

Características Clínicas de Pacientes Hipertensos hospitalizados con y sin Enfermedad Cerebrovascular de 60 a 90 años en Quito, Ecuador: Estudio de Casos y Controles

Clinical Characteristics of hospitalized Hypertensive Patients with and without Stroke aged 60 to 90 years in Quito, Ecuador: A Case-Control Study

Carlos A. Moncayo-Velásquez, MD, Paúl A. Calixto-Ruiz, MD, Marcos Serrano-Dueñas, MD, MSc, PhD

Resumen

Antecedentes: La enfermedad cerebrovascular ocupa el segundo lugar en el mundo como causa de muerte por enfermedad y de años vividos con discapacidad. La inversión destinada al manejo de un paciente hospitalizado por ictus genera altos costos en salud. En Ecuador representa la tercera causa de defunciones. Uno de los factores más importantes para desarrollarla es la hipertensión arterial. Este grupo de pacientes presenta elevado riesgo de complicaciones, mortalidad y mal pronóstico.

Objetivo: Identificar cuáles variables difieren entre pacientes hipertensos con ictus frente a hipertensos sin ictus, ingresados en el Hospital General San Francisco de Quito, Ecuador, durante el periodo 2017- 2020.

Métodos: En una población de 96 casos y 57 controles se efectuó un estudio analítico de cohorte retrospectivo entre casos y controles.

Resultados: La variable escolaridad (Primaria Completa) fue la más afectada entre los casos ($\chi^2=13,298$; $p=0,039$). Los pacientes con fibrilación auricular fueron significativamente mayores en los casos ($\chi^2=7,31$ $p=0,007$). Otras variables como: sexo, edad, procedencia, años con hipertensión, tabaco, diabetes mellitus tipo 2, insuficiencia cardíaca, hipercolesterolemia y terapia anticoagulante, no demostraron diferencias significativas entre ambos grupos.

Conclusiones: Los pacientes con escolaridad primaria completa y la fibrilación auricular tuvieron presencia significativa en los hipertensos con ictus.

Palabras clave: Enfermedad Cerebrovascular, hipertensión arterial, factores de riesgo, comorbilidades, síndrome metabólico, enfermedades cardiovasculares

Abstract

Background: Stroke is the world's second leading cause of death from disease, and disability-adjusted life years. The investment in management of a hospitalized stroke patient generates a high healthcare cost. In Ecuador it is the third leading cause of death. Hypertension is one of the most important factors in the stroke development. Patients with high blood pressure and stroke have a higher risk of complications, mortality and poor prognosis.

Objective: The present study aimed to identify which variables differ between hypertensive patients with stroke versus hypertensive patients without stroke, hospitalized, during 2017- 2020.

Methods: In a population of 96 cases and 57 controls, a retrospective analytical cohort study between two groups of patients was conducted.

Results: The variable education (primary education) was the most affected among cases ($\chi^2=13.298$; $p=0.039$). Patients with atrial fibrillation were significantly higher in the case group ($\chi^2=7.31$ $p=0.007$). Other variables like: sex, age, provenance, years lived with hypertension, smoking, type 2 diabetes mellitus, heart failure, hypercholesterolemia and anticoagulant therapy, showed no significant difference between the two groups.

Conclusions: Patients with complete primary education and atrial fibrillation had significant presence in hypertensive patients with stroke.

Keywords: stroke, arterial hypertension, risk factors, comorbidity, metabolic syndrome, cardiovascular diseases

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 33, N° 3, 2024

Introducción

La hipertensión arterial primaria (HTA) constituye uno de los factores de riesgo más importantes en el desarrollo de enfermedad cerebrovascular (ECV).¹ La HTA se traduce en cifras tensionales elevadas por sobre 139/89 mmHg, demostradas en dos o más mediciones entre 1 a 4 semanas.² La ECV se define como el síndrome de alteración focal o global cerebral, de instauración rápida y etiología vascular, con clínica que sobrepasa las 24 horas o conduce a la muerte.³ Adicionalmente, se incluye a cualquier hallazgo objetivo por imagen o histopatología que evidencie muerte neuronal por isquemia en una zona del sistema nervioso central.⁴

A nivel mundial, la ECV en el 2019 se presentó en 101 millones de personas.⁵ La incidencia desde 1990 a 2019 aumentó en un 70% con 12,2 millones de nuevos casos.⁵ El riesgo global de ECV a lo largo de la vida a partir de los 25 años es del 25%.⁶ En la actualidad, la ECV representa la segunda causa de muerte por enfermedad a nivel mundial, contabilizando el 11,59% del total de decesos o 5 millones anuales.⁷

La prevalencia de ECV en América del Sur aumentó de 6,51 por cada 1.000 habitantes en 2003, a 32 casos por cada 1.000 habitantes en la actualidad.^{8,9} La ECV representa un problema de salud mundial que genera un alto impacto en los presupuestos gubernamentales.¹⁰ Un estudio brasileño del 2021 estimó que el costo de un paciente hospitalizado por ECV ronda entre los USD 8.000 y los USD 20.000.¹¹ En Ecuador, el número de casos de ECV fue de 9.158 durante el periodo 2014 a 2018.¹² Las regiones más afectadas fueron Costa (67,38% de casos) y Sierra (31,11%). Asimismo, las provincias de Guayas (36,78%), Pichincha (15,75%) y Manabí (11,07%) concentraron mayor número de pacientes.¹² En cuanto a mortalidad, la ECV ocasionó el tercer mayor número de defunciones entre el 2017 al 2020 con 4.607 decesos.¹³

El riesgo cardiovascular evalúa la probabilidad de padecer un evento cardiocirculatorio como un ECV dentro de 5 a 10 años.¹⁴ Este riesgo se determina por la presencia de factores genéticos, ambientales o conductuales. Estos factores se dividen en modificables y no modificables.¹⁴ Los primeros incluyen sobrepeso, obesidad, dislipidemia, tabaquismo, HTA y diabetes mellitus tipo 2 (DM2). En tanto que los segundos abarcan edad, sexo, antecedentes y genética.¹⁴

La HTA induce cambios tanto estructurales como funcionales en la vasculatura arterial cerebral.¹⁵ Los fenómenos estructurales consisten en remodelación, rigidez, rarefacción, y lipohialinización.¹⁶ En tanto que, los funcionales constan de desequilibrio de los sistemas renina angiotensina aldosterona, simpático e inmune.¹⁷ Todos estos cambios conducen a una deficiente autorregulación del flujo cerebral que predispone a ECV.¹⁷

En Ecuador no existen estudios que ejecuten un análisis comparativo de las características clínicas de pacientes hipertensos con y sin ECV. La difusión de los resultados obtenidos en la presente investigación contribuye con el registro estadístico, abordaje y prevención de la ECV en Ecuador y Latinoamérica.

El objetivo de este estudio fue determinar las características clínicas que difieren entre los pacientes hospitalizados de 60 a 90 años hipertensos con ECV en comparación con aquellos sin ECV.

Materiales y Métodos

Sujetos y Muestra

El presente estudio fue llevado a cabo en el Hospital General San Francisco de la ciudad de Quito, Ecuador, el mismo que contó con 153 pacientes de ambos sexos, de 60 a 90 años de edad, hospitalizados entre 2017 y 2020.

Diseño del estudio

Se ejecutó un estudio analítico de cohorte, retrospectivo, que involucró casos y controles. El grupo casos estuvo conformado por pacientes hipertensos hospitalizados por un primer episodio de ECV, mientras que el grupo controles incluyó a pacientes con HTA sin ECV. Los criterios de exclusión abarcaron: causas hematológicas de ECV (hemoglobinopatías, anemia de células falciformes, síndrome de hiperviscosidad, policitemias, trombocitosis, síndrome de hipercoagulabilidad, factor V Leyden), enfermedad sistémica aguda (neumonía, septicemia, meningitis), enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolipídico), traumatismo craneo encefálico, arteriopatía no arteriosclerótica, disección arterial, ataque isquémico transitorio, neoplasias, malformaciones arteriovenosas intracerebrales, cirugía reciente, encamamiento mayor a 48 horas, pacientes con más de 1 episodio de ECV. Luego de haber aplicado los criterios de inclusión y exclusión se determinó una población de estudio de 153 pacientes, de los cuales, 96 fueron casos y 57 controles. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación en Seres Humanos (CEISH) de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, y contó con el permiso del CEISH del Hospital General San Francisco (EO-184-2022, V2).

Variables del Estudio

Las características sociodemográficas en estudio fueron sexo, edad, procedencia, estado civil, y nivel de escolaridad. Se tomaron en cuenta los hábitos de riesgo como consumo de alcohol, tabaco y sustancias psicoactivas. Dentro de las variables clínicas constaron años con HTA, DM2, infarto agudo de miocardio (IAM), insufi-

ciencia cardíaca (IC), enfermedad renal crónica (ERC), índice de masa corporal (IMC), colesterol, fibrilación auricular (FA), anticoagulación y control con el Índice Internacional Normalizado (INR).

Análisis Estadístico

El análisis descriptivo utilizó, en variables categóricas, frecuencias y porcentajes, mientras que, en variables cuantitativas, medidas de tendencia central y dispersión (mediana, media más desviación estándar, rango intercuartílico), coeficiente de asimetría y curtosis. El análisis comparativo de las variables categóricas se realizó mediante la prueba de chi cuadrado. Con respecto a las variables cuantitativas se ejecutó el análisis de Kolmogorov-Smirnov para comprobar el tipo de distribución. En aquellas de distribución normal se usó la prueba t de Student. La prueba de U de Mann-Whitney se implementó para las variables de distribución no normal. Se extrajo la información de los participantes desde el sistema AS-400, para posteriormente registrarlos en una base de datos en Excel. La significancia estadística se estableció con un valor de $p < 0,05$. El paquete estadístico SPSS versión 27 fue utilizado para el análisis de las variables.

Resultados

El estudio constó de 96 casos y 57 controles. Las características sociodemográficas se presentan en la tabla 1. La variable sexo exhibió una distribución similar entre hombres y mujeres en los casos, a diferencia de los controles, donde el sexo femenino constituyó 60% del total. Los controles resultaron un año menores en promedio que los casos. La procedencia más frecuente fue la Sierra, y la menos frecuente Otros (Oriente, Región Insular y población extranjera). El estado civil casado conformó la mayoría en ambos grupos, seguido de los pacientes divorciados. En cuanto a nivel de escolaridad predominó la instrucción primaria en los casos y la primaria incompleta en los controles. No existió registro de pacientes con instrucción de cuarto nivel (tabla 1).

Los hábitos de riesgo como consumo actual y recurrente de bebidas alcohólicas y cigarrillos demostraron una prevalencia del 15-18% en ambos grupos. Ninguno de los participantes refirió haber consumido sustancias psicoactivas. Por otra parte, los pacientes con DM2, IAM, IC, y ERC representaron la minoría en ambas poblaciones. Los casos tuvieron un promedio de años con diagnóstico de HTA menor (1 año y medio) que los controles. Los controles presentaron un IMC promedio mayor en 1 punto respecto a los casos. Por último, la colesterolemia se comportó de manera similar, siendo mayor por 16mg/dl en los controles frente los casos (tabla 2).

Tabla 1. Características sociodemográficas N = 153

Variable	Casos (n= 96)	Controles (n= 57)	Valor del estadístico	Valor de p
Sexo				
Femenino	48 (50%)	35 (61,4%)	$\chi^2 = 1,874$	0,171
Masculino	48 (50%)	22 (38,6%)		
Edad				
Mediana	79,00	78,00		
Media + Desviación estándar	77,31 + 7,987	76,04 + 8,388		
Rango intercuartílico	13	13	U= 2480	0,333
Coeficiente de asimetría	-0,255	-0,230		
Coeficiente de Curtosis	-1,105	-1,080		
Procedencia				
Sierra	87 (90,6)	50 (87,7%)	$\chi^2 = 6,278$	0,179
Costa	7 (7,3%)	4 (7,0%)		
Otros	2 (2%)	3 (5,3%)		
Estado civil				
Casado	59 (61,5 %)	36 (63,2%)	$\chi^2 = 3,299$	0,509
Viudo	23 (24,0 %)	12 (21,1%)		
Divorciado	5 (5,2 %)	5 (8,8%)		
Soltero	9 (9,4)	3 (5,3 %)		
Escolaridad				
Primaria incompleta	19 (19,8 %)	18 (31,6%)	$\chi^2 = 13,298$	0,039
Primaria completa	32 (33,3%)	11 (19,3%)		
Secundaria incompleta	7 (7,3 %)	7 (12,3%)		
Secundaria completa	15 (15,6 %)	6 (10,5%)		
Tercer nivel incompleto	0 (0%)	3 (5,3%)		
Tercer nivel	23 (24,0%)	11 (19,3%)		

χ^2 = estadístico chi cuadrado; U= estadístico U de Mann-Whitney.

Los pacientes que padecieron FA representaron un mayor número en los casos que en los controles. En ambos grupos se analizaron dos submuestras, una de pacientes con FA anticoagulados, y otra de aquellos controlados con INR (tabla 3).

Respecto al análisis comparativo se observó que el nivel de escolaridad primaria completa tuvo una presencia significativamente mayor en los casos frente a los controles ($\chi^2 = 13,298$, $p = 0,039$). Las variables de sexo, edad, procedencia y estado civil no mostraron diferencias significativas (tabla 1).

Los hábitos de riesgo como consumo de alcohol y cigarrillos, algunas comorbilidades como DM2, IAM,

Tabla 2. Características clínicas N = 153

Variable	Casos (n= 96)	Controles (n= 57)	Valor del estadístico	Valor de p
Alcohol				
Si	18 (18,8 %)	9 (15,8%)	$\chi^2= 0,216$	0,827
No	79 (81,3%)	48 (84,2%)		
Tabaco				
Si	17 (17,7%)	14 (24,6 %)	$\chi^2= 1,040$	0,308
No	79 (82,3 %)	43 (75,4 %)		
Años con HTA				
Mediana	6	6		
Media + Desviación estándar	9,83 + 10,97	11,26 + 12,32		
Rango intercuartílico	13	12	U= 2301	0,573
Coefficiente de asimetría	2,14	1,52		
Coefficiente de Curtosis	5,78	2,52		
Diabetes mellitus tipo 2				
Si	30 (31,2%)	21 (36,8%)	$\chi^2= 0,503$	0,479
No	66 (68,8%)	36 (63,2%)		
Infarto agudo de miocardio				
Si	7 (7,3%)	4 (7%)	$\chi^2= 0,004$	0,949
No	89 (92,7%)	53 (93%)		
Insuficiencia cardiaca				
Si	7 (7,3%)	7 (12,3%)	$\chi^2= 1,071$	0,301
No	89 (92,7%)	50 (87,7%)		
Enfermedad renal crónica				
Si	13 (13,5%)	8 (14%)	$\chi^2= 0,007$	0,932
No	83 (86,5%)	49 (86%)		
IMC				
Mediana	27,00	28,27		
Media + Desviación Estándar	27,20 + 4,57	28,34 + 4,21		
Rango intercuartílico	5,58	6,77	t= -1,479*	0,139
Coefficiente de asimetría	0,532	0,375		
Coefficiente de Curtosis	1,145	-0,199		
Colesterol				
Mediana	175,5	188		
Media + Desviación estándar	175,86 + 49,19	191,74 + 66,78		
Rango intercuartílico	74,5	66	t= -1,61	0,109
Coefficiente de asimetría	0,49	1,83		
Coefficiente de Curtosis	0,48	8,16		

χ^2 = estadístico chi cuadrado; t= estadístico t de Student.

Tabla 2. Características de los pacientes con FA

Variable	Casos (n= 96)	Controles (n= 57)	Valor del estadístico	Valor de p
Fibrilación auricular				
Si	18 (18,8%)	2 (3,5%)	$\chi^2= 7,31$	0,007
No	78 (81,3%)	55 (96,5%)		
Anticoagulación				
	Casos (n=18)	Controles (n=2)		
Si	10 (55,55%)	2 (100%)	$\chi^2= 1,48$	0,22
No	8 (44,45%)	0 (0%)		
INR				
	Casos (n=10)	Controles (n=2)		
Mediana	2,09	0,93		
Media + Desviación estándar	1,93 + 0,7	0,93 + 0,09	t= 1,94	0,08

χ^2 = estadístico chi cuadrado; t= estadístico t de Student.

IC, y ERC no demostraron una presencia significativamente mayor en ningún grupo. Asimismo, las variables años con HTA, IMC, y colesterolemia no exhibieron significancia (tabla 2).

La comorbilidad de FA manifestó presencia significativa en el grupo casos ($\chi^2=7,31$ p= 0,007). No obstante, la terapia anticoagulante y su control con INR no demostraron significancia estadística entre ambos grupos (tabla 3).

Discusión

El presente estudio relacionó significativamente un nivel bajo de educación (primaria completa) que tuvieron 32 de los 96 sujetos (33,3%), con aparición de ECV en pacientes hipertensos, hallazgo en concordancia con un estudio etíope de casos y controles similar al presente, que reportó en los casos como grupo más frecuente a pacientes con escolaridad baja (38,8%).¹⁸ Por otro lado, una investigación australiana de cohorte prospectiva, encontró que un bajo nivel de educación se asoció con un riesgo de ECV de 1,4 veces más en mujeres, y 1,25 más en hombres.¹⁹ Los investigadores vincularon estos resultados con hábitos de vida no saludables, falta de conocimiento de los factores de riesgo e intervenciones preventivas.¹⁹ La evidencia mencionada concuerda con nuestros hallazgos.

La segunda variable con significancia estadística fue la FA. Una publicación con datos del estudio Framingham, determinó un riesgo casi 5 veces mayor de padecer ECV en pacientes con esta taquiarritmia (20), hallazgos que se asemejan a los del proyecto INTERSTROKE, un estudio multicéntrico de casos y controles que incluyó pacientes de Ecuador.²¹ Este estudio determinó que el diagnóstico de FA aumentó al cuádruple la probabilidad de ECV, con un riesgo atribuible a la población del 11,2% (21). Adicionalmente, hallaron una prevalencia de FA en América del Sur del 13%, similar a la descrita en nuestro estudio (13,07%).²²

Varias sociedades médicas internacionales como la American Heart Association, la European Society of Cardiology y el National Institute for Health and Care Excellence recomiendan el uso preventivo de la terapia anticoagulante en pacientes con FA, ya que, evita alrededor del 60% de ECV.²³⁻²⁵ Por otro lado, un estudio poblacional retrospectivo sueco, mostró que la anticoagulación fue un factor protector en menores de 80 años, pero pasada esta edad su beneficio disminuyó.²⁶ Los datos expuestos podrían explicar la ausencia de significancia estadística de esta variable en nuestra población.

El INR es un parámetro estandarizado para el control de la terapia anticoagulante. Una cohorte de 14 mil pacientes del estudio de Hylek et al. estableció que un INR en rango terapéutico conlleva un riesgo de ECV de menos de 1 episodio por cada 100 pacientes.²⁷ Por otro lado, valores menores de 1,9 elevan esta cifra hasta 8 episodios por cada 100 pacientes.²⁷ En nuestro estudio tanto casos como controles presentaron un valor INR inferior a 2, por tanto, estuvieron en riesgo de un cuadro de ECV.

La influencia de los años con HTA a través del tiempo es dinámica. Se ha encontrado que, hasta los 5 años desde el diagnóstico de HTA, el riesgo de ECV incrementa, pero, transcurridos más de 7 años el mismo desaparece.²⁸ De igual modo, se reportó que a partir de los 65 años la curva de riesgo de ECV cesa en su incremento y se aplana.²⁸ Adicionalmente, un estudio de cohorte observacional con 168 mil participantes hipertensos, concluyó que la curva de probabilidad de ECV, desde el diagnóstico de HTA, presentó picos de aparición a los 8 años (4,2% de riesgo), 15 años (14%), 22 años (6%), 26 años (13,9%).²⁹ De esta forma, el comportamiento fluctuante de la HTA en la ECV puede traducirse en la ausencia de significancia estadística obtenida.

Existen estudios que demostraron el impacto de los hábitos de riesgo para el desarrollo de ECV. Un metaanálisis de 2019 informó que el hábito tabáquico incrementó el riesgo de ECV en 1,61 veces más.³⁰ Con respecto al consumo de alcohol, la probabilidad de ECV es 1,36 veces mayor en Sudamérica, según un estudio derivado del proyecto INTERSTROKE.³¹ Este mismo trabajo determinó que el consumo superior a 5 bebidas al día durante 1 mes, elevó en 2,6 veces la ocurrencia de ECV (tipo de bebida y gramos de alcohol no especificados).³¹ Con lo antes expuesto, un motivo por el cual, nuestros resultados no reflejaron significancia pudo ser la falta de posibilidad de cuantificar el número de bebidas alcohólicas ni de cigarrillos.

La HTA es uno de los factores de riesgo más determinantes en la aparición de ECV. Este hecho se ha demostrado desde hace varias décadas con el estudio Framingham, donde la HTA ocasionó 82% de ECV en mayores de 60 años.¹ Además, el estudio INTERSTROKE reportó que la patología hipertensiva duplicó la probabilidad de ECV en

Sudamérica, y la cuadruplicó en el mundo, con un riesgo atribuible en la región de alrededor del 50%.²¹ La edad, de igual forma, ejerce gran influencia en el desarrollo de ECV. Se ha observado que la probabilidad de ECV incrementa desde un 4% hasta un 23% en el rango de edad de 59 hasta 84 años.¹ Adicionalmente, un estudio chino de cohorte prospectivo del 2022, comprobó que la edad mayor a 50 años fue el factor de riesgo más importante para ECV.²⁹ En definitiva, la presencia de HTA y la edad avanzada en la población estudiada, pudieron reducir el impacto de otras comorbilidades, explicando la ausencia de significancia estadística en las variables estudiadas.

El presente estudio brinda el primer análisis comparativo de variables clínicas frecuentes en pacientes hipertensos que desarrollaron ECV. Con respecto a las limitaciones, la proporción de pacientes que recibieron anticoagulación y control con INR por FA resultó ínfima, por lo cual, los resultados pueden no ser representativos de su población.

Conclusiones

La FA y el nivel de escolaridad primaria completa demostraron una presencia significativamente mayor en pacientes hipertensos que padecieron una ECV. La edad avanzada y presencia de HTA se han descrito como las características de mayor influencia en el desarrollo de ECV, por sobre otras comorbilidades. Sugerimos en base a los hallazgos obtenidos, mejorar las políticas públicas a favor de la educación y prevención de los factores de riesgo de ECV. Con respecto a la FA, abordar a detalle su comportamiento, terapia anticoagulante preventiva y control con INR en la población ecuatoriana y de la región.

Referencias

1. Monge Cassinelli C, León Velarde F, Lerner de Bigio Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:312-8. <https://doi.org/10.1161/01.STR.22.3.312>
2. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension* 2020;75:1334-57. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>
3. Aho K, Harmsen P, Hatano S, Marquardsen J, Smirnov VE, Strasser T. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO Collaborative Study. *Bull World Health Organ* 1980;58:113-30.
4. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013;44:2064-89. <https://doi.org/10.1161/STR.0B013E318296AECA>

5. Feigin VL, Brainin M, Norrving B, Martins S, Sacco RL, Hacke W, et al. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022. *International Journal of Stroke* 2022;17:18–29. <https://doi.org/10.1177/17474930211065917>
6. The GBD 2016 Lifetime Risk of Stroke Collaborators. Global, Regional, and Country-Specific Lifetime Risks of Stroke, 1990 and 2016. *N Engl J Med* 2018;379:2429–37. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1804492>
7. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Global Burden of Disease (GBD) Compare. IHME. 2022. <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/> (accessed September 9, 2022).
8. Saposnik G, Del Brutto OH. Stroke in South America A Systematic Review of Incidence, Prevalence, and Stroke Subtypes. *Stroke* 2003;34:2103–7. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000088063.74250.DB>
9. Cagna-Castillo D, Salcedo-Carrillo AL, Carrillo-Larco RM, Bernabé-Ortiz A. Prevalence and incidence of stroke in Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports* 2023 13:1 2023;13:1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-33182-3>.
10. World Economic Forum, Harvard School of Public Health, World Health Organization. From Burden to “Best Buys”: Reducing the Economic Impact of Non-Communicable Diseases in Low-and Middle-Income Countries. World Economic Forum; Ginebra: 2011.
11. Strilciuc S, Grad DA, Radu C, Chira D, Stan A, Ungureanu M, et al. The economic burden of stroke: a systematic review of cost of illness studies. *J Med Life* 2021;14:606–19. <https://doi.org/10.25122/jml-2021-0361>
12. Cevallos Rosales S. Morbi-Mortalidad y Factores de Riesgo de Infarto Cerebral isquémico en Ecuador: Periodo 2014-2018 . *Ocronos* 2020;6:55.
13. Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC). Registro Estadístico de Defunciones Generales de 2020. Instituto Nacional de Estadística y Censos. Quito: 2020.
14. Lobos Bejarano JM, Brotons Cuixart C. Factores de riesgo cardiovascular y atención primaria: evaluación e intervención. *Aten Primaria* 2011;43:668–77. <https://doi.org/10.1016/J.APRIM.2011.10.002>
15. Pires PW, Dams Ramos CM, Matin N, Dorrance AM. The effects of hypertension on the cerebral circulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013;304:1598–614. <https://doi.org/10.1152/AJPHEART.00490.2012>
16. Webb AJS, Werring DJ. New Insights Into Cerebrovascular Pathophysiology and Hypertension. *Stroke* 2022;53:1054–64. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.035850>.
17. Iadecola C, Davisson RL. Hypertension and Cerebrovascular Dysfunction. *Cell Metab* 2008;7:476–84. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2008.03.010>
18. Mekonen H, Birhanu M, Mossie T, Gebreslassie. HT. Factors associated with stroke among adult patients with hypertension in Ayder Comprehensive Specialized Hospital, Tigray, Ethiopia, 2018: A case-control study. *PLoS One* 2020;15:1–10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228650>
19. Jackson CA, Sudlow CLM, Mishra GD. Education, sex and risk of stroke: a prospective cohort study in New South Wales, Australia. *BMJ Open* 2018;8:1–8. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-024070>
20. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and Cardiovascular Disease: The Framingham Study. *JAMA* 1979;241:2035–8. <https://doi.org/10.1001/JAMA.1979.03290450033020>
21. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *The Lancet* 2016;388:761–75. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)30506-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)30506-2)
22. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): A case-control study. *The Lancet* 2010;376:112–23. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60834-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60834-3)
23. National Institute for Health and Care Excellence N. Atrial fibrillation: diagnosis and management. NICE guideline (NG196). 2021.
24. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2021;52:364–467. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000375>
25. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Bax JJ, Boriani G, Dan GA, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;42:373–498. <https://doi.org/10.1093/EURHEARTJ/EHAA612>

26. Björck S, Palaszewski B, Friberg L, Bergfeldt L. Atrial fibrillation, stroke risk, and warfarin therapy revisited: A population-based study. *Stroke* 2013;44:3103–8. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.113.002329>
27. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Heneault LE, Selby J V., et al. Effect of Intensity of Oral Anticoagulation on Stroke Severity and Mortality in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2003;349:1019–26. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA022913>
28. Kim T-H, Yang P-S, Tae Yu H, Jang E, Shin H, Yan Kim H, et al. Effect of hypertension duration and blood pressure level on ischaemic stroke risk in atrial fibrillation: nationwide data covering the entire Korean population. *Eur Heart J* 2019;40:809–19. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy877>
29. Li A le, Ji Y, Zhu S, Hu Z hao, Xu X jin, Wang Y wei, et al. Risk probability and influencing factors of stroke in followed-up hypertension patients. *BMC Cardiovasc Disord* 2022;22:1–10. <https://doi.org/10.1186/s12872-022-02780-w>
30. Pan B, Jin X, Jun L, Qiu S, Zheng Q, Pan M. The relationship between smoking and stroke: A meta-analysis. *Medicine* 2019;98:1–8. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014872>
31. Smyth A, O'Donnell M, Rangarajan S, Hankey GJ, Oveisgharan S, Canavan M, et al. Alcohol Intake as a Risk Factor for Acute Stroke: The INTERSTROKE Study. *Neurology* 2023;100:142 <https://doi.org/10.1212/wnl.000000000000201388>