PPC por debajo de 50 mm de Hg derivaría en muerte celular.<sup>24,31</sup>

#### ↳ Fisiopatología del Infarto cerebral

Al ocurrir un IC se presenta la interrupción del flujo sanguíneo hacia el tejido neuronal, desencadenando lo siguiente:

Las células ubicadas en la zona donde la perfusión sanguínea sea menor a 12 ml/100g/min, morirán y conformarán el centro isquémico. La zona en la que se ubique tejido viable hipoperfundido (15-18 ml/100g/min) denominada área de

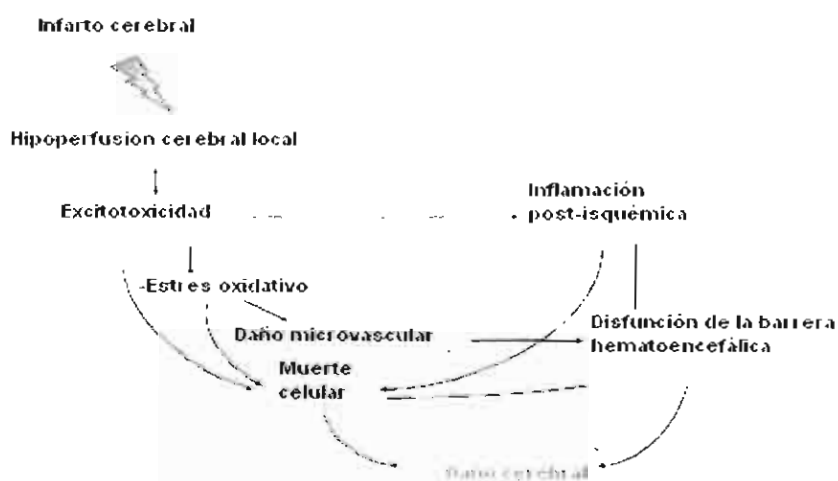
penumbra, presentará una sobrevida celular con duración aproximada de 12 horas, en donde las neuronas pueden ser rescatadas.<sup>32,33,34</sup> Sin embargo, esta ventana terapéutica puede variar dependiendo del tipo celular ya que algunas células pueden morir a escasos minutos después de la isquemia.<sup>35,36</sup>

Así las células ubicadas en la zona denominada de penumbra, desencadenan una serie de mecanismos de autodestrucción que se inician a consecuencia del evento isquémico y que finalmente las pueden llevar a la muerte o sobrevivencia por determinado tiempo, dicha vulnerabilidad dependerá de factores como tipo de receptores en membrana plasmática, conexiones celulares, propiedades neuroquímicas, exposición a factores de crecimiento, etc.<sup>37</sup>

En cuestión de segundos o minutos después de la pérdida de flujo sanguíneo en una región del cerebro, la cascada isquémica se inicia rápidamente, comprende una serie de eventos bioquímicos que llevan a la desintegración de las membranas celulares y la muerte neuronal en el centro / núcleo del infarto.<sup>24</sup>

El IC isquémico focal comienza con hipoperfusión grave que lleva a la excitotoxicidad y estrés oxidativo que a su vez, causa lesiones microvasculares, disfunción de la barrera hematoencefálica dando inicio a la inflamación post-isquémica. Estos eventos exacerbaban las lesiones iniciales y pueden conducir a daño cerebral permanente (Figura 5).

La cantidad de daño permanente depende de varios factores: el grado y la duración de la isquemia y la capacidad del cerebro para recuperarse y repararse a sí mismo.<sup>38</sup>



**Figura 5. Esquema general de la cascada isquémica**<sup>38</sup>

## **Excitotoxicidad**

Involucra la liberación de glutamato de manera descontrolada al espacio extracelular (el glutamato y compuestos afines tienden a destruir neuronas a través de la activación prolongada excitatoria).<sup>37</sup> En los primeros minutos del IC se presenta falla energética por la falta de oxígeno y glucosa, que lleva a la despolarización de la membrana plasmática dando como consecuencia la apertura de canales de calcio sensibles a voltaje. La activación de los canales de calcio promueven la liberación de glutamato al espacio extracelular, desencadenando que los receptores glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA) ionotrópicos y los  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propionato (AMPA)/kainato de las neuronas expuestas a glutamato sea activadas originando una entrada masiva de calcio, sodio y agua formando edema citotóxico.<sup>39,40</sup> Así mismo, elevadas concentraciones de calcio intracelular incrementan el estrés oxidativo, contribuyendo a daño celular.<sup>39</sup>

## **Estrés oxidativo**

El aumento de las concentraciones de calcio intracelular durante el IC favorece la formación de especies reactivas de oxígeno que llevan a la célula a estrés oxidativo. Durante esta etapa los lípidos, proteínas y ácido desoxirribonucleico (ADN) son alterados de manera irreversible, algunas de las especies reactivas formadas, son: anión superóxido, peróxido de hidrógeno y radical hidroxilo.<sup>38</sup>

## **Inflamación**

En el IC se activan mecanismos que derivan en la acumulación de células inflamatorias en la zona dañada que pueden causar mayor daño al tejido a través de enzimas citotóxicas como la mieloperoxidasas con capacidad de dañar membranas celulares.<sup>38</sup>

## **Muerte celular por apoptosis**

En la zona de infarto la mayoría de las neuronas mueren por necrosis y algunas pueden disparar mecanismos de muerte celular programada por la activación de proteasas dirigidas a los residuos de aminoácidos aspartato y cisteína (caspasas), iniciando esta muerte celular en su mayoría en la zona de penumbra.<sup>40</sup>

#### ‡ Clasificación del Infarto Cerebral

Según la OMS, el IC o también llamada enfermedad cerebrovascular (ECV) es “el rápido desarrollo de signos focales o globales de compromiso de la función cerebral, con síntomas de 24 horas o más duración, o que lleven a la muerte, sin otra causa que el origen vascular.”<sup>41</sup>

Por otro lado un ataque isquémico transitorio (AIT) es aquel con inicio similar al IC, pero con duración menor a 24 horas, usualmente menos de 30 minutos. Son reversibles y no existe déficit neurológico permanente tras su finalización.<sup>30</sup>

Los AIT se clasifican en función de los síntomas y del territorio vascular afectado. Según la topografía y las manifestaciones clínicas, pueden ser retinianos (amaurosis fugax, pérdida de la visión monocular-transitoria producida por un émbolo de origen carotídeo o cardíaco), hemisféricos cerebrales, de cerebelo y troncoencéfalo.<sup>42</sup>

Según su naturaleza existen dos formas de IC: el IC isquémico (cuando hay un bloqueo de un vaso sanguíneo que suministra sangre al cerebro), y el IC hemorrágico (cuando ocurre una hemorragia en el cerebro y alrededor del mismo). En un estudio realizado por la Asociación Americana del corazón “American Heart Association” reportó que del total de infartos, el isquémico tuvo el 87% de los casos, las hemorragias intracerebrales el 10%, y la hemorragia subaracnoidea el 3%.<sup>3</sup>

Anatomopatológicamente los IC se clasifican en:

Infarto cerebral pálido (ICP): generado en la zona distal a una oclusión arterial persistente. En las zonas con flujo sanguíneo se observa presencia leucocitaria.

Infarto cerebral hemorrágico (ICH): similar al ICP pero presenta una importante concentración de eritrocitos dentro de la zona infartada, se asocia a infartos de mecanismo embólico.<sup>42</sup>

En términos generales la isquemia puede ser global o focal.

En la Tabla 1 se presenta la clasificación de los infartos cerebrales con respecto a su etiología, en la cual se presenta la conjunción de su mecanismo de producción, categorización clínica y localización topográfica.<sup>42</sup>

## Infarto Isquémico

De acuerdo a la clasificación Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST, por sus siglas en inglés), se reconocen 5 subtipos de infarto isquémico: el infarto aterotrombótico, cardioembólico, lacunar, de causa inusual, y de origen indeterminado, los cuales se describen a continuación.<sup>42,43</sup>

- Infarto aterotrombótico (arterioesclerosis de arteria grande)

Son infartos de tamaño medio o grande, de topografía cortical o subcortical en pacientes con presencia de uno o varios factores de riesgo vascular cerebral. Ocasionados por la oclusión o estenosis de arterias de mediano o gran calibre por trombosis o embolia de material trombotico. Este tipo de evento se encuentra presente si se cumplen cualquiera de los dos siguientes criterios:

- 1.- Arterioesclerosis con estenosis: Estenosis arterial mayor del 50% en las arterias cerebrales extra craneales correspondientes con la clínica o intracraneales de gran calibre en ausencia de otra etiología.<sup>42</sup>
- 2.- Arterioesclerosis sin estenosis.- Estenosis arterial menor del 50% en las arterias mencionadas en arterioesclerosis con estenosis, y al menos dos de los siguientes factores de riesgo: edad mayor de 50 años, hipertensión arterial, *diabetes mellitus*, tabaquismo o hipercolesterolemia.<sup>42</sup>

- Infarto cerebral cardioembólico

Se produce como consecuencia de la oclusión de una arteria por un émbolo de origen cardiaco. Es de tamaño grande, de topografía por lo general cortical (escasamente subcortical), frecuentemente con inicio de los síntomas en vigilia e instauración súbita, el máximo déficit neurológico se da al comienzo.<sup>42</sup>

La base para el diagnóstico reside en la demostración de una fuente cardiaca-transcardiaca de émbolos. La enfermedad cardiaca que frecuentemente produce émbolos es la fibrilación atrial intermitente o continua, infarto al miocardio menor a tres meses, entre otras.<sup>42</sup>

Es imprescindible la presencia de una cardiopatía embolígena demostrada y la ausencia de evidencia de aterotrombosis u otra etiología concomitante para su confirmación. Este tipo de IC representa el 20% del total de IC.<sup>30</sup>

- Infarto lacunar o de enfermedad oclusiva de pequeño vaso

Es un infarto de tamaño pequeño (menos de 15 mm de diámetro) localizado en territorio de distribución de las arteriolas perforantes cerebrales, habitualmente ocasiona síndrome lacunar caracterizado por hemiparesia motora pura, síndrome

sensitivo puro, hemiparesia-ataxia, disartria o síndrome sensitivo-motor, entre otros síntomas.<sup>42,44</sup>

La obstrucción del flujo sanguíneo conduce generalmente a un infarto en el territorio de la arteria afectada. Con el tiempo el infarto se hace quístico y se rellena con el fluido tisular adyacente, de aquí el nombre de laguna. Este tipo de infarto se presenta en pacientes con hipertensión arterial u otros factores de riesgo. Presenta alrededor del 15 a 20% del total de IC.<sup>42</sup>

**Tabla 1. Clasificación de Infarto Cerebral<sup>42,43</sup>**

Tipo de Infarto cerebral	Características principales
<b>Hemorrágico</b>	
1. Subaracnoideo	Producido por acumulación hemática tras la ruptura vascular espontánea localizada en el interior del parénquima encefálico.
2. Parenquimatoso	Es la extravasación de sangre al espacio subaracnoideo encefálico.
<b>Isquémico</b>	
1. Aterotrómbico	Aterosclerosis de arteria grande. Isquemia de tamaño medio o grande, en la que se cumplen los criterios de aterosclerosis con estenosis y aterosclerosis sin estenosis.
2. Cardioembólico	Isquemia de tamaño medio o grande. se evidencian cardiopatías embolígenas.
3. Enfermedad oclusiva de pequeño vaso arterial, infarto lacunar	De tamaño pequeño (Menor de 1.5 cm de diámetro) se ubica en el territorio de una arteria perforante cerebral, que ocasiona síndromes lacunares. Se presenta en pacientes con hipertensión arterial u otros factores.
4. De causa inhabitual	Isquemia de tamaño variable de localización cortical o subcortical, en territorio carotideo o vertebrobasilar en pacientes que se han descartado los tres anteriores. Tiene diversas etiologías.
5. De origen indeterminado	De tamaño medio o grande, de localización cortical o subcortical, en territorio carotideo o vertebrobasilar, en los que se han descartado los cuatro anteriores, o que coexista más de una posible etiología.

- Infarto de causa inusual

Son aquellos en los que tras un correcto estudio diagnóstico, la etiología no se puede adscribir a ninguno de los grupos anteriores.<sup>42</sup>

Las afecciones más comunes son: la disección arterial, displasia fibromuscular, el aneurisma sacular, la malformación arteriovenosa, la trombosis venosa cerebral, enfermedades sistémicas (conectivopatías, infecciones, neoplasias), alteraciones de la coagulación (estados protrombóticos), el infarto migrañoso, los trastornos de base genética, etc. Su frecuencia es entre 6 -15%.<sup>42,44</sup>

Dentro de las causas inusuales, podríamos resaltar la *trombosis venosa cerebral*. Clínicamente se puede manifestar como: hipertensión intracraneal, síndrome del seno cavernoso o afectación cerebral focal, siendo esta última la manifestación de un infarto cerebral. Existe una amplia posibilidad de etiologías subyacentes que pueden agruparse en cuatro grandes apartados: alteraciones hematológicas, alteraciones de la pared vascular, alteraciones del flujo sanguíneo y otras causas (idiopática, caquexia, fármacos, etc.).<sup>42</sup>

- Infartos de origen indeterminado

Son infartos de tamaño generalmente medio o grande, de localización cortical o subcortical, afectan al territorio carotídeo o vertebrobasilar y que tras un correcto estudio diagnóstico se ha descartado que pertenezcan a alguno de los cuatro grupos anteriores, siendo éste un diagnóstico de exclusión. Se incluyen en esta categoría los casos en que coexista más de una posible etiología, así como los que quedaron sin determinar por no poder realizarse las exploraciones complementarias oportunas. Según las series, su frecuencia estaría en un intervalo del 8 a 30%, inclinándose al límite superior cuando se refiere a pacientes jóvenes.<sup>42,44</sup>

### **Infarto Hemorrágico**

Por otro lado el IC de tipo hemorrágico se clasifica en:

- Hemorragia parenquimatosa (Intracerebral)

En la Figura 6 se ejemplifica este tipo de IC, caracterizado por la acumulación de sangre producida por una ruptura vascular espontánea localizada en el interior del parénquima encefálico. Representa el 13% de los casos. Se utiliza el término de hemorragia parenquimatosa primaria cuando la ruptura de la pared vascular se produce por consecuencia de la afectación de la misma por procesos degenerativos como, la arterioesclerosis, angiopatía amiloide o hipertensión arterial. Se denomina hemorragia secundaria cuando se debe a la ruptura de vasos sanguíneos



congénitamente anormales, vasos neoformados o vasos con procesos inflamatorios.<sup>42</sup>

Según la topografía se puede clasificar en: lobar, profunda (ganglios basales, capsular o subtalámica), troncoencefálica y cerebelosa.<sup>42</sup>

La HA es la principal causa de este tipo de hemorragia, encontrándose en el 60% de los pacientes. Otras causas son la ruptura de aneurismas, angiomas cavernosos, drogas, alcohol, las discrasias sanguíneas, la terapia anticoagulante, entre otros.<sup>42</sup>

- Hemorragia subaracnoidea (HSA)

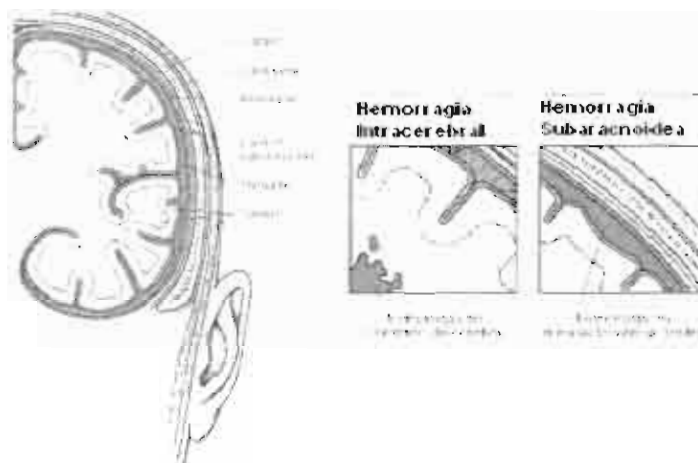
Es la extravasación de sangre al espacio subaracnoideo encefálico (Figura 6).<sup>42</sup>

Se le llama primaria cuando el sangrado tiene lugar directamente en el espacio subaracnoideo y secundaria cuando el sangrado se produjo inicialmente en otro lugar, como el parénquima cerebral. Subaracnoidea espinal es la que ocurre en el espacio subaracnoideo espinal o medular.<sup>42</sup>

La causa más frecuente de HSA es la traumática, y la espontánea es debida a la ruptura de aneurismas arteriales, generalmente congénitos o secundarios a arteriosclerosis.<sup>42</sup>

La localización principal de los aneurismas es en el origen o en las bifurcaciones del polígono de Willis. Los sitios más frecuentes son las uniones de la arteria comunicante posterior con la carótida interna, de la arteria comunicante anterior con la cerebral anterior y fundamentalmente en el nacimiento de la cerebral media desde la carótida interna (Figura 4).<sup>42</sup>

Sección transversal del cerebro



**Figura 6. Ubicación anatómica de los subtipos de infarto hemorrágico<sup>45</sup>**  
**Clasificación del Infarto cerebral de acuerdo a criterios clínicos**

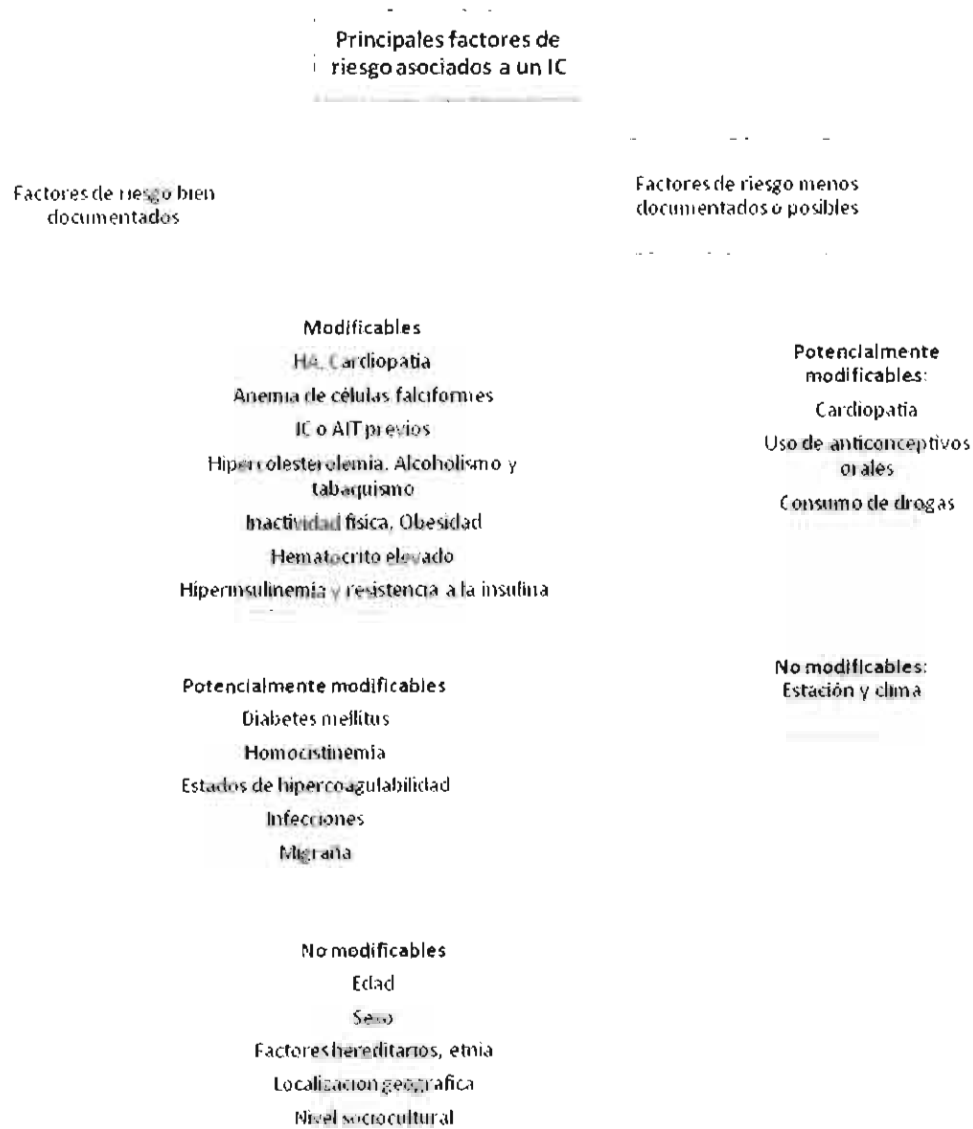
Es importante mencionar que tras un IC el cuadro clínico en el paciente está determinado por la localización y tamaño de la lesión cerebral, de tal manera que en el caso de la afectación a grandes vasos los cuadros clínicos tendrán ciertas características dependiendo si la afectación es en la arteria carótida interna, arteria cerebral media, cerebral anterior o en el sistema vestibular (arteria vertebral, basilar, cerebral posterior) (Figura 4). La clasificación del IC de acuerdo a los vasos sanguíneos involucrados, se presenta en la Tabla 2.<sup>42</sup>

**Tabla 2. Clasificación del IC, correlación de síndromes clínicos y territorio. Modificado de Díez-Tejedor, 2001.<sup>42,44</sup>**

Tipo de infarto cerebral	Territorio	Síntomas y signos
<b>Infartos lacunares (LACI)</b>	Ganglios basales, Protuberancia	Déficit motor puro Déficit sensitivo puro Déficit sensitivo motor Ataxia-hemiparesia Disartria, mano torpe
<b>Infartos totales de la circulación anterior (TACI)</b>	Territorio superficial y profundo de arteria cerebral media (ACM) a arteria cerebral anterior (ACA)	Disfunción cerebral cortical (afasia, discalculia, alteraciones visuoespaciales). Hemianopsia homónima.
	Territorio superficial y profundo de ACM	Déficit motor y(o) sensitivo
<b>Infartos parciales de la circulación anterior (PACI)</b>	Porción superior e inferior de la ACM	Dos o tres componentes del TACI. Disfunción cerebral cortical Déficit sensitivo motor más limitado que LACI
<b>Infartos de la circulación posterior (POCI)</b>	Territorio vertebrobasilar: cerebelo, tronco encefálico, lóbulos occipitales.	<b>Afectación ipsilateral de uno o más nervios craneales con déficit motor y(o) sensitivo contralateral.</b> Alteraciones de la mirada conjugada, alteraciones oculares. Síndrome cerebeloso. Hemianopsia homónima uni o bilateral

## ✦ Prevención

Las medidas para evitar un IC están ligadas al conocimiento y manejo de los factores de riesgo, algunos de los cuales se muestran en la Figura 7. Dentro de estos sobresalen los modificables, sobre los cuales se pueden enfocar grandes esfuerzos para evitar un IC.<sup>46</sup>



**Figura 7. Factores de riesgo de IC<sup>46</sup>**

### **Prevención primaria de la isquemia cerebral**

Dentro de las recomendaciones para la prevención primaria de IC se encuentran: Vigilancia de la presión arterial. En los adultos, como mínimo a partir de los 40 años y al menos cada dos años, se debe controlar y tratar la HA; si la presión arterial

sistólica (PAS) es superior a 140 mm de Hg y la presión arterial diastólica (PAD) mayor de 90 mm de Hg se recomiendan fármacos inhibidores del enzima convertidora de angiotensina (IECA).<sup>46, 47</sup>

Vigilancia y control de la *diabetes mellitus*. En la actualidad, no hay evidencia suficiente de que el control de la hiperglucemia disminuya *per se* la incidencia de IC. Se recomienda mantener un estrecho control de la presión arterial en los pacientes con diabetes mellitus mediante IECA.<sup>46</sup>

Vigilancia y control del perfil lipídico. Tratar con estatinas a los pacientes con isquemia miocárdica, tengan o no hiperlipidemia.<sup>46</sup>

Modificación de hábitos. Deberá suspenderse el consumo de tabaco. Se recomienda reducir el consumo excesivo de alcohol.<sup>46</sup>

Prevención ante cardiopatías embolígenas:<sup>46</sup>

Fibrilación auricular no valvular (FANV). Se recomienda un tratamiento anticoagulante con cumarínicos, excepto en los menores de 65 años en quienes se recomienda 300 mg/día de ácido acetilsalicílico (AAS).<sup>46</sup>

Valvulopatía mitral reumática. Está indicada la anticoagulación oral.<sup>46</sup>

Prótesis mecánicas. Está indicado el tratamiento anticoagulante oral, inicialmente con "International normalized ratio" (INR, por sus siglas en inglés) 2.5-3.5, para posteriormente ajustar el nivel de anticoagulación en función de la localización y modelo de la válvula así como de la presencia de factores de riesgo.<sup>46</sup>

Cardiopatía isquémica. En los pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) y alto riesgo de embolismo sistémico, se recomienda administrar heparina intravenosa en dosis terapéuticas se evalúa y continúa con anticoagulantes orales tres meses.<sup>46</sup>

Prolapso de la válvula mitral. En pacientes menores de 65 años y en ritmo sinusal se recomienda 300 mg/día de AAS; en los mayores de 65 años está indicada la anticoagulación.<sup>46</sup>

### **Prevención secundaria de la isquemia cerebral**

En el caso de la prevención secundaria hacia un IC se recomienda, controlar ciertos factores tradicionales de riesgo vascular como:

Tratamiento de la HA. Tratar y controlar la HA en pacientes con antecedentes de IC es el pilar de la prevención secundaria (mantener valores inferiores a 135/85 mm de Hg). Diversos estudios indican que el uso de IECA es la mejor opción.<sup>46</sup>

Perfil lipídico. Los pacientes con IC y antecedentes de cardiopatía isquémica deben tratarse con estatinas independientemente de la concentración de colesterol.<sup>46</sup>

En la isquemia cerebral asociada a enfermedad aterosclerótica y concentración de lípoteínas de baja densidad (LDL) igual o superior a 130 mg/dl se iniciará el tratamiento con estatinas. El resto de los pacientes con IC, dependerá del riesgo vascular, según el “*National Cholesterol Education Program*”.<sup>46</sup>

Modificación de hábitos. Suspensión de tabaquismo y moderación del consumo de alcohol.

### **Prevención secundaria del IC asociada a arteriosclerosis de gran vaso y enfermedad de pequeño vaso.**

Uso de antiagregantes. Se recomienda la antiagregación oral en la prevención secundaria del IC usando AAS, clopidogrel o triflusal como primera elección.

Enfermedad carotídea sintomática. Se recomienda la endarterectomía carotídea en los pacientes menores de 80 años con estenosis carotídea ipsilateral del 70-99% que hayan presentado AIT o infarto cerebral con secuelas menores. La endarterectomía se indica en pacientes varones con estenosis entre el 50 y el 69%.<sup>46</sup>

### **Prevención secundaria de la isquemia cerebral de origen cardioembólico**

Se recomienda la anticoagulación oral en los pacientes con fibrilación auricular que hayan presentado IC.<sup>46</sup>

### **Prevención secundaria de la isquemia cerebral de causa inusual**

Diseción arterial. Se recomienda antiagregación plaquetaria o anticoagulación, inicialmente con heparina sódica y posteriormente con anticoagulantes orales durante tres meses.<sup>46</sup>

### **Prevención secundaria del IC Hemorrágico**

Se recomienda tratamiento de la HA, manteniendo cifras por debajo de 140/ 80 mm de Hg. <sup>46</sup> En caso de cavernomas, se recomienda la cirugía en las lesiones accesibles, y en las profundas, un estrecho seguimiento.<sup>46</sup>

En las hemorragias cerebrales (HC) secundarias a tumores se aconseja el tratamiento quirúrgico del tumor subyacente evaluando riesgo/beneficio.<sup>46</sup>

En las HC por vasculitis, inflamatorias o secundarias a fármacos podrían emplearse corticoides.<sup>46</sup> En la HC secundaria a terapia anticoagulante o trombolítico se recomienda suspender el tratamiento, iniciar transfusión de plasma fresco o crioprecipitados y vitamina K de forma inmediata.<sup>46</sup>

## ↓ Diagnóstico

En general tras sufrir un IC, es probable que el paciente no sea capaz de reportar su sintomatología fiablemente debido a déficits cognitivos o de lenguaje. Una historia fiable se realizará con lo que recuerde algún familiar u otro acompañante del paciente.<sup>30</sup>

Síntomas: El paciente puede quejarse de debilidad en un lado del cuerpo, incapacidad para hablar, pérdida de la visión, vértigo, o caída.<sup>30</sup>

Signos: Los pacientes suelen tener múltiples signos de disfunción neurológica, y déficit específico de acuerdo a las áreas del cerebro implicadas. Los pacientes con vértigo y visión doble es probable que tengan la participación de la circulación posterior.<sup>30</sup> La afasia es común en pacientes con IC de circulación anterior.<sup>30</sup>

Los pacientes pueden sufrir disartria, defectos del campo visual y niveles alterados de conciencia.<sup>30</sup>

Considerando lo antes mencionado es recomendable la realización de técnicas diagnósticas como las descritas en la Tabla 3.

**Tabla 3. Técnicas diagnósticas en el IC agudo<sup>46</sup>**

### Evaluación general

**Historia clínica** (se recoge la hora de instauración y tiempo de evolución de los síntomas y los factores de riesgo vascular)

**Exploración física.** Constantes.- tensión arterial (TA), frecuencia cardíaca (FC), temperatura axilar.

**Exploración neurológica.** Escalas (Cuadro 1)

### Estudios generales a realizar en la urgencia

Tomografía axial Computarizada (TAC)

Electrocardiograma

Radiografía de Tórax

Estudio hematológico (recuento celular, plaquetas)

Estudio de coagulación; actividad de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina activada.

Bioquímica (glucosa, iones, función renal, función hepática)

Otras en función de la clínica (gasometría arterial, punción lumbar en sospecha de subaracnoidea)

### Estudios específicos dirigidos a definir la etiología

Estudio neurovascular no invasivo (Doppler carotídeo y transcraneal)

Estudio cardiológico: ecocardiograma (transtorácico/transesofágico), Holter

Arteriografía

Estudio inmunológico, serológico (sangre, LCR)

Estudio hematológico para detectar estados procoagulantes

Otros

## Cuadro 1. Escalas e instrumentos de evaluación clínica utilizadas en IC <sup>48</sup>

### Herramientas de evaluación de IC prehospitalarias

Escala de evaluación de Cincinnati

Revisión de IC Prehospitalaria de los Ángeles (LAPSS, por sus siglas en inglés)

Puntuación ABCD

### Escalas de valoración aguda

Escala Neurológica Canadiense (CNS, por sus siglas en inglés)

Escala Europea de IC

Escala de Coma de Glasgow (GCS)

Escala IC Hemisférico

Escala de Hunt y Hess

Escala NIH accidente cerebrovascular (NIHSS)

Proyecto de clasificación de IC Oxfordshire (Bamford)

Escala escandinava de IC

### Evaluación Funcional

Escala de balanza Berg

Escala modificada de Rankin

Escala de Impacto de IC (SIS)

Escala específica de infarto de calidad de vida (SSQOL)

### Evaluación de Resultado

Asociación Americana del Corazón Clasificación Final de Carrera (AHA SOC)

Índice de Barthel

Medida de Independencia Funcional (FIM)

Escala de Glasgow de resultados (GOS)

Cuestionario de salud SF-36 y SF-12

### Otras evaluaciones diagnósticas

Criterios DSM-IV para el diagnóstico de demencia vascular

Hachinski Puntuación Isquemia

Escala de depresión de Hamilton

Prueba corta Orientación-Memoria-Concentración

Los objetivos fundamentales del diagnóstico son, definir la situación clínica y, posteriormente la etiología.<sup>46</sup>

Una vez recabada la información clínica y la asociada a elementos diagnósticos, se pueden descartar los subtipos de IC de tipo isquémico (Figura 8).

Al inicio de los síntomas mencionados anteriormente se sospecharía de un AIT, que sería confirmado si los síntomas duraran menos de una hora.<sup>46</sup> La guía para evaluar el AIT, se presenta en el Cuadro 2.

Posteriormente si se descarta el AIT, se procede a seguir el algoritmo mostrado en la Figura 8, utilizando para ello la orientación diagnóstica con los resultados de estudios clínicos generales y especializados, que se describen en el Cuadro 3.<sup>46</sup>

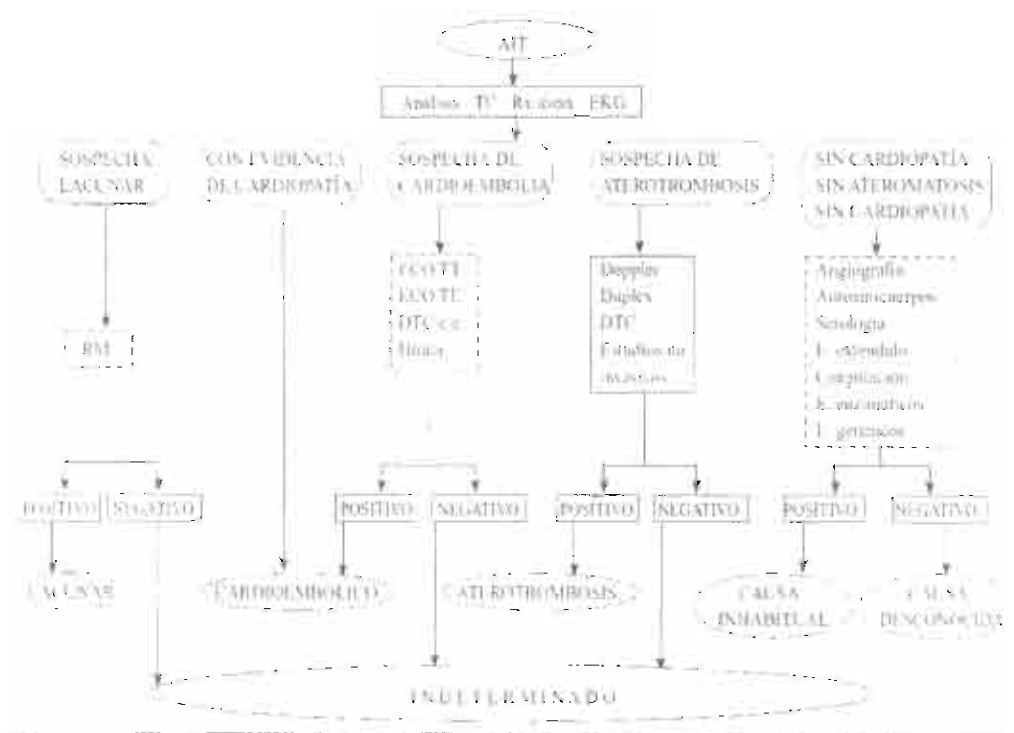


Figura 8. Algoritmo diagnóstico del ataque isquémico<sup>46</sup>

Cuadro 2. Guía para el diagnóstico de AIT en urgencias<sup>46</sup>

**A. Elementos del diagnóstico**

1. Anamnesis exhaustiva, incluso interrogatorio dirigido
2. Examen clínico preciso por neurólogo con utilización de escalas.
3. Si los síntomas duraron menos de una hora: probable AIT (aplicar el esquema diagnóstico de la Figura 8).
4. Si los síntomas duraron más de una hora y menos de 24: probable IC isquémico (aplicar el esquema diagnóstico de la Figura 8)

**B. Diagnóstico diferencial**

1. Tumores; Meningioma
2. Hematoma: Subdural, Epidural
3. Migraña: Complicada, Equivalentes
4. Alteraciones metabólicas: Hipoglucemia, Hiponatremia, Hipocalcemia
5. Síncope
6. Crisis convulsivas, Inhibitorias
7. Brote agudo de esclerosis múltiple
8. Otros (Enfermedad vestibular, Narcolepsia, Hiperventilación)



### Cuadro 3. Exámenes utilizados en el diagnóstico de IC<sup>30</sup>

- ❖ TAC.- Es una tecnología de rayos X, útil en la identificación de hemorragias cerebrales y tumores, revela un área de hiperintensidad (blanco) en el área de la hemorragia, y será oscuro en la zona del infarto.
- ❖ Resonancia Magnética de Imagen (IRM), nos da a conocer rincones de la isquemia con mayor resolución. Imagen de difusión de peso (DWI, por sus siglas en inglés) revelará un infarto en evolución en cuestión de minutos.
- ❖ Doppler carotídea (DC).-Determinará si el paciente tiene un alto grado de estenosis en las arterias carótidas que suministran sangre al cerebro (enfermedad extracraneal).
- ❖ Electrocardiograma (ECG).- Determinará si el paciente tiene fibrilación auricular, un potente factor etiológico para el accidente cerebrovascular.
- ❖ Ecocardiografía transtorácica (ETT).- Determinará si las lesiones anómalas de la válvula o movimiento de la pared son fuentes de embolias en el cerebro. Una prueba de "burbuja" se puede hacer para buscar un cortocircuito interauricular que indica un defecto del tabique auricular o un foramen oval permeable.
- ❖ Ecocardiografía transesofágica (ETE), es una prueba de trombos en la aurícula izquierda. Es eficaz en el examen del ateroma del arco aórtico, una fuente potencial de embolia.
- ❖ Doppler transcraneal (DTC) determinará si el paciente tiene estenosis intracraneal (por ejemplo, la arteria cerebral media estenosada).

En el caso de sospecha de un evento hemorrágico (EH), se deben realizar los estudios que a continuación se mencionan:<sup>46</sup>

- La TAC craneal es la técnica de neuroimagen de elección en la valoración inicial de un paciente en el que se sospeche EH.
- La detección de microhemorragias múltiples por IRM puede modificar el control y tratamiento de la hipertensión arterial HA.
- La angiografía por IRM permite el diagnóstico de malformaciones vasculares y aneurismas en muchos casos.
- La arteriografía debe valorarse en todos los pacientes con EH de etiología no aclarada que puedan ser candidatos a cirugía, sobre todo si son jóvenes y están clínicamente estables.

- En el caso de la HSA, se sigue el procedimiento diagnóstico presentado en la Figura 9.
- Se recomienda realizar una TAC cerebral ante la sospecha de HSA, al igual que una punción lumbar en el caso que la TAC sea negativa.
- La angiografía cerebral selectiva es imprescindible en el diagnóstico de la HSA. En el caso de estar contraindicada, se puede sustituir por una angiorresonancia magnética (ARM) o por una TAC helicoidal con contraste.
- El DTC se recomienda para el diagnóstico y monitorización del vasoespasmo.

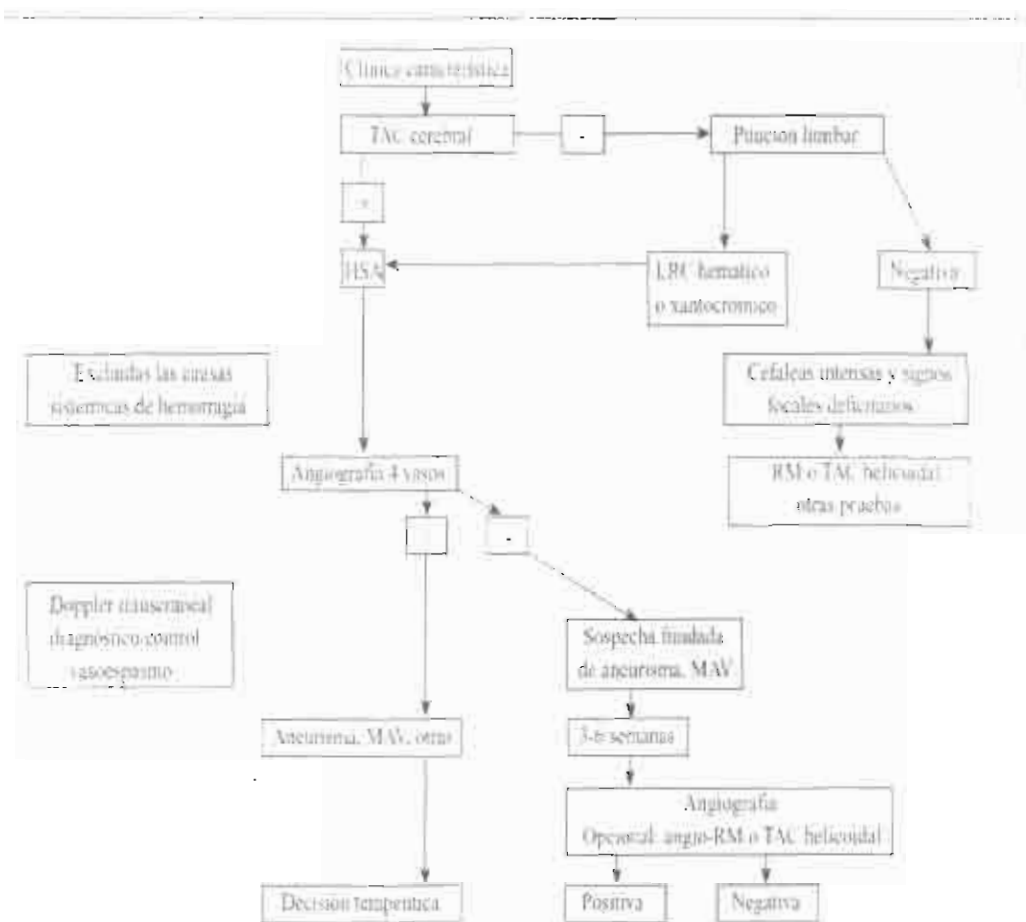


Figura 9. Diagrama de flujo del diagnóstico de hemorragia subaracnoidea<sup>46</sup>

#### ↳ Tratamiento y manejo de IC

La atención al paciente con IC debe hacerse de manera urgente y protocolizada, para llegar a un diagnóstico etiopatogénico correcto y poder aplicar el tratamiento adecuado para reducir la mortalidad y las secuelas que produce esta enfermedad.<sup>46</sup>

En términos generales, las recomendaciones para el manejo agudo tras un IC, se basan en evidencias reportadas en la literatura de ensayos clínicos y(o) de acuerdo a la experiencia clínica habitual, existen diversas guías a nivel internacional dentro de las que destacan:

- “Guidelines for the Early Management of Patients with Ischemic Stroke” (2007) “American Heart Association Scientific Statement”. Es un instrumento que pretende proporcionar una visión general sobre el manejo de pacientes que sufren IC, la información que recopila va dirigida al personal de salud que tratan pacientes dentro de las primeras 48 horas después del IC.<sup>49</sup>
- El “Canadian Best Practice Recommendations for Stroke Care” (2006). Es un documento elaborado tras una amplia investigación basada en evidencia, proporciona un punto de partida para implementar estrategias y mejorar la atención al ictus en Canadá a través de la continuidad de la atención.<sup>50</sup>
- “Indications for the Performance of Intracranial Endovascular Neurointerventional Procedures” (2009). Es un documento que revisa la información actualizada y datos sobre eficacia y seguridad de procedimientos utilizados para la intervención endovascular intracraneal y proporcionar recomendaciones basada en evidencia médica.<sup>51</sup>
- “European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management – Update” (2003). Documento respaldado por el Consejo europeo de IC, la Sociedad neurológica europea y la Federación Europea de sociedades neurológicas que recopila evidencia basada en la práctica clínica para el adecuado manejo de pacientes que cursan por IC.<sup>52</sup>

Para el caso de México existe un Consenso Mexicano de prevención y tratamiento de la ECV.<sup>53</sup> En el documento realizado en conjunto con la Asociación Mexicana de enfermedad vascular cerebral (AMESVAC) se describen las recomendaciones para el tratamiento tras un evento cerebral agudo, consiste en lo siguiente:

## **Medidas generales de tratamiento. Recomendaciones**<sup>46,49</sup>

Oxigenación.- Tras el ingreso de un paciente con un probable IC se recomienda monitorizar la saturación de O<sub>2</sub> mediante pulsioximetría. Si la pulsioximetría muestra una saturación de O<sub>2</sub> inferior al 95% o la gasometría arterial revela una hipoxemia franca se administrará oxigenoterapia a 3L/min. Se recomienda intubación y soporte ventilatorio a los pacientes con afectación de la vía aérea.<sup>46</sup>

Presión arterial.- Se debe monitorizar al menos cada cuatro horas. En la mayoría de los pacientes la HA no debe recibir tratamiento. Se recomienda tratar con fármacos antihipertensivos si la PAS es mayor de 220 mm de Hg o la PAD mayor de 120 mm de Hg, aunque ésta es una recomendación de consenso, pues no hay ensayos clínicos que la avalen con un alto nivel de evidencia. Si el paciente va a recibir trombólisis, el límite permitido de TA es 185/110 mm de Hg, para reducir el riesgo de hemorragia cerebral.<sup>46,49</sup>

Algunas situaciones pueden requerir tratamiento hipotensor urgente (encefalopatía hipertensiva, infarto agudo de miocardio, disección aórtica, edema agudo de pulmón).<sup>46</sup>

Temperatura.- La temperatura se tomará cada seis horas. Puesto que la fiebre se asocia al incremento de la morbilidad y la mortalidad en los pacientes con IC, se recomienda identificar y tratar la causa; pueden usarse antipiréticos (paracetamol) o medidas físicas en los pacientes con una temperatura axilar superior a 37.5 °C.<sup>46</sup>

Manejo de glucemia.- Se recomienda el tratamiento de la hiperglucemia o hipoglucemia durante la fase aguda del IC, procurando mantener al paciente normoglucémico. La hiperglucemia (por encima de 180-200 mg/dl) se tratará mediante la administración de insulina.<sup>46</sup>

Manejo de nutrición e hidratación.- Debe evaluarse la presencia de disfagia para prevenir la posibilidad de bronco aspiración, y proceder a la alimentación enteral mediante sonda nasogástrica en caso necesario. Si se prevé la necesidad de administrar la nutrición por vía enteral de manera prolongada, es preferible colocar una sonda de gastrostomía.<sup>46</sup>

Fisioterapia.- Se recomienda la movilización en las primeras 24 horas (cambios posturales, movilización pasiva de las extremidades, sedestación principalmente) junto con un adecuado cuidado de la piel para prevenir complicaciones de la inmovilidad (trombosis venosas, úlceras de decúbito, anquilosis, contracturas, parálisis por presión). Se recomienda el empleo precoz de técnicas de fisioterapia y rehabilitación para mejorar la recuperación.<sup>46</sup>

Edema cerebral, hipertensión endocraneal e hidrocefalia.- Se aconseja una ligera restricción de líquidos, evitar el uso de soluciones hipotónicas (por ejemplo, glucosa al 5%) y corregir situaciones de hipoxia, hipercarbia o hipertermia. La cabecera de la cama debe elevarse 20-30°. Se evitará el uso de hipotensores, especialmente de vasodilatadores.<sup>46</sup> Si la situación clínica se deteriora debido al edema cerebral se recomienda osmotherapia e hiperventilación. Se recomienda osmotherapia con manitol al 20% como primera elección o bien glicerol al 10%. La osmolaridad plasmática debe mantenerse por debajo de 320 mOsm/L.<sup>46</sup>

Se recomienda el drenaje ventricular en los pacientes con hipertensión intracraneal debida a hidrocefalia. En pacientes seleccionados con infartos cerebrales malignos puede estar indicada la descompresión quirúrgica por craniectomía.<sup>46</sup>

Crisis comiciales.- Pueden producirse crisis comiciales dentro de las primeras 24 horas. No se recomienda tratar las crisis aisladas con fármacos antiepilépticos, pero sí las recurrentes o tardías.<sup>46</sup>

El estado epiléptico debe tratarse con fenitoína vía intravenosa (IV) con monitorización cardíaca, o ácido valproico. Si no se consigue el control debe instaurarse tratamiento en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) con barbitúricos.<sup>46</sup>

Isquemia miocárdica y arritmias.- Dado que pueden ser complicaciones del IC agudo, se recomienda la monitorización cardíaca durante las primeras fases de evaluación del paciente y la realización de ECG seriados durante las primeras 48 horas.<sup>46</sup>

Infecciones.- Se recomienda el empleo precoz de antibióticos para las complicaciones infecciosas. Se buscará el foco de infección iniciando antibioterapia empírica y específica tras el antibiograma.<sup>46</sup>

Trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar.- Se recomienda el uso de heparinas de bajo peso molecular, heparinoides o aspirina para la prevención de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar en pacientes inmovilizados y con parálisis o paresia grave de los miembros inferiores. En pacientes con contraindicación para la medicación antitrombótica se deben utilizar medias de compresión intermitente.<sup>46</sup>

## **Intervenciones médicas utilizadas en fase aguda de IC**

Antitrombóticos. Se recomienda iniciar el tratamiento con aspirina, dentro de las primeras 48 horas tras un IC salvo contraindicación.<sup>46</sup>

Las heparinas no fraccionadas de bajo peso molecular o los heparinoides se recomiendan para la prevención de la trombosis venosa.<sup>46</sup> Si se realiza trombólisis está contraindicado usar cualquier antitrombótico en las primeras 24 horas tras el tratamiento con activador tisular recombinante de plasminógeno (rt-PA). El tratamiento irá seguido de anticoagulación oral para la prevención secundaria a largo plazo.<sup>46</sup>

Trombolíticos.- Se recomienda el tratamiento trombolítico con rtPA intravenoso en dosis de 0.9 mg/kg para el tratamiento del infarto cerebral agudo en el territorio carotideo, de menos de tres horas de evolución. La TA debe ser inferior a 185/110 mm de Hg antes de iniciar la infusión. Si se produce la elevación de la PAS una vez iniciada la infusión y no se consigue bajar, se debe interrumpir la infusión. Si se produce una reacción anafiláctica se suspende la infusión y se inician las medidas oportunas. Se monitorizará la tensión arterial cada 15 minutos durante la infusión y la primera hora tras la misma, cada 30 minutos durante las siguientes 6 horas y cada hora hasta completar 24 horas. La frecuencia de los controles debe ser mayor si la PAS llega a 180/105 mm de Hg.<sup>46</sup>

Neuroprotectores.- A pesar de los resultados prometedores de neuroprotectores en los estudios experimentales, muy pocos fármacos los han reproducido en ensayos clínicos. Algunos ejemplos son: la citicolina, que ha mostrado eficacia en estudios aleatorizados, con el beneficio añadido de su escasa toxicidad, nimodipina, sulfato de magnesio, lubeluzol, hipotermia, entre otros.<sup>18,46,49</sup> Hasta ahora, no hay datos suficientes para recomendar el uso rutinario de neuroprotectores en el tratamiento del IC fuera del ensayo clínico.<sup>46</sup>

Tratamiento de la trombosis venosa cerebral: Se recomienda el tratamiento con heparina no fraccionada como primera elección durante la fase aguda de la trombosis de senos duros, incluso en presencia de infarto hemorrágico, seguido de anticoagulación oral durante 3-6 meses.<sup>46</sup>

Actuación clínica ante una HC: -En el tratamiento de la fase aguda se recomienda un adecuado control de la presión arterial con reducción de la PAS hasta 190/110 mm de Hg en las seis primeras horas.<sup>46</sup>

En casos de hipotensión se recomienda utilizar suero fisiológico o expansores de plasma y en casos resistentes se podrían emplear fármacos vasopresores. Se recomienda utilizar medias compresivas para la prevención de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar.<sup>46</sup>

Tratamiento del aumento de la PIC: Se recomienda evitar y tratar todos aquellos factores que pueden contribuir a incrementar la PIC. Se utilizan agentes osmóticos como, manitol al 20%, la furosemida puede utilizarse de forma simultánea para mantener el gradiente osmótico. Es necesario medir la osmolaridad del plasma dos veces al día, y debe mantener valores de 310 mOsm/L (15) o menores.<sup>46</sup>

Se recomienda hiperventilación si fallan los agentes osmóticos. Se recomienda el tratamiento con benzodiazepinas de vida media corta o neurolépticos y analgésicos en caso de agitación.<sup>46</sup>

Tratamiento quirúrgico: Se recomienda cirugía en los siguientes casos:<sup>46</sup>

Hemorragia cerebelosa mayor a 3 cm, con deterioro neurológico, compresión de tronco o hidrocefalia. Debe operarse de forma urgente.

- HC asociada a lesión estructural (aneurisma, malformación arteriovenosa o angioma cavernoso).
- En pacientes jóvenes con hemorragia lobar de tamaño moderado o grande, sin sospecha de angiopatía amiloide, que cursan con deterioro neurológico.

Tratamiento médico de la HSA.: Va dirigida a evitar las complicaciones de la HSA: resangrado, vasoespasmo, edema cerebral, hidrocefalia y crisis comiciales. Se recomienda la monitorización mediante escalas (Hunt y Hess, Glasgow, *World Federation of Neurological Surgeons, WFNS*).<sup>46</sup>

Se recomiendan los antagonistas del calcio, nimodipino o nicardipino para la prevención del vasoespasmo.<sup>46</sup> Debe monitorizarse la TA.

Tras complicaciones médicas de HSA, se recomienda la implantación de drenaje de derivación ventriculoperitoneal.<sup>46</sup>

En términos generales el anterior es el manejo convencional en los subtipos de IC.

## ↳ Neuroprotección

En general la neuroprotección es una estrategia, o combinación de estrategias, que antagonizan, interrumpen, o disminuyen la secuencia de daño bioquímico y eventos moleculares que si no se controlan, eventualmente produce daño isquémico irreversible en tejido neuronal.<sup>54</sup>

Existen diversas categorías de agentes neuroprotectores que actúan a diversos niveles de la cascada isquémica (Figura 10).<sup>54</sup>

Dentro de los avances en investigación de neuroprotectores se encuentran en estudio las moléculas químicas presentadas en la Tabla 4. Muchas de estas moléculas no han mostrado una alternativa terapéutica como manejo agudo en el IC, al tener ciertas debilidades en los estudios clínicos.<sup>54</sup>

Algunos ejemplos son la citicolina, en un estudio desarrollado por Dávalos y cols., encontraron que producía mejoría del 25% en promedio, después de tres meses en pacientes con IC, mientras que los pacientes con placebo mejoraron 20% en promedio, evidenciándose falta de eficacia en reducir el daño cerebral, por lo que la "Food & Drug Administration" de Estados Unidos (FDA) no la aprobó como terapia medicamentosa.<sup>12</sup> Otro ejemplo es un estudio multicéntrico fase III con sulfato de magnesio como neuroprotector con 2589 pacientes con diagnóstico de IC, sus resultados evidenciaron que el tratamiento no mejora la función neurológica ni disminuye la mortalidad asociada al infarto.<sup>55</sup>

Además de los anteriores tratamientos neuroprotectores en la actualidad se están ensayando otras terapias como la hipotermia con efectividad importante.<sup>56</sup>

Altas dosis de albúmina humana, han mostrado cierta efectividad en un estudio clínico.<sup>57</sup>

Lo anterior plantea grandes retos en investigación en la búsqueda de terapias efectivas neuroprotectoras, una de ellas es la propuesta en el presente trabajo denominada DDS.



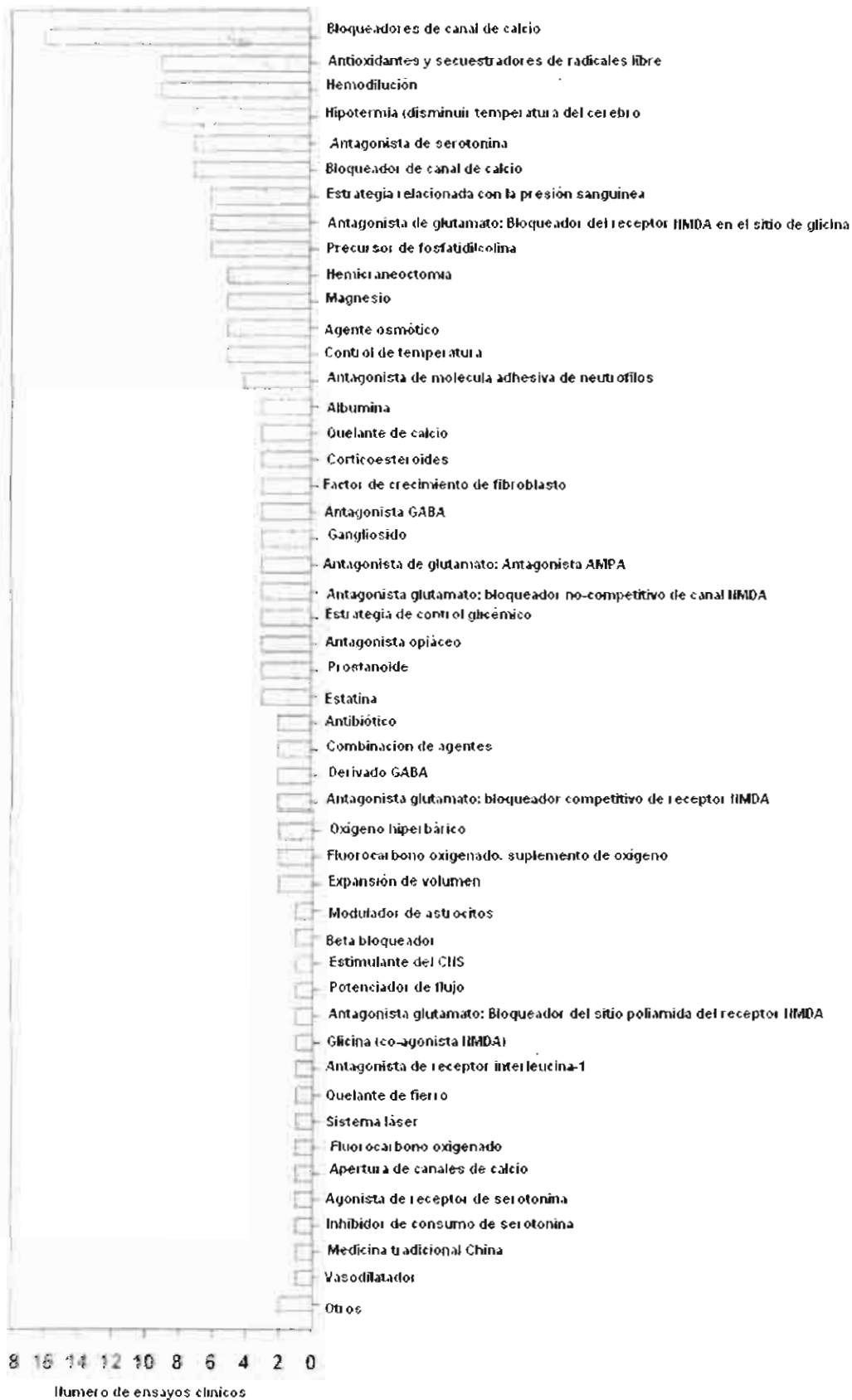


Figura 10. Ensayos clínicos de neuroprotectores en IC agudo isquémico<sup>54</sup>

**Tabla 4. Fármacos neuroprotectores del tejido cerebral.**<sup>58</sup>

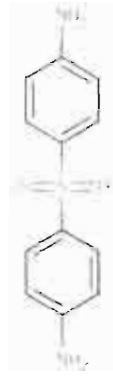
Mecanismo de actividad farmacológica	Ejemplos
<b>Bloqueadores de canales de calcio</b>	Nimodipina Flunarizina
<b>Quelantes de calcio</b>	DP-b99
<b>Antioxidantes y secuestrantes de radicales libres</b>	Ebselen Tirilazad
<b>Agonistas GABA</b>	Clometiazol
<b>Antagonistas de Glutamato</b>	<b>AMPA antagonistas</b> GYKI 52466 NBQX YM90K YM872 ZK-200775 (MPQX) <b>Antagonistas de kainato</b> SYM2081 <b>Antagonistas de NMDA</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antagonistas competitivos (CGS 19755- selfotel)</li> <li>• Bloqueadores canales (aptiganel, CP-101.606, dextroorfano, dextrometorfano, magnesio, memantina, MK-801, NPS 1506, Remacemida)</li> <li>• Antagonistas del sitio glicina (ACEA 1021, GV150526)</li> <li>• Antagonistas sitio poliamida (Biprodil, Ifenprodil)</li> </ul>
<b>Factores de crecimiento</b>	Factor de crecimiento fibroblasto (bFGF)
<b>Inhibidor de adhesión de leucocitos</b>	Anti-ICAM anticuerpo (Enlimomab) Hu23F2G
<b>Inhibidor de óxido nítrico</b>	Lubeluzol
<b>Antagonistas opiáceos</b>	Naloxona Nalmefeno
<b>Precusores de fosfatidilcolina</b>	Citicolina (CDP-colina)
<b>Agonistas de serotonina</b>	Bay x 3072
<b>Bloqueadores de canales de sodio</b>	Fosfenitoina Lubeluzol 619C89
<b>Favorecedores de la apertura de canales de potasio</b>	BMS-204352
<b>Mecanismo desconocido o incierto</b>	Piracetam Lubeluzol

#### ‡ Dapsona

Dapsona es una sulfona, con estructura química simple (Figura 11). Su nombre químico es (4,4-diaminodifenilsulfona).<sup>59</sup>

Posee propiedades antibióticas, ha sido utilizada contra la lepra, dermatitis herpetiforme, neumocitis, y es considerado un eficaz antiinflamatorio.<sup>60,61</sup>

En los últimos años se han encontrado propiedades como antagonista de ácido quinolínico y ácido kaínico, los cuales están involucrados en el daño neuronal por excitotoxicidad.<sup>62, 63</sup>



**Figura 11. Estructura química DDS<sup>59</sup>**

La DDS administrada vía oral es absorbida rápidamente y en forma completa en el tracto gastrointestinal, su biodisponibilidad es mayor al 86%, se une un 70 % a proteínas plasmáticas, su vida media varía de 12 a 30 h, es metabolizada vía acetilación o N-hidroxilación, su principal metabolito es monoacetil-dapsona (MADDS).<sup>64</sup>

La DDS se distribuye ampliamente en todos los tejidos, incluyendo piel, hígado, riñones, próstata y vagina, cruza las barreras hematoencefálica y placentaria.<sup>65</sup>

Se ha encontrado que la hidroxilación puede ser responsable de los efectos adversos de DDS. La N-hidroxilación de dapsona se lleva a cabo por múltiples enzimas del sistema citocromo P450 (CYP), particularmente por CYP2C9.<sup>66</sup>

La dapsona y sus metabolitos son eliminados por el riñón, predominantemente en la forma de conjugados glucurónidos, sólo cantidades menores de MADDS o sus conjugados son encontrados en la orina.<sup>67</sup>

### **Efectos adversos**

Se han reportado diversos efectos adversos atribuidos al uso de DDS en la literatura mundial, dichos efectos se relacionan con administraciones crónicas del medicamento, después de periodos muy largos de dosificación repetida.<sup>65</sup>

La DDS ha presentado diversos efectos adversos como: náusea y vómito, fatiga, anemia hemolítica, metahemoglobinemia, en relación con el hígado: enfermedad hepatocelular o colestásica o ambas, relacionados con piel: erupción exantemática, síndrome de Stevens-Johnson o necrosis epidérmica tóxica, también puede presentarse agranulocitosis, nefritis, neumonitis e hipotiroidismo, raras veces causa una reacción de hipersensibilidad llamado síndrome de dapsona que consiste en

fiebre, hepatitis, dermatitis exfoliativa, linfadenopatía y anemia hemolítica que puede ocurrir dentro de las primeras 3 a 6 semanas de iniciado el tratamiento.<sup>68,69,70</sup>

Las intoxicaciones graves se han observado después de dosis de 1 g en adultos. Recuperación sin secuelas ha sido reportada en adultos después de la ingestión de dosis de hasta 15 g. En niños la dosis tóxica de DDS está cerca de su dosis terapéutica.<sup>71</sup>

Las intoxicaciones graves se han observado después de dosis de 100 mg en niños. Sturt (1967) reportó una intoxicación mortal en un niño de 16 años de edad que desarrolló metahemoglobinemia, ictericia, hematuria y coma después de la ingestión de 1.46 g.<sup>71</sup>

### **Mecanismo de Acción neuroprotector.**

Los mecanismos por el cual DDS produce sus efectos neuroprotectores podría ser una combinación de dos propiedades farmacológicas:

- a) Inhibiendo mediadores de glutamato en excitotoxicidad y b) Efectos antiinflamatorios de la sulfona.<sup>13</sup>

La DDS es un fármaco antiinflamatorio que actúa como un inhibidor irreversible de mieloperoxidasa (MPO), capaz de modificar químicamente el sitio activo de la enzima; otras acciones antiinflamatorias reportadas son: a) interferencia con la migración quimiotáctica de neutrófilos, b) supresión de agregación de neutrófilos, c) inhibición de la actividad peroxidasa de eosinófilos y d) inhibición de productos de la 5-lipoxigenasa.<sup>72</sup>

Por estas razones la DDS protege a las células del daño generado por los neutrófilos y los eosinófilos, directamente por la inhibición de la generación de sustancias tóxicas y especies reactivas de oxígeno.<sup>73</sup>

### **↕ Rehabilitación**

La rehabilitación es una parte fundamental en la recuperación de los sobrevivientes de IC.<sup>46</sup>

Dicha rehabilitación puede mejorar las capacidades funcionales de los sobrevivientes de IC a pesar de la edad y del déficit neurológico, disminuyendo el costo de los prolongados cuidados de estos enfermos.<sup>74</sup>

Aproximadamente un 80% de los pacientes con secuelas de IC, puede beneficiarse de una rehabilitación específica. Un 10% de las personas que sufren un IC

consiguen una recuperación espontánea completa de 8 a 12 semanas, mientras que otro 10% no logra beneficio alguno de cualquier tratamiento.<sup>74</sup>

Dentro de los éxitos que se prevén obtener tras un programa de rehabilitación, se encuentra la supervivencia, alivio de dolor físico y angustia, habilidades comunicativas y cognitivas, eliminación o reducción de discapacidades que afecten el control motor, movilidad de articulaciones, sensibilidad, habla, lenguaje y otras áreas; independencia en la movilidad y en el desarrollo de actividades de la vida diaria; independencia en funciones y actividades sociales; así como calidad de vida.<sup>75,76</sup>

Algunos de los servicios de rehabilitación que pueden requerir los pacientes post-IC, se presentan a continuación:<sup>77</sup>

- Médicos
- Enfermería en rehabilitación
- Terapia física y ocupacional
- Terapia de lenguaje
- Atención nutricional
- Trabajo social
- Psiquiatría/Psicología
- Educación a paciente y familiares
- Grupos de apoyo

Es importante mencionar que dentro de la evolución temporal esperada en la rehabilitación del IC, se tienen las siguientes etapas:<sup>78</sup>

- Etapa aguda: Se considera como el periodo inmediato al IC. En esta fase la fisioterapia se concentra en habilitar de manera adecuada la función respiratoria, y la capacidad para toser y tragar.
- Etapa intermedia: Fase en la que el paciente ha adquirido estabilidad médica, está consciente y dispuesto a iniciar rehabilitación. En esta fase se identifican y evalúan los objetivos de la rehabilitación.
- Etapa de alta y traslado: Involucra el período inmediatamente anterior y posterior al alta de la rehabilitación formal. Aquí se evalúa la incapacidad residual.
- Etapa de largo plazo: Es el período posterior a la rehabilitación regular formal, la cual puede incluir revisión regular del estado del paciente, sesiones

terapéuticas dirigidas a una tarea específica, y reevaluación de las estrategias de auto-tratamiento.

Aunado a los aspectos antes mencionados, después de un IC es necesario realizar modificaciones en la alimentación (tipo de alimentos, y método para suministrarlos), ya que por lo general se requiere alimentación parenteral y(o) uso de sonda, ya que muchos pacientes pueden presentar disfagia, y disfunción oro-facial básicamente.<sup>77</sup>

#### ↳ **Salud y economía**

La economía de la salud trata de varios aspectos relacionados con la distribución de recursos, dentro de los que se encuentran los siguientes:<sup>79</sup>

1. Valorar la salud y evaluar la relación entre la salud y sus determinantes sociales y económicas.
2. Estudia la demanda y oferta de los servicios de salud
3. Mide los recursos necesarios para ofrecer determinados servicios y analiza las distintas alternativas para suministrarlos.
4. Valora los servicios de salud desde una perspectiva macroeconómica, a través del análisis de compra, aseguramiento y provisión, así como planificación, financiación, regulación y supervisión de los servicios sanitarios.
5. Analiza el grado de eficiencia y equidad que alcanza el sistema sanitario a partir de recursos.

Analizando los puntos anteriores destaca lo mencionado en el punto 3, el cual englobaría los estudios farmacoeconómicos.

Pero ante esto ¿Qué es la farmacoeconomía?

Es una ciencia sociobiomédica que trata de la descripción y del análisis del efecto de los productos farmacéuticos en las personas, los sistemas de atención de salud y la sociedad, contrastando con los costos que genera su consumo. Existen básicamente dos clases de análisis económico de la salud: El análisis de costos y el de costo-resultado (Tabla 5).<sup>80</sup>

Antes de realizar cualquier tipo de estudio farmacoeconómico se debe establecer la perspectiva bajo la cual se llevará a cabo, la cual puede ser social, gubernamental, hospitalaria, entre otras.<sup>14</sup>

## **Análisis de costo**

Costo de la atención: Un análisis del costo de la atención es la enumeración de los recursos de atención de salud consumidos (medicamentos, servicios farmacéuticos, entre otros), y el costo monetario de la prestación de atención a una cierta población de pacientes en un periodo determinado. No se tienen en cuenta los resultados de la atención.<sup>80</sup>

Carga de la enfermedad: Hace hincapié en los costos de los componentes más tangibles y no en el monto agregado monetario. En este tipo de estudio se incluyen los costos médicos directos totales del tratamiento de una enfermedad, el número de defunciones, hospitalizaciones, días de trabajo perdidos y otros.<sup>80</sup>

## **Análisis costo-resultado**

- Análisis CE:

Es un método de investigación diseñado para ayudar a determinar cuál intervención en salud provee el cuidado médico más efectivo al menor costo posible.<sup>14</sup>

En los análisis de costo/efectividad, los costos de una intervención, la calidad de vida y el número de años de vida ganados son combinados dentro de una relación costo/efectividad.<sup>80</sup>

**Tabla 5. Métodos comunes de análisis farmacoeconómico<sup>80</sup>**

<b>Método de análisis</b>	<b>Medida del costo</b>	<b>Medida del resultado</b>
<b>Análisis de costo</b>		
<b>Costos de la atención</b>	Moneda	No se evaluó
<b>Análisis costo-resultado</b>		
<b>Costo/efectividad</b>	Moneda	Unidades naturales
<b>Costo-utilidad</b>	Moneda	Años de vida ajustados en función de la calidad o de otra utilidad
<b>Costo-beneficio</b>	Moneda	Moneda
<b>Minimización de costos</b>	Moneda	Unidades naturales o utilidad

Generalmente se comparan dos (o más) tratamientos distintos para una afección determinada en función de sus costos monetarios por unidad de efectividad. La unidad de efectividad puede ser cualquier unidad 'natural' (años de vida ganados, días de incapacidad ahorrados, tras la implementación de una estrategia terapéutica utilizada).<sup>80</sup>

Las unidades de costo (moneda y año) y de efectividad deben ser iguales en los tratamientos comparados. El análisis de CE se usa para escoger entre dos o más posibilidades de tratamiento.<sup>80</sup>

La relación *costo incremental-efectividad* nos permite comparar dos estrategias en materia de salud, y es el cociente de la diferencia del costo total de la intervención uno (1) menos el costo total de la intervención dos (2), entre la efectividad de la intervención uno (1) menos la efectividad de la intervención dos (2), la cual queda expresada según la ecuación siguiente:<sup>80</sup>

$$\text{Costo/efectividad incremental} = \frac{\text{Costo total estrategia 1} - \text{costo total estrategia 2}}{\text{Efectividad estrategia 1} - \text{efectividad estrategia 2}}$$

#### **Ecuación 1. Cálculo del costo/efectividad incremental**

En la ecuación 1, la estrategia 2 representará la menos efectiva.

El análisis CE provee información útil cuando la intervención se compara con las prácticas médicas comunes o la intervención estándar, ya que puede proporcionar información de cuánto más cuesta la intervención médica propuesta.<sup>14</sup>

En cuanto a los costos de las intervenciones que se evalúan en este tipo de estudio, éstos se ubican en la parte del numerador en la relación costo/efectividad, y son aquellos involucrados en el tratamiento o prueba de prevención. Entre los cuales tenemos:<sup>14</sup>

- Costos directos, incluye los costos médicos directos (costos de consulta médica, hospitalización, análisis de laboratorio, medicamentos, suministros y equipo médico); los costos no médicos comprenden varios gastos directos (transporte, alimentos especiales, entre otros.)
- Costos indirectos (costos de productividad o pérdida laboral y mortalidad).
- Dentro de los costos totales a parte de los antes mencionados, se pueden incluir costos intangibles (asignados al dolor y sufrimiento).
- En algunas ocasiones se incluyen los costos evitados por aplicar una intervención en específico, por ejemplo complicaciones que ocasionen futuras visitas al médico o incluso hospitalización.

Del estudio económico de dos tratamientos hacia cierta patología, se tiende a evaluar los costos antes mencionados y su efectividad obtenida a través de revisión



de textos en ensayos clínicos, entre otras fuentes, pudiendo centrar la atención en lo expuesto en la Figura 12, en la cual podemos observar que la opción ideal sería la presentada en el recuadro II, pero al poderse presentar las demás opciones, se hace necesario desarrollar un análisis farmacoeconómico.<sup>80</sup>

IV Menos efectivo Más costoso	I Más efectivo Más costoso
III Menos efectivo Menos costoso	II Más efectivo Menos costoso

**Figura. 12 Plano de costo/efectividad<sup>14</sup>**

- Análisis costo-utilidad (CU):

Mide las ganancias en salud en años de vida ponderados por estados de salud, expresados en términos de utilidad. Un análisis de costo-efectividad puede ser complementado con un análisis de costo-utilidad cuando exista o pueda ser generada la información adecuada.<sup>80</sup>

Algunos textos mencionan que los estudios CU son un tipo de estudio CE<sup>80</sup>

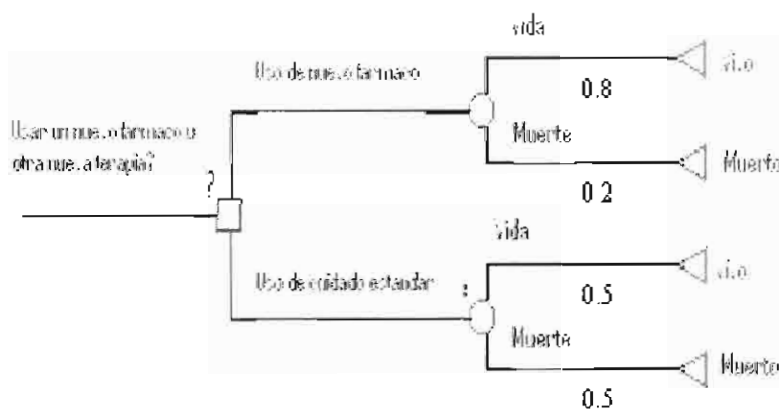
Cuando se lleva a cabo un análisis de costo-utilidad las mejoras en salud deben ser expresadas en Años de Vida Ajustados por Calidad (Quality Adjusted Life Year por sus siglas en inglés QALYs). Se deben usar valores de utilidad derivados del uso de cuestionarios sobre calidad de vida relacionada a los estados de salud aplicados en población general mexicana, de ser posible. Como unidad de ganancia en salud, los QALYs combinan mejoras en salud por aumentos en la esperanza de vida y en calidad de vida con base en la utilidad.<sup>81</sup>

Análisis costo-beneficio: En este tipo de estudio se requiere que las ganancias en salud se expresen en términos monetarios, para lo cual se requiere valorar cada estado de salud en términos monetarios, incluyendo la muerte.<sup>80</sup>

Minimización de costos: Es un análisis de costo-efectividad en el caso especial en que la efectividad de los tratamientos es igual. Una vez que se ha determinado que la efectividad (expresada en cualquier unidad natural que sea apropiada) es equivalente en los distintos tratamientos, deja de tenerse en cuenta y el análisis se concentra por completo en los costos, con el fin de determinar qué tratamiento los minimiza.<sup>80</sup>

Dentro del modelaje farmacoeconómico, se incluyen los siguientes pasos:<sup>14,80,81</sup>

1. Desarrollo de la pregunta de investigación, dentro del cual se establece el horizonte temporal en el que se centrará el estudio.
2. Diseño del análisis: Antes de llevar a cabo un análisis CE o CU se debe definir la perspectiva desde la cual se realizará el estudio, como: el hospital, el gobierno, la sociedad, etc. Cada perspectiva requerirá que se incluyan o excluyan diferentes costos.
3. Obtención de datos: Involucra la colección de información sobre el tema de estudio en bases de datos, consulta de expertos, entre otros.
4. Organización de los datos
5. Evaluar los datos, ante la posible presencia de errores.
6. Calculo de QALY's
7. Construcción de un modelo de análisis de decisión (Figura 13)
8. Evaluar y refinar el modelo de análisis de decisión
9. Conducción de un análisis de sensibilidad
10. Presentar los resultados del estudio para su publicación.



**Figura 13.- Ejemplo de árbol de decisiones<sup>80</sup>**

NOTA: El nodo cuadrado azul indica decisión, el nodo circular verde se refiere a posibilidades y el nodo triangular rojo es un nodo terminal.

Es necesario mencionar que dentro del análisis farmacoeconómico, un aspecto importante a considerar dentro de su desarrollo metodológico es la revisión y análisis de la literatura científica médica, la cual tiene dentro de sus principales características: definición de la estrategia de búsqueda, categorización de los estudios identificados y determinación de la validez interna de los informes particulares, evaluación de la representatividad de la muestra de los estudios identificados y determinación de la validez externa de los datos.<sup>14</sup>

Con los estudios científicos encontrados se realiza un meta-análisis, el cual es un estudio basado en la integración estructurada y sistemática de la información obtenida en diferentes estudios clínicos para determinado problema de salud.<sup>80</sup>

### Modelo de Markov

En farmacoeconomía el modelo de Markov es uno de los más utilizados, se usa generalmente para representar procesos estocásticos, y es recomendable para modelar enfermedades crónicas.<sup>82</sup>

En este modelo la enfermedad se divide en diferentes estados que representan los efectos clínicos y económicos de mayor interés, a los cuales se les atribuye una probabilidad de ocurrencia. Al utilizar este modelo, se pueden estimar los recursos y beneficios o consecuencias utilizados en los diferentes estados de salud.<sup>82</sup>

Los modelos de Markov se pueden representar como diagrama de influencias (Figura 14) o árbol de decisiones (Figura 15). Los estados de salud pueden ser de dos tipos: absorbentes (aquellos que no pueden abandonarse, ejemplo: la muerte) y no absorbentes (cualquier estado de salud desde el que se puede pasar a otro distinto).<sup>83</sup>

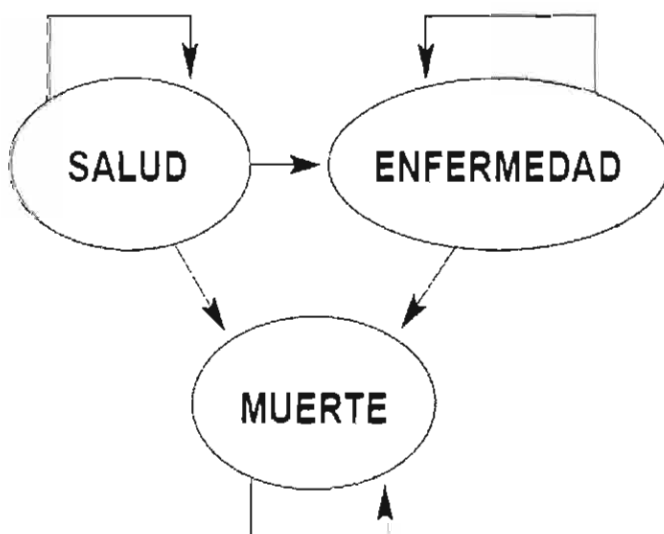
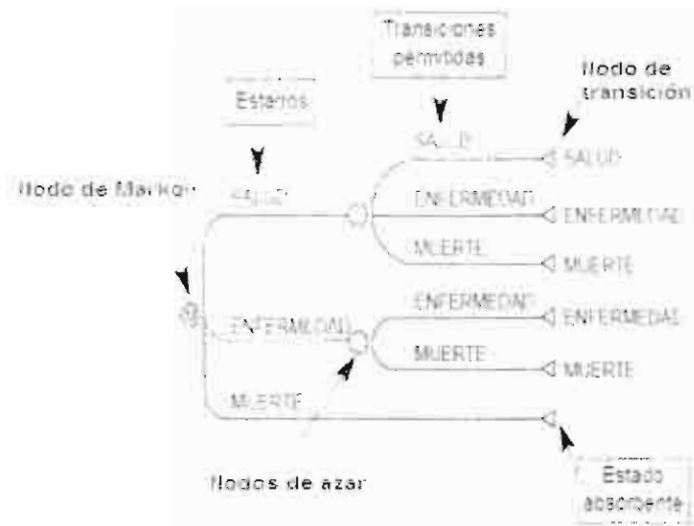


Figura 14.- Representación gráfica del modelo de Markov como diagrama de influencia<sup>83</sup>



**Figura 15.- Representación gráfica del modelo de Markov como árbol de decisión**<sup>83</sup>

La principal ventaja de usar modelos estocásticos como el de Markov, es que permiten modelar problemas sanitarios complejos. Existen ciertos requisitos que se deben cumplir para aplicar este tipo de modelo: sólo se permiten unas determinadas transiciones entre estados, la duración de los ciclos de Markov que es arbitraria, debe ser constante a lo largo de la simulación, cada paciente sólo puede hacer una transición en cada ciclo y todos los pacientes están sometidos a las mismas probabilidades de transición.<sup>85</sup>

### Estudios económicos en IC

En el caso del IC, a nivel mundial se han realizado evaluaciones sobre el impacto económico, carga de la enfermedad y costos asociados al tratamiento agudo tras un IC.<sup>84</sup>

Según datos de la "American Heart Association" se estimó que el IC representó un costo de \$53.6 billones de dólares en EUA en 2004.<sup>2</sup> Los costos directos derivados del cuidado médico y terapia en promedio fueron de \$33 billones de dólares, y en costos indirectos por pérdida de actividad \$20.6 billones de dólares. En 2001 la "National Stroke Association" estimó en \$15000 dólares los costos promedio por paciente para los primeros 90 días de tratamiento después de un IC, aunque el 10% de los casos representaron un costo mayor de \$35000 dólares.<sup>2</sup>

En la Tabla 6 se describen otros estudios que reflejan el impacto económico del IC en países como Suecia, EUA, Canadá, Australia, entre otros.

En general diversos trabajos farmacoeconómicos se han enfocado a evaluar la carga del IC.

Se han realizado evaluaciones costo-efectividad y costo-utilidad de intervenciones médicas utilizadas en eventos vasculares, en dichas evaluaciones se incluyen costos médicos directos, costos no médicos directos y costos de productividad, presentando variaciones respecto al país en el que se realizan, métodos y costos incluidos.<sup>85</sup>

**Tabla 6. Estudios de carga económica del IC**

Nombre del estudio	Resultados
<p><b>Resource Utilization and Costs of Stroke Unit Care Integrated in a Care Continuum: A 1-Year Controlled, Prospective, Randomized Study in Elderly Patients</b> The Göteborg 701 Stroke Study<sup>86</sup></p>	<p>El costo promedio anual por paciente fue de \$ 25373 dólares y \$28507 en la unidad de ictus y de los grupos pabellón médico general respectivamente. El 70% del costo total fue para la atención hospitalaria, el 30% fue atribuido a la atención ambulatoria y cuidados informales. Para los pacientes con IC leve, moderado y severo, el costo promedio anual por paciente fue de \$15970, \$39254 y \$32836 respectivamente (<math>p &lt; 0,001</math>).</p>
<p><b>Predictors of Acute Hospital Costs for Treatment of Ischemic Stroke in an Academic Center</b><sup>87</sup></p>	<p>Encontraron que la estancia hospitalaria promedio fue de 6 días (intervalo 1 a 63 días), siendo la mortalidad del 3%. El costo promedio de hospitalización por alta hospitalaria fue de \$4408 (intervalo: \$ 1199 a \$ 59 799). El 50% de los gastos fueron para gastos de habitación en el hospital (costo hotelero), el 19% para la evaluación del IC, el 21% para tratamiento médico, y el 7% para las terapias de rehabilitación aguda.</p>
<p><b>Management Patterns and Costs of Acute Ischemic Stroke</b><sup>88</sup></p>	<p>Más del 70% del costo promedio (\$ 13 668) se debió a hospitalización inicial, que en promedio fue de 24 días. El costo total y sus componentes varían según la edad del paciente, la presencia de comorbilidades, y varios indicadores de la gravedad de la enfermedad.</p>

#### ↳ **Calidad de vida Relacionada con la salud (HRQOL por sus siglas en inglés)**

En los últimos años los continuos avances en intervenciones médicas han ampliado la sobrevivencia de la población, con lo cual el número de personas con enfermedades crónicas degenerativas que padece los efectos de su enfermedad y en consecuencia de su tratamiento ha aumentado; además se ha incrementado la presencia de discapacidades en dicha población, debido a esto el concepto de Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS) ha cobrado un gran interés para evaluar estos cambios más allá de la prolongación de la vida.<sup>89,90,91,92</sup>

El grupo de Calidad de vida de la OMS definió la "calidad de vida" como: " la percepción de los individuos sobre su posición en la vida en el contexto de la cultura y sistemas de valores en que viven y en relación con sus objetivos, expectativas, estándares y preocupaciones".<sup>93</sup> Y más allá de lo anterior la CVRS se entiende como "el valor asignado a la duración de la vida modificado por la deficiencia, el estado funcional, la percepción de la salud y la oportunidad social debido a una enfermedad, accidente, tratamiento o política determinada, desde la perspectiva del paciente".<sup>94</sup>

La importancia de usar mediciones del tipo de CVRS en la evaluación de intervenciones en salud es crucial, ya que emiten información completa y apegada a la verdadera condición del paciente tras determinada intervención, además de evaluar en qué medida un tratamiento puede estimarse exitoso a pesar de un funcionamiento psicosocial pobre o de mala adaptación a la enfermedad, como en el caso del IC en el cual los pacientes pueden ser altamente independientes según la puntuación del índice de Barthel y sin embargo, experimentar limitaciones en área como encontrar trabajo, actividades de ocio o en el ajuste emocional.<sup>93</sup>

El uso de evaluaciones de calidad de vida mejora la comunicación entre paciente y el proveedor de la intervención en salud. Aumenta la participación del paciente en el proceso de toma de decisiones clínicas.<sup>95</sup>

Los estudios de calidad de vida forman parte de la investigación en economía de la salud, para llevarse a cabo se utilizan los instrumentos de medición de CVRS, dentro de los cuales existen los genéricos y específicos. Los primeros son aquellos que incluyen preguntas generales del estado de salud sin considerar una enfermedad específica, edad, etc.; en el caso de los instrumentos específicos sus preguntas van dirigidas a pacientes con determinadas enfermedades (diabetes, reumatismo, IC,

etc.), cuentan con dominios, algunas de sus características se describen en la Tabla 7.<sup>89, 96</sup>

**Tabla 7. Características de cuestionarios genéricos y específicos para evaluar CVRS<sup>95</sup>**

Característica	Genérico	Específico
Se provee a poblaciones saludables	X	
Permite la comparación en determinada enfermedad	X	
Posee preguntas altamente relevantes para los pacientes	X	
Tiene cobertura completa de dominios o áreas importantes		X
Es sensible a cambios en el estado de salud o funciones		X
Es usado para la asignación de recursos y análisis costo-efectividad.	X	

Por lo tanto la elección de determinada medida de CVRS dependerá del fin para el que se utilizará y las características del propio instrumento.

En términos generales independientemente del uso de un instrumento de CVRS genérico o específico, este debe cumplir con determinados requisitos que nos reflejen la confiabilidad del resultado que pueda emitir sobre la CVRS. Dicho instrumento debe tener validez y confiabilidad.<sup>97</sup>

Validez: Nos refleja la utilidad clínica del cuestionario, es decir en qué medida un instrumento mide lo que debe medir. Incluye la validez de contenido, validez de criterio y de constructo.<sup>93</sup>

Validez de contenido.- evaluación subjetiva del alcance que cubre la escala, es decir que cubra las áreas de interés a evaluar.<sup>98</sup>

Validez de criterio.- examina la relación entre escalas de calidad de vida y un criterio superior de calidad de vida "estándar de oro".<sup>99</sup>

Validez de constructo, evalúa el grado en el cual una medida se comporta como se espera, se evalúa correlacionando los resultados de la escala en estudio, con otras medidas (otros instrumentos con características similares) obteniendo validez convergente y divergente en el caso de que se correlacionen o no respectivamente.<sup>99</sup>

Confiabilidad; es el grado en el cual un instrumento está libre de error aleatorio, existen dos tipos de confiabilidad que pueden ser evaluados:

Homogeneidad o consistencia interna, la cual se refiere a la coherencia estadística de los ítems en la escala, generalmente se evalúa con el alfa de Cronbach.<sup>99</sup>

Estabilidad, puede ser evaluada mediante confiabilidad test-retest, que implica que el instrumento en estudio sea aplicado a una misma persona en dos ocasiones, generalmente se evalúa con el coeficiente de correlación de Spearman ( $r_s$ ). Además se evalúa la existencia de efecto techo (proporción de individuos que responden en la puntuación más alta de la escala) y efecto piso (proporción de individuos que responden en la puntuación más baja de la escala).<sup>100, 101</sup>

En la actualidad existen diversos instrumentos genéricos y específicos para evaluar la CVRS respecto a intervenciones en personas con hipertensión, Parkinson, SIDA, asma, entre otras.<sup>95,97</sup>

En el caso de la evaluación de la CVRS en IC existen trabajos que han evaluado la calidad de vida con instrumentos genéricos como el "Sickness impact profile",<sup>102</sup> el cuestionario de salud SF-36,<sup>103</sup> EuroQol,<sup>99</sup> etc. Sin embargo dichas medidas genéricas cuando se aplican en pacientes post-IC, presentan ciertos problemas, ya que no cubren áreas específicas de afectación post-IC, no consiguen diferenciar las consecuencias de los diferentes tipos de IC, principalmente, lo anterior ha motivado la elaboración de instrumentos que detecten un amplio intervalo de deficiencias, discapacidades y minusvalías como parte de un modelo basado en el paciente (Instrumentos específicos).<sup>104</sup>

En general, se considera que las evaluaciones de calidad de vida se deben enfocar en cuatro dimensiones principales, las cuales son: física (relacionada con los síntomas de la enfermedad), funcional (comprende autocuidado, movilidad, y capacidad de cumplir con los "roles" familiares y sociales), psicológica (incluye funciones cognitivas y emocionales) y salud social (contactos familiares y sociales).<sup>105</sup>

### **Calidad de vida en IC**

El IC representa la principal causa de discapacidad a largo plazo en países occidentales, su resultado funcional depende de la gravedad del accidente cerebrovascular. La prevalencia de sobrevivientes a IC con recuperación incompleta se ha estimado en 460/100000 y un tercio requieren atención en por lo menos una actividad de la vida diaria (AVD).<sup>9</sup>

Diversos trabajos a nivel mundial se han enfocado a evaluar las determinantes de calidad de vida post-IC. Algunos trabajos han evidenciado que los sobrevivientes de



IC tienen calidad de vida significativamente más baja que sujetos control de edad similar. Muchos informes han demostrado los efectos de la depresión en el deterioro de la calidad de vida de pacientes post-IC.<sup>106</sup>

La correlación entre la edad, el sexo y la calidad de vida se encuentra en estudio, algunas investigaciones han demostrado que la calidad de vida disminuye con la edad. Sin embargo otros estudios no han encontrado diferencias entre los pacientes jóvenes y mayores.<sup>106</sup>

Un aspecto crucial en la calidad de vida se refiere la actividad sexual después del IC.

Existen trabajos que han demostrado que después del IC existe una baja calidad de la vida sexual.<sup>106,107, 108</sup> Los problemas que se han identificado son disminución de la libido y frecuencia del coito en ambos sexos, con disminución de la lubricación vaginal y la capacidad orgásmica en las mujeres, y erección pobre o ausente en los hombres.<sup>106,107</sup>

El trabajo de Haan R.J., *et. al.*, estudió el deterioro de la calidad de vida post-IC de acuerdo al subtipo de IC y de acuerdo a la localización de la lesión vascular.<sup>109</sup>

Niemi, *et. al.*, realizaron un estudio en pacientes post-IC encontrando que pacientes con lesiones en el hemisferio cerebral derecho o izquierdo presentaban evidente deterioro de la calidad de vida que aquellos que no tenían lesiones cerebrales.<sup>110</sup>

Actualmente existen diversos instrumentos específicos para evaluar la calidad de vida en IC, los cuales ofrecen ventajas al evaluar dominios relevantes en IC como discapacidad visual o de lenguaje, y ciertas desventajas por la disposición que se tiene de ellos en distintos idiomas, versiones "proxi" (dirigidas al cuidador primario), etc.<sup>9</sup> Dichos instrumentos se presentan en la Tabla 8.

Cabe destacar que de acuerdo a la revisión bibliográfica realizada, los instrumentos Stroke Impact Scale 3.0 (SIS, por sus siglas en inglés) y Stroke-Specific Quality of Life Scale (SSQOL, por sus siglas en inglés), son ampliamente usados en trabajos de evaluación de CVRS.<sup>9</sup>

**Tabla 8. Escalas específicas de CVRS en IC<sup>9</sup>**

Escala	Dominios	Ítems	Descripción de dominios	Idiomas
SIS 3.0 <sup>9</sup>	8	59	Fuerza, Función de la mano, movilidad, actividades físicas, memoria y pensamiento, comunicación, emociones y participación social	Inglés
SIS 2.0 <sup>111</sup>	8	64	Mismos dominios que en SIS 3.0	Inglés
SS-QOL <sup>112</sup>	12	49	Autocuidado, movilidad, función de extremidad superior, trabajo, visión, lenguaje, pensamiento, personalidad, estado de ánimo, energía, roles sociales y familiares.	Inglés, danés, alemán
SSQOL versión 35 ítems <sup>9</sup>	7	35	Función física, lenguaje, visión, pensamiento, energía, humor y función del rol social	Inglés
(SIP-30) <sup>9</sup>	8	30	Movimiento y cuidado del cuerpo, interacción social, movilidad, comunicación, comportamiento emocional, actividades del hogar, comportamiento en estado de alerta, marcha.	Inglés
NEWS-QOL <sup>113</sup>	11	56	Sentimientos, actividades de la vida diaria/autocuidado, cognición, movilidad, emoción, sueño, relaciones interpersonales, comunicación, sensación de dolor, visión, fatiga.	Inglés
EVCI-38 <sup>114</sup>	8	38	Estado físico, comunicación, cognición, emociones, sentimientos, actividades básicas de la vida diaria, actividades comunes de la vida diaria, y funciones socio-familiares.	Español

Para objeto del presente trabajo es de suma importancia la descripción del instrumento SS-QOL, el cual es un cuestionario de 49 ítems, que fue desarrollado como una medida integral de los múltiples efectos del IC. Cada uno de sus ítems se desarrolló a partir de entrevistas con sobrevivientes de accidentes cerebrovasculares isquémicos. Las preguntas fueron agrupadas en 12 dominios (Tabla 9).<sup>112</sup>

Además de las 49 preguntas, hay 13 puntos al final del cuestionario que no se cuentan en la puntuación, estos elementos se utilizan para clasificar la cantidad en el que el IC ha afectado cada dominio y la calidad de vida en general.<sup>112</sup>

La puntuación global de SS-QOL es un promedio no ponderado de las puntuaciones de cada dominio y oscila entre 1,0 (peor situación) a 5.0 (mejor situación). Los puntajes de cada ítem son promediados, tienden a tener una distribución normal y puede ser analizado como variable continua.<sup>112</sup>

**Tabla 9. Descripción de dominios evaluados en SS-QOL<sup>112</sup>**

Dominio	Ítems evaluados	Clave	No. de ítem
<b>Movilidad</b>	6	M1, M4, M6, M7, M8, M9	14-19
<b>Energía</b>	3	E2, E3, E4	47-49
<b>Función de la extremidad superior</b>	5	UE1, UE2, UE3, UE5, UE6	23-27
<b>Trabajo y productividad</b>	3	W1, W2, W3	20-22
<b>Estado de ánimo</b>	5	MD2, MD3	34,35
		MD6, MD7, MD8	44-46
<b>Autocuidado</b>	5	SC1, SC2, SC4, SC5, SC8	1-5
<b>Roles sociales</b>	5	SR1, SR4, SR5, SR6, SR7	39-43
<b>Roles familiares</b>	3	FR5, FR7, FR8	36-38
<b>Visión</b>	3	V1, V2, V3	6-8
<b>Lenguaje</b>	5	L2, L3, L5, L6, L7	9-13
<b>Pensamiento</b>	3	T2, T3, T4	28-30
<b>Personalidad</b>	3	P1,P2,P3	31-33

Desde 1999 a la fecha existen diversos trabajos que describen el creciente interés de adaptar la escala SSQOL a determinado idioma, como los trabajos publicados por *Muus et al.*<sup>101,115</sup> que realizaron la adaptación de SSQOL a versión danesa, además de evaluar la versión proxi de dicho instrumento.<sup>116</sup>

Otros trabajos como el de *Ewert et al.*, presentó la validación de SSQOL versión alemana en pacientes con infarto cerebral isquémico o hemorrágico.<sup>117</sup>

Los trabajos antes mencionados han permitido en términos generales evaluar las propiedades de SS-QOL evidenciando que es un adecuado instrumento para evaluar la CVRS en pacientes con infarto cerebral. De tal manera que analizando el contexto del presente trabajo, SS-QOL se utilizará para evaluar el estado de salud en términos de CVRS, y dado que no se ha utilizado dicho instrumento en población mexicana, se procederá a evaluar ciertas propiedades psicométricas a nivel piloto que respalden la factibilidad de su uso.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El IC es la tercera causa de muerte después de enfermedades del corazón y cáncer, y es una de las causas principales de discapacidad en países desarrollados.<sup>1</sup>

El pronóstico para pacientes con IC es grave, cerca de 96% de pacientes mueren o sufren síndromes circulatorios.<sup>118</sup>

La incidencia del IC aumenta con la edad, por su prevalencia origina altos índices de incapacidad laboral y es responsable de altos costos de atención médica en cada país.<sup>85</sup>

Según datos de 2008 del SINASIS de México, el IC ocupó el tercer lugar de las principales causas de mortalidad en general, asimismo representó la tercera causa de muerte en mujeres y la cuarta en hombres con una tasa de 29.2 y 26.5 casos por 100,000 habitantes respectivamente.<sup>8</sup>

Por otro lado, pocos estudios han estimado en términos farmacoeconómicos las consecuencias del IC tanto para los sistemas sanitarios como para los individuos; en la actualidad, unos cuantos estudios realizados en otros países han estimado que la carga económica es alta.<sup>85</sup>

Se estima que el abordaje inmediato ante un IC debe considerar la neuroprotección que derivaría en evitar la pérdida del tejido nervioso y así prevenir las posibles secuelas producidas por dicho evento. Se tienen avances neuroprotectores a nivel preclínico, lamentablemente, a nivel clínico aún no se ha encontrado efectividad y seguridad óptima.

En la actualidad se ha comprobado la efectividad de DDS a nivel preclínico para el tratamiento del IC.<sup>62,63</sup> A la fecha, sólo existe un estudio piloto con DDS a nivel clínico en el cual se demostró la eficacia del fármaco en 30 pacientes.<sup>13</sup>

En base a lo anterior se requiere ampliar el ensayo clínico observacional, analítico y longitudinal, con más pacientes y simultáneamente recolectar los datos sobre los costos y eficacia de DDS versus placebo para determinar la carga de la enfermedad en México.

Realizar un análisis de CE del tratamiento neuroprotector DDS versus placebo.

Asimismo, evaluar la calidad de vida de sobrevivientes mexicanos post-IC que fueron tratados con DDS.

## OBJETIVOS

**General:** Realizar un estudio de carga económica, de CE y de calidad de vida en pacientes con IC tratados con DDS versus placebo.

### **Particulares:**

- a) Determinar los costos y consecuencias terapéuticas asociadas a la intervención terapéutica neuroprotectora en el tratamiento del IC;
- b) Determinar la eficacia terapéutica de los tratamientos farmacológicos neuroprotectores empleados para el IC incluyendo placebo;
- c) Realizar un análisis de costos totales relacionados con el IC (carga económica de la enfermedad) y
- d) Realizar un estudio de CE y de calidad de vida del tratamiento de DDS versus placebo.

## HIPÓTESIS

Los pacientes tratados con DDS tendrán una mejor calidad de vida en comparación con los no tratados.

Si se evalúa la eficacia y costos totales asociados a la terapia de DDS versus placebo en un ensayo clínico fase III en el tratamiento de IC agudo, el tratamiento costo efectivo será DDS.

## METODOLOGÍA

### ‡ **Validación del cuestionario SSQOL en población mexicana: propiedades psicométricas.**

Dado que se seleccionó el cuestionario SSQOL para evaluar la calidad de vida y este no se encontraba validado en población mexicana, se procedió a evaluar sus propiedades psicométricas.

El cuestionario SSQOL versión en español fue proporcionado por la autora Linda Williams (Anexo 1).

La versión obtenida en español previamente fue sometida a traducción español-inglés e inglés-español con adaptación semántica. Dicha versión se sometió a revisión por personal médico y pacientes post-IC, que la consideraron entendible.

#### **Diseño del estudio:**

Se realizó un estudio observacional, transversal con 31 pacientes ambulatorios post-IC atendidos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía- Manuel Velasco Suárez (INNN).

#### **Criterios de inclusión de los pacientes:**

Pacientes atendidos en el INNN que hayan presentado IC

Pacientes con periodo post-IC menor a un año.

Pacientes mayores de 18 años de ambos géneros.

#### **Criterios de exclusión**

Los criterios de exclusión consistieron en eliminar cuestionarios incompletos.

#### **Criterios de eliminación**

Pacientes que fallecieron y(o) no pudieran localizarse en el período de estudio.

#### **Variables del estudio**

Aunado a la aplicación de los cuestionarios se recolectaron datos sociodemográficos relevantes (Tabla 10).

**Tabla 10. Variables sociodemográficas de la población incluida en el estudio de evaluación de propiedades psicométricas de SSQOL.**

<b>Variable</b>	<b>Escala</b>	<b>Observación</b>
<b>Tiempo de administración</b>	Razón	Tiempo transcurrido entre IC y aplicación de los cuestionarios
<b>Edad</b>	Razón	Registrada en expediente
<b>Género</b>	Nominal	Registrada en expediente
<b>Estado civil</b>	Nominal	Registrada en expediente
<b>Subtipo de IC</b>	Nominal	Registrada en expediente
<b>Localización del IC</b>	Nominal	Registrada en expediente
<b>Nivel escolar</b>	Nominal	Registrada en expediente
<b>Enfermedad concomitante</b>	Nominal	Padecimiento agregado registrado en expediente
<b>Hábitos higiénicos</b>	Nominal	Registrados en expediente y corroborados en entrevista directa

### **Recolección de datos**

1. Se realizó la consulta en las bases de registro del INNN, de los pacientes que habían sido atendidos tras presentar IC con un periodo de evolución no mayor a un año.
2. De acuerdo al número de registro, se realizó la búsqueda de expediente médico para corroborar su diagnóstico, obtener datos relevantes clínicos y sociodemográficos, acerca de su tratamiento y datos de contacto.
3. Con la información recabada se programó una cita, en la cual se explicó al paciente que la intervención implicaría una visita para completar los cuestionarios correspondientes de CVRS, y se le entregaría un ejemplar del cuestionario SSQOL que devolvería como máximo una semana después (evaluación test-retest). Lo anterior previa firma del consentimiento informado. Los instrumentos que se aplicaron en la entrevista fueron:

SSQOL.- Cuestionario de 49 ítems, desarrollado como una medida integral de los múltiples efectos del IC. Cada uno de sus ítems se desarrolló a partir de entrevistas con sobrevivientes de IC isquémico. Las preguntas se encuentran agrupadas en 12 dominios.<sup>112</sup> (ANEXO 2)

La evaluación se realizó siguiendo las instrucciones proporcionadas por la autora, obteniendo la puntuación global de SSQOL como un promedio ponderado de las puntuaciones de cada dominio, y a su vez la puntuación de cada dominio como el promedio de los ítems que lo conforman, con lo cual se obtuvieron valores entre 1 y 5.

Cuestionario de salud SF-36.- Es un instrumento genérico que contiene 36 ítems que cubren 8 dimensiones del estado de salud y proporcionan un carácter funcional sobre el bienestar y el grado global de salud. Las dimensiones que lo conforman son: función física (10 ítems), limitaciones por rol físico (4 ítems), dolor (2 ítems), salud general (5 ítems), vitalidad (4 ítems), función social (2 ítems), rol emocional (3 ítems) y salud mental (5 ítems). Para cada dimensión los ítems se codifican, agregan y transforman en una escala que tiene un intervalo desde 0, el peor estado de salud, hasta 100.<sup>103</sup>

Escala de Depresión de Beck (EDB).- Es una escala de 21 ítems que evalúa los síntomas clínicos de melancolía y los pensamientos presentes en la depresión, la escala tiene un manual de corrección e interpretación que asigna valores a las respuestas de cada pregunta, para posteriormente promediarse.<sup>119</sup>

"National Institutes of Health Stroke Scale" (NIHSS).- Esta escala fue diseñada sólo para IC isquémico pero puede ser útil en todos los casos de IC. El intervalo oscila de 0 (normal) a 42 (coma). Los puntajes mayores de 20 son más vulnerables a transformación hemorrágica y están asociados a pronóstico pobre. Evalúa los resultados neurológicos, la evolución y grado de recuperación post-IC.<sup>120</sup>

Índice de Barthel (IB).- Mide la independencia funcional en el cuidado personal y la movilidad del paciente. Contiene diez ítems en los que se evalúan actividades consideradas de la vida diaria. Cada ítem califica el nivel de independencia del paciente para llevar a cabo una tarea. El IB se califica de 0 a 100, con incrementos de cinco en cinco puntos; los valores más altos indican mayor independencia.<sup>121</sup>

### **Análisis estadístico**

Considerando los requisitos de evaluación de un instrumento de CVRS, se evaluaron los siguientes atributos métricos:

La aceptabilidad del instrumento se evaluó por medio del efecto techo (proporción de individuos que responden en la puntuación más alta de la escala) y efecto piso (proporción de individuos que responden en la puntuación más baja de la escala). El criterio de aceptación consideró un efecto techo/piso  $\leq 20\%$ .<sup>100</sup>



Confiabilidad o consistencia interna, se evaluó con el alfa de Cronbach para cada dominio considerando un resultado aceptable de consistencia interna con alfa de Cronbach mayor a 0.70.<sup>122,123</sup>

La estabilidad del instrumento fue evaluada mediante confiabilidad test-retest, aplicando SSQOL a una misma persona en dos ocasiones (1 semana después), la magnitud de la correlación se evaluó con rho de Spearman ( $r_s$ ). Un valor  $r_s$  de 0.80 se consideró un buen nivel de estabilidad. Se realizó una prueba de rango de Wilcoxon de grupos dependientes para calcular la diferencia estadística, considerando  $p \leq 0.05$  significativa.<sup>101</sup>

La validez de constructo, fue evaluada comparando la asociación lineal de la puntuación de determinado dominio de SSQOL, con los resultados de las escalas SF-36, EDB de 21 preguntas, NIHSS e IB por medio del  $r_s$ , considerando asociación moderada entre 0.30 y 0.60, mientras que valores arriba de 0.60 se consideraron de fuerte asociación.<sup>120</sup> El valor de  $r_s$  fue elevado al cuadrado para establecer el coeficiente de determinación  $r^2$ , un valor de  $r^2$  no mayor a 0.5 se consideró aceptable como un coeficiente de determinación elevado, de acuerdo a lo señalado en Muus y cols., 2007.<sup>101</sup>

Se evaluó la validez convergente y discriminante mediante el estudio de correlación de cada ítem con su respectivo dominio usando *coeficiente de correlación de Pearson* ( $r_p$ ). Se consideró validez convergente cuando el ítem se correlacionará, al menos, moderadamente con su dominio ( $r_p = 0.40$ ), y discriminante esperando nula o menor correlación de dicho ítem con algún otro dominio.<sup>101,103</sup>

La comparación de los resultados de calidad de vida atribuidos a los pacientes que percibieron su calidad de vida en general igual o peor a antes del IC, fue evaluada estadísticamente mediante la prueba de U de Mann-Whitney para grupos independientes, considerando a  $p < 0.05$  significativa.<sup>101</sup>

Cabe destacar que las evaluaciones antes mencionadas se llevaron a cabo en el paquete estadístico SPSS versión 15.0.

## ↳ Estudio Costo Efectividad: DDS versus placebo

### 1. Definición del objeto de investigación.

Se realizó un estudio farmacoeconómico para comparar el tratamiento convencional y la alternativa DDS en pacientes diagnosticados con Infarto cerebral de tipo isquémico (ICI) incluidos en el ensayo clínico titulado: "Ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo, usando DDS como neuroprotector durante la etapa aguda del infarto cerebral".<sup>124</sup>

1.1 Perspectiva del estudio.- Se realizó el estudio farmacoeconómico desde la perspectiva "sociedad mexicana y el sector de salud público".

1.2 Población.- Estuvo conformada por los pacientes incluidos en el ensayo clínico.<sup>124</sup>

a) Criterios de inclusión al estudio:

- Sujetos mayores de 18 años de ambos géneros.
- Haber presentado un evento cerebral agudo de tipo isquémico, definido por imagen de TAC o IRM.
- Pacientes o familiares del paciente que firmen la carta de consentimiento informado.

b) Criterios de exclusión

- Sujetos menores de 18 años de ambos géneros
- Sujetos no incluidos bajo los criterios del ensayo clínico
- Inaccesibilidad para contactar al paciente
- Personas que no acepten participar

c) Criterios de eliminación

- Pacientes que no acudan a cita médica programada o a la terapia.
- Personas que no completen correctamente los cuestionarios.
- Personas que fallecieran y(o) no fueran localizables durante el período de estudio.

1.3 Horizonte temporal del estudio.- Se consideró el seguimiento de los pacientes durante la duración del ensayo clínico (3 meses).

## **2. Determinación de salidas “outputs” y entradas “inputs” de las intervenciones médicas**

En el presente estudio se consideraron diversas variables a las cuales se les asignó un valor de acuerdo a sus características. Algunas de las variables estudiadas, se definieron como generales, entradas y salidas.

### 2.1 Generales

Edad, tipo de IC, tipos de tratamiento, hábitos higiénico-dietéticos, estado civil, nivel educativo, enfermedad concomitante principalmente. Dichas variables ayudaron a analizar las respuestas de eficacia así como los costos.

### 2.2 Salidas “Outputs”

Son las variables que reflejaron el impacto de los tratamientos neuroprotectores utilizados en IC, considerando a la eficacia y los eventos adversos en este rubro.

2.2.1 Eficacia: El impacto del tratamiento con DDS o no tratamiento (placebo), se evaluó con respecto a los datos emitidos en las siguientes escalas.

Escala Rankin: Instrumento utilizado para valorar el nivel de discapacidad y dependencia en la realización de actividades de la vida diaria después de un IC.<sup>125</sup> Para fines del presente estudio la respuesta se consideró exitosa si el paciente obtenía valores Rankin (0-2) considerada desde “sin síntomas” hasta “discapacidad mínima”.

R0= Sin síntomas

R1= Discapacidad insignificante

R2= Discapacidad mínima

R3= Discapacidad moderada

R4= Discapacidad severa

R5= Muerte

Calidad de vida.- Se aplicó el cuestionario titulado SS-QOL Versión V2.0 en español.<sup>112</sup>

La puntuación de cada dominio osciló entre 1,0 (peor situación) a 5.0 (mejor situación).

Los puntajes de cada ítem fueron promediados para obtener el valor de su dominio, a su vez la puntuación de cada dominio fue promediada para obtener el valor total de la escala.

Dicho instrumento fue proporcionado por la autora Williams L. vía correo electrónico, autorizando su uso en México y dado que no se había utilizado en población mexicana, se evaluaron sus propiedades psicométricas de acuerdo a lo descrito en el apartado: "Validación del cuestionario SSQOL en población mexicana: propiedades psicométricas". (ANEXO 2)

Se realizó la evaluación específica del cuestionario, considerando las variables socio-demográficas.

Para fines del cálculo de QALY's se consideró la puntuación global de SS-QOL el cual fue un promedio no ponderado de las puntuaciones de cada dominio oscilando entre 1,0 (peor situación) a 5.0 (mejor situación). Los puntajes promedios se convirtieron a valores entre 0 y 1.

Previo a la aplicación del cuestionario SS-QOL 2.0 se obtuvo la firma del consentimiento informado de los pacientes participantes.

#### 2.2.2. Eventos adversos

DDS está relativamente libre de reacciones adversas cuando se administra en una sola dosis. Los efectos adversos sobresalientes pueden ser; Metahemoglobinemia, Síndrome de Dapsona (fiebre, hepatitis, dermatitis exfoliativa, linfadenopatía y anemia hemolítica). Cabe destacar que de acuerdo a lo reportado en el estudio no se presentaron eventos adversos con DDS ni en placebo.

### 2.3 Entradas "inputs"

Se refiere a todas aquellas variables que representaron en el modelaje farmacoeconómico, la inversión o costos.

Estas variables para su mejor comprensión se dividieron en: costos directos e indirectos.

2.3.1 Costos directos: Estos a su vez se subdividieron en costos directos médicos y costos directos no médicos.

2.3.1.1 Costos directos médicos: Son los relacionados a la provisión de determinado tratamiento, para su mejor comprensión se desglosan a continuación.

Costos de la alternativa terapéutica; medicamento neuroprotector (DDS) utilizado en el ensayo clínico y del placebo, incluyendo el material necesario para la aplicación del tratamiento.

Costos de los medicamentos utilizados complementariamente en el manejo del infarto cerebral, se consideraron todos los costos de otros fármacos que se indican durante y posterior al infarto (durante la estancia hospitalaria y ambulatoria). El costo de los medicamentos se contabilizó tomando en cuenta el consumo total de fármacos por prescripción médica durante tres meses, los cuales fueron principalmente:

- Analgésicos
- Anticoagulante
- Antiinflamatorios
- Antiagregantes
- Antianémico
- Antibiótico
- Antidepresivo
- Antiepiléptico
- Antihipertensivo
- Antiulceroso
- Digitálico
- Diurético
- Hipolipemiente
- Laxante
- Mucolítico
- Sedante hipnótico
- Vasodilatador
- Hipoglucemiante

Costos directos derivados de la estancia y manejo en las diversas áreas del hospital (sala de urgencias, terapia intensiva, hospitalización en servicio de neurología).

Consumibles: material de curación, oxígeno, entre otros. Para el cálculo del costo se consideró la frecuencia de insumos empleados, durante el periodo de tres meses (durante la estancia hospitalaria y ambulatoria), mediante la Ecuación 2.<sup>126</sup>

$$\Sigma C_i = P_i * Q_i$$

C<sub>i</sub>= costo del insumo

P<sub>i</sub>= precio del insumo

Q<sub>i</sub>= cantidad utilizada del insumo

**Ecuación 2. Ecuación para calcular el costo de consumibles.**

Costo de pruebas de laboratorio

Involucró todas las pruebas de laboratorio que fueron necesarias desde la llegada del paciente a urgencias y las realizadas durante el tratamiento.

Pruebas de neuroimagen: Angiorresonancia, angiotomografía, Doppler, ECG, Electroencefalograma, IRM, Rayos X, TAC.

Pruebas clínicas: Perfil de lípidos, examen general de orina, enzimas cardíacas, electrolitos séricos, gasometría, punción lumbar, Química sanguínea, tiempos de coagulación, urocultivo, entre otras.

Para calcularlos se utilizó la Ecuación 3.<sup>126</sup>

$$\Sigma Ce = Pe * Qe$$

Ce= costo del estudio o prueba clínica

Pe= precio del estudio o prueba clínica

Qe= cantidad de pruebas realizadas en el período de seguimiento

**Ecuación 3. Ecuación para calcular el costo de pruebas de laboratorio.**

Costos por rehabilitación: Se consideraron sólo aquellas a las cuales el paciente acudió como: Terapia física, terapia ocupacional, terapia del habla-lenguaje, audiología atención nutricional, psiquiatría / psicología, entre otras. Para el cálculo se consideró el costo por consulta multiplicada por la frecuencia de asistencia.

Costos por efectos adversos: Se consideró el costo involucrado en el tratamiento de los efectos adversos atribuidos a DDS y a placebo.

2.3.1.2 Costos directos no médicos: Involucra los costos asociados al transporte de los pacientes y sus acompañantes.

Se consideró el costo del transporte multiplicado por la frecuencia de uso.

Costos adicionales subsidiados directamente por el paciente (compra de aparatos especiales, remodelaciones a su hogar, etc.)

Se consideró que el paciente fue acompañado por una persona fungiendo como cuidador primario, se contemplaron los costos de transporte por acompañar al paciente durante el IC, y consultas posteriores.

2.3.2 Costos indirectos: Costos relacionados con pérdida laboral de los pacientes y acompañantes. En este rubro se consideró el salario percibido por el paciente y acompañante por separado, tomando en cuenta la duración de su jornada laboral, multiplicándola por los días perdidos por la enfermedad durante los primeros tres meses post-IC. Se aplicó un cuestionario previamente diseñado a cada paciente. (ANEXO 3).

### **3. Medición de los efectos**

Para la medición de los efectos se consideraron los puntos de corte mencionados anteriormente, de las escalas Rankin y SS-QOL V 2.0.

Efectividad: Se midió como el porcentaje de pacientes que obtuvieron una respuesta exitosa en el ensayo clínico DDS versus placebo seguido en el INNN y el localizado en la literatura científica.<sup>124</sup>

Aspectos generales relacionados con el ensayo clínico.- El estudio se realizó con un total de 29 pacientes con IC (mayores de 18 años).

Los datos demográficos, tasas de mortalidad, y prevalencia de la enfermedad para el modelaje del estudio se recabaron del estudio clínico.<sup>124</sup>

### **4. Recopilación de datos de eficacia**

Se realizó una revisión sistemática en bases de datos como (PUBMED, Cochrane, Medline, Controlled Clinical Trials, Embase, National Research Register (NRR).

Solo se revisaron aquellos artículos en inglés y español.

Criterios de inclusión de los artículos:

- Intervención terapéutica DDS y/o placebo.
- Dosis: 200 a 250 mg dosis única, intravenoso u oral de DDS, y placebo en forma farmacéutica similar a DDS.

- Mismo criterio para establecer el éxito terapéutico.
- Participantes: pacientes mayores de 18 años, hombres y mujeres, con IC corroborado con TAC o IRM

Se identificaron los resúmenes y eligieron los de información relevante, para posteriormente decidir si eran considerados en el meta-análisis.

## 5. Meta-análisis

Se sintetizó la información obtenida, descrita en el apartado 3 “medición de los efectos” y se combinaron los resultados. Con esos datos se procedió a estimar un intervalo de confianza al 95%, así como la heterogeneidad de resultados.

Con esta información se obtuvieron las probabilidades de los eventos (efectividad ponderal) en las terapias evaluadas.

## 6. Recopilación de datos de costos

Los datos relacionados con los costos se obtuvieron mediante consulta a bases de datos del INNN y mediante el cuestionario aplicado con previo consentimiento informado del paciente o familiar, a los tres meses del IC.

Los costos se calcularon en pesos mexicanos (\$).

En base a lo presentado en el apartado 2.3, a continuación se describe las fuentes de información a las que se recurrió para obtener los distintos costos.

Los costos totales, divididos en costos directos e indirectos:

Costos totales: La mayoría de los datos se obtuvieron a partir de la base de datos del área de finanzas del INNN.<sup>127</sup> En términos generales, se recopiló la información de los costos directos mediante análisis observacional.

Costos médicos directos:

Costos del medicamento neuroprotector (DDS) utilizado en el ensayo clínico, así como del placebo. Dentro de estos costos se incluyó el material necesario para la aplicación del tratamiento. Fue consultado directamente a personal responsable del ensayo clínico.

Costos de los medicamentos utilizados complementariamente en el manejo del IC. Para dichos costos se buscó el precio de adquisición en la farmacia del INNN<sup>128</sup>, y el dato de frecuencia de consumo se obtuvo del expediente clínico.

Costos directos derivados de la estancia y manejo en las diversas áreas del hospital (sala de urgencias, terapia intensiva, hospitalización,



consulta externa). Se contrastó el seguimiento del paciente en las distintas áreas del hospital asignándole el costo reportado en el Tabulador de cuotas.<sup>127</sup>

Consumibles: Los costos se obtuvieron del área de adquisiciones del instituto (Farmacia interna).<sup>128</sup>

Costos de pruebas de laboratorio: El dato de costo se obtuvo del Tabulador de cuotas del INNN.<sup>127</sup> La frecuencia de uso se obtuvo del expediente clínico

Costos por rehabilitación: Las diversas terapias y frecuencia de asistencia se preguntaron mediante cuestionario directo, el costo se consultó en la fuente correspondiente.<sup>127</sup>

Costos por efectos adversos: Los costos de la intervención ante efectos adversos se obtuvo de expediente clínico, y fuente citada anteriormente.<sup>127</sup>

Costos no médicos directos

Costos asociados al transporte de los pacientes y sus acompañantes. Se obtuvieron mediante cuestionario de costos (ANEXO 3). Considerando el costo de ida y vuelta de su domicilio al INN multiplicado por la frecuencia de visitas.

En el caso de pacientes que requirieron ser transportados en ambulancia se evaluó el costo de dicho traslado.

Costos adicionales subsidiados directamente por el paciente (compra de aparatos especiales, remodelaciones a su hogar, etc.), se obtuvieron mediante cuestionarios de costos.

Costos indirectos

Costos relacionados con pérdida laboral de los pacientes y acompañantes. En este rubro los datos se obtuvieron del cuestionario de costos, en el cual el paciente indicó en que labor se desempeñaba, cuál era su salario mensual y tras el IC cuantos días había perdido de trabajo(ANEXO 3).

## **7. Organización de datos**

### **7.1 Organización de datos de efectividad**

Con los resultados de probabilidades de los eventos para DDS y placebo (basándose en lo obtenido en la escala de Rankin), a partir de los ensayos clínicos antes mencionados, se reportó la efectividad.

## 7.2 Organización de datos de costos

Los costos incluyeron costos directos (médicos y no médicos) e indirectos.

Los costos se determinaron durante el período de tratamiento y al final se determinó su valor promedio por intervención (DDS versus placebo).

## 8. Selección del método analítico-económico

Posterior a la obtención de los resultados de costos y efectividad, se decidió el tipo de análisis económico más adecuado para llevar a cabo el estudio.

Teniendo presente que los aplicables eran:

Análisis costo/efectividad: Análisis en el cual se comparan dos (o más) tratamientos distintos para una afección determinada en función de sus costos monetarios por unidad de efectividad.<sup>80</sup>

Análisis costo/utilidad: Se realiza de la misma forma que un análisis de costo-efectividad, con excepción de que la unidad de efectividad está constituida por los años de vida ajustados en función de la calidad (AVAC's, QALY's por sus siglas en inglés) u otra medida de utilidad.<sup>80</sup>

## 9. Cálculo de QALY's

Se realizó mediante el uso de los datos obtenidos del cuestionario SS-QOL v.2, los cuales se denominaron datos de Calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)

Considerando los datos obtenidos del cuestionario de calidad de vida, y el valor de expectativa de vida (1 año), se aplicó la Ecuación 4.<sup>14,129, 130</sup>

$$\text{QALY's} = \text{Calidad de vida ajustada por expectativa de vida para la intervención} = (\text{Expectativa de vida} * \text{Valor de CVRS})$$

### **Ecuación 4. Ecuación para el cálculo de QALY's**

Expectativa de vida= número promedio de años de vida en determinado estado de salud, dadas las características del ensayo clínico y asumiendo que después de tres meses se espera la respuesta significativa en calidad de vida, se consideró como un año dicho valor.

CVRS = valor de utilidad obtenido a partir de escalas de calidad de vida

## 10. Desarrollo del modelo analítico

Los datos de efectividad, efectos adversos y costos totales por tratamiento se modelaron utilizando el modelo de árbol de decisiones, y árbol de ciclos de Markov. Utilizando como herramienta computacional el programa Tree age pro versión 2011. Como a continuación se describe:

- a) Construcción del árbol de decisiones
- b) Llenado del árbol de decisiones, definiendo cada una de las variables consideradas.
- c) Análisis del árbol de decisiones
- d) Construcción del árbol de ciclos de Markov y
- e) Análisis del árbol de ciclos

## 11. Desarrollo del análisis costo/efectividad incremental

Se realizó un análisis costo-efectividad incremental del tratamiento con DDS en relación con placebo. El análisis consistió en dividir la diferencia de costos entre la diferencia de efectos:<sup>131</sup>

$$C/E = C_a - C_b / E_a - E_b$$

En la cual:

C/E, es la relación costo-efectividad incremental

C<sub>a</sub> = costo con el tratamiento a

C<sub>b</sub> = costo con el tratamiento b

E<sub>a</sub> = efectividad con el tratamiento a

E<sub>b</sub> = efectividad con el tratamiento b

**Ecuación 5.- Calculo de la relación costo-efectividad**

## 12. Prueba y refinación de los modelos de análisis de decisión.

De acuerdo a lo establecido en la "Guía para la conducción de estudios de evaluación económica para la actualización del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud en México", se establece que bajo el escenario base tanto los costos como las ganancias en salud futuras deben ser descontadas a una tasa del 5%.<sup>81</sup>

### 12.1 Actualización del valor de los efectos

Se calculó el valor actual equivalente de un efecto en el presente.

La ecuación 6 que describe lo anterior, es:

$$FD = CEF / (1 - ID)^y$$

Donde:  
FD= Factor de descuento  
CEF= costo del evento futuro  
ID= tasa de descuento, 5%<sup>81</sup>  
y= años de sobrevivencia con el tratamiento

### **13. Examen de la robustez**

#### 13.1 Análisis de sensibilidad

En los estudios de evaluación económica siempre hay incertidumbre sobre los verdaderos valores en los parámetros, por lo cual es necesario realizar un análisis de sensibilidad.

A través de este análisis se probó la forma en que varían los resultados de costo-efectividad ante los intervalos de incertidumbre de los parámetros propuestos, lo cual es recomendado por la Guía para la conducción de estudios de evaluación económica para la actualización del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud en México.<sup>81</sup>

Se llevó a cabo un análisis de sensibilidad univariado sobre los intervalos factibles de variación de los costos totales, efectividad QALY's.

Los análisis de sensibilidad se realizaron sobre la tasa de descuento para los costos en el intervalo del 0% al 7%, y para los efectos en salud en el intervalo del 0% al 7%.<sup>81</sup>

Se realizó un diagrama de tornado, el cual señala las variables que ejercen mayor influencia sobre la dominancia de las estrategias estudiadas.

Complementariamente se realizó el modelo de simulación Montecarlo-Markov (análisis de sensibilidad probabilístico), para una cohorte hipotética de 10,000 pacientes con características similares a las del ensayo clínico (población mexicana).

Se consideró en el análisis la voluntad a pagar y el beneficio neto en salud.

### **14. Evaluación estadística de resultados**

El análisis de los datos generados en el ensayo clínico, calidad de vida y económico fue utilizando estadística paramétrica y no paramétrica, para comparación de grupos con el paquete estadístico SPSS versión 13.

## RESULTADOS

### ↳ Validación del cuestionario SSQOL en población mexicana: propiedades psicométricas.

Treinta y un sujetos diagnosticados con IC atendidos en el INNN fueron incluidos en el estudio piloto. El período de reclutamiento inició en Junio de 2010 y concluyó en Septiembre de 2010. Los principales datos sociodemográficos se presentan en la Tabla 11.

**Tabla 11. Datos sociodemográficos de los 31 pacientes con IC incluidos en la validación de SSQOL**

Variable	Porcentaje (número de pacientes)
<b>Edad: Media, intervalo de edad</b>	57.42 años, 19 – 86 años
<b>Género femenino</b>	48.4 (15)
<b>Género masculino</b>	51.5 (16)
<b>Estado civil</b>	
Soltero	12.9 (4)
Casado	74.2 (23)
Viudo	3.2 (1)
Unión libre	9.7 (3)
<b>Escolaridad</b>	
Analfabeta	3.2 (1)
Primaria incompleta	22.6 (7)
Primaria completa	19.4 (6)
Secundaria incompleta	9.7 (3)
Secundaria completa	19.4 (6)
Bachillerato incompleto	3.2 (1)
Bachillerato completo	6.5 (2)
Licenciatura	16.1 (5)
<b>Subtipo IC</b>	
Aterotrómico	38.7 (12)
Cardioembólico	29.0 (9)
Lacunar	6.5 (2)
Causa inhabitual	3.2 (1)
Origen indeterminado	19.4 (6)
Hemorrágico subaracnoideo	3.2 (1)
<b>Enfermedad concomitante</b>	
Diabetes Mellitus tipo-2 (DM-2)	3.2 (1)
Hipertensión arterial (HA)	16.1 (5)
Cardiopatía	9.7 (3)
DM-2 + HA + Cardiopatía	3.2 (1)
DM-2 + HA	16.1 (5)
HA + Cardiopatía	3.2 (1)
Ninguna	22.6 (7)
Otras	25.8 (8)
<b>Hábitos higiénico-dietéticos</b>	
Consumo de alcohol	9.7 (3)
Consumo de tabaco	3.2 (1)
Consumo tabaco + alcohol	35.5 (11)
Exposición a humo de leña (HL)	3.2 (1)
HL + Alcoholismo o tabaco	9.7 (3)
Ninguno relevante	38.7 (12)

La edad promedio de la población incluida en el estudio fue 57.42 años (entre 19 y 86 años).

El 48.4% de los sujetos eran del género femenino.

Respecto a su estado civil, 74.2% de la población eran casados.

En cuanto a su nivel educativo, el 54.9% de los sujetos entrevistados no tenían concluida la educación básica (secundaria completa).<sup>132</sup>

Los principales subtipos de IC diagnosticados en los sujetos incluidos en el presente estudio fueron aterotrómico 38.7% y cardioembólico en 29.0%. En cuanto a enfermedades concomitantes destacó hipertensión arterial (16.1%), y la asociación hipertensión arterial con diabetes mellitus tipo 2 (16.1%). Dentro de los hábitos higiénico-dietéticos comunes entre los sujetos de estudio destacó la asociación de consumo de tabaco más alcohol con 35.5%.

### Resultados de SSQOL

En la Tabla 12, se muestran los resultados promedio de los distintos instrumentos aplicados en el estudio. Es importante destacar que dicha población fue entrevistada seis meses en promedio después de haber ocurrido el IC.

La evaluación con la escala SSQOL reportó calidad de vida promedio de 3.68; considerando 1 como calidad de vida pobre y 5 calidad de vida excelente.

En cuanto a la evaluación del inventario de depresión de Beck se registró una puntuación promedio de 12.65, evidenciando que la población se encontraba con depresión ausente o muy ligera.

Tabla 12. Datos funcionales promedio de 31 pacientes con IC

	Promedio Total SSQOL	ED Beck	Índice de Barthel	NIHSS total	Promedio dominio Salud General SF-36	Promedio dominio función física SF-36	Promedio salud mental SF-36
<b>Media</b>	3.68	12.65	87.58	3.71	48.81	59.84	63.32
<b>Desv. tip.</b>	0.77	7.12	26.67	5.33	11.88	30.37	18.97
<b>Mínimo</b>	1.63	2.00	15	0	25	0	20
<b>Máximo</b>	4.89	37.00	100	17	80	100	100

Los resultados emitidos por el IB fueron de 87.58 puntos en promedio, mientras que la escala de NIHSS emitió resultados entre 0 y 17 puntos.

En cuanto al dominio de función física del cuestionario SF-36 el valor promedio fue de 59.84 y con respecto a la salud mental los datos oscilaron entre 20 y 100.

Del total de los 31 participantes en el presente estudio, 30 de ellos completaron en la segunda ocasión que se aplicó el cuestionario SSQOL, 7 a 11 después de habérselos proporcionado (evaluación test-retest).

En la Tabla 13 se presentan los valores promedio para cada dominio de la escala SSQOL, destacando el dominio "Autocuidado" con una evaluación promedio de 4.08, mientras que para el dominio "Roles sociales" el promedio fue de 2.95.

Los principales atributos métricos de SSQOL se presentan en la Tabla 13. La aceptabilidad del instrumento evaluada con el efecto piso y techo demostró que menos del 15% de los entrevistados se inclinó a responder con el valor mínimo de la escala en cada dominio (puntuación 1); mientras que menos del 40% optó por la opción más alta (puntuación 5).

El dominio que presentó mayor efecto piso fue trabajo y productividad (12.9%), seguido por energía y personalidad con 6.5%. Mientras que el dominio autocuidado evidenció mayor efecto techo (38.7%) seguido por el dominio de "función de mano" y "visión" con 29% y 25.8% respectivamente.

No se presentaron datos perdidos, ya que los entrevistados completaron adecuadamente la escala de evaluación.

En cuanto a la consistencia interna entre los ítems para cada dominio, se encontraron valores de alfa de Cronbach entre 0.81 y 0.96, únicamente los dominios "roles familiares" y "personalidad" presentaron un alfa de Cronbach de 0.57 y 0.69 respectivamente. La consistencia interna entre todos los dominios de la escala fue de 0.91.

La evaluación test-retest presentó estabilidad aceptable con coeficiente de Spearman ( $r_s$ ) mayor a 0.8 para 10 dominios (movilidad, energía, función de la mano, trabajo y productividad, estado de ánimo, autocuidado, roles sociales, roles familiares, lenguaje y personalidad); los dominios visión y pensamiento presentaron  $r = 0.71$  y  $r = 0.79$  respectivamente. Asimismo, en la Tabla 13 se presenta la prueba estadística para cada dominio, en donde destaca el "estado de ánimo" que presentó correlación significativa entre la primera y la segunda administración del cuestionario ( $p < 0.05$ ).

El resultado global de SSQOL aplicado mostró adecuada estabilidad con un coeficiente de correlación de  $r = 0.96$  en la reevaluación semanal para los 30 pacientes.

**Tabla 13. Valores promedio de cada dominio de la escala SSQOL**

Dominio	Número de ítems	Media (DT)	Efecto piso y techo	Consistencia interna alfa de Cronbach	Test-retest	
					Rho de spearman	Valor p
Movilidad	6	3.85 (1.15)	3.2%, 12.9%	0.96	0.96	0.512
Energía	3	3.48 (1.16)	6.5%, 16.1%	0.90	0.92	0.217
Función mano	5	3.93 (1.13)	3.2%, 29%	0.92	0.92	0.632
Trabajo y productividad	3	3.54 (1.30)	12.9%, 9.7%	0.94	0.80	0.053
Estado de ánimo	5	3.89 (0.95)	3.2%, 16.1%	0.85	0.87	0.008
Autocuidado	5	4.08 (1.24)	3.2%, 38.7%	0.97	0.94	0.632
Roles sociales	5	2.95 (0.99)	3.2%, 6.5 %	0.81	0.93	0.549
Roles familiares	3	3.73 (0.96)	3.2%, 12.9%	0.57	0.83	0.095
Visión	3	4.02 (0.92)	3.2%, 25.8%	0.82	0.71	0.267
Lenguaje	5	3.69 (0.99)	3.2%, 16.1%	0.94	0.92	0.490
Pensamiento	3	3.68 (1.11)	3.2%, 16.1%	0.90	0.79	0.293
Personalidad	3	3.30 (1.04)	6.5%, 6.5%	0.69	0.90	0.656

NOTA: En el test-retest 30 pacientes fueron evaluados (el paciente faltante completó adecuadamente la primera serie de cuestionario, pero no devolvió el de una semana después, osea el test-retest).

En la Tabla 14 se presentan los resultados de la validez de constructo entre los dominios de SSQOL y las escalas NIHSS, SF-36, EDB e IB; entre los valores de  $r_s$  para cada dominio destacan el dominio de "movilidad" el cual tuvo una asociación fuerte con la subescala de función física de SF-36, mientras que el dominio de "energía" tuvo la asociación más débil con la subescala de vitalidad de SF-36.

La relación que se presenta entre el dominio estado de ánimo, visión, lenguaje, pensamiento y personalidad con sus respectivas escalas comparativas es negativa debido a que mientras una escala considera valores mayores como beneficio, la otra relaciona mayores beneficios con resultados numéricos menores en su escala.

En la Tabla 14 también se presentan 9 dominios con  $r^2$  por debajo de 0.50.

El dominio de "energía" presentó un valor de  $r^2$  de 0.08, teniendo la proporción más pequeña de variación explicada por la subescala de "vitalidad" en el cuestionario SF-36.



**Tabla 13. Valores promedio de cada dominio de la escala SSQOL**

Dominio	Número de ítems	Media (DT)	Efecto piso y techo	Consistencia interna alfa de Cronbach	Test-retest	
					Rho de spearman	Valor p
<b>Movilidad</b>	6	3.85 (1.15)	3.2%, 12.9%	0.96	0.96	0.512
<b>Energía</b>	3	3.48 (1.16)	6.5%, 16.1%	0.90	0.92	0.217
<b>Función mano</b>	5	3.93 (1.13)	3.2%, 29%	0.92	0.92	0.632
<b>Trabajo y productividad</b>	3	3.54 (1.30)	12.9%, 9.7%	0.94	0.80	0.053
<b>Estado de ánimo</b>	5	3.89 (0.95)	3.2%, 16.1%	0.85	0.87	0.008
<b>Autocuidado</b>	5	4.08 (1.24)	3.2%, 38.7%	0.97	0.94	0.632
<b>Roles sociales</b>	5	2.95 (0.99)	3.2%, 6.5 %	0.81	0.93	0.549
<b>Roles familiares</b>	3	3.73 (0.96)	3.2%, 12.9%	0.57	0.83	0.095
<b>Visión</b>	3	4.02 (0.92)	3.2%, 25.8%	0.82	0.71	0.267
<b>Lenguaje</b>	5	3.69 (0.99)	3.2%, 16.1%	0.94	0.92	0.490
<b>Pensamiento</b>	3	3.68 (1.11)	3.2%, 16.1%	0.90	0.79	0.293
<b>Personalidad</b>	3	3.30 (1.04)	6.5%, 6.5%	0.69	0.90	0.656

NOTA: En el test-retest 30 pacientes fueron evaluados (el paciente faltante completó adecuadamente la primera serie de cuestionario, pero no devolvió el de una semana después, o sea el test-retest)

En la Tabla 14 se presentan los resultados de la validez de constructo entre los dominios de SSQOL y las escalas NIHSS, SF-36, EDB e IB; entre los valores de  $r_s$  para cada dominio destacan el dominio de "movilidad" el cual tuvo una asociación fuerte con la subescala de función física de SF-36, mientras que el dominio de "energía" tuvo la asociación más débil con la subescala de vitalidad de SF-36.

La relación que se presenta entre el dominio estado de ánimo, visión, lenguaje, pensamiento y personalidad con sus respectivas escalas comparativas es negativa debido a que mientras una escala considera valores mayores como beneficio, la otra relaciona mayores beneficios con resultados numéricos menores en su escala.

En la Tabla 14 también se presentan 9 dominios con  $r^2$  por debajo de 0.50.

El dominio de "energía" presentó un valor de  $r^2$  de 0.08, teniendo la proporción más pequeña de variación explicada por la subescala de "vitalidad" en el cuestionario SF-36.

**Tabla 14. Resultados de validez de constructo de los dominios de SS-QOL**

Dominio	Escala de comparación	Rho de spearman	r <sup>2</sup>	Valor de p
<b>Movilidad</b>	Subescala de Función física SF-36	0.801	0.64	<0.01
<b>Energía</b>	Subescala de vitalidad SF-36	0.28	0.08	0.13
<b>Función mano</b>	NIHSS escala extremidad superior, IB	0.765	0.59	<0.01
<b>Trabajo y productividad</b>	Subescala de limitación de roles físicos SF-36	0.613	0.38	<0.01
<b>Estado de ánimo</b>	Inventario Depresión de Beck IB	-0.642	0.41	<0.01
<b>Autocuidado</b>	IB	0.787	0.62	<0.01
<b>Roles sociales</b>	Subescala de funcionamiento social SF-36	0.442	0.20	<0.01
<b>Roles familiares</b>	Subescala de limitación de rol físico y emocional	0.636	0.40	<0.01
<b>Visión</b>	NIHSS evaluación ocular	-0.544	0.30	<0.01
<b>Lenguaje</b>	Escala de afasia y disartria en NIHSS	-0.601	0.36	<0.01
<b>Pensamiento</b>	NIHSS escala de orientación y órdenes	-0.511	0.260	<0.01
<b>Personalidad</b>	Inventario Depresión de Beck	-0.444	0.20	<0.05

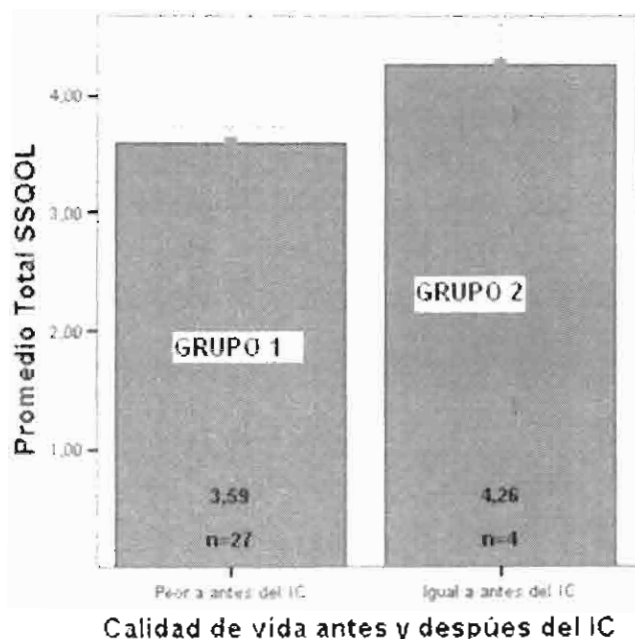
En cuanto a la validez convergente y discriminante de cada ítem con respecto al dominio en el que se encontraba incluido, la  $r_p$  varió entre 0.800 a 0.990; mientras que para cada ítem comparado en un dominio diferente al suyo la  $r_p$  presentó valores entre 0.037 y 0.350.

En la Gráfica 1 se presentan los resultados de la escala de calidad de vida SSQOL correspondientes al grupo que percibió su calidad de vida en general "peor después del IC" (Grupo 1) y los que la percibieron "igual después del IC" (Grupo 2), se muestra que la población del Grupo 1 tuvieron evaluaciones más bajas con SSQOL que el grupo 2,  $p = 0.118$ .

En la Tabla 15 se presentan los resultados promedio de cada dominio de SSQOL correspondientes al grupo de pacientes que percibió una calidad de vida "peor después del IC" y al grupo de pacientes que percibió una calidad de vida "igual después del IC".

Todos los dominios tienen valores mayores en el grupo "igual después del IC" siendo significativo para los dominios "roles familiares" y "estado de ánimo".

**Gráfica 1. Resultados de SSQOL entre el grupo “Igual calidad de vida post-IC” y el grupo “Peor calidad de vida post-IC”**



Las barras muestran el promedio y los intervalos el promedio  $\pm$  error típico

**Tabla 15. Valores de SSQOL por dominios entre el grupo “Igual calidad de vida después del IC” y el grupo “Peor calidad de vida después del IC”**

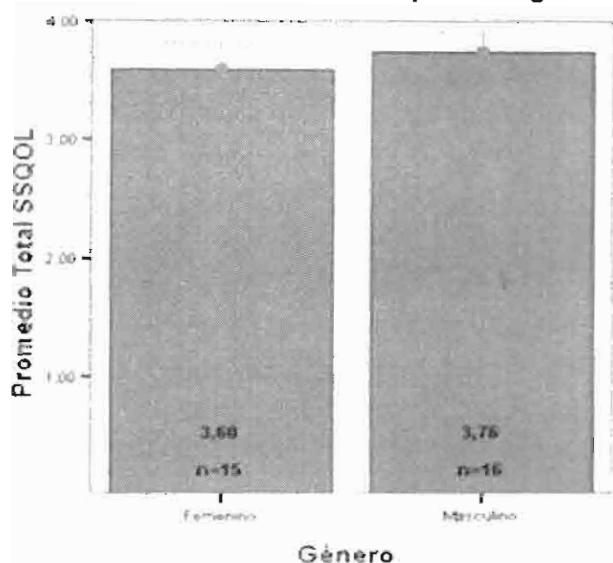
Dominio	Grupo “Igual calidad de vida después del IC” (DE) n=4	Grupo “Peor calidad de vida después del IC” (DE) n=27	Valor de $p$
Energía	4.5 (0.58)	3.33 (1.15)	0.372
Roles familiares	4.25 (0.87)	3.65 (0.96)	0.038*
Lenguaje	4.8 (0.28)	3.52 (0.95)	0.058
Movilidad	4.42 (0.44)	3.77 (1.2)	0.261
Estado de ánimo	4.3 (0.47)	3.83 (0.99)	0.004*
Personalidad	4.0 (0.67)	3.20 (1.05)	0.047
Autocuidado	4.9 (0.20)	3.96 (1.28)	0.670
Roles sociales	4.15(0.61)	2.77 (0.91)	0.174
Pensamiento	4.42 (0.5)	3.57 (1.13)	0.259
Función mano	4.6 (0.49)	3.83 (1.17)	0.612
Visión	4.58 (0.5)	3.94 (0.95)	0.811
Trabajo	4.25 (0.32)	3.43 (1.36)	0.326

IC= infarto cerebral

En la Gráfica 2, se presenta la calidad de vida respecto al género, evidenciando una tendencia a mejor calidad de vida en hombres post-IC que en mujeres,  $p>0.05$ .

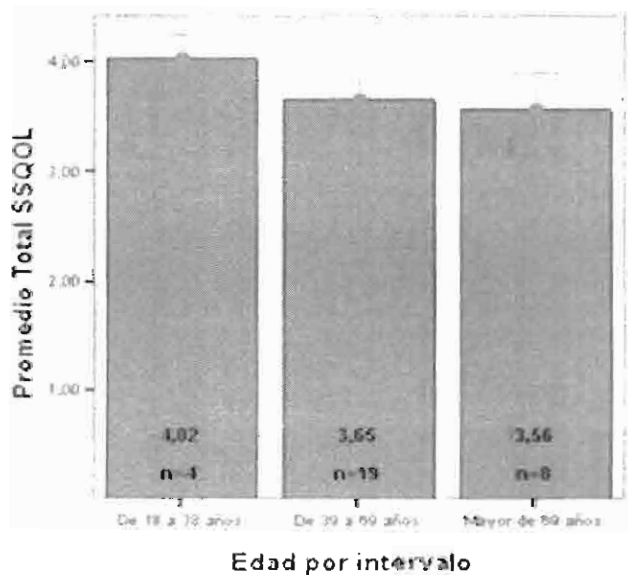
En la Gráfica 3 se presentan los resultados de calidad de vida respecto a la edad, en la cual no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos de edad ( $p>0.05$ ).

**Gráfica 2. Calidad de vida respecto al género**



Las barras muestran el promedio y los intervalos el promedio  $\pm$  error típico

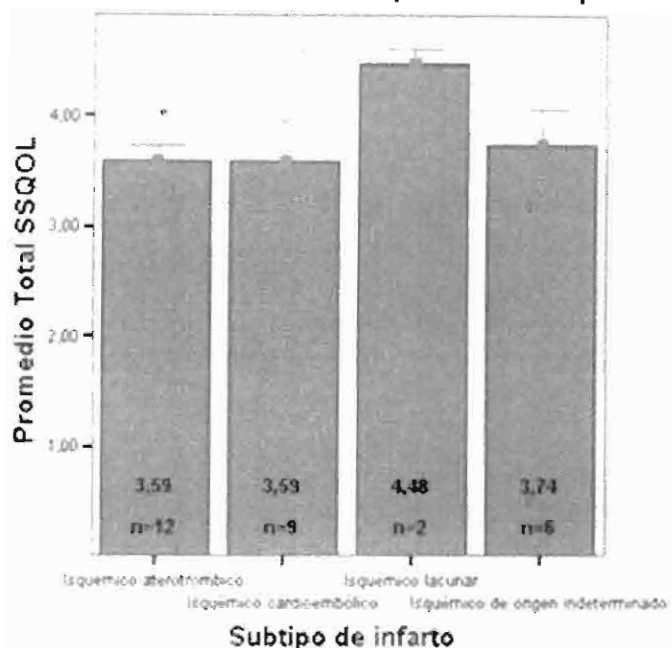
**Gráfica 3. Calidad de vida total respecto al intervalo de edad**



Las barras muestran el promedio y los intervalos el promedio  $\pm$  error típico

En la Gráfica 4 se presentan los resultados de calidad de vida total respecto al subtipo de infarto, evidenciando que fue menor la calidad de vida total en los pacientes que presentaron IC isquémico aterotrombótico con respecto al lacunar,  $p=0.045$ .

**Gráfica 4. Calidad de vida respecto al subtipo de IC**



Las barras muestran el promedio y los intervalos el promedio  $\pm$  error típico  
\*  $p=0.045$ , comparando IC aterotrombótico vs lacunar

El cuestionario SSQOL validado fue utilizado para evaluar la calidad de vida en la población incluida en el ensayo clínico piloto DDS versus placebo como se describe más adelante.

#### ↓ Estudio Costo efectividad: DDS versus placebo

El estudio farmacoeconómico planteado se realizó desde la perspectiva social de un hospital público mexicano.

#### Salidas

- Eficacia: Incluyó lo obtenido en el ensayo clínico piloto descrito a continuación.  
Ensayo clínico: Datos sociodemográficos.  
El estudio clínico piloto realizado en el INNN incluyó 34 pacientes de los cuales 5 fueron excluidos.  
Sólo se consideraron 29 pacientes.  
Los pacientes fueron mayores de 18 años que presentaron IC diagnosticado por TAC o IRM.

El período de reclutamiento comprendió desde septiembre de 2009 a diciembre de 2010, concluyendo el seguimiento hasta marzo de 2011.

Los pacientes fueron divididos aleatoriamente en dos grupos: grupo control (placebo) y grupo experimental (DDS). Los pacientes del grupo experimental, integrado por 15 sujetos, recibieron el manejo habitual de acuerdo a guías internas del INNN y se les administró DDS 50 mg vía IV, más 200 mg vía oral de DDS. Los pacientes del grupo placebo, integrado por 14 sujetos, recibieron el manejo habitual de acuerdo a guías internas del INNN y se les administró el placebo vía bolo IV y dosis oral (forma farmacéutica idéntica a DDS).

La administración del tratamiento DDS y placebo se realizó dentro del intervalo de 1 a 12 horas después de haber presentado los primeros síntomas de IC.

A los pacientes reclutados en el estudio se realizó su seguimiento al mes, dos y tres meses, incluso un año posterior al IC.

Los pacientes fueron evaluados con la escala de Rankin y en la última visita con la escala SSQOL versión en español (previamente validada).

En la Tabla 16 se presentan las características sociodemográficas de los pacientes incluidos en el estudio clínico piloto. La edad promedio fue 62.2 años (intervalo 23 a 90 años), el 62.1% de los sujetos eran del género femenino.

El 44.8% de los pacientes post-IC se encontraban casados. El 65.4% no tenían concluida la educación básica.

Los principales subtipos de IC presentados en los sujetos incluidos en el estudio fueron aterotrómbico (48.3%) y cardioembólico (41.4%).

Respecto a las enfermedades concomitantes destacó la hipertensión arterial (HA) 34.4 %, seguido por cardiopatía con 17.2% y la asociación HA + Cardiopatía con 17.2 %.

En términos generales, la población no refirió hábitos higiénico-dietéticos relevantes asociados a su padecimiento (65.5%), sólo destacó el consumo de tabaco más alcohol con 17.2%.

**Tabla 16. Características sociodemográficas de los pacientes incluidos en el ensayo clínico controlado placebo vs DDS**

<b>Variable</b>	<b>Porcentaje (número de pacientes)</b>
<b>Edad: Media, intervalo de edad</b>	62.2 años, entre 23 y 90 años
<b>Género femenino</b>	62.1 (18)
<b>Género masculino</b>	37.9 (11)
<b>Estado civil</b>	
Soltero	24.1 (7)
Casado	44.8 (13)
Viudo	27.6 (8)
Unión libre	3.4 (1)
<b>Escolaridad</b>	
Analfabeta	17.2 (5)
Primaria incompleta	24.1 (7)
Primaria completa	17.2 (5)
Secundaria incompleta	6.9 (2)
Secundaria completa	17.2 (5)
Bachillerato incompleto	3.4 (1)
Licenciatura	13.8 (4)
<b>Subtipo IC</b>	
Aterotrómbico	48.3 (14)
Cardioembólico	41.4 (12)
Lacunar	3.4 (1)
Origen indeterminado	6.9 (2)
<b>Enfermedad concomitante</b>	
Hipertensión arterial (HA)	34.4 (10)
Cardiopatía	17.2 (5)
DM-2 <sup>1</sup> + HA + Cardiopatía	3.4 (1)
DM-2 + HA	10.3 (3)
HA + Cardiopatía	17.2 (5)
DM-2 + Cardiopatía	6.9 (2)
DM-2 + IRC	3.4 (1)
Ninguna	6.9 (2)
<b>Hábitos higiénico-dietéticos</b>	
Consumo de alcohol	3.4 (1)
Consumo de tabaco	6.9 (2)
Consumo tabaco + alcohol	17.2 (5)
Exposición a humo de leña (HL)	3.4 (1)
HL + tabaco	3.4 (1)
Ninguno relevante	65.5 (19)

DM-2. Diabetes mellitus tipo 2

En la Tabla 17 se presentan aspectos relevantes del ensayo clínico.

**Tabla 17. Características de los ensayos clínicos incluidos en el estudio**

Grupo de investigación ó Autores	Características del estudio	Características de la población	Tratamientos farmacológicos
Estudio clínico piloto <sup>124</sup>	Estudio prospectivo doble ciego, controlado con placebo. Se incluyeron 34 pacientes de los cuales 5 fueron excluidos, de los 29 pacientes restantes 14 fueron tratados con placebo y 15 con dapsona. El período de estudio comprendió de septiembre de 2009 a diciembre de 2010. El estudio fue realizado en el INNN, aprobado por el comité de ética de la institución y previo consentimiento informado de los pacientes.	El estudio comprendió pacientes adultos con IC isquémico confirmado por TAC ó IRM que ingresaron con NIHSS $\geq$ 4.  No hubo diferencia significativa entre los dos grupos, en cuanto a edad. El 37.9 % fueron hombres.	DDS (50 mg vía IV mas 200 mg vía oral), Placebo (50 mg vía IV mas forma farmacéutica vía oral). Los tratamientos se administraron de forma aguda antes de transcurrir doce horas del comienzo del IC. Todos los pacientes fueron monitorizados hasta 3 meses y evaluados con las escalas NIHSS, Barthel y Rankin.
Nader-Kawachi J., et al (2007) <sup>13</sup>	Estudio doble ciego, controlado con placebo. Pacientes incluidos 30 (1 paciente de DDS falleció por causa ajena al tratamiento). 15 pacientes recibieron placebo y 15 dapsona. El período de estudio fue de Enero 1999 a Enero 2000. El lugar de estudio comprendió el INNN-MVS, donde todos los pacientes recibieron el manejo óptimo. El estudio refiere haber sido aprobado por el comité de ética del hospital y todos los participantes dieron su consentimiento informado	El estudio comprendió pacientes adultos con IC isquémico confirmado por TAC ó IRM que ingresaron con NIHSS $\geq$ 4.  No hubo diferencia significativa entre los dos grupos, en cuanto a edad. El 47% fueron hombres	DDS (suspensión de 200 mg/5ml), Placebo (suspensión sabor menta 5ml). Los tratamientos se administraron de forma aguda antes de transcurrir doce horas del comienzo del IC. Todos los pacientes fueron monitorizados hasta 2 meses y evaluados con las escalas NIHSS, Barthel y Rankin.



Aunado al ensayo clínico, mediante la revisión sistemática se encontró sólo un estudio publicado por Nader-Kawachi J., et al, que cumplió con los criterios de inclusión.<sup>13</sup>

Dicho ensayo comprendió 30 pacientes, evaluados a los 0, 2, 7 y 60 días con la escala NIHSS y a los 60 días con el IB y la escala modificada de Rankin.

Los pacientes incluidos en dicho estudio ingresaron tras confirmar IC isquémico evaluado con TAC o IRM. Dicho estudio fue doble ciego, controlado con placebo y aleatorizado.

La dosis de DDS utilizada en dicho estudio fue 200 mg/5 ml vía oral. El placebo se administró en la misma forma farmacéutica que la utilizada en DDS. La administración del tratamiento se realizó en un tiempo no mayor a 12 horas de iniciados los primeros síntomas de IC.

En la Tabla 17 se detallan las características de dicho ensayo. Los datos del estudio forman parte del meta-análisis realizado.

#### Meta-análisis

En el meta-análisis se consideraron los resultados de la escala de Rankin a los tres meses post- IC de ambos estudios.

En cuanto al éxito del tratamiento (Rankin de 0 a 2) tras el seguimiento a los dos meses, Nader-Kawachi J. *et al.* reportaron 60% de éxito para el tratamiento DDS y para placebo 26.7%, mientras que en el estudio clínico piloto el éxito fue de 66.7% para DDS y para placebo fue de 35.7%.<sup>13,124</sup>

En cuanto al fracaso del tratamiento (Rankin 3 a 4), Nader-Kawachi J. *et al.* reportaron 33.3% para DDS y 73.3% para placebo, mientras que en el ensayo clínico piloto el 13.3% de la población intervenida con DDS se ubicó en el Rankin 3 a 4, y el 28.6% de los sujetos intervenidos con placebo.<sup>13,124</sup>

Respecto a la población que falleció Nader-Kawachi J. *et al.*, reportó cero pacientes muertos en el grupo placebo, y en el grupo DDS un paciente muerto (6.7%) por complicaciones posteriores.<sup>13,124</sup>

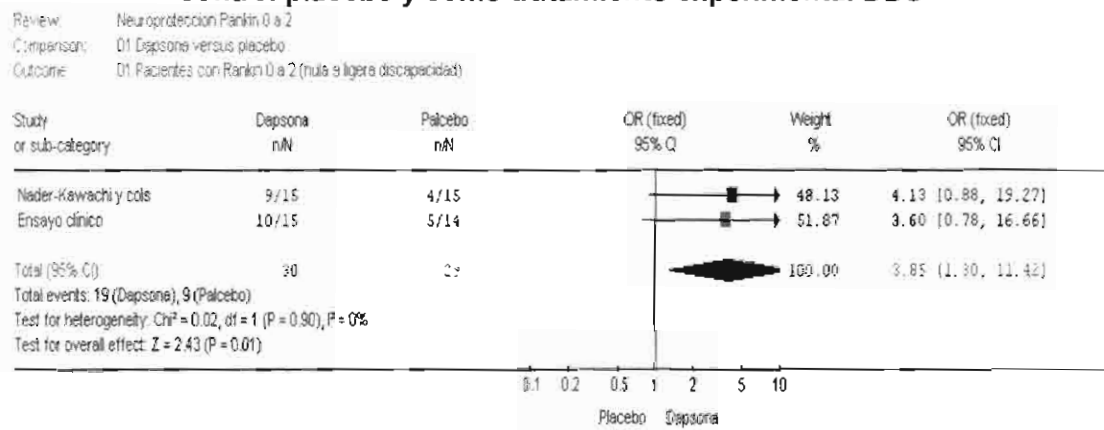
Los resultados del ensayo clínico reportaron 5 pacientes muertos (35.7%) en el grupo placebo y 3 pacientes muertos (20%) en el grupo de DDS, asociado a complicaciones de sus enfermedades concomitantes.<sup>13,124</sup>

Las Figuras 16, 17 y 18 resumen los resultados dicotómicos para los estudios incluidos en el meta-análisis. La Figura 16 muestra los resultados ponderados para el estado "sin discapacidad" a "discapacidad leve" (Rankin= 0-2), en la Figura 17 se

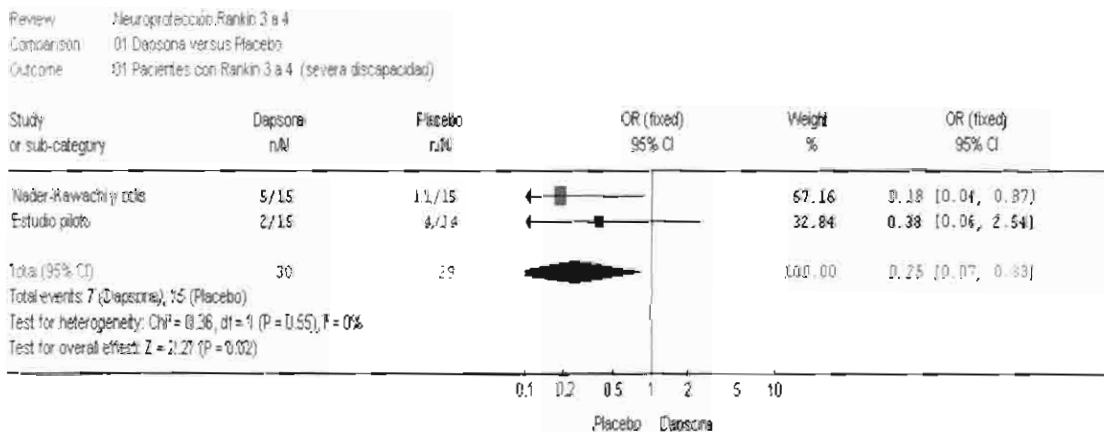
presentan los resultados ponderados para grado de discapacidad severa (Rankin=3-5) y en la Figura 18 se encuentran los resultados del meta-análisis para la proporción de pacientes muertos.

Los resultados de la prueba  $\chi^2$  del meta-análisis mostró que no existía heterogeneidad entre las poblaciones en Rankin 0-2, Rankin 3-5 y muerte ( $p=0.90$ ,  $p=0.55$ ,  $p=0.29$  respectivamente). El meta-análisis mostró una Razón de Momios "Odds ratio" (OR por sus siglas en inglés) para escala de Rankin 0-2 de 3.85 (95% IC 1.30- 11.42), para la escala de Rankin 3 a 5 de 0.25 (95% IC 0.07- 0.83), y en el caso de muerte 0.72 (95% IC 0.18-2.93) de placebo contra DDS.

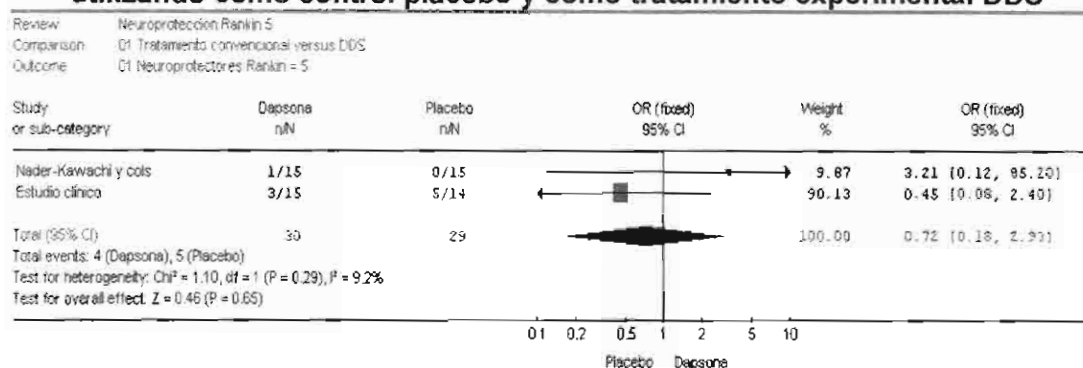
**Figura 16.- Meta-análisis de los resultados de Rankin=0-2, utilizando como control placebo y como tratamiento experimental DDS**



**Figura 17.- Meta-análisis de fracaso de intervención médica, escala de Rankin=3-5, utilizando como control placebo y como tratamiento experimental DDS**



**Figura 18.- Meta-análisis de fracaso de intervención médica por muerte, utilizando como control placebo y como tratamiento experimental DDS**



En la escala de Rankin 0-2 (sin discapacidad o discapacidad leve) con el tratamiento DDS se obtuvo una mayor efectividad (63%) que el obtenido en el grupo de placebo (31%). (Tabla 18 y 19).

**Tabla 18. Resultados clínicos por estado de salud post-IC para placebo y DDS obtenidos a partir del meta-análisis**

	OR	IC 95%	Grupo DDS	Grupo Placebo
<b>Vivos sin discapacidad</b>	3.85	1.30 a 11.42	19/30 (63.4%)	9/29 (31.0%)
<b>Vivos con discapacidad</b>	0.25	0.07-0.83	7/30 (23.3%)	15/29 (51.8%)
<b>Muertos</b>	0.72	0.18-2.93	4/30 (13.3%)	5/29 (17.2%)

**Tabla 19. Resultados clínicos por niveles de Rankin obtenidos a partir del meta-análisis**

Probabilidades						
	DDS (n=30)			Placebo (n=29)		
<b>Éxito</b>	<b>0</b>	6/19 = 0.33	<b>Éxito</b>	<b>0</b>	2/9 = 0.22	
<b>19/30=</b>	<b>1</b>	7/19 = 0.34	<b>9/29= 0.31</b>	<b>1</b>	3/9 = 0.33	
<b>0.63</b>	<b>2</b>	6/19 = 0.33		<b>2</b>	4/9 = 0.45	
<b>Fracaso</b>	<b>3-5</b>	7/11 = 0.64	<b>Fracaso</b>	<b>3-5</b>	15/20=0.75	
<b>11/30=</b>	<b>Muerte</b>	4/11 =0.36	<b>20/29= 0.69</b>	<b>Muerte</b>	5/20 = 0.25	
<b>0.37</b>						

Efectos adversos: No se presentaron efectos adversos en ninguno de los grupos evaluados. Tampoco se reportaron eventos adversos en el estudio de Nader et. al.<sup>13</sup>

## Calidad de vida

Se realizó el análisis de los expedientes médicos de los pacientes incluidos en el estudio clínico piloto. A los pacientes se les aplicó el cuestionario SSQOL- V2 versión en español; (descrito y validado previamente).

El cuestionario se aplicó a los pacientes que habían completado los tres meses de seguimiento, que aceptaron participar y que firmaron el documento de consentimiento informado.

En la Tabla 20 se presentan los resultados promedio obtenidos para cada dominio de SSQOL.

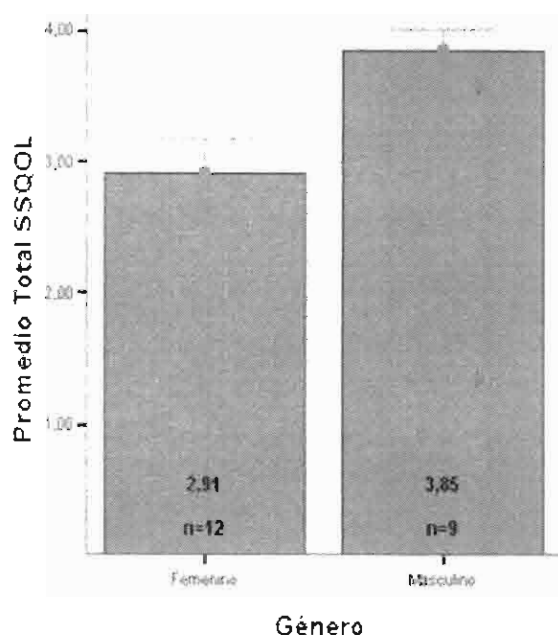
Comparando la media de valores reportados en el grupo placebo y en el grupo DDS, los dominios "movilidad", "función mano", "trabajo y productividad", "estado de ánimo", "autocuidado", "roles sociales", "roles familiares", "visión", "pensamiento" tuvieron valores promedio superiores para pacientes incluidos en el tratamiento DDS,  $p > 0.05$ . Mientras que los dominios "energía", "lenguaje" y "personalidad" presentaron resultados superiores para el grupo placebo,  $p > 0.05$ .

**Tabla 20. Resultados calidad de vida total y por dominios de pacientes tratados con DDS o placebo**

Dominio	Media		p
	Placebo (n=9)	DDS (n=12)	
Movilidad	3.20	3.53	>0.05
Energía	3.33	3.28	>0.05
Función mano	3.39	3.78	>0.05
Trabajo y productividad	2.63	3.39	>0.05
Estado de ánimo	3.18	3.30	>0.05
Autocuidado	3.07	4.18	>0.05
Roles sociales	2.51	2.62	>0.05
Roles familiares	3.04	3.28	>0.05
Visión	3.56	3.86	>0.05
Lenguaje	4.0	3.15	>0.05
Pensamiento	3.33	3.56	>0.05
Personalidad	3.08	2.94	>0.05
SSQOL Total	3.19	3.41	>0.05

En la Gráfica 5 se presenta la calidad de vida total respecto al género, en la cual las mujeres presentaron una calidad significativamente menor que los hombres  $p < 0.01$ .

**Gráfica 5. Calidad de vida respecto al género en los pacientes incluidos en el ensayo clínico DDS versus placebo**



Las barras muestran el promedio y los intervalos el promedio  $\pm$  error típico

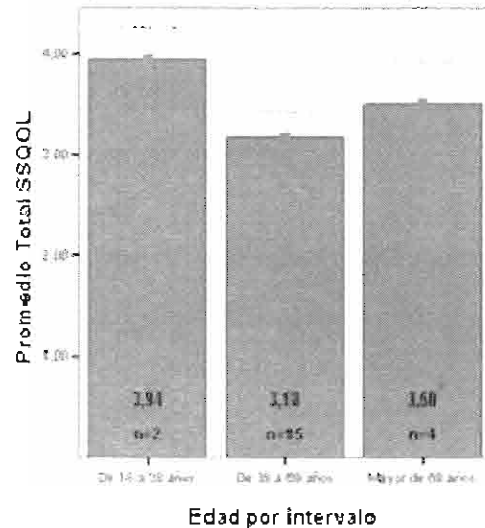
En la Tabla 21 se muestran los dominios "autocuidado", "movilidad", "pensamiento", "estado de ánimo", "rol familiar" y "rol social", los cuales evidenciaron puntuaciones menores en mujeres en comparación con hombres.

**Tabla 21. Dominios de SSQOL respecto al género**

Dominio	Calidad de vida mujer	Calidad de vida hombre	p
Autocuidado	3.02	4.62	<0.05
Movilidad	2.69	4.31	<0.05
Pensamiento	2.89	4.22	<0.05
Edo. de ánimo	2.93	3.67	<0.05
Rol familiar	2.78	3.70	<0.05
Rol social	2.03	3.29	<0.05

La Gráfica 6 presenta la calidad de vida total para 3 diferentes grupos de edad, el primero de 18 a 38 años, el segundo entre 39 y 69 años y el tercero mayores de 69 años, en dicha Gráfica 6 se observa que el grupo en el intervalo de edad entre 39 y 69 años percibe con menor calidad de vida su estado de salud después de IC,  $p > 0.05$ .

**Gráfica 6. Calidad de vida por intervalo de edad en los pacientes incluidos en el ensayo clínico DDS versus placebo**



Las barras muestran el promedio y los intervalos el promedio  $\pm$  error típico

Por otro lado en la Tabla 22 se presenta la calidad de vida para cada intervención. En cuanto a calidad de vida total DDS reportó calidad de vida superior (3.41) con respecto a placebo (3.19), en datos ponderados fue 0.68 versus 0.64,  $p > 0.05$ .

Los resultados de calidad de vida obtenidos a partir del ensayo clínico con la escala SSQOL fueron promediados de acuerdo a los niveles de Rankin, obteniendo con ello la utilidad por estado de salud. Dichos resultados se presentan en la Tabla 23, y fueron empleados en el cálculo de la unidad de efectividad "QALY's".

**Tabla 22. Calidad de vida total por intervención médica**

Rankin final	DDS Calidad de vida promedio	Placebo Calidad de vida promedio
Calidad de vida total	3.41	3.19
Calidad de vida ponderada	0.68	0.64

**Tabla 23. Calidad de vida por estado en Rankin (Utilidad)**

Rankin	Calidad de vida promedio de pacientes post-IC del ensayo clínico piloto	Calidad de vida ponderada
0	4.0	0.8
1	3.6	0.72
2	3.1	0.62
3-4	2.3	0.46

## Entradas

Es importante mencionar que los costos relacionados a la estancia hospitalaria se calcularon en base a los insumos consumidos, siendo influidos directamente por la permanencia en las distintas áreas del hospital.

En la Tabla 24 se presenta la duración promedio de la hospitalización en días, los pacientes intervenidos con DDS requirieron en promedio menor tiempo de estancia hospitalaria (6 días menos) con respecto a placebo.

**Tabla 24. Estancia promedio de estancia intrahospitalaria de acuerdo a intervención terapéutica**

<b>Variable</b>	<b>Placebo n= 14</b>	<b>DDS n= 15</b>
Estancia promedio intrahospitalaria total (días)	20	14
Estancia promedio en urgencias (días)	5	3
Estancia promedio en unidad de terapia intensiva (días)	1	2
Estancia promedio en piso de Neurología (días)	10	9

Costos directos: Se subdividieron en costos directos médicos y costos directos no médicos. Los costos se consideraron a partir de una cuota nivel 6 (sin subsidio gubernamental), ya que en el INNN manejan estratificación de cuotas de acuerdo al nivel socioeconómico.<sup>127</sup>

- Costos directos médicos: Están conformados por tres principales rubros:
  - Costos directos médicos de atención previa al INN
  - Costos directos médicos de estancia hospitalaria
  - Costos directos médicos de atención ambulatoria

Costos directos médicos de atención previa al INNN.

Representaron los costos involucrados en la atención previa al ingreso a INNN. Incluyeron el costo de consultas previas y manejo médico, ya que en muchas ocasiones los pacientes eran referidos por otras unidades médicas que habían realizado su valoración. Este costo se obtuvo directamente del "Cuestionario de costos para pacientes con infarto cerebral" (ANEXO 3).

## Costos directos médicos de estancia hospitalaria

Dentro de estos costos se consideraron los proporcionados durante la estancia hospitalaria cómo: medicamentos, suministros y atención médica; estudios clínicos y de gabinete.

Medicamentos: El costo de adquisición del tratamiento DDS se evaluó en \$1000 y en el caso de placebo \$100 incluyendo el material necesario para la aplicación del tratamiento.

Los costos de los medicamentos se obtuvieron directamente de la información proporcionada en el almacén de farmacia.<sup>128</sup>

Los principales grupos farmacológicos usados en el manejo de IC fueron anticoagulantes, antiagregantes, antibióticos, analgésicos, antitrombóticos y antihipertensivos; además de soluciones de mantenimiento (solución salina fisiológica, solución glucosada, solución Hartman). En cuanto a costo destacó rtPA (alteplasa) \$ 7748.43, antibióticos como tigeclina \$750.84 y albúmina humana al 20% \$486.00 (Tabla 25).

Suministros y atención médica; incluyeron el costo por uso de terapia de mecánica ventilatoria, oxígeno, destrotrix, colocación de sondas, colocación de catéter, uso de pañales, nebulizaciones, transfusiones, etc. (Tabla 26).

Además se agregó el costo por estancia en las áreas de urgencias, UTI, hospitalización en neurología (cuota día-cama con atención de enfermera por turno y 2 médicos de base) (Tabla 27). Se agregó el costo por cirugía u otra intervención realizada como: gastrostomía \$11285, traqueostomía \$7523, craneotomía descompresiva \$14927, endoscopia \$5642, ventriculostomía \$9404.

Estudios clínicos; algunos de ellos son biometría hemática completa (\$150), pruebas de química sanguínea 4 elementos (\$216), tiempos de coagulación (\$189), cultivos microbiológicos (hemocultivo \$282, exudado faríngeo \$189, lavado bronquial \$282, punta de catéter \$189 y urocultivo \$245), gasometría (\$280), perfil de lípidos y riesgo aterogénico (\$565), prueba de funcionamiento hepático (\$752), electrolitos séricos (\$301), creatinina (\$189), deshidrogenasa láctica en suero (\$151), enzimas cardíacas (\$658), examen general de orina (\$151), perfil tiroideo (\$496).



**Tabla 25. Costos de medicamentos usados en el tratamiento post-IC**

**Medicamento, presentación, costo en pesos mexicanos**

**Antiulceroso:**

Omeprazol, cápsula 20 mg \$ 0.51, ampolla 40 mg \$27.90

ranitidina, tableta 150 mg \$1.40, ampolla 50 mg \$ 2.01

**Gastrocinético:**

Metoclopramida tableta 10 mg \$2.57, ampolla 10 mg \$1.17

**Antiarrítmico:**

amiodarona, ampolla 150 mg \$29.67, tableta 200 mg \$5.50

verapamilo, tableta 80 mg \$0.8

digoxina, tableta 25 mg \$2.91, ampolla 50 mg \$13.17

**Analgésicos:**

ketorolaco, ampolla 30 mg \$1.19

paracetamol, ampolla 1g \$51.54

clonixinato de lisina, ampolla 100 mg \$3.17

buprenorfina, pieza de 0.3 mg \$20.0

**Antianginoso:**

nitroglicerina, ampolla 50 mg \$208.00

isosorbide, tabletas 10 mg \$0.45

**Anticoagulante:**

enoxaparina, ampolla 40 mg \$ 123.87, de 60 mg \$157.71

acenocumarina, tableta 4 mg \$ 5.3

warfarina, tableta 5 mg \$3.16

**Antiepiléptico:**

fenitoína ampolla 250 mg \$14.94

**Antibiótico:**

ceftriaxona, ampolla 1g \$8.92

fosfomicina, ampolla 1g \$63.0

levofloxacino, tableta 500 mg \$40.45

ciprofloxacino, tableta 500 mg \$3.01

nitrofurantoína, tableta 100 mg \$7.53

cefuroxima, tabletas 500 mg \$26.34

amikacina, ampolla 500 mg \$3.50

tigeciclina, ampolla 50 mg \$750.84

meropenem, ampolla 1g \$298

clindamicina, ampolla de 600 mg \$14.52

**Antiespasmódicos:**

Butilhioscina, tableta 10 mg \$3.01

**Hipolipemiente:**

pravastatina, tableta 40 mg \$12.50

atorvastatina, tableta 80 mg \$34.25

simvastatina, tableta 20 mg \$2.86

bezafibrato tableta 200 mg \$0.36

**Vasodilatadores:**

Citicolina, ampolla 1g/4 ml \$63.57

**Antihipertensivos:**

captopril, tableta 25 mg \$0.36

amlodipino, tableta 5 mg \$10.0

**Diuréticos:**

furosemida, ampolla 20 mg \$3.0

espironolactona, tableta 25mg \$2.20

clortalidona, tableta 50 mg \$0.85

**Antiagregante:**

ácido acetilsalicílico, tableta 100 mg \$ 0.71

clopidogrel, tableta 75 mg \$ 11.20

**Coagulante:**

vitamina K<sub>3</sub>, ampolla 50mg \$64.54

**Antimicótico:**

Itraconazol, capsula 100mg \$1.79

nistatina, frasco \$23.78

**Antidepresivos y antipsicóticos:**

diazepam, ampolla 10 mg/ml \$4.82

paroxetina, tableta 20 mg \$17.47

clonazepam, tableta 2 mg \$0.48

alprazolam, tableta 0.25 mg \$2.39

escitalopram, tableta 10 mg \$11.80

sertralina, tableta 50 mg \$9.43

haloperidol, ampolla 5mg/ml \$8.62

quetiapina, ampolla 50 mg \$16.31

clorpromacina, tableta 100 mg \$2.86.

**Broncodilatadores:**

terbutalina, ampolla 0.25 mg \$11.46

salbutamol, ampolla 5mg \$18.99

**Tabla 26. Costo de insumos incluidos en el rubro de “Suministros y atención médica”**

<b>Insumo</b>	<b>Costo en pesos mexicanos</b>	<b>Fuente de información</b>
Destrostix	\$94	
Ducha de paciente	\$94	
Intubación endotraqueal	\$941	
Costo diario por ventilación mecánica	\$1504	"Tabulador de cuotas de recuperación". <sup>127</sup>
Colocación de Sonda Foley ó nasogástrica	\$1504	
Transfusión	\$941	
Oxígeno por puntas nasales	\$ 282	
Nebulizaciones	\$189	

**Tabla 27. Costo de algunos insumos incluidos en costos directos médicos hospitalarios**

	<b>Costo por día ó consulta</b>	<b>Fuente de información</b>
<b>Consulta urgencias</b>	\$941	
<b>Estancia en urgencias por día</b>	\$2821	
<b>Estancia Unidad de Terapia Intensiva por día</b>	Con monitoreo hemodinámico	"Tabulador de cuotas de recuperación 2010". <sup>127</sup>
	Sin monitoreo	
<b>Estancia hospitalización neurología por día</b>	\$2821	
<b>Interconsulta</b>	\$1250	
	\$565	

Estudios de gabinete; incluyeron los estudios necesarios de acuerdo al manejo habitual proporcionado por el INNN de acuerdo a la evolución del paciente tales como: TAC de cráneo simple (\$2634), angiotomografía de tórax (\$6717), angioTAC de vasos de cuello (\$6583), ecodoppler transtorácico (\$3594), IRM de cráneo (\$3850), doppler de vasos de cuello simple (\$4702), ecodoppler transesofágico (\$4877), doppler transcraneal simple (\$3594), ECG (\$565) y electroencefalograma (\$1880).

Los costos fueron recabados directamente en el INNN.<sup>127</sup>

#### Costos por rehabilitación hospitalaria

Dentro de las principales terapias que requirieron los pacientes posterior al IC en hospitalización estuvieron: acondicionamiento físico (\$470), terapia de lenguaje (\$470), terapia ocupacional (\$470), rehabilitación por disfagia (\$169), reeducación

muscular de la marcha (\$169) y terapia física con caminadora (\$470). Además de incluirse interconsulta nutricional (\$376).

En caso de haberse empleado, se agregó su costo con el nombre de interconsulta.

El cálculo se realizó mediante la siguiente fórmula:

$$\sum_{i=1}^n T \times CT$$

Donde:

T= terapia

CT= costo de la terapia

Costos directos médicos de atención ambulatoria

En este rubro se incluyeron el gasto de medicamentos, consumibles, consulta médica, análisis clínicos, rehabilitación y estancia en otra unidad hospitalaria posterior al egreso del INNN. Los costos se asumieron de acuerdo a lo reportado por el INNN y el cuestionario de costos (ANEXO 3).<sup>127</sup>

- Costos directos no médicos, conformados por:  
Costos asociados a alimentación en el hospital  
Costos directos no médicos ambulatorios

Costos asociados a alimentación hospitalaria. Se consideraron en base al tipo de dieta consumida y costo reportado en el INNN (Tabla 28).<sup>128</sup>

**Tabla 28. Costos de insumos alimenticios**

<b>INSUMO</b>	<b>COSTO UNITARIO</b>
Dieta elemental sin sabor sin aminoácido	\$527.39
Dieta inmunomoduladora 500	\$160.0
Dieta para pacientes neumópatas 236 ml	\$164.08
Dieta polimérica para diabético 237 ml	\$19.20
Dieta normal	\$25.0
Dieta normal en papilla	\$30.0

Costos directos no médicos ambulatorios.

En la Tabla 29 se presentan los gastos que constituyen el presente rubro. En el caso de los gastos de transporte y alimentación se consideró que la visita ambulatoria a alguno de los servicios médicos la realizaba el paciente con un acompañante (cuidador primario).

**Tabla 29. Costos directos no médicos ambulatorios**

Gasto	Fuente de información	Tipo de información utilizada	Cálculo del costo
<b>Gasto traslado el día del IC</b>	Cuestionario de costos para pacientes con IC	Del cuestionario: Cantidad de dinero gastado en transporte público, uso de ambulancia ó gasto de gasolina en transporte privado	Reportado en el cuestionario
<b>Gasto de alimentación</b>	Cuestionario de costos para pacientes con IC	Del cuestionario: Alimentación: cantidad monetaria del consumo de alimentos	GA= Gasto alimentación = costo de alimentación X número de visitas
<b>Gasto de transporte</b>	Cuestionario de costos para pacientes con IC	Del cuestionario: Transporte: Cantidad de dinero gastado en transporte público, uso de ambulancia ó gasto de gasolina en transporte privado ida y vuelta.	GT= Gasto transporte = costo de transporte X número de visitas
<b>Gastos por cambios de dieta al paciente</b>	Cuestionario de costos para pacientes con IC	Del cuestionario: dato indicado por el paciente	GPD= CI X FC GDP= Gasto por cambio de dieta CI= Costo de insumos FC= frecuencia de consumo
<b>Gastos de suministros especiales</b>	Cuestionario de costos para pacientes con IC	Del cuestionario: Costo reportado por el paciente y datos de la distribuidora de insumos médicos "farma 2000"	$GSE = \sum_{i=1}^n Cs$ Donde: GSE= gastos de suministros especiales Cs= Costos de suministro empleado

Algunos de los costos de suministros especiales como silla de ruedas, bastón, cama de hospital, lentes, pañales se presentan en la Tabla 30. En cuanto a los gastos por adecuaciones en domicilio se agregó dicho costo en aquellos pacientes que refirieron haberlo realizado.

**Tabla 30. Costo de suministros especiales**

Suministro	Costo	Fuente
silla de ruedas	\$2500	
Bastón	\$200	
cama de hospital	\$4500	
Andadora	\$600	
baño portátil	\$1400	Distribuidora de insumos médicos
paquete de pañales (10 pañales para adulto)	\$51.5	"Farma 2000"

Concluido el seguimiento de los pacientes hasta tres meses, se obtuvieron los costos para cada subcategoría mencionada.

Los costos directos médicos para el grupo tratado con DDS se presentan en la Tabla 31, la categoría con el costo más elevado fue la estancia en hospital (\$92336.4) y seguido por el rubro de atención médica ambulatoria (\$23716.8).

Desglosando los costos directos de estancia hospitalaria, el rubro "suministros y atención médica" presentó un costo promedio de \$55233.5, los estudios clínicos con \$28497.5, y en último lugar el rubro de medicamentos \$8605.4.

**Tabla 31. Costos directos médicos de los pacientes tratados con DDS**

Rankin	Atención previa INNN (\$)	Medicamentos (\$)	Suministros y atención médica (\$)	Estudios clínicos (\$)	Estancia en hospital (\$)	Atención ambulatoria (\$)	COSTOS DIRECTOS MÉDICOS (\$)
0	0	6559.9	21955.5	18813	47328.5	15589	62917.5
0	5000	8942.7	13892.2	10133	32967.9	7456	45423.9
0	0	2348.9	23232	20049	45629.9	22794	68423.9
0	600	1196.9	13920	24032	39148.9	16674.27	56423.2
0	150	7308.9	46267.4	19212	72788.4	4788	77726.4
1	0	2547.7	25849.6	31611	60008.4	3506	63514.4
1	800	2260.2	35381.7	39065	76706.9	5504	83010.9
1	2000	12254.7	20184.9	21506	53945.6	91279.25	147224.8
1	200	3071.0	22595.1	16673	42339.1	8980	51519.1
2	350	1203.5	7284.5	14979	23466.9	160800	184616.9
3	200	12641.0	49539.7	37504	99684.8	10625.65	110510.4
5	130	41766.6	321455.8	75675	438897.4	7756	446783.4
6	200	3329.2	35728.1	35411	74468.3	0	74668.3
6	220	11653.9	94847.7	32431	138932.6	0	139152.6
6	250	11996.2	96367.6	30368	138731.8	0	138981.8
PROMEDIO	673,33	8605.4	55233.5	28497.5	92336.4	23716.8	116726.5

En la Tabla 32, se presentan los costos directos médicos para el grupo de pacientes tratados con placebo. En los cuales destaca la estancia hospitalaria representando

el costo promedio mayor (\$115414), seguido por el rubro de atención ambulatoria (\$16324.7).

Desglosando los costos de estancia hospitalaria, el rubro "suministros y atención médica" presentó un costo promedio de \$71801.4, los estudios clínicos de \$33084.3 y los medicamentos \$10528.7.

**Tabla 32. Costos directos médicos de los pacientes tratados con placebo**

Rankin	Atención previa INNN	Medicamentos	Suministros y atención médica	Estudios clínicos	Estancia hospitalaria	Atención ambulatoria	COSTOS DIRECTOS MÉDICOS
0	3000	1083.4	15437.9	25277	41798.3	14069.6	58867.9
0	300	11182.9	36541.3	34358.5	82082.7	9520.9	91903.7
1	300	1931.6	16285.5	3669	21886.2	43117.2	65303.4
1	0	8074.9	19470.8	17264	44809.7	8432	53241.7
2	130	5328.9	54540.0	30106	89974.9	8752.4	98857.4
3	200	10708.7	45269.3	36981	92958.9	8361.2	101520.1
3	500	7360.4	53066.5	28531	88957.9	12350	101807.9
3	400	8671.8	28214.8	20765	57651.6	11440	69491.6
4	2080	7374.6	133416.3	41881	182671.8	19702	204453.8
6	200	18164.8	89820.2	47010	154994.9	0	155194.9
6	250	40796.6	206907.7	83424	331128.3	7800	339178.3
6	300	8466.1	108151.0	41183	157800.1	0	158100.1
6	150	12486.7	139002.4	29204	180693.0	85000	265843.0
6	60000	5769.7	59096.6	23526	88392.3	0	148392.3
PROMEDIO	4843.6	10528.7	71801.4	33084.3	115414.3	16324.7	136582.6

En la Tabla 33, se presentan los costos directos no médicos asociados a la terapia DDS. Dentro de los costos no médicos ambulatorios los gastos por suministros especiales representaron el costo promedio mayor (\$1028.8), siendo similar al costo asociado a transporte (\$1025.5). El costo promedio asociado a CDNМ para DDS fue \$ 5550.9.

En la Tabla 34, se presentan los costos directos no médicos asociados al manejo con placebo. Dentro de los costos no médicos ambulatorios los gastos por suministros especiales representaron el costo mayor (\$2814.3), seguido de los gastos por transporte (\$1416.42). El costo promedio asociado a CDNМ para placebo fue \$ 8160.3.

**Tabla 33. Costos directos no médicos (CDNM) para los pacientes tratados con DDS**

Paciente	Alimentación en hospital (\$)	Costos directos no médicos ambulatorios					CDNM(\$)
		Traslado el día del IC (\$)	Gasto transporte (\$)	Gasto alimentación (\$)	Cambio de dieta al paciente (\$)	Gastos por suministros especiales (\$)	
1	525	138	600	428	0	0	1691
2	825	43.84	500	300	0	0	1625
3	225	3000	200	180	0	0	3605
4	3760	200	1022.9	500	0	2459	7941.9
5	0	200	2400	1200	2300	1800	7900
6	810	60	200	160	450	0	1680
7	450	100	700	600	0	0	1850
8	540	250	400	200	0	0	1390
9	1036.8	170	1400	1200	400	9673.4	13880.2
10	525	600	4300	4100	550	1100	11175
11	1500	100	750	890	0	0	3240
12	2752	150	500	400	0	0	3802
13	375	50	410	400	0	0	1235
14	6328.63	300	200	160	0	0	6988.6
15	9360.64	500	1800	1200	2000	400	15260.6
Promedio	1934.2	415.57	1025.5	794.5	380	1028.8	5550.9

**Tabla 33. Costos directos no médicos (CDNM) para los pacientes tratados con placebo**

Paciente	Alimentación en hospital (\$)	Costos directos no médicos ambulatorios					CDNM (\$)
		Traslado el día del IC (\$)	Gasto transporte (\$)	Gasto alimentación (\$)	Cambio de dieta (\$)	Gastos por suministros especiales (\$)	
1	626.8	200	1100	400	0	0	2326.8
2	450	200	270	230	0	0	1150
3	1174.2	200	1250	1300	600	4000	8524.2
4	0	100	3000	2800	600	3500	10000
5	1728	6000	2900	1100	500	14500	26728
6	1026	500	1400	1100	450	3000	7476
7	4155	300	1200	1050	2100	700	9505
8	2914.2	150	1180	1020	0	0	5264.2
9	720	160	120	160	100	0	1260
10	4800	70	1840	1400	0	0	8110
11	2070	100	4000	2960	0	4000	13130
12	1500	80	770	600	0	2700	5650
13	720	70	500	400	0	7000	8690
14	2880	3000	300	250	0	0	6430
Promedio	1768.8	795	1416.42	1055	310.71	2814.3	8160.3

↳ Costos indirectos, se subdividieron en pérdida laboral del paciente post-IC y pérdida laboral de familiar.

Paciente: el salario percibido mensualmente, dividido entre 30 para obtener el salario por día. La cifra obtenida se multiplicó por los días perdidos para la atención del IC, hasta máximo tres meses.

Cuidador primario: el salario recibido mensualmente, dividido entre 30 para obtener el salario por día. La cifra obtenida se multiplicó por los días perdidos por el cuidado del paciente post-IC, hasta máximo tres meses.

La información se obtuvo mediante el cuestionario de costos aplicado al paciente y cuidador primario en el que mencionaron el salario mensual que percibían.

En cuanto a las amas de casa, se estableció un ingreso de acuerdo al salario de empleo doméstico establecido en el Distrito Federal de \$2112 considerando una jornada laboral de 48 horas a la semana, siendo ajustado al salario mínimo vigente en el 2010 se fijó como \$2307.58 mensuales.<sup>133</sup>

En la Tabla 35, se presentan los costos indirectos relacionados a los pacientes intervenidos con DDS (\$6699.16), mientras que para el tratamiento con placebo el costo promedio fue de \$10036.66.

**Tabla 35. Costos indirectos asociados a los pacientes tratados con DDS y placebo**

Pacientes tratados con DDS				Pacientes tratados con placebo			
Paciente	Perdida laboral paciente (\$)	Perdida laboral cuidador (\$)	SUMA TOTAL (\$)	Paciente	Perdida laboral paciente (\$)	Perdida laboral cuidador (\$)	SUMA TOTAL (\$)
1	576.9	247.24	824.14	1	6500	0	6500
2	246.86	3000	3246.86	2	15000	600	15600
3	1000	0	1000	3	8750	2000	10750
4	0	6951.71	6951.71	4	3500	0	3500
5	1500	2250	3750	5	6922.74	2500	9422.74
6	5199.96	0	5199.96	6	0	1100	1100
7	0	7500	7500	7	2700	20000	22700
8	1750	1200	2950	8	6921	6000	12921
9	10500	300	10800	9	4500	3600	8100
10	7250	5250	12500	10	6922.74	1000	7922.74
11	5000	4500	9500	11	9900	6922.74	16822.74
12	6921	6921	13842	12	6922.74	2307.58	9230.32
13	6922.74	1700	8622.74	13	2100	6921	9021
14	5100	1200	6300	14	6922.74	0	6922.74
15	7500	0	7500				
<b>PROMEDIO</b>	<b>3964.49</b>	<b>2734.66</b>	<b>6699.16</b>	<b>PROMEDIO</b>	<b>6254.43</b>	<b>3782.24</b>	<b>10036.66</b>



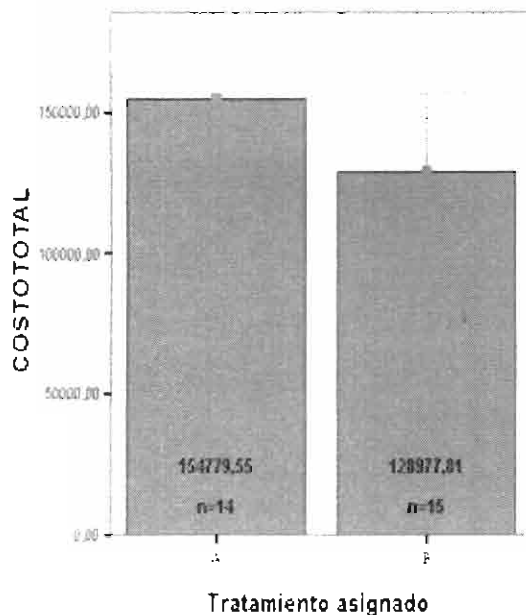
En la Tabla 36 se presentan los costos promedio por intervención médica (placebo y DDS). Para la terapia medicamentosa DDS, los costos promedio por categoría fueron menores que los reportados en placebo. Presentando un costo total promedio (suma de costos directos más costos indirectos) para DDS de \$128977.8, mientras que para el tratamiento con placebo el costo total promedio fue de \$154779.5. En el caso de los costos directos es importante destacar que los costos médicos contribuyeron en mayor proporción que los no médicos.

**Tabla 36. Costo promedio por tipo de intervención médica**

TRATAMIENTO	COSTOS DIRECTOS MEDICOS (CDM)(\$)	COSTOS DIRECTOS NO MEDICOS (CDNM)(\$)	COSTOS DIRECTOS (CDM+CDNM) (\$)	COSTOS INDIRECTOS (CI) (\$)	COSTO TOTAL (\$)
DDS	116726.5	5550.9	122280.4	6699.16	<b>128977.8</b>
Placebo	136582.6	8160.3	144742.9	10036.7	<b>154779.5</b>

En la Gráfica 7, se presenta el costo total promedio del seguimiento hasta tres meses post-IC, en el cual se observa que la intervención con DDS resultó en un costo total menor que placebo por \$25771.7 (16.65%). Dichos resultados se utilizaron en el análisis CE.

**Gráfica7. Costos Totales promedio del tratamiento A= placebo B= DDS**



Las barras muestran el promedio y los intervalos el promedio  $\pm$  error típico

En base a los resultados obtenidos se realizó el análisis CE, tomando en cuenta la unidad de efectividad QALY's para cada intervención.

#### Cálculo de QALY's

En base a la Ecuación 4, se calcularon los QALY's para cada nivel de Rankin asumiendo que la utilidad obtenida a partir del cuestionario de calidad de vida SSQOL (Tabla 23) representaría el estado de salud del paciente durante 1 año, como a continuación se describe:

$$\begin{aligned} \text{QALY's Rankin 0} &= 0.8 * 1 = 0.8 \\ \text{QALY's Rankin 1} &= 0.72 * 1 = 0.72 \\ \text{QALY's Rankin 2} &= 1 * 0.62 = 0.62 \\ \text{QALY's Rankin 3-4} &= 1 * 0.46 = 0.46 \\ \text{QALY's DDS} &= 1 * 0.68 = 0.68 \\ \text{QALY's placebo} &= 1 * 0.64 = 0.64 \end{aligned}$$

Con la información obtenida del ensayo clínico piloto se realizó un modelo de atención y manejo agudo con intervención neuroprotectora considerando un horizonte temporal de tres meses (árbol de decisiones: CE); complementariamente se estableció un modelo de Markov (Modelo analítico de Markov) tomando en cuenta diferentes estadios de la enfermedad que se describirán más adelante.

#### Árbol de decisiones: CE

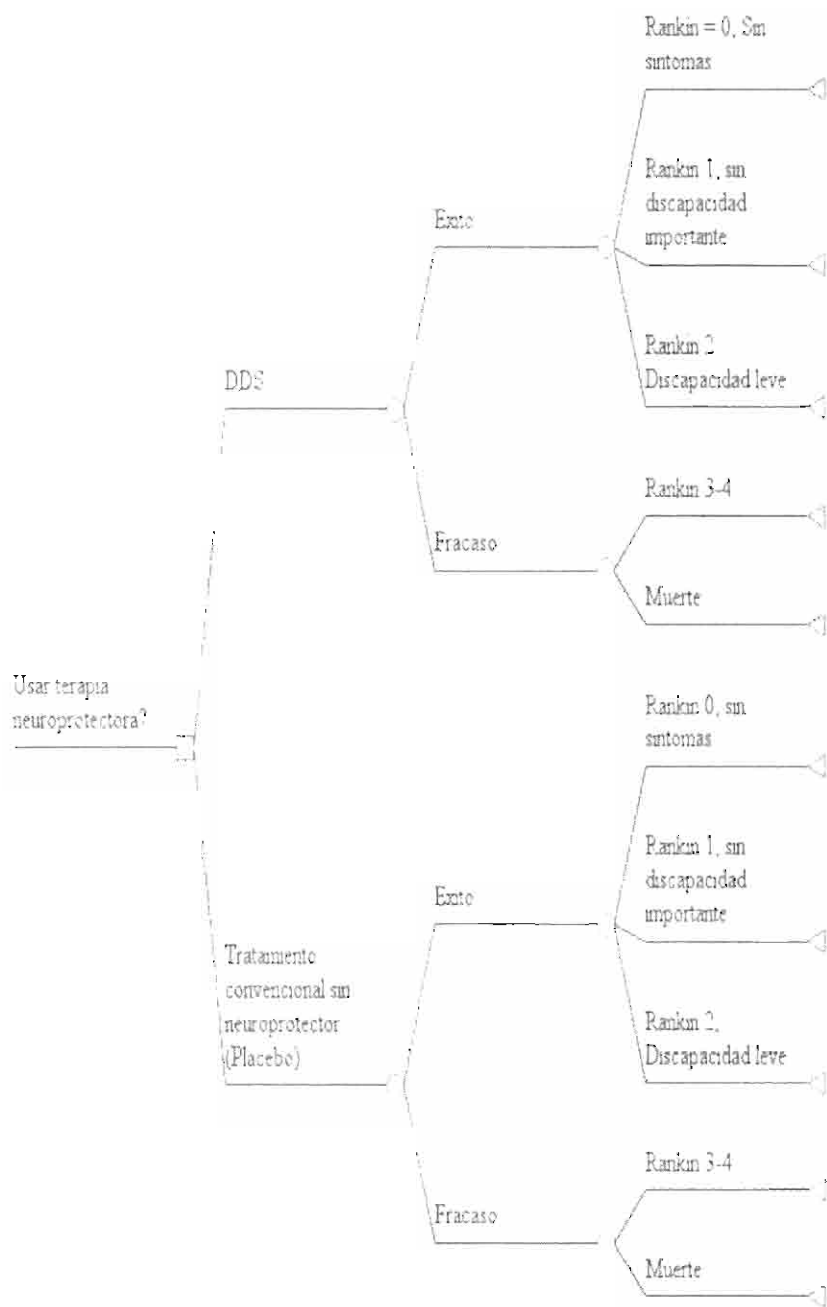
En base a las características de la evolución aguda del IC se diseñó un árbol de decisiones (Figura 19).

Se consideró la entrada al modelo a pacientes en edad promedio de 65 años que sufrieron IC isquémico corroborado por TAC o IRM, con inicio no mayor a 12 horas. El horizonte temporal evaluó los tres meses que duró el ensayo clínico.

Los resultados en salud fueron mortalidad o discapacidad a los tres meses.

El estado de discapacidad consideró valores de Rankin de 0 a 2 como éxito y Rankin 3-4, o muerte como fracaso.

En cuanto a la respuesta de éxito se estratificó a resultados de Rankin 0, 1 y 2.



**Figura 19. Árbol de decisiones del manejo agudo del IC en el ensayo clínico**

Los datos utilizados en la construcción del árbol de decisiones se presentan en la Tabla 37, en los cuales se mencionan las probabilidades, costos y unidades de efectividad (QALY's).

**Tabla 37. Datos para la construcción del árbol de decisiones**

Variable	Significado	Valor	Fuente de información
<b>Costo DDS</b>	Costo trimestral promedio por paciente con DDS	\$ 128977.8	Resultados de costos del ensayo clínico
<b>Costo TC</b>	Costo trimestral promedio por paciente con tratamiento convencional	\$ 154779.50	Resultados de costos del ensayo clínico
<b>Prob éxito</b>	Probabilidad de éxito del tratamiento a los tres meses	DDS = 0.63 Tratamiento convencional = 0.31	Resultados de costos del ensayo clínico
<b>Prob. fracaso</b>	Probabilidad de fracaso del tratamiento a los tres meses	DDS = 0.37 Tratamiento convencional = 0.69	Resultados de costos del ensayo clínico
<b>p-R0</b>	Probabilidad de no presentar síntomas de IC a los tres meses Rankin =0	DDS = 0.32 Tratamiento convencional = 0.22	Resultados de costos del ensayo clínico
<b>p-R1</b>	Probabilidad de no presentar incapacidad importante a los tres meses Rankin =1	DDS = 0.34 Tratamiento convencional = 0.33	Resultados de costos del ensayo clínico
<b>p-R2</b>	Probabilidad de incapacidad leve a los tres meses Rankin =2	DDS = 0.32 Tratamiento convencional = 0.45	Resultados de costos del ensayo clínico
<b>p-R3a4</b>	Probabilidad de presentar incapacidad comprometida a los tres meses del IC Rankin =3-4	DDS = 0.64 Tratamiento convencional = 0.75	Resultados de costos del ensayo clínico
<b>p-Rm</b>	Probabilidad de muerte a los tres meses o menos del IC Rankin =Rm	DDS= 0.36 Tratamiento convencional = 0.25	Resultados de costos del ensayo clínico
<b>QALY's</b>	Años de vida ajustados por calidad	R0= 0.8 R1= 0.72 R2= 0.62 R3-4= 0.46	Resultados de costos del ensayo clínico

Una vez completado el árbol de decisiones, se realizó el análisis del mismo utilizando el programa Tree Age Pro. En la Figura 20, se puede observar que DDS

(dapsona) se presenta como la terapia más costo/efectiva con una relación CE= \$230317.5/QALY's es DDS; mientras que placebo tuvo una relación CE de \$343954.44/QALY's

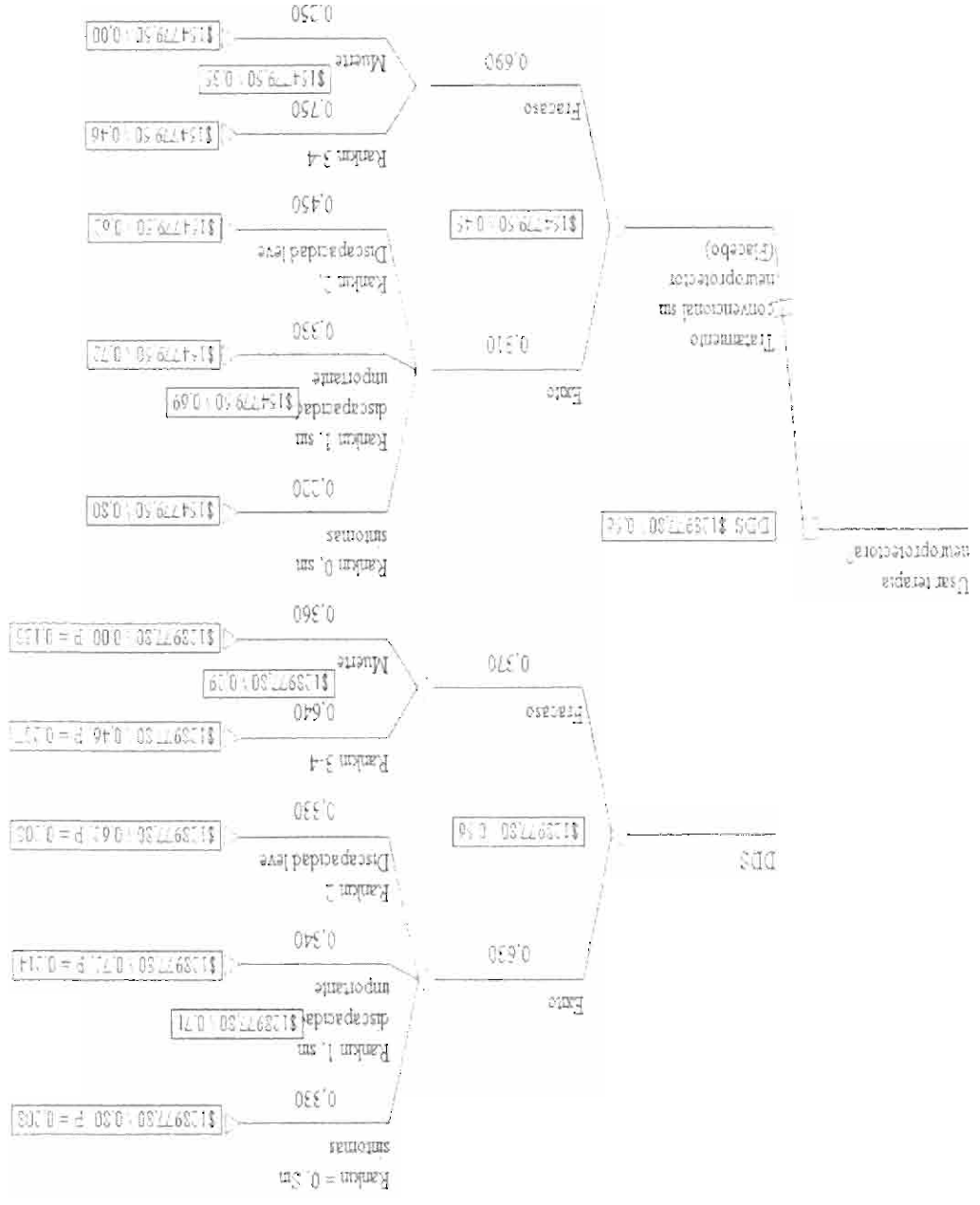


Figura 20.- Análisis del árbol de decisiones de las intervenciones terapéuticas aplicadas ante IC

En base a los resultados modelados para el tratamiento agudo de IC a 3 meses se decidió realizar un modelo ciclos de Markov.

## Modelo analítico de Markov

Para elaborar el modelo de Markov que describe el proceso del tratamiento del IC con terapia neuroprotectora se utilizó el diagrama de burbujas de Markov que se presenta en la Figura 21.

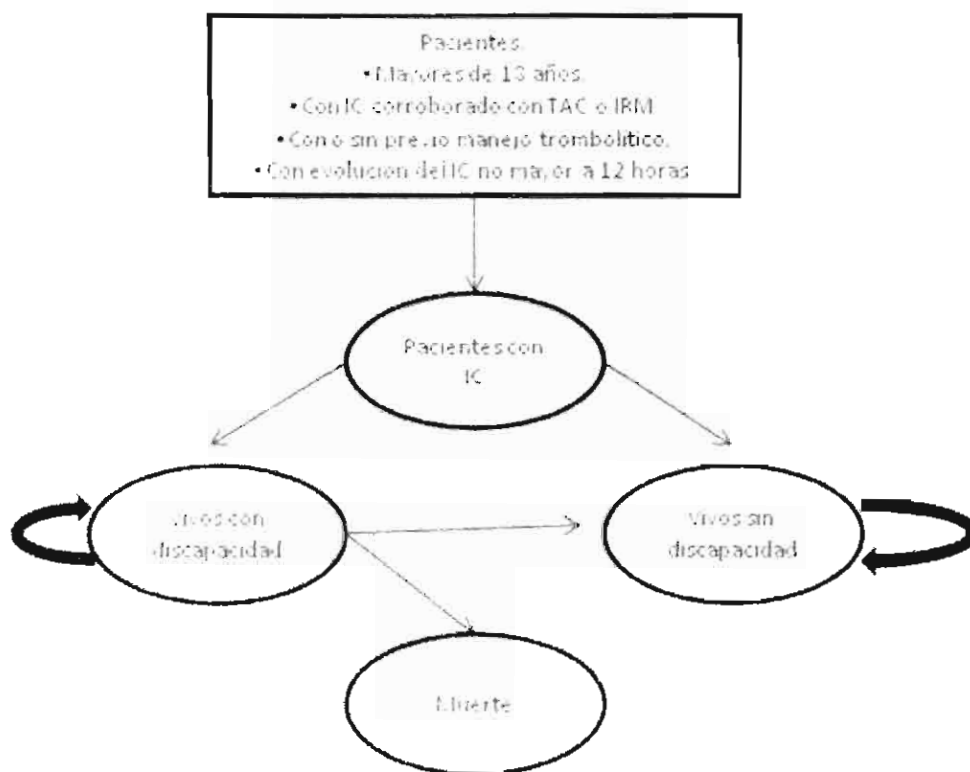
En este modelo, todos los pacientes se encuentran inicialmente en el estadio "Infarto Cerebral", a los cuales se les proporcionó el manejo habitual de pacientes con IC en el INNN y uno de los dos tratamientos evaluados en el presente estudio: DDS o placebo.<sup>124</sup>

Después del tratamiento los pacientes pueden pasar a cualquiera de los dos estadios inmediatos: "Vivo con discapacidad" o "Vivo sin discapacidad". El estadio "Vivo con discapacidad" representa a los pacientes que, de acuerdo a la escala de Rankin, se encontraron en el Rankin 3 (discapacidad moderada) y 4 (discapacidad severa). El estadio "Vivo sin discapacidad" representa a los pacientes que, de acuerdo a la escala de Rankin, se encontraron en el Rankin 0 (sin síntomas), 1 (discapacidad insignificante) o 2 (discapacidad mínima), los cuales se consideraron como un éxito del tratamiento.

Los pacientes que se encuentran en el estadio "Vivo con discapacidad" pueden pasar al estadio "Vivo sin discapacidad" si continúan una terapia de rehabilitación exitosa, o permanecer en dicho estadio por tiempo indefinido (indicado con la flecha circular), o bien, pueden pasar al estadio de "Muerte", el cual se considera un estado de absorción. Por otro lado, los pacientes que se encuentran en el estadio "Vivo sin discapacidad" pueden permanecer en dicho estadio por tiempo indefinido (estado de salud deseable), considerado como el segundo estado de absorción en el modelo, debido a la temporalidad contemplada en el estudio (sólo 3 meses de seguimiento del ensayo clínico).

En la Figura 22 se presenta el diagrama de árbol de Montecarlo Markov construido a partir del diagrama de burbujas descrito en la Figura 20.

Dicho diagrama presenta de izquierda a derecha en primera instancia un nodo de decisión (¿Utilizar terapia neuroprotectora?) indicando que tras presentarse un paciente con IC existen dos opciones. La primera "Si= DDS" y la segunda "No=placebo".



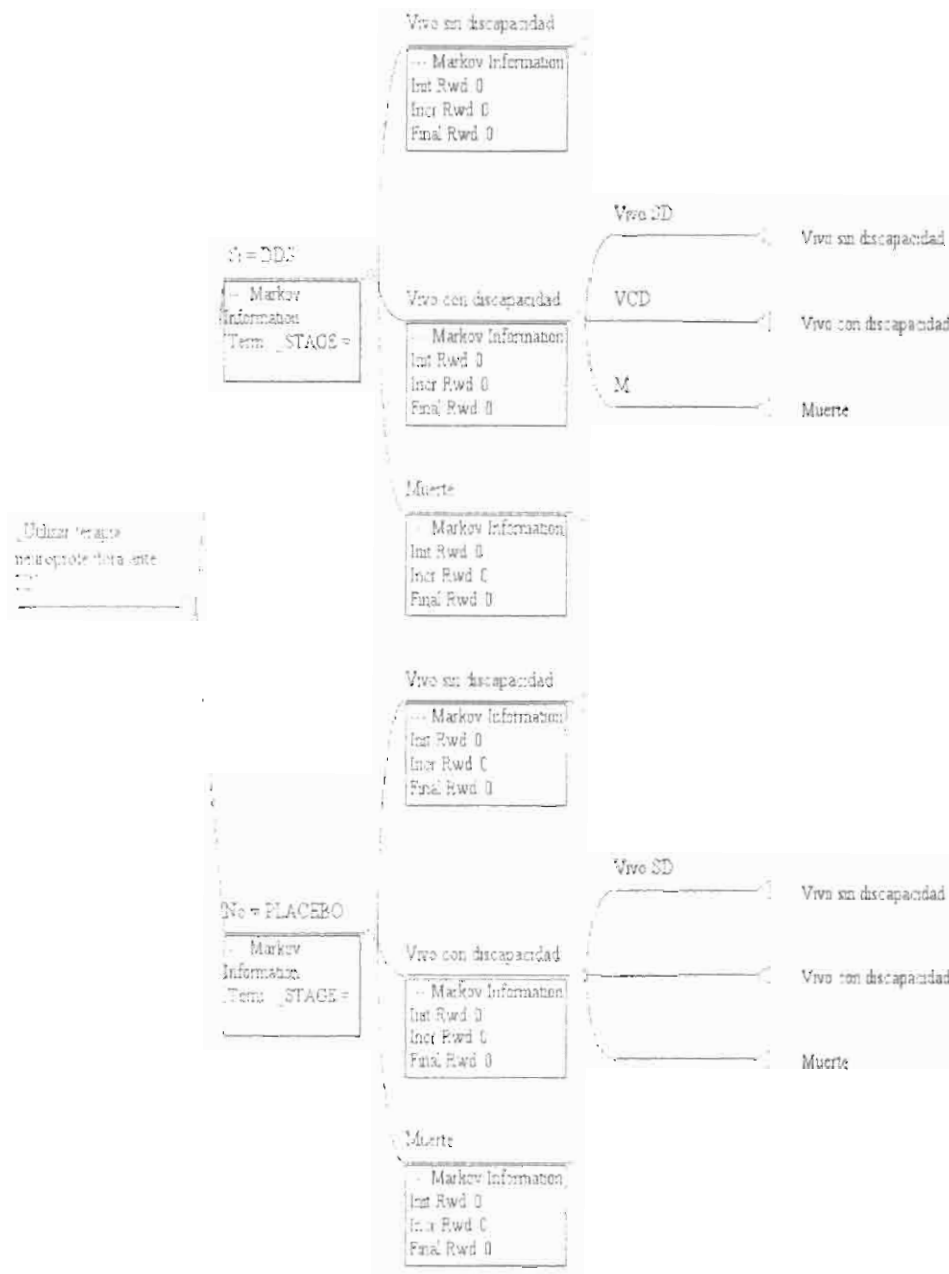
**Figura 21. Diagrama de burbujas de Markov para el tratamiento agudo de IC con o sin neuroprotector y seguimiento durante 3 meses**

Continuando a la derecha cada una de las ramas de decisión presenta un nodo de Markov desde el cual emergen los estados de salud por los que puede transitar el paciente después de ocurrir el IC, los cuales son "Vivo con discapacidad", "Vivo sin discapacidad" o "Muerte". En cuanto al estado "Vivo con discapacidad" el paciente tras el manejo médico en el INNN y terapia de rehabilitación puede permanecer en el estado "Vivo con discapacidad". Si la terapia fue exitosa pasar al estado "Vivo sin discapacidad" (considerándose un estado de absorción óptimo", o "Muerte"(estado absorbente fatal).

En el caso del presente estudio sólo se consideró la fase aguda (tres meses por cada ciclo).

Cada rama del árbol de ciclos de Markov tiene asignada su respectiva probabilidad, resultado del ensayo clínico piloto y del meta-análisis realizado.

Además se consideraron cuatro ciclos que representaran un año.



**Figura 22. Árbol de ciclos de Montecarlo Markov de intervención médica aguda neuroprotectora o convencional**

En la Tabla 38 se describe cada variable introducida en el árbol de ciclos de Montecarlo Markov (Figura 22). Todos los datos provienen de los resultados del meta-análisis y el estudio clínico piloto realizado, que fueron ajustados a los tres estados de salud establecidos en el modelo.



**Tabla 38. Variables introducidas en el árbol de ciclos de Markov**

<b>Costo_DDS</b>	Costo trimestral promedio por paciente con el tratamiento DDS	\$128977.8	Ensayo clínico piloto (costos directos e indirectos)
<b>Costo_PLA</b>	Costo trimestral promedio por paciente con placebo	\$ 154779.5	Ensayo clínico piloto (costos directos e indirectos)
<b>p_vsdDDS</b>	Probabilidad de vivir sin discapacidad importante	0.634	Meta-análisis
<b>EffDDSQALYs</b>	Efectividad en QALY's para DDS	0.68	Ensayo clínico (estudio calidad de vida)
<b>EffPLAQALYs</b>	Efectividad en QALY's para placebo	0.64	Ensayo clínico (estudio calidad de vida)
<b>p_vcdDDS</b>	Probabilidad de vivir con discapacidad importante	0.233	Meta-análisis
<b>p_mDDS</b>	Probabilidad de muerte	0.133	Meta-análisis
<b>p_vsdPLA</b>	Probabilidad de vivir sin discapacidad importante	0.310	Meta-análisis
<b>p_vcdPLA</b>	Probabilidad de vivir con discapacidad importante	0.518	Meta-análisis
<b>p_mPLA</b>	Probabilidad de muerte	0.172	Meta-análisis
<b>_stage</b>	Número de ciclos utilizados en el modelo	4 trimestres	Decidido en base al tiempo de observación antes de recurrencia del IC

La Figura 23 representa el árbol de ciclos de Montecarlo-Markov completo incluyendo los valores de costo-efectividad después de aplicar "roll-back" del programa. La línea negra con dos guiones atravesados corresponde a la opción menos costo-efectiva, en este caso el tratamiento con placebo, mientras que la línea rosada corresponde a la opción terapéutica más costo efectiva, en este caso la intervención con DDS.

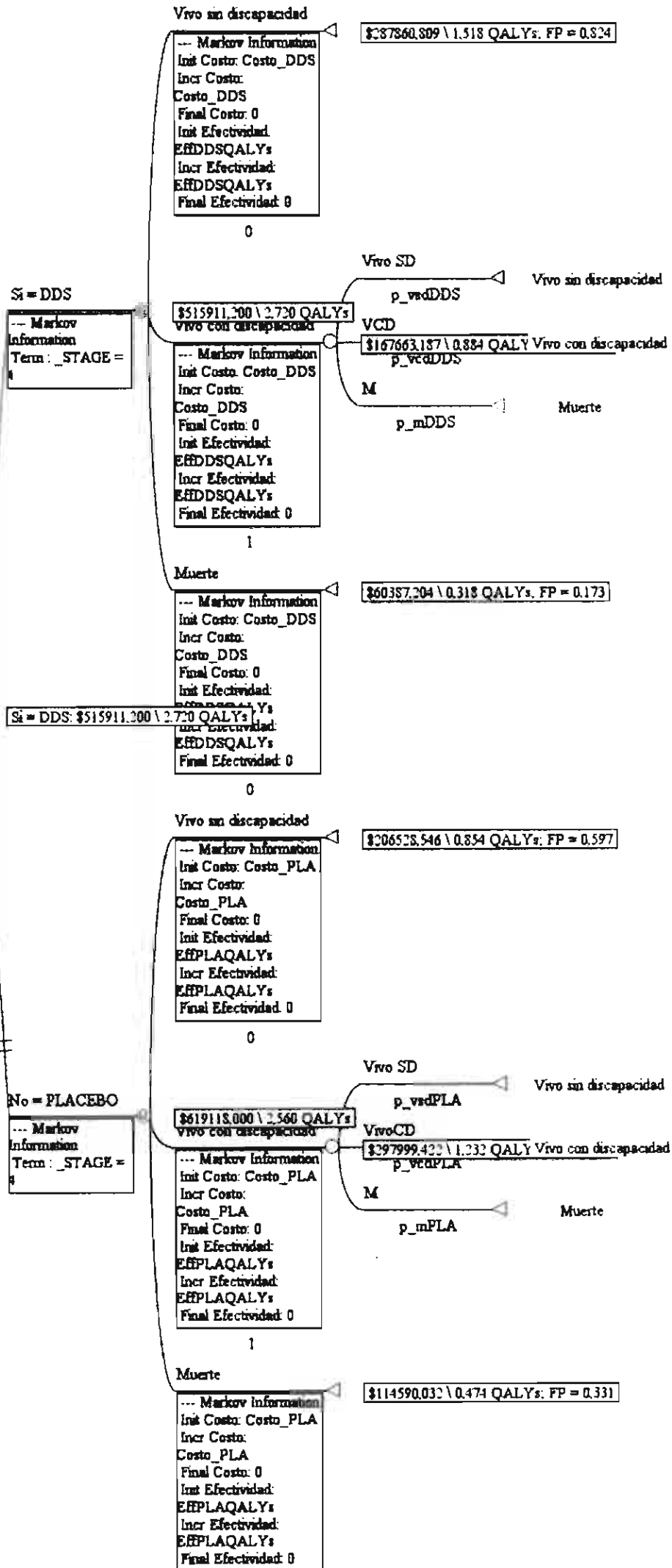
La simulación realizada consideró una cohorte hipotética de 10000 pacientes. La representación gráfica de la simulación de cohortes en el proceso de Markov, para el tratamiento con DDS y placebo se encuentran en la Figura 24 y Figura 25 respectivamente. La cohorte de pacientes se va distribuyendo en cada uno de los estados de Markov de diferente manera a medida que se avanza en los ciclos utilizados en el modelo.

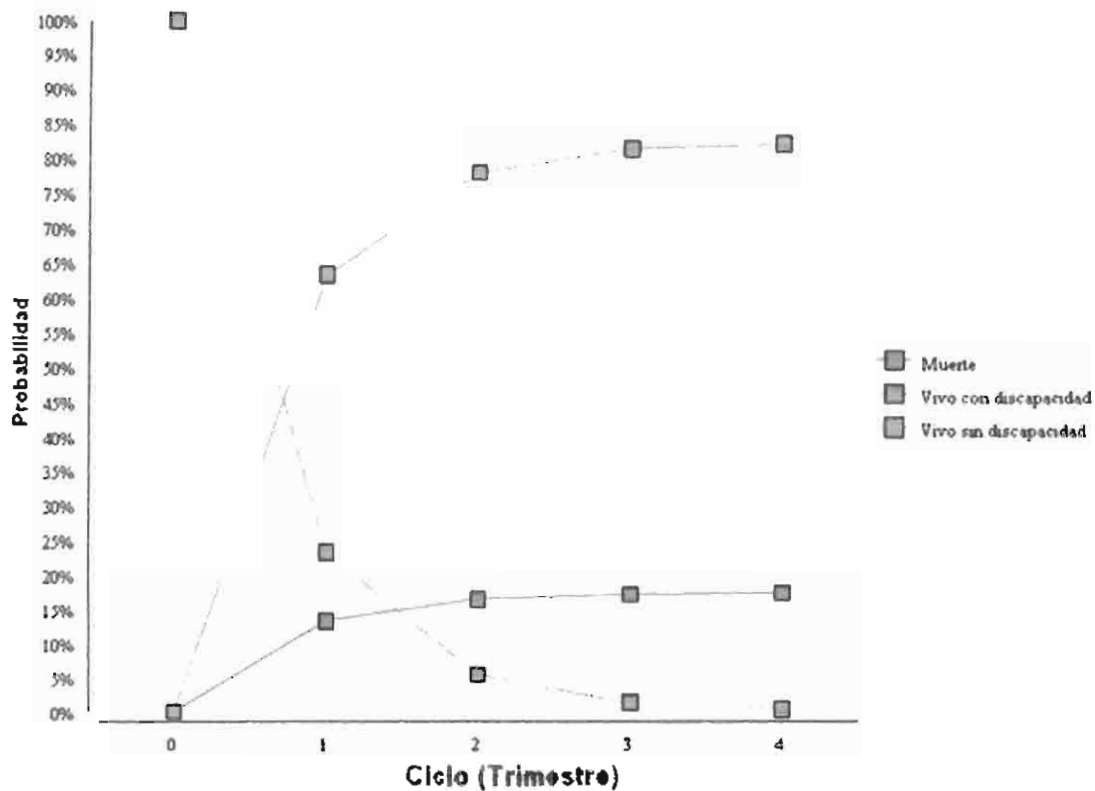
En la Figura 24 se presenta la distribución de la población hipotética tratada con DDS en los estados "Vivo con discapacidad", "Vivo sin discapacidad" y "Muerte". A medida que se avanza en los ciclos los "Vivos con discapacidad" disminuyen y los vivos sin discapacidad aumentan hasta el ciclo número 4.

En el caso de los muertos aumentan en menor proporción, presentándose el valor máximo en el ciclo 2 y manteniéndose en dicho valor hasta el ciclo 4, dado que el estudio sólo consideró la evaluación durante el primer año de evolución sin recurrencia de IC.

¿Utilizar terapia neuroprotectora ante IC?

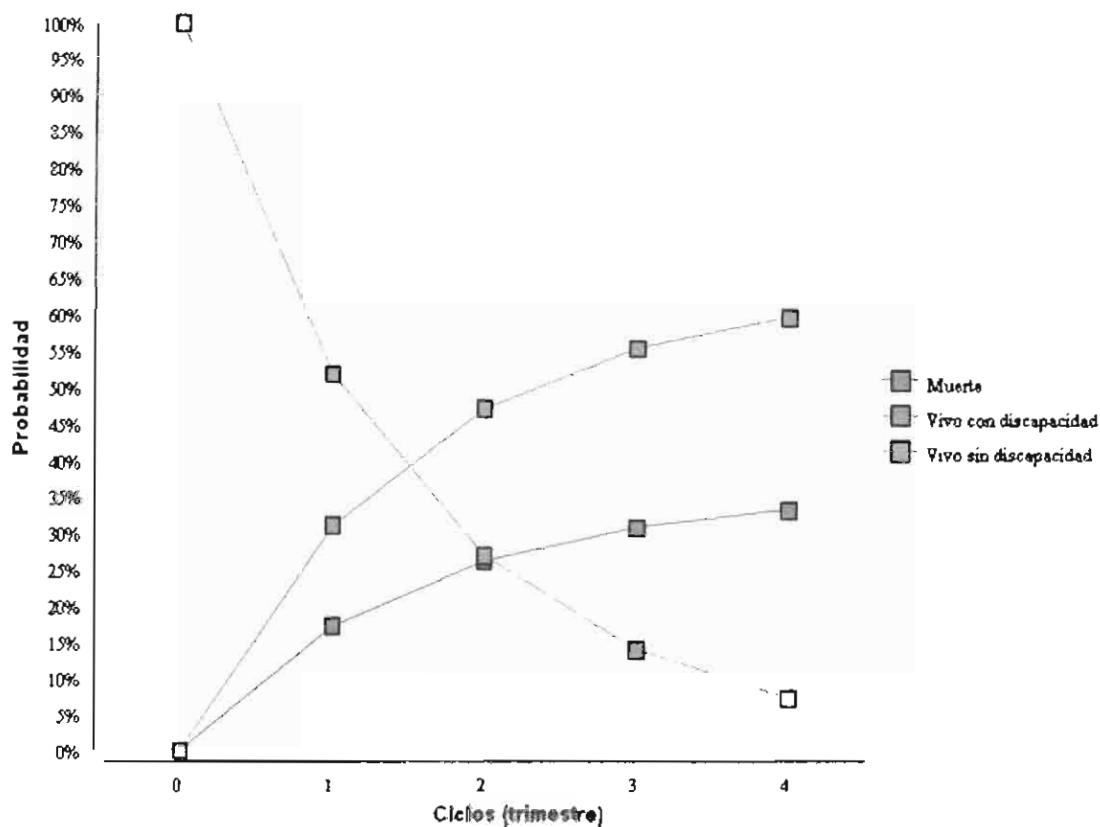
Costo\_DDS = 28977.8  
 Costo\_PLA = 154779.5  
 EffDDSQALYs = 0.68  
 EffPLAQALYs = 0.64  
 p\_mDDS = 0.133  
 p\_mPLA = 0.172  
 p\_vcdDDS = 0.233  
 p\_vcdPLA = 0.518  
 p\_vsdDDS = 0.634  
 p\_vsdPLA = 0.310





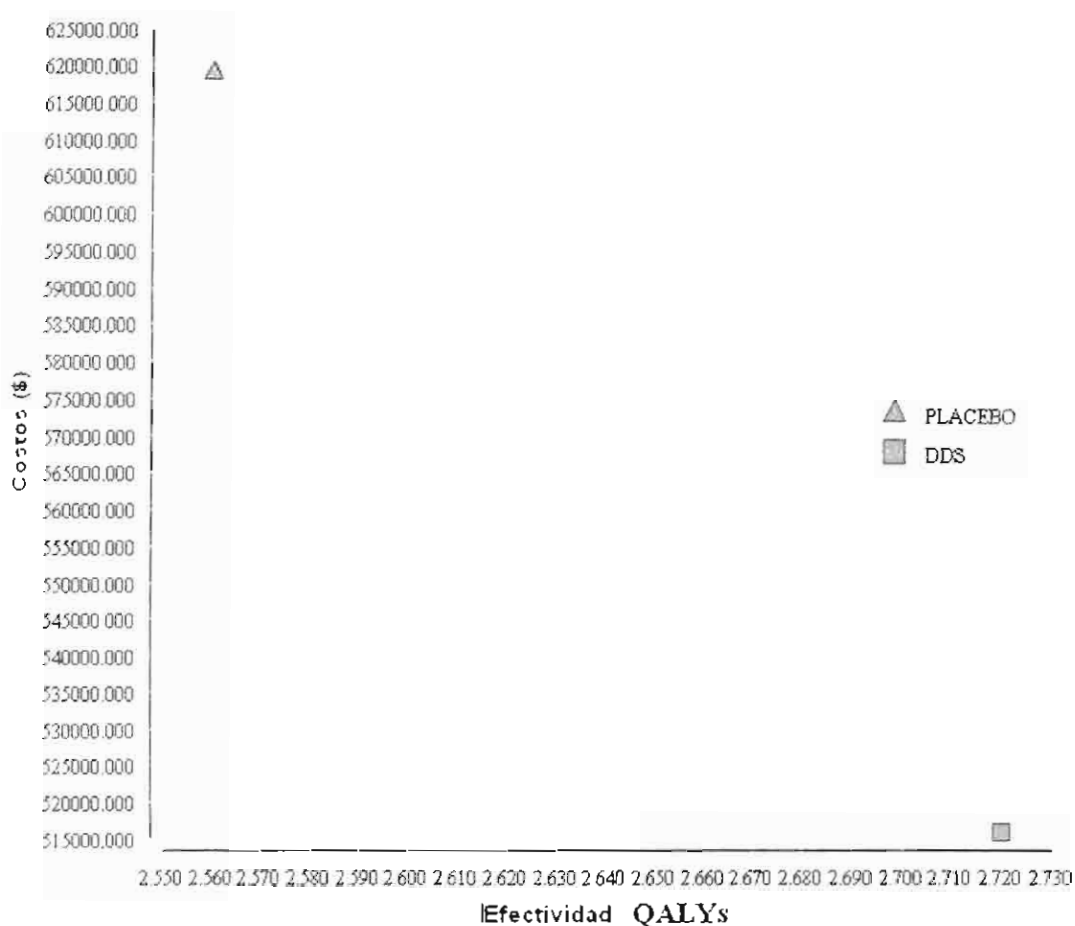
**Figura 24. Comportamiento de las probabilidades de los estados “Vivo con discapacidad”, “Vivo sin discapacidad” y “Muerte” durante los cuatro ciclos planteados para el manejo con DDS en el modelo Montecarlo-Markov**

En la Figura 25 se presenta la distribución de la población hipotética tratada con placebo en los estados “Vivo con discapacidad”, “Vivo sin discapacidad” y “Muerte”. A medida que se avanza en los ciclos, los vivos con discapacidad disminuyen y los vivos sin discapacidad aumentan hasta el ciclo número 4. En el caso de “Muerte”, una mayor proporción de pacientes se distribuyen en este estado.



**Figura 25. Comportamiento de las probabilidades de los estados “Vivo con discapacidad”, “Vivo sin discapacidad” y “Muerte” durante los cuatro ciclos planteados para el manejo con placebo en el modelo Montecarlo-Markov**

En la Figura 26, se presenta el análisis CE calculado en el programa computacional Tree Age Pro para ambos tratamientos. Se describe que para obtener una efectividad de 2 720 QALYs con la terapia DDS el costo total fue de \$515911.20 (\$189673.23 /QALY), mientras que para obtener una efectividad de 2.56 QALYs con tratamiento convencional (placebo) el costo total fue de \$619118.00 (\$241842.96 /QALY). El tratamiento dominado fue placebo.



**Figura 26.- Análisis costo-efectividad DDS versus placebo en IC**

#### Análisis costo/efectividad incremental

El análisis de costo/efectividad incremental del tratamiento de DDS en relación con el tratamiento convencional (placebo) se obtuvo dividiendo la diferencia de costos entre la diferencia de efectos.

La opción terapéutica con menor efectividad (de acuerdo al resultado del modelo de árbol de ciclos de Markov) fue placebo, por lo que el primer cociente lo representa.

$$C/E = \frac{515911.20 - 619118.0}{2.720 - 2.560} = \frac{103206.8}{0.16} = \$645042.5/\text{QALY ganado}$$

La relación costo/efectividad incremental (ICER) fue de \$645042.5 por QALY ganado con DDS

### Actualización del valor de los efectos

Para el cálculo del factor de descuento para la actualización del valor del tratamiento DDS a 5 años se asumió una tasa de descuento del 0.05 anual. El cálculo se muestra a continuación:

$$\text{Para DDS FD} = 128977.8 / (1 + 0.05)^5 = 100763.9$$

Así el costo estimado a cinco años para el tratamiento de IC con DDS es de \$100763.9.

### Análisis de sensibilidad univariado

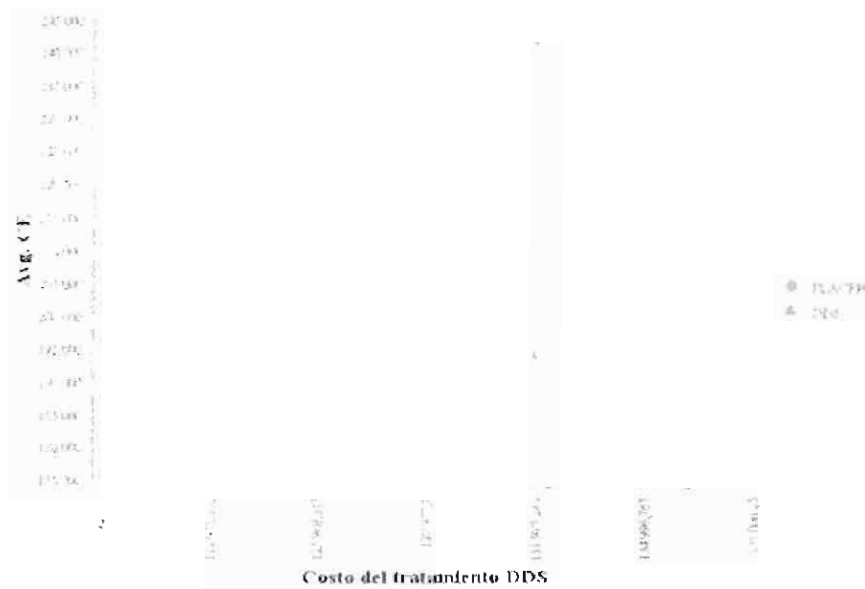
La robustez de los resultados se evaluó mediante un análisis univariado de los costos promedio trimestrales y la efectividad (vivir sin discapacidad, vivir con discapacidad) de cada tratamiento. La Tabla 39 indica los límites inferiores y superiores utilizados (variación del 7% del valor real).

**Tabla 39. Intervalo de valores utilizados para el análisis de sensibilidad del modelo**

<b>Factor evaluado</b>	<b>Intervalo para sensibilidad trimestral</b>
Costos con DDS	119949.35-138006.25
Costos con placebo	143944.93-165614.1
Efectividad en QALY's con DDS	0.646-0.714
Efectividad en QALY's con placebo	0.608-0.672

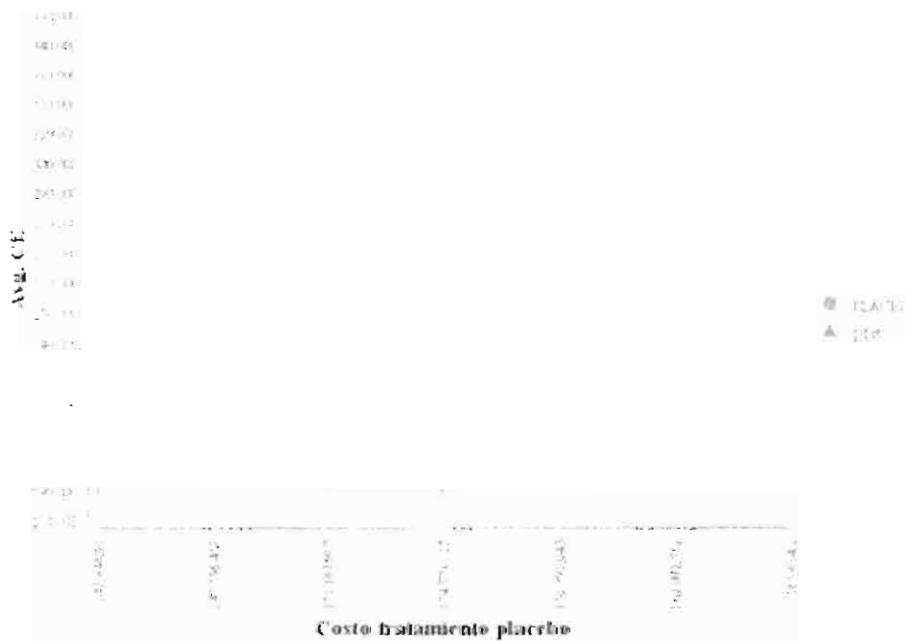
En la Figura 27, se muestra que el valor de la razón CE de placebo se mantuvo constante en el intervalo de costos de DDS elegido en el análisis de sensibilidad.

La razón CE de DDS varía en el intervalo de costo propuesto, pero sin establecer un punto de intersección con la línea de placebo.



**Figura 27. Análisis de sensibilidad de la relación CE promedio (Avg CE) en función del costo promedio total trimestral por paciente tratado con DDS**

En la Figura 28, se presenta que el valor de la razón CE del tratamiento con DDS se mantuvo constante en el intervalo de costos elegido en el análisis de sensibilidad para placebo. La razón CE de placebo varió en este intervalo de costos pero sin establecer un punto de intersección con la línea de tratamiento con DDS.

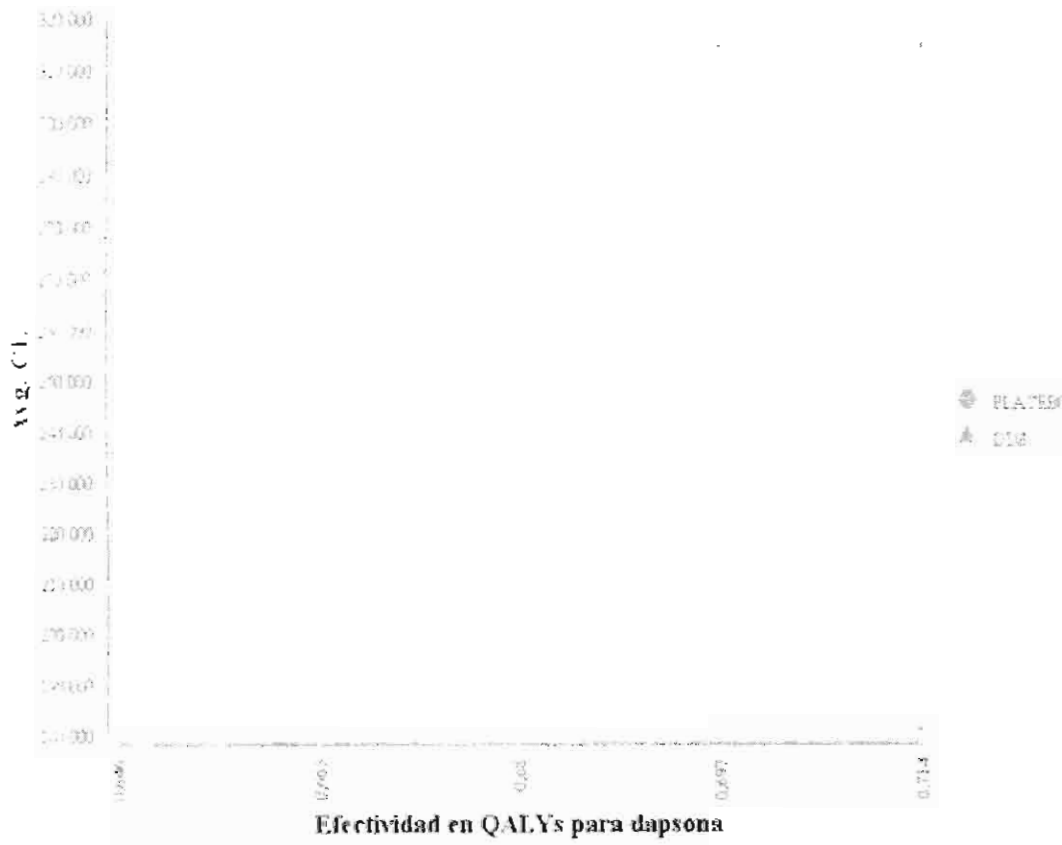


**Figura 28. Análisis de sensibilidad de la relación CE promedio (Avg CE) en función del costo promedio total trimestral por paciente de placebo**



En la Figura 29, se presenta el análisis de sensibilidad variando en determinado intervalo, la respuesta de eficacia en QALY's para el tratamiento con DDS.

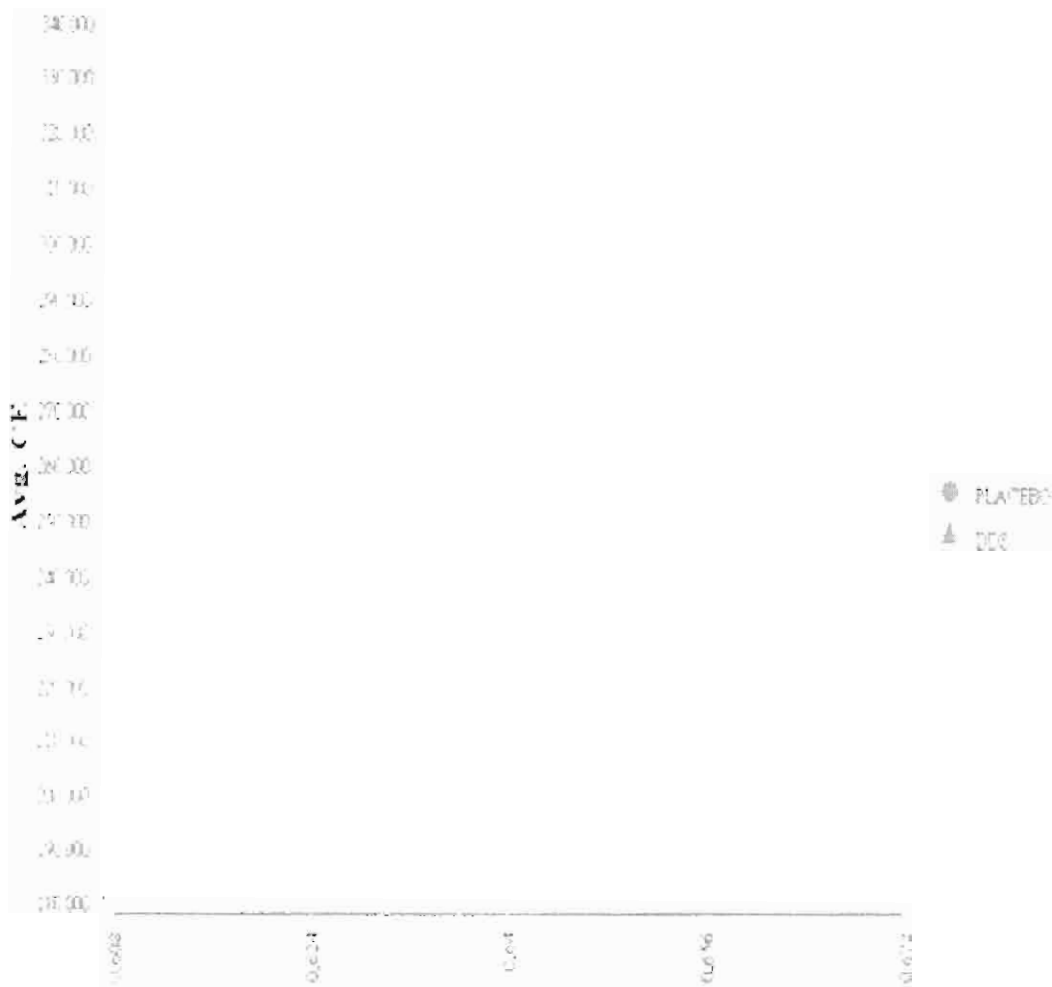
En la cual se puede observar que la razón CE de placebo se mantuvo constante, mientras que la razón CE de DDS varió en el intervalo de efectividad propuesto, pero sin establecer contacto con la línea de placebo.



**Figura 29. Análisis de sensibilidad de la relación CE promedio (Avg CE) en función de la efectividad reportada en QALY's por paciente de DDS**

La Figura 30, representa la relación CE para el tratamiento con DDS que se mantuvo constante en el intervalo de evaluación de QALY's elegido.

La razón CE para el tratamiento con placebo varió en este intervalo de efectividad sin establecer un punto de intersección con la línea del tratamiento con DDS.

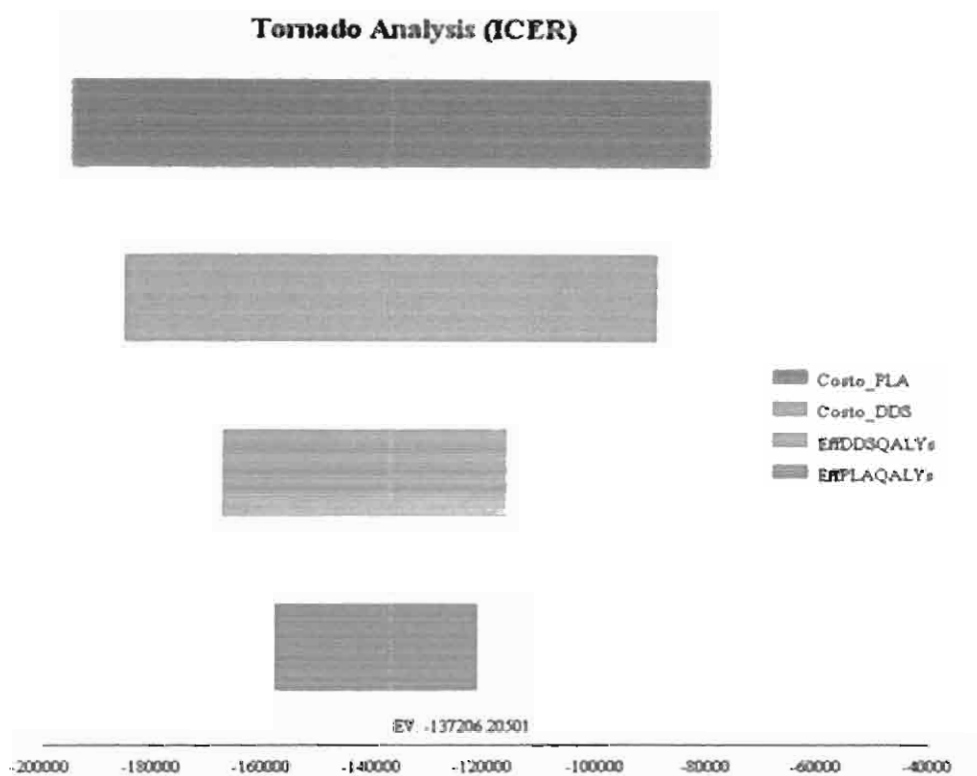


**Efectividad en QALY's para el tratamiento placebo**

**Figura 30. Análisis de sensibilidad de la relación CE promedio (Avg CE) en función de la efectividad reportada en QALY's por paciente del tratamiento placebo**

#### Diagrama de tornado

En la Figura 31 se presentan las variables que tuvieron mayor influencia en el modelo planteando, en términos de la razón CE incremental. Los costos que más impacto tuvieron en el modelo fueron; el manejo de los pacientes tratados con placebo, seguido por el costo del manejo con DDS, posteriormente la efectividad de DDS y al final la variable de efectividad del tratamiento con placebo.



**Figura 31. Diagrama de Tornado para el modelo Costo/efectividad de terapia neuroprotectora**

#### Simulación Montecarlo

Se realizó el modelo de simulación Montecarlo-Markov (análisis de sensibilidad probabilístico) para una cohorte hipotética de 10,000 pacientes con características similares a las del ensayo clínico (población mexicana).

Se consideró en el análisis la voluntad a pagar de \$32563.8 como valor mínimo (cantidad anual en promedio que percibirían los pacientes como salario) y como valor máximo \$200000.

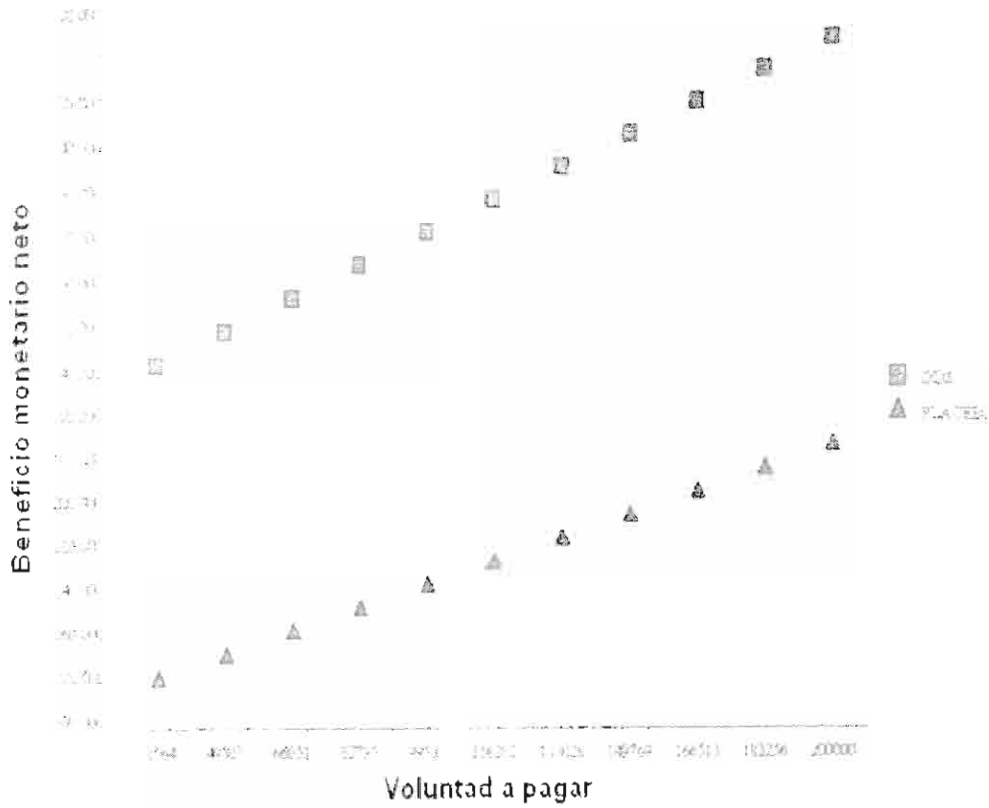
En la Figura 32 se muestra que tras la simulación en una cohorte de 10000, la estrategia que se plantea como óptima es la No. 1 (DDS)

#### Montecarlo EVPI/EVPPi

Peso sobre la efectividad	EVPPi (Incremental, Beneficio neto)	Costo efectividad promedio información perfecta	Promedio efectividad incremental con Información perfecta	Estrategia óptima
32563.8	317.85	-773.72	-0.014	1

**Figura 32. Resultado final de la simulación Monte Carlo**

En la Figura 33, se presenta la variación del beneficio monetario neto versus voluntad a pagar, pudiendo observar que se mantienen paralelas las estrategias de intervención médica, reportando un beneficio neto mayor para DDS.



**Figura 33. Comparación de voluntad a pagar versus beneficio monetario neto obtenido con las intervenciones médicas utilizadas en el manejo agudo de IC**

## DISCUSIONES

‡ Validación del cuestionario SSQOL en población mexicana: propiedades psicométricas.

La validación del cuestionario en 31 sujetos mexicanos permitió comparar los resultados obtenidos con la realizada por los autores de dicho instrumento (versión del SSQOL en el idioma inglés). Williams L., et al.<sup>112</sup>, Muss I., et al.<sup>101</sup>, Ewert T., et al.<sup>117</sup> y de la versión del SAQOL-39.<sup>100</sup>

La evaluación de aceptabilidad del instrumento en población mexicana en relación al efecto piso (proporción de pacientes que se inclinan a responder con puntuaciones bajas) mostró que todos los dominios estuvieron por debajo del valor límite (20%).

Sin embargo, en el dominio de trabajo y productividad presentó un valor de 12.9%, que está por encima de lo reportado en los estudios de Williams L., et al. (3%)<sup>112</sup> y Muss I., et al. (0.7%).<sup>101</sup>

Este "efecto piso" puede explicarse por la temporalidad de aplicación del cuestionario (en promedio 6 meses después del IC) a diferencia del estudio de Muss et al., que aplicaron el instrumento en promedio después de 3 años de ocurrir el evento, lo que podría indicar que nuestra población aún no presentaba una recuperación adecuada del IC, en el aspecto de reinserción laboral.<sup>101</sup>

Por otro lado, Williams et. al, en el estudio realizado en 1999, aplicaron el instrumento 3 meses después en promedio y encontraron un efecto piso menor que el encontrado por nosotros. La sola explicación de la temporalidad en que se aplica el cuestionario no es suficiente para justificar la diferencia del efecto piso en el dominio mencionado, dado que dos estudios con temporalidades muy diferentes entre sí reportan efectos piso menores que el que encontramos en la presente investigación.

La diferencia encontrada, se puede explicar por el manejo de terapia de rehabilitación, que contribuyeran a facilitar su reinserción laboral. Este último aspecto involucra la calidad de la atención en la institución de salud pero también las condiciones socio-económicas de los sujetos. En nuestro caso particular, los sujetos tuvieron una edad promedio de 57.4 años, la mayoría de los pacientes eran casados (74.2%) y de recursos económicos bajos (Tabla 11).

Es necesario señalar que se han reportado dificultades importantes en la reinserción laboral en otras evaluaciones, donde pacientes post-IC presentaron dificultad de integración a actividades de su cotidianeidad.<sup>106,108</sup>

La evaluación de aceptabilidad en relación al efecto techo (proporción de pacientes que se inclinan a responder con puntuaciones altas) mostró que los dominios "autocuidado", "función de la mano" y "visión" estuvieron por arriba del valor límite (20%) de efecto techo, situación similar a la encontrada por Williams L., et al. y Muus I., et al.

Lo anterior puede explicarse por la temporalidad de aplicación de SSQOL, ya que en los trabajos descritos, Williams L., et al. (3 meses), Muus I., et al. (3 años) y la versión en español (seis meses) los sujetos presentaron adecuada recuperación física a esos niveles, no así si se hubiera aplicado posterior a un mes del evento.<sup>107,112</sup>

En SSQOL versión en español la mayoría de los dominios presentaron alfa de Cronbach superior a 0.8, lo cual evidencia que los ítems que constituyen cada dominio miden el mismo concepto.<sup>98</sup>

Sin embargo en la versión en español aplicada a población mexicana, los dominios de "roles familiares" y "personalidad" tuvieron evaluaciones de alfa de Cronbach por debajo de 0.6 comparado con lo reportado por Muus., et. al.<sup>101</sup> (0.81 y 0.89), y Williams L., et al.<sup>112</sup> (0.79 y 0.77). Lo anterior nos indica que el número de ítems y tamaño de muestra influyeron en dicho resultado, ya que en el presente trabajo el número de pacientes entrevistados (31) fue menor al que incluyeron Muus., et. al., y Williams L., et al. (152 y 71 pacientes respectivamente).<sup>134</sup>

La confiabilidad en términos de estabilidad "test-retest" en la versión de SSQOL en español para la población mexicana, presentó valores de correlación para los dominios entre 0.71 y 0.96, entre la primera administración y la realizada una semana después (Tabla 13).

En el caso de la versión estadounidense la correlación fue 0.92 en re evaluación a las 2 horas.<sup>112</sup> Para la versión danesa la correlación se encontró entre 0.65 y 0.99 con intervalo de evaluación de 1 a 2 semanas.<sup>101</sup> Mientras que para la versión alemana fue de 0.69 un año después.<sup>117</sup>

Lo anterior evidencia que con un menor tiempo de readministración del cuestionario SSQOL la correlación se incrementa y tiende a acercarse al valor considerado óptimo, el cual es 0.8. Indicando buena estabilidad en el instrumento.

Para la versión de SSQOL en español, el dominio "estado de ánimo" fue el que presentó mayor correlación significativa en el test-retest, evidenciando que después de 6 meses del IC, existe estabilidad significativa en este dominio para la muestra estudiada entre una primera y segunda aplicación con temporalidad de una semana. Los valores reportados para la validez de constructo de SSQOL versión en español oscilaron entre  $r^2 = 0.08$  y  $r^2 = 0.64$  (Tabla 14) encontrando adecuada relación lineal de los dominios con las escalas de comparación utilizadas (IB, BDI, SF-36 y NIHSS), con resultados similares a lo reportado por Williams L., et al., y Muus I., et al.<sup>101,112</sup>

Sin embargo SSQOL versión en español tuvo la relación lineal más baja del dominio "energía" ( $r^2 = 0.08$ ) con la subescala de vitalidad de SF-36 a diferencia de lo encontrado por Williams L., et al.<sup>112</sup> y Muus I., et al.<sup>101</sup>, que encontraron valores de  $r^2$  de 0.5, indicando que para la muestra estudiada el dominio "energía" es evaluado de distinta manera por estas escalas.

En el caso del dominio "roles sociales", la versión en español (aplicación a los 6 meses post-IC) reportó correlación moderada con SF-36 ( $r^2 = 0.20$ ), menor a lo obtenido por Muus I., et al. (aplicación a los 3 años post-IC) ( $r^2 = 0.40$ ); y superior a lo encontrado por Williams L., et al. (aplicación a los 3 meses post-IC) ( $r^2 = 0.01$ ).

Lo cual se explica por el tiempo post-IC en que es aplicado el cuestionario ya que el proceso de adaptación (entre más tiempo mejor adaptación) tiende a contrarrestar las diferencias percibidas en este tipo de pacientes con respecto a su calidad de vida, pudiendo explicarse de manera similar en una medida genérica (SF-36) o una específica (SSQOL).<sup>101</sup>

Para el dominio "movilidad" la relación lineal con SF-36 en SSQOL versión en español, pacientes 6 meses post-IC ( $r^2 = 0.64$ ); fue similar a la encontrada en la versión danesa con pacientes 3 años post-IC ( $r^2 = 0.62$ ) y superior a la versión estadounidense con pacientes 3 meses post-IC ( $r^2 = 0.41$ ).

Lo anterior sugiere que pacientes con más de 3 meses post-IC pueden describir aspectos de su movilidad con la medida específica SSQOL de manera similar con la genérica SF-36.

Para el dominio "trabajo y productividad" en relación con SF-36 los datos encontrados en SSQOL versión en español y la versión estadounidense y danesa

fueron similares con  $r^2$  alrededor de 0.3, reflejando dicho valor que la escala SSQOL describe aspectos importantes en "trabajo y productividad" que no describe SF-36.

Los dominios "lenguaje", "pensamiento" y "visión" de la versión SSQOL en español mostraron débil relación con las correspondientes en NIHSS (0.36, 0.26 y 0.3), situación similar a la encontrada por Muus.,et. al.<sup>101</sup>, y Williams L.,et al.<sup>112</sup>. Lo anterior sugiere que el instrumento específico tiene cualidades para describir aspectos importantes de la CVRS que no considera NIHSS.

Los dominios "estado de ánimo" y "personalidad" de SSQOL versión en español presentaron una relación lineal con BDI (0.41 y 0.20) similar a la encontrada en la versión estadounidense (0.43 y 0.33), indicando que a pesar de la diferencia de temporalidad post-IC en que fueron aplicados los cuestionarios, estos dominios aportan adecuada descripción de aspectos emocionales con la escala propuesta respecto a la escala de BDI.

En términos generales la relación lineal moderada entre los dominios de SSQOL versión en español con sus correspondientes escalas (BDI, IB, NIHSS y SF-36) es adecuada, ya que este instrumento captura aspectos específicos a diferencia de los instrumentos genéricos.

En cuanto a la validez convergente y discriminante, los resultados obtenidos concuerdan con lo esperado, ya que existió alta correlación del ítem con su respectivo dominio ( $r_p$  entre 0.50 y 0.7) y baja correlación con dominios distintos ( $r_p$  entre 0.16-0.20). Lo anterior indica la importancia que dichos ítems tienen en el grupo que fueron incluidos.

La versión en español de SSQOL demostró que tiende a diferenciar entre pacientes que perciben "igual su calidad de vida post IC" y los que perciben "peor su calidad de vida post IC". Atribuyéndoles resultados de calidad de vida total superiores al primer grupo respecto al segundo (Gráfica 1). Lo anterior es similar a lo reportado en la versión danesa y estadounidense.<sup>101,112</sup>

Analizando cada dominio con respecto al grupo "igual calidad de vida post-IC" y el grupo "peor calidad de vida post-IC", se observa la misma tendencia que la calidad de vida total (Tabla 15), aunque sólo es significativamente menor para el grupo "peor calidad de vida post-IC" en los dominios "roles familiares", "estado de ánimo" y



“personalidad”, indicando que estos dominios aportan mayor peso en la diferenciación de grupos con el instrumento SSQOL en español.

Los resultados de la calidad de vida en cuanto al género con SSQOL versión en español refieren menor calidad de vida en mujeres post-IC que en hombres post-IC, lo cual es similar a lo reportado por Gargano W.J. et. al.<sup>135</sup>, con un estudio realizado en 373 sobrevivientes de IC después de tres meses.

Sin embargo es necesario ampliar la muestra para describir ampliamente este aspecto.

La diferencia de calidad de vida por subtipo de IC evaluada con SSQOL versión en español permitió diferenciar con menor calidad de vida a los pacientes con IC isquémico aterotrómbico con respecto al lacunar, sin embargo es necesario en un futuro ampliar la muestra de pacientes para describir adecuadamente este hallazgo.

Con los datos de las propiedades psicométricas, se consideró SSQOL versión en español óptima para obtener datos de utilidad en la evaluación farmacoeconómica.

#### ↳ **Estudio Costo Efectividad: DDS versus placebo**

En cuanto a los resultados de efectividad obtenidos en el estudio clínico piloto, el tratamiento neuroprotector (DDS) fue más efectivo que el placebo al haber mayor proporción de pacientes post-IC ubicados en el Rankin de 0 a 2 (éxito).

El resultado global del meta-análisis (Tabla 18 y 19), en el cual se incluyeron los resultados del estudio de Nader-Kawachi, et al., y los del estudio clínico piloto, arrojó a DDS como más efectivo al obtener mayor número de sobrevivientes post-IC sin discapacidad importante, lo cual sugiere que DDS es un neuroprotector con amplias cualidades para disminuir el grado de discapacidad de los pacientes post-IC.

Con respecto a los eventos adversos, Nader-Kawachi, et al., refirieron no haber encontrado reacciones adversas asociadas al tratamiento, situación similar se encontró en el ensayo clínico piloto, por lo que este aspecto no se incluyó en el modelaje farmacoeconómico, ya que las reacciones adversas que reporta la literatura para DDS están asociada a altas dosis consumidas por tiempo prolongado, así que se sugiere continuar el presente estudio para ampliar la muestra y poder evidenciar posibles reacciones adversas en estas condiciones de tratamiento.

Los resultados de calidad de vida de los pacientes incluidos en el ensayo clínico piloto utilizados para medir la utilidad evidenciaron una calidad de vida total mayor para DDS que para placebo que resultó ser estadísticamente no significativa, dicho resultado sugiere ampliar el tamaño de muestra para evidenciar la magnitud de la mejoría de calidad de vida del tratamiento propuesto.

Específicamente para DDS los dominios que presentaron valores menores fueron "roles sociales" y "personalidad" (Tabla 18).

La evaluación baja del dominio "rol social" nos refiere lo planteado en otros trabajos como el de Lai S.M., et al., en el cual se menciona que pacientes funcionalmente independientes a los tres meses del IC experimentan aislamiento y dificultades en la participación social.<sup>136</sup>

Considerando que la población estudiada tenía seis meses en promedio post-IC, es probable que después de mayor tiempo, la situación de cumplir su "rol social" mejorara, contando con rehabilitación, soporte social, apoyo del cuidador primario, entre otros aspectos.<sup>137</sup>

En cuanto al dominio "personalidad" se encontró un valor promedio para la población de 2.94 en los pacientes tratados con DDS, similar al encontrado con placebo (3.08), dichos resultados evidenciaron que el aspecto cambio de personalidad post-IC es complejo y requiere ampliarse el estudio de sus determinantes, pues como refiere Stone J., et al., "el trastorno emocional, discapacidad, deterioro cognitivo así como las características del cuidador primario, probablemente influyen en las afectaciones de la personalidad".<sup>138</sup>

Por otro lado es importante destacar la utilidad del cuestionario SSQOL en el presente trabajo, ya que aporta el rubro de evaluación de la personalidad sobre los resultados de las intervenciones médicas planteadas; puesto que los instrumentos usados habitualmente en la práctica médica como el IB no logran asociar niveles de discapacidad con cambios de personalidad.

En cuanto a los dominios con mayor puntuación tras la intervención neuroprotectora se encontraron, "autocuidado", "visión", "función de la mano" (Ver Tabla 18).

Los resultados satisfactorios del dominio "autocuidado" se relaciona con resultados positivos en "visión", "función de la mano", "lenguaje" y "energía" principalmente, dichos elementos permiten al sobreviviente de IC adquirir independencia y poder

realizar de manera adecuada actividades de la vida diaria como comer, bañarse y vestirse y por lo tanto que perciba tener un buen autocuidado.<sup>139</sup>

Lo anterior evidencia que con el tratamiento neuroprotector (DDS) se logra obtener una población post-IC con resultados positivos de calidad de vida a nivel funcional que les permite ser independientes, teniendo limitaciones en aspectos neuropsicológicos.

Para toda la población incluida en el ensayo clínico, se encontró que en cuanto al género, las mujeres percibieron una calidad de vida total menor que los hombres (Gráfica 5). Dicho resultado concuerda con la información encontrada en un estudio australiano para sobrevivientes a los 2 años post-IC, en el cual las mujeres presentaron las evaluaciones más bajas de calidad de vida con respecto a los hombres.<sup>140</sup>

En cuanto a los resultados de cada dominio respecto al género se encontró que los dominios "pensamiento", "estado de ánimo", "rol social", "rol familiar" y "movilidad" tuvieron evaluaciones significativamente más bajas en mujeres que en hombres. Dichos resultados concuerdan con lo presentado en el trabajo de Gargano W.J., et. al., en el que mencionan que bajas evaluaciones en el dominio "estado de ánimo" se vincula con que las mujeres experimentan en mayor proporción síntomas de depresión que los hombres.<sup>135</sup>

Por otro lado existen trabajos que han descrito que las mujeres se inclinan en mayor proporción a auto informar si tienen depresión.<sup>141</sup>

En cuanto al dominio "pensamiento", en la versión en español se encontraron resultados para mujeres de 2.89 y para hombres 4.22. Una situación similar fue reportada por Gargano W.J., et. al., (2.8 y 3.4 respectivamente, dando a conocer que las mujeres tienen menos satisfacción con su nivel de memoria y concentración que los hombres, lo cual probablemente este influenciado por el estado de ánimo y depresión post-IC.<sup>135</sup>

Para los dominios "rol social" y "rol familiar", existe concordancia con la evaluación de "rol funcional" descrita por Gargano, et al., en el cual pacientes femeninas sin previo IC tienen menor puntuación en esta área que los hombres.

En el caso del dominio "autocuidado", las mujeres tuvieron una evaluación de 3.02, mientras que los hombres 4.62. Dicha situación se han descrito en trabajos como el de Kapral K., et al.<sup>142</sup>, Di Carlo A. et al.<sup>143</sup>, Gargano W.J., et al.<sup>135</sup> presentando

resultados de funcionalidad más bajos en mujeres que en hombres a los seis meses y tres meses post-IC respectivamente.

De acuerdo a la agrupación por niveles de Rankin, la calidad de vida fue menor a medida que era mayor la clasificación de Rankin, mostrando coherencia entre percepción global de salud de acuerdo al nivel de discapacidad.

En la actualidad existen trabajos de diversos países que han evaluado el costo que implica el manejo del IC.

En el caso de México existen escasas publicaciones sobre este tema, un estudio realizado por Reynales S.L., et al., mostró que el manejo de IC anual en 2004 le representó al IMSS en promedio \$162561, considerando la atención en urgencias, ambulatoria y hospitalaria.<sup>144</sup>

En general en el presente estudio, el manejo del IC y la duración de la estancia hospitalaria, así como la atención de las secuelas del IC representaron los costos más elevados. Dicha situación marcó la diferencia entre el manejo con DDS o placebo (sin neuroprotector).

Cabe mencionar que los costos planteados en este trabajo son a partir de precios de 2010, desde la perspectiva de una institución pública que brinda atención médica a población abierta no derechohabiente de IMSS, ISSSTE, PEMEX, etc., dependiente de la secretaría de salubridad (INNN). Cabe mencionar que dicha institución es financiada principalmente con base a presupuestos asignados por los gobiernos federal y estatales, y con cuotas de recuperación proporcionadas por los usuarios del servicio; por lo que el costo que representa el IC tiene repercusiones directas sobre el gasto global en salud.<sup>145</sup>

En el ámbito de costos, el costo de adquisición de DDS fue superior al del placebo (\$1000 vs \$100), alrededor de 10 veces.

Algunos estudios internacionales han reportado que los costos totales para padecimientos como el IC, están influenciados en mayor proporción por el consumo generado durante la estancia hospitalaria.<sup>86, 87, 88</sup>

Dicha situación evidencia que a mayor tiempo de hospitalización los costos aumentan. En el caso del tratamiento con DDS, redujo la estancia hospitalaria con respecto a placebo lo cual repercutió en el costo total que se describirá más adelante.

Dentro de los costos asociados al manejo del IC, son relevantes los costos directos. Los costos directos incluyeron la atención médica previa a la atención en el INNN, porque muchos pacientes tras presentar los primeros síntomas de su padecimiento acudieron a otras instancias médicas para posteriormente ser derivados al INNN. Es importante destacar que este rubro varió para cada paciente y no influyó determinadamente en el costo total.

Otro costo directo fue el costo médico de estancia hospitalaria, los cuales representaron el mayor costo para ambas intervenciones médicas (DDS \$92336.4 vs placebo \$115414.3), dichos costos reflejan que pacientes tratados con el neuroprotector (DDS) tuvieron beneficios en salud que repercutieron en una evolución adecuada con menor consumo de insumos hospitalarios.

Dentro de los costos de estancia hospitalaria destacan los suministros y atención médica (DDS \$55233.5 vs placebo \$71801.4) que indica de igual manera que la pronta recuperación del paciente tras la intervención con DDS generó menor estancia hospitalaria y por lo tanto menores costos de estancia día-cama en los servicios de urgencias, unidad de terapia intensiva u hospitalización de neurología.

Para la atención ambulatoria que representó las visitas subsecuentes hasta tres meses (tiempo que duró el ensayo clínico) los costos promedio fueron mayores para DDS (\$23716.8) comparado con placebo (\$ 16324), lo cual puede ser atribuido a que algunos de los pacientes tuvieron que continuar su terapia en otras unidades hospitalarias debido a enfermedades concomitantes, "cardiopatías" principalmente, lo cual indica que este rubro no estuvo asociado directamente a la terapia neuroprotectora (Tabla 31 y 32).

Dentro de los costos directos no médicos se encuentra la alimentación hospitalaria que implica costos mayores con respecto a la proporcionada al egreso hospitalario y se relaciona con la adecuada recuperación del paciente, debido a que pacientes con mayores secuelas como disfagia, requieren alimentación especial e incluso administrada por sonda, etc.

Para los costos ambulatorios no médicos, se encontró un costo promedio superior para placebo (\$6391.4) con respecto a DDS (\$3619), lo anterior puede ser explicado de igual manera por el grado de discapacidad que presentaron los pacientes posterior a su egreso hospitalario, porque los sobrevivientes con mayores secuelas requirieron adquirir suministros médicos para su manejo domiciliario como silla de

ruedas, bastones, compra de pañales, seguimiento continuo de rehabilitación, que agregaron mayores costos.

En cuanto a los costos indirectos asociados a la pérdida laboral se encontró superior en placebo (\$10036.7), mientras que para DDS fue de \$6697.4 en promedio. Lo anterior se relaciona con el tiempo que tardaron los pacientes en reincorporarse a su vida cotidiana y por lo tanto laboral.

Finalmente los costos totales para DDS a los tres meses fueron menores en \$25000 aproximadamente (no significativamente) con respecto a placebo. Lo cual representa una cantidad importante de disminución de costos para el sistema de salud y de gastos directos del paciente.

Sin embargo el tratamiento a los tres meses post-IC sigue siendo elevado puesto que en el mejor de los casos con la intervención DDS el costo promedio total sería \$128977.8, con un costo directo no médico e indirecto de \$12251.3.

Si lo anterior es contrastado con el nivel de ingreso de acuerdo al salario mínimo vigente 2010, establecido por la comisión de salarios mínimos para el área geográfica "A" donde se incluye al Distrito Federal de \$57.46.<sup>146</sup> Una persona habitante del Distrito Federal con el salario mínimo a los tres meses (tiempo de seguimiento del paciente de acuerdo a la duración del ensayo clínico) ganaría \$5171.4, por lo que si esta persona tuviera que subsidiar los costos no médicos directos e indirectos del tratamiento tras IC difícilmente alcanzaría a cubrir dicha cuota teniendo que recurrir al apoyo económico de otros integrantes de la familia.

La cifra anterior es alarmante dado que los sujetos que fueron atendidos no tenían seguridad social.

Muchos de los pacientes cuentan con seguro popular, pero dicho seguro para el 2010 no tenía un rubro enfocado a la atención aguda de IC, ni siquiera estaba mencionado en el área de Fondo de protección contra gastos catastróficos, lo anterior visibiliza el colapso económico que enfrentaría una familia en la que el principal proveedor presentara un IC y no tuviera seguridad social.<sup>147</sup>

Por otro lado es necesario aclarar que las cuotas de recuperación que se les solicita a los pacientes por su atención en el INNN son de acuerdo al nivel socioeconómico, que en la mayoría de los sujetos incluidos en el estudio se encontraron en el nivel 3, por lo tanto el aporte directo del paciente es del 15% mientras que el sistema gubernamental absorbe el 85%.<sup>127</sup>

De esta manera el paciente en promedio con un nivel socioeconómico 3 tratado con DDS gastaría \$29760.28 a los tres meses; mientras que un paciente con placebo \$38684.39, contando con subsidio gubernamental.

Es claro entonces que tanto los costos médicos directos como los no médicos directos y los indirectos para el tratamiento agudo de IC son elevados, representando una carga económica amplia tanto para el sistema de salud que brinda el servicio como para los pacientes y familiares.

Ahora bien tomando en cuenta que el IC es en muchas ocasiones el desenlace de padecimientos crónicos como diabetes, hipertensión arterial y cardiopatías como fibrilación auricular principalmente, el costo que representa para la sociedad estos padecimientos es aún mayor debido a que los costos se incrementan. Existen algunos trabajos que han descrito dichos costos:

En el caso de la diabetes existen trabajos como el de Rodríguez B. R., et al.<sup>148</sup>, que atribuye un costo promedio de \$30554.35 al seguimiento anual de un paciente diabético tipo 2 sin complicaciones desde la perspectiva del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en 2008, incluyendo costos directos.

Para padecimientos como la hipertensión arterial Villarreal R. E., et al. 2002, reportaron un costo anual promedio para su manejo de \$772 en pacientes sin seguridad social atendidos en instancias del gobierno federal (consideró sólo costos directos).<sup>149</sup>

Para el caso de las cardiopatías, la fibrilación auricular es de los padecimientos que deriva hacia un IC, en México no se encontraron publicaciones que describieran los costos que implica su manejo. Sin embargo, en EUA se encontró que el manejo anual ambulatorio en 2005 representó un costo \$2177.30 dólares de EUA que considerando el precio del dólar a \$11.63 revela un costo de \$25321.99 pesos mexicanos.<sup>150</sup>

De tal manera que si se considera que el 34% de la población incluida en el estudio presentaba HA como enfermedad concomitante, el costo del seguimiento de este tipo de pacientes crónicos se elevaría aún más (Tabla 16).

Así como en el caso del 17.2% que refirieron tener asociada una cardiopatía dentro de las que destacó la fibrilación atrial. O aquellos que presentaban como enfermedad concomitante la diabetes mellitus.

Otro aspecto a considerar en los costos es la edad promedio en que se presenta un IC, ya que para la población estudiada fue alrededor de los 62.2 años, en esta edad una parte de la población es jubilada o sigue laborando, muchos de ellos como en el caso de la población involucrada en este estudio tiene empleos (albañil, plomero, hojalatero, empleo doméstico) con salarios precarios que difícilmente podrían pagar este tipo de atención médica.

De tal manera que aparte del impacto económico que le generan sus enfermedades concomitantes (93.1% de la población de este estudio) un IC amplía esta agravaría la situación económica de los pacientes.

Por otro lado en el análisis CE del árbol de decisiones para el manejo agudo del IC se encontró que a los tres meses de manejo, el grupo tratado con DDS obtiene 0.56 QALY's invirtiendo \$128977.80, mientras que con placebo se obtiene 0.45 QALY's con un costo mayor de \$154779.50. Demostrando que en un modelo sencillo DDS como intervención neuroprotectora representa mejores relaciones CE.

Aunado a los resultados anteriores, el análisis de Montecarlo-Markov arrojó como la terapia más costo-efectiva a DDS, \$189673.23/QALY con DDS contra \$241842.97/QALY para placebo, tras 4 ciclos de transición entre los tres estados de salud planteados.

El costo incremental por QALY ganado fue de \$52169.7 con DDS, mostrándose como la terapia dominante sobre placebo. Siendo una cantidad importante dadas las condiciones económicas de la población involucrada en el estudio.

En el análisis de sensibilidad para evaluar la robustez del estudio se demostró que variando en un 7% los costos y QALY's no hubo cambio alguno en el resultado de la terapia costo-efectiva y dentro de las variables que tienen mayor influencia en este resultado se encuentra el costo que representa el manejo con placebo (generando mayores costos).

Sin embargo, es necesario ampliar el estudio e incluir resultados realizados en otros lugares, para posteriormente compararlo con otras terapias neuroprotectoras.

En cuanto a la simulación de Monte Carlo-Markov y la variable "cantidad que estarían dispuesta a pagar los pacientes" contra el beneficio neto en salud, se encontró DDS como la estrategia óptima a usar.

En la actualidad se sigue avanzando en terapias que mejoren los resultados en salud para pacientes post-IC, los cuales han ocupado modelajes como el planteado



en el presente trabajo, principalmente la terapia trombolítica y de otros neuroprotectores como citicolina.<sup>151,152,153,154</sup> Por lo cual es necesario continuar ampliando la información obtenida que contribuya a evidenciar los beneficios de DDS como neuroprotector.

#### Limitaciones del estudio

Dentro de las principales limitantes del presente estudio destacan las desviaciones atribuidas al tamaño de la muestra analizada para estimar la calidad de vida en QALY's, ya que limita las inferencias que puedan representar a la población a nivel nacional.

En términos de resultados de efectividad y de costos no podemos considerar a este estudio representativo, debido también al tamaño de la muestra.

En términos absolutos los costos solo reflejan al hospital objeto de estudio, ya que dichos costos varían de institución a institución, aún dentro del mismo país.

Los resultados obtenidos en cuanto a costos por intervención sólo aplican para el consumo de servicios de salud en centros de atención de tercer nivel.

Sin embargo, las limitantes señaladas fueron atenuadas mediante la simulación de la cohorte de 10,000 pacientes.

## CONCLUSIONES

- El cuestionario SSQOL versión en español es un instrumento que presenta buenos resultados de aceptabilidad y confiabilidad en una muestra pequeña de población mexicana sobrevivientes a IC.
- La calidad de vida total de la muestra de pacientes del "Ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo, usando DDS como neuroprotector durante la etapa aguda del infarto cerebral", es ligeramente mayor para el grupo DDS con respecto a placebo.
- Los pacientes tratados con DDS presentaron resultados positivos de calidad de vida a nivel funcional (independientes), teniendo limitaciones en aspectos neuropsicológicos.
- Existe coherencia entre la percepción global de salud con SSQOL y el nivel de discapacidad evaluado con escala de Rankin.
- El tratamiento agudo de IC con el neuroprotector DDS es más efectivo en "pacientes vivos sin discapacidad relevante", que cuando se utiliza placebo.
- Los costos médicos directos, no médicos directos e indirectos para el tratamiento agudo neuroprotector de IC con DDS o convencional (placebo) son elevados, representando una carga económica elevada tanto para el hospital que brinda el servicio como para los pacientes que lo reciben.
- El costo de atención hospitalaria ocupa la mayor proporción dentro de la carga económica total durante los tres primeros meses de atención a IC.
- Los costos promedio totales directos e indirectos por paciente fueron menores con el tratamiento DDS.
- De los tratamientos estudiados la terapia costo-efectiva en un modelo de tres meses de seguimiento fue DDS con \$230317.5/QALY. De igual manera en un modelo de ciclos de Markov DDS resultó la terapia costo-efectiva con 189673.23/QALY, obteniendo una relación costo/efectividad incremental de \$645042.5/QALY ganado. El análisis de la robustez de los resultados no fue sensible a la variación de costos y QALY's.
- Los resultados obtenidos pueden proporcionar argumentos para considerar a DDS como una factible intervención médica neuroprotectora en pacientes post-IC.

## REFERENCIAS

1. Thiagarajan M., Lal Kaul M., Sundar Sharma S.S. 2004. Neuroprotective efficacy and therapeutic time window peroxynitrite decomposition catalysis in focal cerebral ischemia in rats. *British Journal of Pharmacology*. 142:899-911.
2. Organización Mundial de la Salud. The atlas of heart disease and stroke. 2010. [en línea]. EUA. [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/resources/atlas/](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/resources/atlas/) [Consulta: 10-Junio-2010, 14:00 hrs].
3. Lloyd-Jones D., Adams R., Carnethon M., De Simone G., Ferguson B., Flegal K., Ford E., Furie K., Go A., Greelund K., Haase N., Hailpern S., Ho M., Howard V., Kissela B., Kittner S., Lackland D., Lisabeth L., Marelli A. 2009. Heart disease and Stroke Statistics 2009 Update: A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 119:e71-e78.
4. American Heart Association. Heart disease and stroke statistics. 2010 Update at-a- Glance. 2010. [en línea]. EUA. <<http://www.americanheart.org/presenter.jhtml>> [Consulta: 10 de Julio 2010, 09:00 a.m.].
5. Internet Stroke center. Stroke statistics. 2010. [en línea]: EUA: Southwestern Medical Center. <<http://www.strokecenter.org/patients/stats.htm>> [Consulta: 07 de Agosto 2010. 10:30 a.m.].
6. Scarborough P., Peto V., Bhatnagar P., Kaur A., Leal J., Luengo F.R., Gray A., Rayner M., and Allender S. 2009. Stroke statistics. British Heart Foundation. Edition 2009. pp. 9-15.
7. Lavados P.M., Hennis A.J., Fernandes J.G., Medina M.T., Legetic B., Hoppe A., Sacks C., Jadue L., Salinas R. 2007. Stroke epidemiology, prevention, and management strategies at a regional level: Latin America and the caribbean. *Lancet Neurology*. 6:362-372.
8. Dirección General de Información en Salud (DGIS). Principales causas de mortalidad en mujeres y hombres. 2008. [en línea]: Sistema Nacional de Información en Salud (SINAIS). México: Secretaría de Salud <<http://www.sinais.salud.gob.mx>> [Consulta: Jueves 07 de Abril 2011, 12:00 hrs].
9. Carod A.F. y Egido J.A. 2009. Quality of life after stroke: The importance of a good recovery. *Cerebrovascular diseases*. 27(1):204-214.
10. Frenk J. 2007. Tender puentes. Lecciones globales desde México sobre políticas de salud basada en evidencias. *Salud pública de México*. 49(1):S14-S21.

- 
11. Donnan G.A. 2008. The 2007 Feinberg Lecture: A New Road Map for Neuroprotection. *Stroke*. 39:242-247.
  12. Dávalos A., Castillo J., Álvarez J., Secades J., Mercadal J., López S., Cobo E., Warach S. and Lozano R. 2002. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials. *Stroke*. 33(12):2850-2857.
  13. Nader-Kawachi J., Góngora R.F., Santos Z.S., Calzada P. y Ríos C.C. 2007. Neuroprotective effect of dapsone in patients with acute ischemic stroke: a pilot study. *Neurological Research*. 29:331-334.
  14. Muening P. 2002. Designing and conducting cost-effectiveness analyses in medicine and health care. Jossey-Bass, EUA. pp. 1-200.
  15. Lopez A.D., Mathers C.D., Ezzati M., Jamison D.T., Murray C.J. 2006. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: Systematic analysis of population health data. *Lancet*. 367:1747-1757.
  16. Strong K., Mathers C., Bonita R. 2007. Preventing stroke: saving lives around the world. *Lancet Neurology*. 6:182-187.
  17. Kolominsky R.P., Weber M., Gefeller O., Neundoerfer B., Heuschmann P.U. 2001. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke*. 32:2735-2740.
  18. Velázquez M O., Barinagarrementeria A.F., Rubio G.A., Verdejo J., Méndez M.B., Violante R., Pavía A., Alvarado R.R., Lara E.A. 2007. Morbilidad y mortalidad de la enfermedad isquémica del corazón y cerebrovascular en México 2005. *Archivos de cardiología de México*. 77(1):31-39.
  19. Instituto Mexicano del Seguro Social IMSS. 2009. Guía de Práctica clínica Prevención Secundaria, Diagnóstico, Tratamiento y Vigilancia de la Enfermedad Vascular Cerebral Isquémica, México. División de excelencia médica. pp. 10-32.
  20. Arauz A., Murillo B. L., Leyva A., Barrinagarrementeria F., Alegría M.A., Villareal C.J., León C., Cantú C., Ruiz S.J. 2010. Guía práctica clínica para la prevención secundaria de la enfermedad vascular cerebral después de la fase aguda. *Revista de investigación clínica*. 62(2):130-134.

- 
21. Cantu B.C., Majersik J.J., Sánchez B.N., Ruano A., Quiñones G., Arzola J., Morgenstern L. 2010. Hospitalized Stroke surveillance in the Community of Durango, Mexico. The Brain Attack Surveillance in Durango Study. *Stroke*. 41:878-884.
  22. Guyton A.C., Hall J.E. 2001. Tratado de fisiología médica. 10ª. Ed. Interamericana Mc Graw-Hill, México, pp. 621-667.
  23. Tortora G. J., Reynolds G.S. 2000a. Nervous Tissue. En: Principles of anatomy and physiology. 9ª Ed. John Wiley and Sons. USA. Capítulo 12. pp. 378-410.
  24. Frizzell PJ. 2005. Acute Stroke. Pathophysiology, Diagnosis and treatment. *American Association of Critical-Care Nurses Clinical Issues*. 16(4):421-440.
  25. Pimienta J.H. 2004. La corteza cerebral. Más allá de la corteza. *Revista colombiana de psiquiatría*. 1(23):58S-60S.
  26. Tortora G. J., Reynolds G.S. 2000b. The brain and cranial nerves. En: Principles of anatomy and physiology. 9ª Ed. John Wiley and Sons. USA. Capítulo 14. pp. 446-480.
  27. Cirlos G. 2004. Principios de anatomía, fisiología e higiene. 1era Ed. Limusa, México, pp. 93-113 y 117-130.
  28. Monografías Listas is proudly powered by WordPress. Sistema nervioso central: el encéfalo. 2010. [en línea]: Argentina: <<http://www.monografiaslistas.info/2010/08/>>.[Consulta: 06 de Abril 2011, 10:00 hrs].
  29. Asociación Nacional Arnold Chiari. Anatomía en La malformación. 2011. [en línea]:España <<http://www.efisioterapia.net/articulos/imprimir.php?id=164>>. [Consulta 20 Junio 2010, 14:00 hrs.]
  30. Fagan S.C., Hess DC. 2008. Stroke. Capítulo 22. En: Dipiro T.J., Talbert L.R., Yee C.G., Matzke R.G., Wells G.B., Posey M.L. (eds.), Pharmacotherapy. A pathophysiologic Approach. 7ª ed. Interamericana Mc Graw Hill. USA. pp. 373-377.
  31. Barrientos N. 2004. Monitoreo de presión intracraneana: indicaciones y técnica. *Revista Chilena de Cirugía*. 56 (6): 523-527.
  32. Aronowski J., Cho K.H., Stronh R., Grotta J.C. 1999. "Neurofilament proteolysis after focal ischemia; when do cells die after experimental stroke?". *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 19:652–660.
  33. Bramlett H., Dietrich W. 2004. "Pathophysiology of cerebral ischemia and brain trauma: Similarities and differences". *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 24:133-150.

- 
34. Back T. 1998. Pathophysiology of the ischemic penumbra-Revision of concept. *Cellular and molecular neurobiology*. 18(6):621.
35. Kaufmann A.M., Firlik A.D., Fukui M.B., Wechsler L.R., Jungries C.A., and Yonas H. 1999. Ischemic core and penumbra in human stroke. *Stroke*. 30(1):93-99.
36. Zivin J.A., Hilbers-Modderman E.S., Merkus F.W. 1998. Factors determining the therapeutic window for stroke. *Neurology*. 50(3):599-603.
37. Maddahi A., Edvinsson L. 2010. Cerebral ischemia induces microvascular pro-inflammatory cytokine expression via the MEK/ERK pathway. *Journal of Neuroinflammation*. 7:1-13.
38. Lakhan S. E., Kirchgessner A., y Hofer M. 2009. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: therapeutic Approaches. *Journal of Translational Medicine*. 7:97.
39. Hazell A.S. 2007. Excitotoxic mechanisms in stroke: An update of concepts and treatment strategies. *Neurochemistry International*. 50: 941-953.
40. Won J. S., Kim D. Y. y Joo G. B. 2002. Cellular and Molecular Pathways of Ischemic Neuronal Death. *Journal of Biochemistry and Molecular Biology*. 35(1):67-86
41. Sacco RL., Adams R., Albers G., Alberts M.J., Benavente O., Furie K., Goldstein P., Gorelick P., Halperin J., Harbaugh S., Johnston C., Katzan I., Kelly H.M., Kenton E. J., Marks M., and Tomsick T. 2006. Guidelines for prevention of Stroke in patients with ischemic stroke or Transient Ischemic Attack. *Stroke*. 37:577-617.
42. Díez-Tejedor E., Del Brutto O., Álvarez S.J., Muñoz M, Abiusi G. 2001. Clasificación Iberoamericana de las enfermedades cerebrovasculares. Sociedad Iberoamericana de Enfermedades Cerebrovasculares. *Revista de Neurología*. 33(5): 455-464.
43. Adams H.P., Bendixen B.H., Kapelle L.J., Biller J., Love B.B., Gordon D.L., Marsh E.E. 1993. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. *Stroke*. 24:35-41.
44. Amarenko P., Bogousslavsky J., Caplan L.R., Donnan G.A., Hennerici M.G. 2009. Classification of stroke subtypes. *Cerebrovascular diseases*. 27:493-501.
45. Médico Ya. Guía médica y salud familiar. Hemorragia subaracnoidea. 2009. <<http://www.medicoya.com/hemorragia-subaracnoidea/>>. [Consulta: 12 de Junio 2010, 8:00 am]

- 
46. Alonso M., Enrique P. G., Pérez G.E., Díez-Tejedor E. 2004. Recomendaciones para el tratamiento y prevención del ictus, 2004. *Revista de neurología*. 39:465-486.
47. Cucchiara BL. 2009. Evaluation and management of stroke. *Hematology*. 1:293-301.
48. Internet Stroke center. Stroke scales and clinical assessment tools. 2010. [en línea]. EUA: Southwestern Medical Center. <<http://www.strokecenter.org/trials/scales/index.htm>>. [Consulta: 13 de Mayo 2010, 10:30 am].
49. Adams H.P., Zoppo G., Alberts J.M., Bhatt D.L., Brass L., Furlan A., Grubb R., Higashida R., Jauch E.C., Kidwell C., Lyden P., Morgenstern L. and Wijdicks F.M. 2007. Guidelines for the Early Management of Patients With Ischemic Stroke. *Stroke*. 38:1655-1711.
50. The Heart and Stroke Foundation of Canada. 2006. Canadian Best Practice Recommendations for Stroke care: 2006. Ed. Canadian Stroke Network. pp. 43-61.
51. Meyers M.P., Shumacher Ch.H., Higashida T.R., Barnwell L.S., Creager A.M., Gupta R., McDougall C., Pandey D., Sacks D. and Wechsler L.R. 2009. Indications for the performance of Intracranial endovascular neurointerventional procedures. *Circulation*. 119: 2235-2249.
52. The european stroke initiative executive committee and the EUSI Writing committee 2003. European stroke initiative recommendations for stroke management Update 2003. *Cerebrovascular diseases*. 16:311-337.
53. AMESVAC. Consenso Mexicano de prevención y tratamiento de la Enfermedad cerebrovascular. 2002. *Revista de investigación clínica*. 54(3):245-246.
54. Ginsberg M. D. 2008. Neuroprotection for ischemic Stroke: past, present and future. *Neuropharmacology*. 55(3):363-389.
55. Muir KW, Lees KR, Ford I, Davis S. 2004. Magnesium for acute stroke (Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke trial): randomised controlled trial. *Lancet*. 363(9407):439-445.
56. Hemmen T. y Lyden P. D. 2007. Induced Hypothermia for Acute Stroke. *Stroke*. 38:794-799.
57. Ginsberg M., Palesch J.J., y Hill. 2006. The ALIAS (Albumin In Acute Stroke) Phase III randomized multicentre clinical trial: design and progress report. *Biochemical Society Transactions*. 34:1323–1326.

- 
58. Internet Stroke center. Stroke interventions in clinical trials. 2010. [en línea]. EUA: Southwestern Medical Center. <[http://www.strokecenter.org/trials/index\\_cats.aspx](http://www.strokecenter.org/trials/index_cats.aspx)>. [Consulta: 13 de Mayo 2010, 10:30 am].
59. DrugBank database. Dapsone. 2005 [en línea]: Canadá. Departments of Computing Science & Biological Sciences, University of Alberta <<http://www.drugbank.ca/drugs/DB00250>>. [Consulta: 30 Abril 2010, 11:00 a.m.].
60. Helton D.R., Osborne W.D., Pierson S.K., Buonarati M.H. y Bethem R.A. 2000. Pharmacokinetic Profiles in Rats After Intravenous, Oral, or Dermal Administration of Dapsone. *Drug Metabolism and Disposition*. 28:925-929.
61. Cohen J. 2002. Cutaneous involvement of dermatomyositis can respond to Dapsone therapy. *International Journal of Dermatology*. 41:182-184.
- 62.- Altagracia M., Monroy-Noyola A., Osorio-Rico L., Kravzov J., Alvarado C.R. 1994. Dapsone attenuates kainic acid-induced seizures in rats. *Neuroscience Letters*. 176(1):52-54.
63. Santamaría A, Ordaz M.J., Rubio O.M., Solís F.H. y Ríos C. 1997. Neuroprotective effect of Dapsone against Quinolate-and Kainate-Induced Striatal Neurotoxicities in Rats. *Pharmacology and Toxicology*. 81:271-275.
64. Pieters F.A., Zuidema J. 1987. The absolute oral bioavailability of dapsone in dogs and humans. *International Journal of Clinical Pharmacology therapy toxicological*. 25(7):396-400.
65. Zhu YI, Stiller MJ. 2001. Dapsone and sulfones in dermatology: overview and update. *Journal of the American Academy Dermatology*. 45(3):420-34.
66. Winter H.R., Wang Y., Unadkat J.D. 2000. CYP2C8/9 Mediate dapsone N-hydroxylation at clinical concentrations of dapsone. *Drug Metabolism and Disposition*. 28:865–868.
67. Hutzler M.J., Kolwankar D., Hummel M.A., Tracy T.S. 2001. Activation of CYP2C9-Mediated Metabolism by a Series of Dapsone Analogs: Kinetics and Structural Requirements. *Drug Metabolism Disposition*. 30(11):1194-1200.
68. Ford P.G. 2000. Dapsone. *Current Problems in Dermatology*. 12(5):242-245.
69. Bucarechi F., Vicente C. D., Pereira R., Tresoldi T.A. 2004. Dapsone hypersensitivity syndrome in an adolescent during treatment during of leprosy. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 46(6):331-334.



- 
70. Itha S., Kumar A., Dhingra S., Choudhuri G. 2003. Dapsone induced cholangitis as a part of dapsone syndrome: a case report. *Gastroenterology*. 21(3):1-5.
71. International programme on chemical safety. Dapsone. [en línea]. Canadá. Canadian Centre for Occupational Health and Safety. <<http://www.inchem.org/documents/pims/pharm/dapsone.htm>> [Consultada 6 de Mayo 2010, 12:00 p.m.]
72. Rios C., Nader-Kawachi J., Rodriguez P. A., Nava R. C. 2004. Neuroprotective effect of dapsone in an occlusive model of focal ischemia in rats. *Brain Research*. 999: 212–215.
73. Martin W. J., Kachel DL. 1985. Reduction of neutrophil-mediated injury to pulmonary endothelial cells by dapsone. *American Review of Respiratory Disease*.131(4):544-7.
74. Cerrato-Cuadra A. y Carrillo-Mezo. 2005. Activación del área motora primaria mediante RMf posrehabilitación en pacientes con miembro torácico parético, como secuela de enfermedad vascular cerebral. *Archivos Neurociencias*. 10(2):57-65.
75. Gresham G. E., Duncan W.P., Stason B. W. 1995. Post stroke rehabilitation: Clinical practice guideline No. 16. US Department of health and human service. pp. 12-13, 29-35. [en línea] < <http://books.google.com.mx/books> >[Consulta: 12-Junio-2011].
76. National Stroke Foundation. 2005. Clinical guidelines for Stroke rehabilitation and recovery. National health and medical research council Australian. Cap. 3. pp. 15-40.
77. US Agency for healthcare research quality. 1995. Recovering after Stroke. A patient and family guide. AHCPH publication. No. 16. pp.1-17.
78. Baer G., Durward B. 2006. Ictus. En: Fisioterapia en la rehabilitación neurológica (Editor: Stokes M.). Editorial: Biblioteca de fisioterapia Elsevier. 2da. Edición. pp. 79-110. [en línea] < <http://books.google.com.mx/books> >[Consulta: 12-Junio-2011].
79. Laporte J. R. 2002. Nociones de farmacoeconomía. Capítulo VII. En: Principios básicos en investigación clínica. 2ª ed. Barcelona: Astrazeneca. pp. 101-110.
80. Morrison A, Wetheimer AI. 2006. La farmacoeconomía y la investigación de los resultados en salud. Centro de investigación sobre servicios farmacéuticos. OPS. pp. 4-20.

- 
81. Instituto Nacional de Salud Pública. 2008. Guía para la conducción de estudios de evaluación económica para la actualización del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud en México. pp. 7-36.
  82. Briggs A., Sculpher M. 1998. An introduction to Markov modeling for economic evaluation. *Pharmacoeconomics*. 13(4):397-409.
  83. Rubio T.C. y Echeverría A. 2006. Modelos de Markov: Una herramienta útil para el análisis farmacoeconómico. *Pharmacoeconomics-Spanish*. 3(2):71-78.
  84. Evers S. M., Struijs J.N., Ament A., Van Genugten M., Jager J., and Van de Bos G. 2004. International comparison of stroke cost studies. *Stroke*. 35:1209-1215.
  85. Luengo-Fernández R., Gray A.M., Rothwell P.M. 2009. Costs of Stroke Using Patient-Level Data. *Stroke*. 40:e18-e23.
  86. Claesson L., Gosman H. G., Johannesson M. 2000. Resource Utilization and Costs of Stroke Unit Care Integrated in a Care Continuum: A 1-Year Controlled, Prospective, Randomized Study in Elderly Patients The Göteborg 701 Stroke Study. *Stroke*. 31:2569-2577.
  87. Diring M.N., Edwards D.F., Mattson D.T., Akins P.T., Sheedy C.W. Hsu Y., Dromerick W. 1999. Predictors of Acute Hospital Costs for Treatment of Ischemic Stroke in an Academic Center. *Stroke*. 30:724-728.
  88. Caro J.J., Huybrechts K.F., Duchesne I. 2000. Management Patterns and Costs of Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 31:582-590.
  89. Guyatt G.H., Feeny D.H. y Patrick D.L. 1993. Measuring Health-related Quality of Life. *Annals of Internal Medicine*. 118:622-629.
  90. Testa M. A., Simonson C.D. 1996. Assessment of quality of life outcomes. *The New England Journal of medicine*. 334(13):835-839.
  91. Velarde J.E., Ávila F.C. 2002. Evaluación de la calidad de vida. *Salud Pública de México*. 44(4):349-360.
  92. Schwartzmann L. 2003. Calidad de vida relacionada con la salud: Aspectos conceptuales. *Ciencia y enfermería*. 9(2):9-21.
  93. Buck D., Jacoby A., Massey A., Ford G. 2000. Evaluation of Measures Used to Assess Quality of Life After Stroke. *Stroke*. 31:2004-2010.
  94. Díaz T. V., Gana J., Sobarzo M., Jaramillo M. A., Illanes D. S. 2008. Estudio sobre la calidad de vida en pacientes con accidente vascular cerebral isquémico. *Revista de neurología*. 46(11):652-655.

- 
95. Nowinski C.J. y Cella D. 2009. Quality of life scales for neurologic diseases. [en línea]. EUA. <<http://www.medlink.com/medlinkcontent.asp>>. [Consulta: 21 de Junio 2010, 11:00 a.m.]
96. Kranciukaitė D., Rastenyte D. 2006. Measurement of quality of life in stroke patients. *Medicina Kaunas*. 42(9):709-716.
97. Velarde J. E., Ávila F. C. 2002. Consideraciones metodológicas para evaluar la calidad de vida. *Salud Pública de México*. 44(5):448-482.
98. Haan R., Aaronson N., Limburg M., Langton H. R., Van Crevel H. 1993. Measuring quality of life in Stroke. *Stroke*. 24:320-327.
99. Coons S.J., Rao S., Keininger D.L. y Hays R.D. 2000. A comparative review of generic quality of life instruments. *Pharmacoeconomics*. 17(1):13-35.
100. Lata C. M., Piñeiro T. M., García F., García A., Barrueco E., Mejide F.R. 2009. Spanish adaptation of the Stroke and aphasia quality of life scale-39 (SAQOL-39). *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*. 45:379-384.
101. Muus I., Williams L.S., Ringsberg K. C. 2007. Validation of the stroke specific quality of life scale (SS-QOL): test of reliability and validity of the Danish version (SS-QOL-DK). *Clinical Rehabilitation*. 21:620-627.
102. Bergner M., Bobbitt R.A., Pollard W.E., Martin D.P., Gilson B.S. 1976. The sickness Impact Profile: validation of a health status measure. *Medical Care*. 14:57-67.
103. Carod-Artal F.J., González G., Egido H. J., Varela de Siejas E. 2007. Propiedades métricas de la versión española del perfil de las consecuencias de la enfermedad de 30 ítems adaptado al ictus (SIP30-AI). *Revista de Neurología*. 45(11):647-654.
104. Carod Artal E.J. 2004. Escalas específicas para la evaluación de la calidad de vida en el ictus. *Revista de Neurología*. 39(11):1052-1062.
105. Maia L., Costa A.P. 2007. Evaluación neuropsicológica de calidad de vida (ENCV) en pacientes con enfermedad vascular y cerebral (ECV). *Revista gallego-portuguesa de psicología e educación*. 15(2):55- 69.
106. Kauhanen M.L. 1999. Quality of life after stroke. Clinical, function, psychosocial and cognitive correlates. *Acta Universitatis Ouluensis*. 24-26.
107. Korpelainen J.T., Nieminen P. y Myllylä. 1999. Sexual functioning among stroke patients and their spouses. *Stroke*. 30:715-719.

- 
108. Daniel K., Wolfe Ch., Busch M.W. y Mc Kevitt Ch. 2009. What are the social consequences of stroke for working-aged adults?: A Systematic Review. *Stroke*. 40:e431- e440.
109. Haan R.J., Limburg M., Van del Meulen M.D., Jacobs H.M., Aaronson N.K. 1995. Quality of life after Stroke. *Stroke*. 26:402-408.
110. Niemi M, Laaksonen R, Kotila M, Waltimo O. 1988. Quality of life 4 years after stroke. *Stroke*.19:1101-1107.
111. Duncan P.W., Wallace D., Min Lai S., Johnson D., Embretson S., and Laster L.J. 1999. The Stroke Impact Scale version 2.0. Evaluation of reliability, validity, and sensivity to change. *Stroke*. 30:2131-2140.
112. Williams L.S., Weinberger M., Harris L.E., Clark D.O. 1999. Development of a Stroke specific quality of life scale. *Stroke*. 30:1362-1369.
113. Buck D., Jacoby A., Massey A., Steen N., Sharma A., Ford G.A. 2004. Development and validation of NEWSQOL, the Newcastle stroke specific quality of life measure. *Cerebrovascular diseases*. 17(2-3):143-152.
114. Fernández C.O., Verdecia F.R., Álvarez G.M., Román P.Y., Ramírez P.E. 2005. Escala de calidad de vida para el ictus (ECVI-38): evaluación de su aceptabilidad, fiabilidad y validez. *Revista de Neurología*. 41:391-398.
115. Muus I., Ringsberg K.C. 2005. Stroke specific quality of life scale: Danish adaptation and pilot study for testing psychometric properties. *Scandinavian Journal of Caring Sciences*.19:140-147.
116. Muus I., Petzold M., Ringsberg C.K. 2009. Health-Related quality of life after stroke reliability of proxy responses. *Clinical nursing research*. 18(2):103-118.
117. Ewert T., Stucki G. 2007. Validity of the SS-QOL in Germany and in survivors of hemorrhagic or ischemic Stroke. *Neurorehabilitation and Neural Repair*. 21(2):161-168.
118. Dyker A.G. y Lees K.R. 1998. Duration of Neuroprotective treatment for ischemic Stroke. *Stroke*. 29:535-542.
119. García P., Bascarán M.T., Sáiz P.A., Bousoño M., Bobes J. 2006. Banco de instrumentos básicos para la práctica de la psiquiátrica clínica. 4ta edición. Ars Medica. Barcelona, España. pp. 66-67, 182-184.
120. Dominguez R., Vila J.F., Augustovski F., Irazola V., Castillo P.R., Rotta E.R., Brott T. and Meschia F.J. 2006. Spanish cross-cultural adaptation and validation of

---

the National Institutes of Health Stroke Scale. *Mayo Clinic Proceedings*. 81(4):476-480.

121. Cid-Rozafa J., Damián-Moreno J. 1997. Valoración de la discapacidad física: El índice de Barthel. *Revista Española de salud pública*. 71:127-137.

122. Reeve B.B., Hays R.D., Bjorner J.B., Cook K.F., Crane K.P., Teresi J.A., Thissen D., Revicki D.A., Weiss D.J., Hambleton R.K., Liu H., Gershon R. and Cella D. 2007. Psychometric Evaluation and Calibration of Health-Related Quality of Life Item Banks Plans for the Patient-Reported Outcomes Measurement Information. *System Medical Care*. 45:S22–S31.

123. Boosman H., Passier P., Visser-Meily J., Rinkel G. J., Post M. 2010. Validation of the Stroke Specific Quality of life scale in patients with aneurismal subarachnoid haemorrhage. *Journal Neurological Neurosurgery and Psychiatry*. 81:485-489.

124. Rios C.C., Nader K.J., Alvarado A.J., Santos Z.J. 2009. Ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo, usando dapsona como neuroprotector durante la etapa aguda de infarto cerebral. Protocolo de investigación clínica registrado en el INNN.

125. Sulter G., Steen Ch. y De Keyser J. 1999. Use of the Barthel Index and Modified Rankin Scale in Acute Stroke Trials. *Stroke*. 30:1538-1541.

126. Gómez R. J. 2007. Estudio Farmacoeconómico de costo y carga de la enfermedad en mujeres con cáncer de mama en México D. F. Tesis de maestría en Ciencias Farmacéuticas. Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco. pp. 65-75.

127. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. 2010. Tabulador de cuotas de recuperación 2010- Instituto Nacional de Neurología Manuel Velasco Suárez. Departamento de contabilidad.

128. Lista de costos de inventario del almacén de farmacia del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Manuel Velasco Suárez-2010.

129. Sassi F. 2006. Calculating QALYs, comparing QALY and DALY calculations. *Health Policy and Planning*. 21:402–408.

130. Hernández C.B., Ariza A.R., Cardiel R.M. 2006. Costs of the standard rheumatology care in active rheumatoid arthritis patients seen in a tertiary care center in Mexico City. *Reumatología Clínica*. 2(3):124-130.

- 
131. Martínez N.J. 2008. Evaluación farmacoeconómica de citrato de clomifeno contra anastrozol en la inducción de la ovulación para el tratamiento de infertilidad en mujeres Grupo II OMS no hospitalizadas que acuden a la UMAE Hospital de gineco-obstetricia No. 3 CMN "La raza". Tesis de maestría. Universidad Autónoma Metropolitana. pp. 68-71.
- 132 .- Secretaría de Educación Pública, SEP. Educación básica. 2011 [en línea]. México <[http://www.sep.gob.mx/wb/sep1/sep1\\_Edu\\_Basica](http://www.sep.gob.mx/wb/sep1/sep1_Edu_Basica)> [Consulta: Jueves 24 de marzo 2011, 11:00 h].
133. Conapred. "El trato social hacia las mujeres indígenas que ejercen trabajo en zonas urbanas". 2008. Dirección General Adjunta de Estudios, Legislación doméstico y Políticas Públicas. Documento de Trabajo No. E-08-2008. [en línea]. <<http://www.conapred.org.mx/estudios/docs/E08-2008.pdf>>. [Consulta 12 Marzo 2011, 12:00 hrs
134. Cronbach L.J. 1985. Coefficient alpha and the internal structure tests. *Psychometrika*. 16: 297-334.
135. Gargano J.W., Reeves M. J. 2007. Sex differences in Stroke recovery and stroke-specific quality of life. *Stroke*. 38: 2541-2548.
136. Lai S.M., Studenski S., Duncan P., Perera S. 2002. Persisting consequences of Stroke measured by the Stroke Impact Scale. *Stroke*. 33: 1840-1844.
137. Lynch E.B., Zeeshan B., Heinemann A., Victorson D., Nowinski M.D., Pérez L. and Cella D . 2008. A qualitative study of quality of life after stroke: the importance of social relationships. *Journal of Rehabilitation Medicine*. 40: 518-523.
138. Stone J., Towned E., Kwan J., Haga K., Dennis M.S., Sharpe M. 2004. Personality change after stroke: some preliminary observations. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*. 75: 1708-1713.
139. Wesley J. Self care following stroke. 2010. [en línea]. EUA: Stroke S. A. <<http://stroke.org.au/pdf/Stroke2.pdf>>. [Consulta: 05 de Mayo 2011, 10:30 am].
140. Sturn J.W., Donnan G.A., Dewey H., Macdonell R., Gilligan A.K., Srikanth V., Thrift A.G. 2004. Quality of life after stroke: The North east Melbourne stroke incidence study (NEMESI). *Stroke*. 35:2340-2345.
141. Eriksson M., Asplund K., Glader EL., Norving B., Stegmayr B., Térent A., Hulter A.K., Olov W.P. 2004. Self reported depression and use of antidepressants after stroke: a national survey. *Stroke*. 35: 936-941.

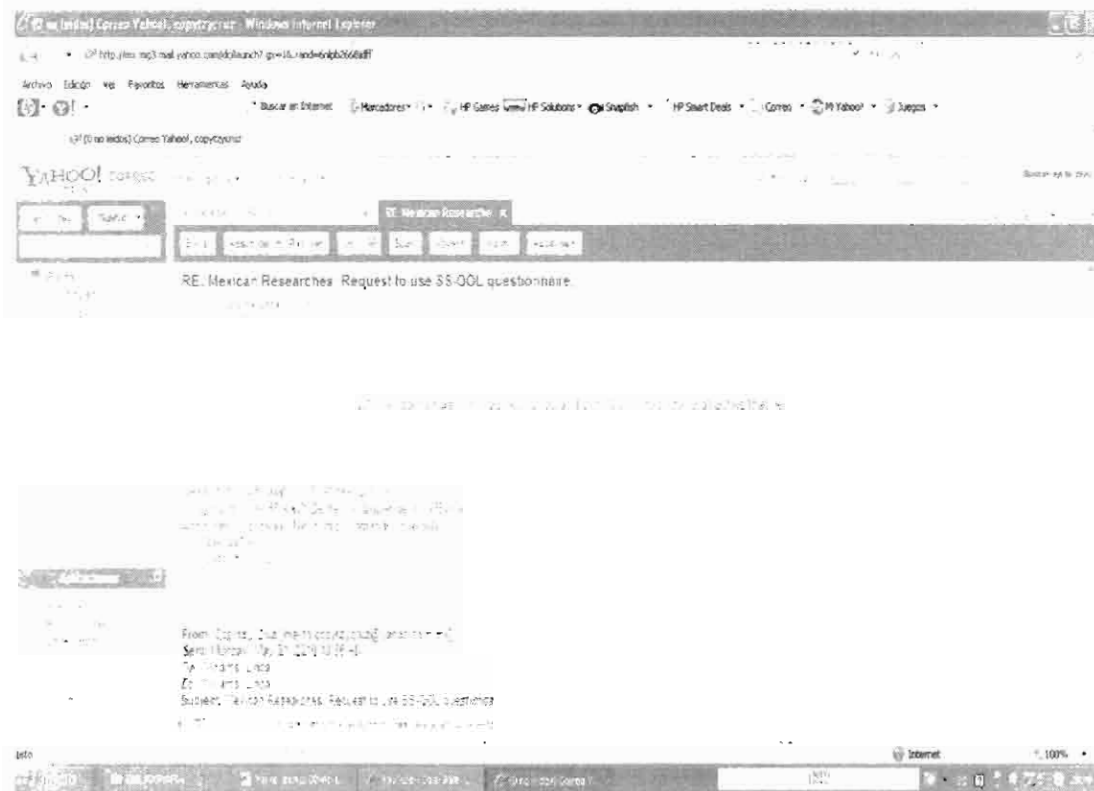
- 
142. Kapral K.M., Fang J., Hill M.D., Silver F., Richards J., Jaigobin C. and Cheung A. 2005. Sex differences in stroke care and outcomes. Results from the registry of the Canadian stroke network. *Stroke*. 36: 809-814.
143. Di Carlo A., Lamassa M., Baldereschi M., Pracucci G., Basile A.M., Wolfe C., Giroud M., Rudd A., Ghetti A. and Inzitari D. 2003. Sex differences in the clinical presentation, resource use, and 3-month outcome of acute Stroke in Europe: Data from a multicenter multinational hospital-based registry. *Stroke*. 34: 1114-1119.
144. Reynales S.L., Rodríguez B. R., Jiménez J.A., Juárez M. S., Castro R. A., Hernández A.M. 2006. Costos de la atención médica atribuibles al consumo de tabaco en el Instituto Mexicano del Seguro Social. *Salud Pública de México*. 48(1): S48-S64.
145. Secretaría de Salud (SS). 2007. Programa Nacional de Salud 2007-2012. Por un México sano: construyendo alianzas para una mejor salud. 1era ed. Editorial SS
146. Secretaría del trabajo y previsión social. Boletín de prensa. 2010. [en línea]. México: Comisión Nacional de salarios mínimos <[http://www.conasami.gob.mx/pdf/bolatines\\_sal\\_minimo/2009/boletin\\_prensa\\_17\\_dic\\_2009.pdf](http://www.conasami.gob.mx/pdf/bolatines_sal_minimo/2009/boletin_prensa_17_dic_2009.pdf)>. [Consulta: 22 de Octubre 2010, 10:30 am].
147. Secretaría de Salud. 2010. Catálogo universal de servicios de salud (CAUSES). Comisión Nacional de protección en salud. Seguro Popular. México. pp. 29-265, 375.
148. Rodríguez B. R., Reynales S. L., Jiménez R. J., Juárez M. S., Hernández A.M. 2010. Costos directos de atención médica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en México: análisis de microcosteo. *Revista Panamericana de salud pública*. 28(6): 412-420.
149. Villarreal R. E., Mathew Q.A., Garza E.M., Núñez R.G., Salinas M.A., Gallegos H.M. 2002. Costos de la atención de la hipertensión arterial y su impacto en el presupuesto destinado a la salud en México. *Salud pública de México*. 44: 7-13.
150. Kim H.M., Lin J., Hussein M., Kreilick Ch., Battleman D. 2009. Cost of atrial fibrillation in United States managed care organizations. *Advances in Therapy*. 26(9): 847.
151. Fagan S.C., Petitta A., Tilley B.C., Levine S.R., Kwiatkowski T.G., Brott T.G., Morgenstern L.B., Ward R.E., Marler J.R., Broderick J.P., Frankel M. 1998. Cost-effectiveness of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Neurology*. 50(4): 884-890.

152. Sandercock P., Berge E., Dennis M., Forbes J., Hand P., Kwan J., Lewis S., Lindley R., Neilson A. and Wardlaw J. 2004. Cost-effectiveness of Thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke assessed by a model based on UK NHS Costs. *Stroke*. 35: 1490-1498.

153. Jung T.K., Shin W.D., Leo K.J., Oh M. 2010. Cost-effectiveness of recombinant tissue plasminogen activator in the management of acute ischemic stroke: A systemic review. *Journal Clinical Neurology*. 6: 117-126.

154. Casado A., Secades J.J., Ibarz R., Herdman M., Brosa M. 2008. Cost-effectiveness of citicoline versus conventional treatment in acute ischemic Stroke. *Expert. Review Pharmacoeconomics Outcomes Research*. 8(2): 151-157.

## ANEXO 1





## ANEXO 2

### Cuestionario de calidad de vida SS-QOL versión en español (SS-QOL Spanish V 2.0)

#### Utilizado con previa autorización del autor

Nos gustaría saber si alguna de sus actividades o la forma en que usted se siente han sido afectados por el ataque cerebral, ya que en ocasiones esta enfermedad puede alterarlos. Cada pregunta se referirá a una actividad o estado de ánimo específico. **Para cada pregunta, piense cómo ha sido esa actividad o estado de ánimo durante la semana pasada.**

El primer grupo de preguntas se refiere a qué tanta dificultad ha tenido con una actividad específica. Cada pregunta se basa en problemas que algunas personas tienen después de un ataque cerebral.

**Marque** la casilla a la derecha que **corresponde al número que mejor describe qué tanta dificultad usted ha tenido** con esa actividad durante la semana pasada.

#### DURANTE LA SEMANA PASADA:

		No pudo hacerlo	Tuvo mucha dificultad	Tuvo alguna dificultad	Tuvo poca dificultad	No tuvo ninguna dificultad
SC1.	¿Tuvo dificultad para preparar comida?	1	2	3	4	5
SC2.	¿Tuvo dificultad para comer (por ejemplo, cortando la comida o tragando)?	1	2	3	4	5
SC4.	¿Tuvo dificultad para vestirse, por ejemplo, poniéndose las medias o zapatos, abrochando los botones o usando la cremallera (cierres)?	1	2	3	4	5
SC5.	¿Tuvo dificultad para bañarse en la tina o en la ducha?	1	2	3	4	5
SC8.	¿Tuvo dificultad para usar el inodoro (sanitario)?	1	2	3	4	5

**DURANTE LA SEMANA PASADA:**

	No pudo hacerlo	Tuvo mucha dificultad	Tuvo alguna dificultad	Tuvo poca dificultad	No tuvo ninguna dificultad
V1. ¿Tuvo dificultad para ver la televisión, de tal manera que le impidiera disfrutar su programa favorito?	1	2	3	4	5
V2. ¿Tuvo dificultad para alcanzar a ver objetos por tener mala visión?	1	2	3	4	5
V3. ¿Tuvo dificultad para ver o detectar las cosas en un solo lado de su visión (izquierdo ó derecho)?	1	2	3	4	5
L2. ¿Tuvo dificultad para hablar, por ejemplo, que se le trabara la lengua, tartamudeara, o hablara de manera enredada?	1	2	3	4	5
L3. ¿Tuvo dificultad para hablar lo suficientemente claro, de tal manera que le impidiera usar el teléfono?	1	2	3	4	5
L5. ¿Tuvieron dificultad otras personas para entender lo que usted decía?	1	2	3	4	5
L6. ¿Tuvo dificultad para encontrar la palabra que usted quería decir?	1	2	3	4	5
L7. ¿Tuvo la necesidad de repetir lo que decía para que le pudieran entender?	1	2	3	4	5

**DURANTE LA SEMANA PASADA:**

	No pudo hacerlo	Tuvo mucha dificultad	Tuvo alguna dificultad	Tuvo poca dificultad	No tuvo ninguna dificultad
M1. ¿Tuvo alguna dificultad para caminar? (si usted no puede caminar, circule 1 y pase a la pregunta M7)?	1	2	3	4	5
M4. ¿Perdió usted el equilibrio al agacharse o tratar de alcanzar algo?	1	2	3	4	5
M6. ¿Tuvo dificultad para subir escaleras?	1	2	3	4	5
M7. ¿Tuvo problema al detenerse y descansar cuando caminaba o cuando usaba la silla de ruedas?	1	2	3	4	5
M8. ¿Tuvo dificultad para ponerse de pie?	1	2	3	4	5
M9. ¿Tuvo alguna dificultad para ponerse de pie cuando estaba sentado?	1	2	3	4	5
W1. ¿Tuvo dificultad para hacer sus labores diarias en la casa?	1	2	3	4	5
W2. ¿Tuvo dificultad para finalizar los trabajos que había empezado?	1	2	3	4	5

**DURANTE LA SEMANA PASADA:**

	No pudo hacerlo	Tuvo mucha dificultad	Tuvo alguna dificultad	Tuvo poca dificultad	No tuvo ninguna dificultad
W3 ¿Tuvo dificultad para hacer los trabajos a los que usted estaba acostumbrado?	1	2	3	4	5
UE1. ¿Tuvo dificultad para escribir o mecanografiar?	1	2	3	4	5
UE2. ¿Tuvo dificultad para ponerse las medias, calcetines?	1	2	3	4	5
UE3. ¿Tuvo alguna dificultad para abrocharse los botones?	1	2	3	4	5
UE5. ¿Tuvo alguna dificultad para cerrar la cremallera (cierre)?	1	2	3	4	5
UE6. ¿Tuvo alguna dificultad para abrir un frasco?	1	2	3	4	5

El siguiente grupo de preguntas se refiere a qué tanto usted está de acuerdo o en desacuerdo con cada frase. Cada pregunta se refiere a un problema o estado de ánimo que algunas personas tienen después de un ataque cerebral. Marque la casilla que corresponde al número que mejor describe como se sintió usted con relación a cada frase durante la semana pasada.

**DURANTE LA SEMANA PASADA:**

	Muy de acuerdo	Moderadamente de acuerdo	Indiferente (ni de acuerdo ni en desacuerdo)	Moderadamente en desacuerdo	Muy en desacuerdo
T2 Fue difícil para mí concentrarme	1	2	3	4	5
T3 Tuve dificultad para recordar cosas	1	2	3	4	5
T4 Tuve que escribir las cosas para recordarlas	1	2	3	4	5
P1 Estuve irritable	1	2	3	4	5
P2. Fui impaciente con otras personas	1	2	3	4	5
P3. Mi personalidad ha cambiado	1	2	3	4	5
MD2 Estuve desanimado con respecto a mi futuro	1	2	3	4	5
MD3. No estuve interesado en otras personas o actividades	1	2	3	4	5
FR5 No me junté con mi familia en actividades de diversión	1	2	3	4	5

**DURANTE LA SEMANA PASADA:**

	Muy de acuerdo	Moderadamente de acuerdo	Indiferente (ni de acuerdo ni en desacuerdo)	Moderadamente en desacuerdo	Muy en desacuerdo
FR7 Senti que fui una carga para mi familia	1	2	3	4	5
FR8. Mi condición física interfirió con mi vida familiar	1	2	3	4	5
SR1 No salían a menudo como me hubiera gustado	1	2	3	4	5
SR4 Participé en mis aficiones y en recreación por periodos de tiempo más cortos de lo que me hubiera gustado	1	2	3	4	5
SR5. No vi tantos amigos como me hubiera gustado	1	2	3	4	5
SR6 Tuve relaciones sexuales menos frecuente de lo que me hubiera gustado	1	2	3	4	5
SR7. Mi condición física interfirió con mi vida social	1	2	3	4	5

**DURANTE LA SEMANA PASADA:**

	Muy de acuerdo	Moderadamente de acuerdo	Indiferente (ni de acuerdo ni en desacuerdo)	Moderadamente en desacuerdo	Muy en desacuerdo
MD6. Me senti alejado de las otras personas	1	2	3	4	5
MD7. Tuve poca confianza en mi mismo	1	2	3	4	5
MD8. No estuve interesado(a) en la comida	1	2	3	4	5
E2. Me senti cansado la mayor parte del tiempo	1	2	3	4	5
E3. Tuve que detenerme y descansar frecuentemente durante el día	1	2	3	4	5
E4. Me senti muy cansado para hacer lo que queria	1	2	3	4	5

Ahora, refiriéndonos a algunas áreas en general, nos gustaría preguntarle cómo usted se siente con ellas el día de hoy cuando las compara con la manera como se **sentía antes del ataque cerebral**. Marque con una X la casilla que muestre como se siente en cada área; está mucho peor, un poco peor, o igual que **antes del ataque cerebral**. Por favor, recuerde comparar la manera como usted se siente **hoy en día** con la manera como se sentía **antes del ataque cerebral**.

	Mucho peor que antes del ataque cerebral	Más o menos peor que antes del ataque cerebral	Un poco peor que antes del ataque cerebral	Igual que antes del ataque cerebral
1E. Mi nivel de energía es				
2L. Mi capacidad para hablar es				
3M. Mi marcha es				
4V. Mi vista es				
5UE. El uso de mis brazos o manos es				
6T. Mi capacidad para pensar es				
7MD. Mi ánimo es				
8P. Mi personalidad es				
9W. Yo hago mis labores en la casa o en el trabajo				
10SC. Puedo cuidarme a mí mismo				
11FR. Hago las cosas para mi familia				
12SR. Hago las cosas para mis amigos				
3. En general, mi calidad de vida es				



### ANEXO 3

## CUESTIONARIO DE COSTOS PARA PACIENTES CON INFARTO CEREBRAL

#### Aspectos Generales

#### Clave

Género: F M	Estado civil:	Escolaridad	Ocupación
Edad:	1)Soltero	1)Sin estudios	1)Desempleado
Fecha del ECV:	2)Casado	2)Primaria	2) Obrero
Días de tratamiento:	3)Unión libre	3)Secundaria	3) Trabajador agrícola
Tipo de ECV* y localización	4) Viudo	4)Medio Superior	4) Comerciante
Eventos previos	5)Divorciado	5)Carrera técnica	5) Actividades domésticas
	6)Otro	6)Superior	6) Tecnico
		7) posgrado	7) Profesionista
			8)Otro_____
Tiempo de evolución desde el ECV	Tiempo transcurrido hasta la admon. del medicamento		

\*ECV - Evento Cerebrovascular.- Infarto, Ictus

Instrucciones: Lea cuidadosamente cada una de las preguntas siguientes. Marque con una "x" la opción que considere adecuada. En las preguntas donde no hay opciones conteste lo que se solicita.

#### Aspectos socioeconómicos

1 - ¿Antes del ECV realizaba una actividad remunerada económicamente?

1) Si 2) No

2 - ¿Cuánto tiempo lleva sin realizar actividad laboral?

1) Sin actividad laboral  
 2) 1-7 días  
 3) 8 -14 días  
 4) 14 a 21 días  
 5) Un mes  
 6) Dos meses  
 7) Mas de tres meses

3 - ¿Cuántas horas trabajaba o trabaja a: día?

1) sin actividad laboral  
 2) 1 a 2 horas  
 3) 2 a 6 horas  
 4) 6 a 8 horas  
 5) 8 a 12 horas  
 6) Mas de 12 horas

4 - ¿Cuántos días a la semana trabaja o trabajaba?

1 \_\_\_\_ 2 \_\_\_\_ 3 \_\_\_\_ 4 \_\_\_\_ 5 \_\_\_\_ 6 \_\_\_\_ Toda la semana \_\_\_\_

5 - Sus ingresos económicos mensuales son:

1) Menos de \$1600  
 2) Entre \$1600 y \$3500  
 3) Entre \$3500 y \$4800  
 4) Entre \$4800 y \$6400  
 5) Entre \$6400 y \$8000  
 6) Mas de \$8000

6 - ¿Cuántas personas dependen económicamente de usted?

1) una  
 2) Dos  
 3) Tres  
 4) Cuatro  
 5) Mas de cuatro

7 - ¿Quién asume los gastos de su enfermedad?

1) Sólo

- 
- 2) Pareja  
3) En familia  
4) Amigos y/o conocidos

**Costos médico-directos**

8.- En los últimos 6 meses, ¿tuvo algún evento cerebral relacionado con su enfermedad actual?

- 1) Si 2) No

9.- Relacionado con los eventos anteriormente mencionados, ¿realizó consultas médicas para tratarlos, cuantas?

a) No

b) Si No. de consultas \_\_\_\_\_

10.- ¿La consulta fue vía privada o en una institución de servicio público? ¿Cuál? \_\_\_\_\_

11.- ¿Cuál fue el costo general de la consulta previa? \_\_\_\_\_

12.- ¿Durante estas consultas le fue recetado algún medicamento?

1) Si 2) No ¿Cuál? \_\_\_\_\_

13.- Como parte del monitoreo de dichos eventos, ¿se realizó algún estudio de laboratorio?

1) Si 2) No ¿Cuáles? \_\_\_\_\_ ¿En cuantas ocasiones? \_\_\_\_\_

14.- ¿Cuál fue el costo general de dicho estudio? \_\_\_\_\_

**Costos indirectos**

15.- ¿Qué medio de transporte utiliza o utilizó para acudir al hospital, y atender su padecimiento, cuando ocurrió el ECV?

1) Transporte público \_\_\_\_\_ 2) Transporte privado \_\_\_\_\_ 3) caminando \_\_\_\_\_

4) Otro \_\_\_\_\_

Transporte público:

¿Cuánto gasta en pasajes (ida y vuelta)? \_\_\_\_\_

Transporte privado:

¿Cuánto gasta de gasolina (ida y vuelta)? \_\_\_\_\_

16.- ¿Aproximadamente cuánto tiempo invierten usted y su(s) acompañante(s) en transportarse desde su casa hasta el hospital?

- 1) 5 a 15 min \_\_\_\_\_ 2) 15 a 45 min \_\_\_\_\_ 3) 45min a 1 hora \_\_\_\_\_ 4) 1 hora a 1½ horas \_\_\_\_\_ 5) 1½ horas a 2 horas  
6) \_\_\_\_\_ mas de 2 horas \_\_\_\_\_

**Costos no médicos-directos**

17.- ¿Su padecimiento le genera gastos adicionales? Por ejemplo, compra de medicamentos que no le suministre el hospital, modificación en el tipo de alimentos que consume habitualmente, compra de ropa, hospedaje, etc.

- 1) Si \_\_\_\_\_ 2) No \_\_\_\_\_

Si su respuesta fue si ¿cuánto gasta? \_\_\_\_\_

18.- ¿Ha tenido que realizar remodelación en su vivienda como consecuencia de su enfermedad (rampas, barandales, etc.). Si es así, ¿cuál ha sido su costo? \_\_\_\_\_

19.- ¿A adquirido algún aparato y/o dispositivo para atender alguna discapacidad derivada del ECV?

1) Si

2) No

¿Cuál fue el costo de dicho aparato y/o dispositivo? \_\_\_\_\_

20.- ¿Cuenta con alguna persona que cuida de usted? 1) Si 2) No

¿Cuántas? \_\_\_\_\_

21.- Aparte de sus familiares, ¿ha contratado alguna persona para su cuidado?

- 1) Si 2) No

---

¿Cuánto le paga mensualmente? \_\_\_\_\_

Si su respuesta es no, ha concluido el cuestionario, en su defecto la siguiente sección la debe responder la persona que le brinda cuidados

#### Sección del Cuidador

22.- ¿Qué parentesco tiene con la paciente?

23.- ¿Cuántas veces ha acompañado al paciente durante sus visitas al médico después del ECV? \_\_\_\_\_

24 - ¿Cuántas horas invierte al día en el cuidado del paciente?

- 1) De 1 a 2
- 2) De 3 a 5
- 3) De 6 a 12
- 4) De 12 a 16
- 5) Mas de 16

25.- ¿Cuál es su ocupacion?

- 1) Desempleado
- 2) Obrero
- 3) Trabajador agrícola
- 4) Comerciante
- 5) Actividades domésticas
- 6) Técnico
- 7) Profesionista
- 8) Otro \_\_\_\_\_

26 - ¿Cuántas horas trabaja al día?

- 1) sin actividad laboral
- 2) 1 a 2 horas
- 3) 2 a 6 horas
- 4) 6 a 12 horas
- 6) Mas de 12 horas

27 - Del tiempo que labora, ¿cuántas horas laborales pierde en el cuidado del paciente?

- 1) Ninguna
- 2) 1 a 2 horas
- 3) 2 a 6 horas
- 4) 6 a 12 horas
- 6) Mas de 12 horas

28 - Sus ingresos económicos mensuales son

- 1) Menos de \$1600
- 2) Entre \$1600 y \$3500
- 3) Entre \$3500 y \$4800
- 4) Entre \$4800 y \$6400
- 5) Entre \$6400 y \$8000
- 6) Mas de \$8000