



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

**TRASTORNOS DEPRESIVOS EN PACIENTES POST ACV SEGÚN
LOCALIZACIÓN HEMISFÉRICA**

Investigador principal
Paula Andrea Meléndez Solano.

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRÍA
BOGOTÁ D.C. COLOMBIA
7 de Diciembre del 2023**



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

**TRASTORNOS DEPRESIVOS EN PACIENTES POST ACV SEGÚN
LOCALIZACIÓN HEMISFÉRICA**

Investigador principal

Paula Andrea Meléndez Solano.

Proyecto presentado como requisito parcial para optar al título de:

Especialista en Psiquiatría.

Director de trabajo de grado:

Dr. Luis Eduardo Jaramillo González.

Médico Psiquiatra - Magíster en farmacología.

Universidad Nacional de Colombia.

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRÍA
BOGOTÁ D.C. COLOMBIA
7 de Diciembre del 2023**



DEDICATORIA

***Queridos papá y mamá,** quiero dedicar un sincero agradecimiento a ustedes dos, los pilares inquebrantables que han sido mi fuente inagotable de apoyo y amor. Gracias por creer en mí, por alentarme en cada paso y por ser la razón por la cual he llegado hasta aquí. Su dedicación y sacrificio han sido mi inspiración constante.*

***A ti, mi amado esposo,** quiero expresar mi profundo agradecimiento. Has sido mi mentor, mi guía y mi compañero leal en estos últimos ocho años de desafíos y triunfos. Tu apoyo incondicional y tu fé en mis habilidades han sido fundamentales para mi éxito. Cada paso que he dado, lo he dado contigo a mi lado, y no puedo imaginar este viaje sin tu presencia alentadora.*

***A mis estimados profesores,** les agradezco por su dedicación, paciencia y sabiduría impartida. Sus enseñanzas han sido la base de mi crecimiento académico y profesional. Gracias por inspirarme a alcanzar metas más allá de lo que creía posible. Su orientación y apoyo han sido esenciales en mi camino hacia la excelencia.*

*En este momento de gratitud, también quiero incluir a **Dios**, fuente de fortaleza y guía en mi vida. Agradezco por su inquebrantable amor y por ser mi refugio en momentos de dificultad.*

Este logro no sólo representa mi esfuerzo, sino también el resultado de la labor conjunta de una familia, profesionales dedicados y la divina guía de Dios.

Con gratitud,

Paula Andrea Meléndez Solano.



RESUMEN

TRASTORNOS DEPRESIVOS EN PACIENTES POST ACV SEGÚN LOCALIZACIÓN HEMISFÉRICA

Introducción: El accidente cerebrovascular (ACV) es una enfermedad neurológica común con alta morbilidad y mortalidad. Además de las complicaciones cognitivas y comportamentales, la depresión post-ACV (DPA) es una complicación neuropsiquiátrica frecuente. Existe un interés en investigar los factores de riesgo para la DPA, incluida la lateralidad del ACV, que ha generado resultados diversos en estudios previos.

Objetivo: Este estudio busca determinar si la lateralidad del ACV se relaciona con los trastornos depresivos en pacientes mayores de 65 años.

Metodología: Se realizó un estudio observacional, analítico y de cohorte retrospectiva en pacientes mayores de 65 años con antecedentes de ACV de la EPS Sanitas en Bogotá, Colombia. Se seleccionaron pacientes con ACV isquémico o hemorrágico y se examinaron sus neuroimágenes y registros de historias clínicas de psiquiatría para detectar diagnósticos de trastornos depresivos. Se excluyeron aquellos con depresión previa al ACV. La muestra incluyó a 491 pacientes con un nivel de confianza del 95%.

Resultados: Se evaluaron 491 pacientes mayores de 65 años que habían experimentado un ACV, y el 44% desarrolló DPA. Tener un ACV de hemisferio derecho se relacionó con un OR de 77% para presentar DPA. Mediante una regresión logística binaria se dilucidaron los factores de riesgo más significativos para la DPA que incluyeron haber tenido un ACV en el hemisferio derecho, ser de sexo femenino, tener un nivel educativo más bajo, polifarmacia y presentar secuelas motoras debido al ACV.

Conclusiones: Este estudio destaca la relación significativa entre la localización hemisférica derecha de la lesión cerebral y un mayor riesgo de desarrollar DPA en pacientes mayores de 65 años después de un ACV. También se identificaron otros factores de riesgo para DPA, como el género femenino, el bajo nivel educativo y la presencia de secuelas motoras. Estos resultados contribuyen a mejorar el tiempo de diagnóstico de la DPA estando más alertas tempranamente al desarrollo de la DPA.

Palabras clave: Estudios Retrospectivos, Accidente Cerebrovascular, Trastorno Depresivo, Factores de Riesgo, Depresión.



ABSTRACT

DEPRESSIVE DISORDERS IN POST-STROKE PATIENTS BASED ON HEMISPHERIC LOCALIZATION

Introduction: Stroke is a common neurological disease with high morbidity and mortality. In addition to cognitive and behavioral complications, post-stroke depression (PSD) is a frequent neuropsychiatric complication. There is an interest in investigating risk factors for PSD, including the laterality of the stroke, which has yielded diverse results in previous studies.

Objective: This study aims to determine if stroke laterality is related to depressive disorders in patients over 65 years old.

Methodology: An observational, analytical, and retrospective cohort study was conducted on patients over 65 years old with a history of stroke from Sanitas EPS in Bogotá, Colombia. Patients with ischemic or hemorrhagic stroke were selected, and their neuroimages and psychiatric clinical history records were examined to detect diagnoses of depressive disorders. Those with prior depression before the stroke were excluded. The sample included 491 patients with a confidence level of 95%.

Results: 491 patients over 65 years old who had experienced a stroke were evaluated, and 44% developed PSD. Having a stroke on the right hemisphere was related to a 77% odds ratio of developing PSD. Binary logistic regression identified the most significant risk factors for PSD, including having a stroke in the right hemisphere, being female, having a lower educational level, polypharmacy, and presenting motor sequelae due to the stroke.

Conclusions: This study highlights the significant relationship between the right hemispheric localization of the brain lesion and a higher risk of developing PSD in patients over 65 years old after a stroke. Other risk factors for PSD were identified, such as female gender, lower educational level, and the presence of motor sequelae. These results contribute to improving the time of PSD diagnosis by being more alert to its early development.

Keywords: Retrospective Studies Stroke Depressive Disorder Risk Factors
Depression



CONTENIDO

Introducción	8
Planteamiento del problema	9
Pregunta de Investigación	10
Justificación	10
Objetivos	12
Objetivo General	12
Objetivos Específicos.....	12
Marco Teórico	12
Hipótesis	14
Hipótesis Nula	14
Hipótesis Alternativa.....	14
Metodología	15
Tipo y Diseño de Estudio:.....	15
Población de estudio:.....	15
Ubicación espacio-temporal	15
Tamaño de la muestra:	15
Selección de la muestra:.....	15
Criterios de inclusión:	15
Criterios de exclusión:	16
Matriz de Variables.....	16
Fuentes de Información:	16
Conducción del Estudio:	16
Sistematización de la Información:.....	17
Análisis de la Información:.....	17
Control de Sesgos:.....	17
Sesgo de información:.....	17
Sesgo de selección:.....	18
Sesgo de memoria:.....	18
Aspectos Éticos:.....	18
Impacto ambiental:	18
Manejo y seguridad de los datos:	18
Conflictos de interés:	19



Resultados:.....	19
Discusión	21
Conclusiones	23
Bibliografía	24
Contenido suplementario:	31
Tablas:.....	31
Tabla 1. Matriz de Variables.....	31
Tabla 2. Caracterización poblacional según lesión hemisférica.	33
Tabla 3. Tabla 2x2 de contingencia Lesión hemisférica y DPA.	34
Tabla 4. Modelo de regresión logística multivariado para desarrollar DPA.....	35
Figuras:	36
Figura 1. Flujograma de la población incluida.	36
Figura 2. Sobrevida desde día 0 (diagnóstico de ACV) hasta el evento (DPA)..	37
Figura 3. Mediana de sobrevida entre pacientes con ACV izquierdo o derecho y el tiempo al diagnóstico de depresión.....	37
Figura 4. Curva de sobrevida Kaplan-Meier con análisis Log-Rank.....	38
Figura 5. Tiempo al evento DPA según presencia de secuelas motoras.....	38
Figura 6. Área bajo la curva (AUC) del modelo de regresión	39



Introducción

El accidente cerebrovascular (ACV) es la segunda causa de mortalidad a nivel mundial, y a pesar de los avances en su diagnóstico y tratamiento, sigue siendo una condición médica de gran impacto en la salud pública.(1) La supervivencia de pacientes que padecen un ACV ha aumentado considerablemente gracias a innovadoras estrategias terapéuticas, pero con ello, se ha destapado otro espectro de preocupaciones, ya que, junto con la morbilidad motora, se ha vislumbrado la significativa afectación que puede ejercer en la esfera mental de quienes lo padecen. (2)

Entre las secuelas neuropsiquiátricas más relevantes, los trastornos depresivos han emergido como la complicación más frecuente y problemática en la rehabilitación de los sobrevivientes de ACV.(3) Estos trastornos, además de impactar la calidad de vida, interfieren en la recuperación funcional, cognitiva y en la reinserción social de los pacientes.(4)

Investigaciones previas han calculado que la prevalencia de la depresión posterior al accidente cerebrovascular (DPA) oscila entre el 18% y el 33%.(5,6) La incidencia acumulativa de la DPA se sitúa entre el 39% y el 52% en los cinco años posteriores a un accidente cerebrovascular.(7)

A pesar de la investigación dedicada a la DPA, esta suele ser subdiagnosticada y recibe un tratamiento insuficiente.(8) El reconocimiento de un factor de riesgo determinante conllevaría a un mejor reconocimiento de la DPA y por ende el diagnóstico y tratamiento. Uno de los de mayor interés es la ubicación de la lesión cerebral como posible desencadenante de este trastorno. La localización hemisférica del ACV ha sido sugerida como factor de riesgo por varios estudios, algunos sugieren que las lesiones en el hemisferio cerebral derecho pueden estar relacionadas, mientras que otros señalan la implicación de lesiones en el hemisferio cerebral izquierdo, específicamente en el lóbulo frontal confiere un factor de riesgo mayor para presentación de DPA.(9–13) Sin embargo, la asociación clínica entre la ubicación de la lesión y la aparición de la depresión aún se encuentra en disputa.(14)



El objetivo de este estudio es abordar precisamente esta cuestión a nuestro contexto local: ¿Existe una asociación entre la localización hemisférica del accidente cerebrovascular y los trastornos depresivos en una población de adultos mayores de 65 años? Este cuestionamiento, está fundamentado en la creciente importancia del ACV como una enfermedad neurológica común y sus impactantes consecuencias neuropsiquiátricas. Escogimos una población de adultos mayores donde la prevalencia de ACV es mayor, los síntomas depresivos son atípicos y las tasas de reconocimiento y manejo son menores.(15)

Planteamiento del problema

El accidente cerebrovascular (ACV) es la segunda causa de muerte en todo el mundo, sin embargo, las mejoras en el enfoque y manejo médico, con propuestas innovadoras centradas en tratamientos modificadores de la enfermedad, han aumentado el número de personas que sobreviven, implicando morbilidad significativa, teniendo el tercer mayor impacto en los años de vida ajustados por discapacidad.(16)

Los trastornos depresivos como consecuencia del ACV, los cuales son una complicación más, pueden limitar la recuperación funcional, cognitiva, calidad de vida y reinserción social de los pacientes. (17) Varios factores de riesgo se han descrito para el desarrollo de DPA, como la historia de trastornos mentales en todos los momentos de medición. Los cambios individuales en la discapacidad física y el apoyo social percibido se han descrito como predictores independientes de la DPA 6 meses después de la fase aguda $p < 0.01$. (18)

El hemisferio comprometido es un factor de riesgo ampliamente debatido desde hace muchos años, múltiples estudios han sugerido que el compromiso izquierdo se asocia a depresión. Otros argumentan que el compromiso derecho parecer ser más feasible conociendo que las áreas comprometidas derechas pueden conllevar a mayor riesgo de desarrollo de síntomas depresivos. Así mismo varios estudios han encontrado que no hay asociación en sus cohortes entre la ubicación de la lesión y el desarrollo de DPA. (19)



Pregunta de Investigación

En una población de adultos mayores con antecedente de ACV ¿Es la localización hemisférica de la lesión un factor de riesgo para el desarrollo de depresión post-ACV?

Justificación

Se calcula que la prevalencia general de accidentes cerebrovasculares es de 32 (IC del 95%: 26-38) por cada 1000 hombres (21; IC del 95%: 17-25) y mujeres (20; IC del 95%: 16-23). La incidencia general de accidentes cerebrovasculares es de 255 (IC del 95%: 217-293) por cada 100,000 personas-año en Latinoamérica, siendo más alta en hombres (261; IC del 95%: 221-301) que en mujeres (217; IC del 95%: 184-250).(20) Se considera que aproximadamente 40% de los pacientes sobrevivientes de ACV, padece de DPA, siendo esta la complicación psiquiátrica más común de la enfermedad cerebrovascular.(21)

Es aquí donde radica la importancia del estudio de trastornos depresivos en pacientes post ACV, no solo por su prevalencia, sino también, porque hay consensos donde se reporta que, si la DPA no se identifica y no se trata, puede ejercer un impacto negativo en la recuperación funcional, determinante de la discapacidad, la falta de reincorporación al trabajo, el deterioro del funcionamiento interpersonal y la mortalidad.(22)

En las últimas décadas se han intentado describir factores de riesgo para el desarrollo de la DPA,(23) Dentro de estos se han descrito, la edad, el sexo, el área cerebral comprometida, presencia de comorbilidades y menor nivel educativo, así mismo, se describe que dicho diagnóstico inicia habitualmente dentro de los primeros seis meses posteriores al evento vascular, sin embargo, siguen siendo un tema de debate.(24)



Algunos autores consideran la edad avanzada o el género femenino como factores de riesgo para la DPA, sin embargo, los resultados han sido controvertidos.(25) Varios estudios informaron que la edad < 70 años era un factor de riesgo para la DPA, sin embargo, dos estudios más recientes encontraron que las personas mayores tenían un mayor riesgo.(26–30)

Respecto al género, se ha descrito que la prevalencia a lo largo de la vida del trastorno depresivo mayor es del 10% al 25% para las mujeres y del 5% al 12% para los hombres.(31) En los casos de DPA, se ha descrito que las mujeres tienen el doble de incidencia de depresión mayor en comparación con los hombres.(27) Sin embargo, en un metaanálisis de 17 estudios prospectivos con 206.641 participantes publicado en 2011 no se encontró ningún efecto de género ($p = 0,061$) como en otros estudios.(26)

Ahora bien, varios estudios establecen una relación entre la localización hemisférica de las lesiones cerebrovasculares y el desarrollo de DPA; como el metaanálisis realizado por Wei y colaboradores en 2011, donde se incluyen estudios desde 1977, en totalidad 43, en el que participaron 5507 pacientes que sufrían un accidente cerebrovascular, en el cual se demostró una asociación estadística entre accidente cerebrovascular del hemisferio derecho y el riesgo de depresión (OR = 0,79, IC del 95 % 0,66–0,93), sin embargo, se destacó la diversidad de resultados dentro de los estudios incluidos.(32) Schwarts por otro lado en 1993 describe que no hay asociación entre la lateralidad de la lesión y el desarrollo de depresión post ACV (OR = 0,25 $p < 0,01$). (33) Otros hallan relación con lesiones por ictus que afectan al hemisferio cerebral izquierdo, como un metaanálisis de 31 estudios con 5309 pacientes, donde se favoreció significativamente al desarrollo de trastornos depresivos después de un accidente cerebrovascular en dicho hemisferio (OR = 1,50, IC del 95 %: 1,21 a 1,87).(32) Por otro lado Yu et al sugieren una relación débil entre la DPA y la lesión del hemisferio derecho.(34) Finalmente, dos metaanálisis no respaldaron la hipótesis de que el riesgo de DPA se debe a una ubicación específica del accidente cerebrovascular.(35,36)

A estas investigaciones se ha sumado la evaluación entre la distancia del borde anterior de la lesión al polo frontal y la incidencia de la depresión, como se describe en el estudio de Starkstein et al, donde hallaron trastornos depresivos en seis de 10 (60 %) pacientes con lesiones frontales anteriores izquierdas, en comparación con uno de ocho (12,5 %) pacientes con lesiones posteriores izquierdas. Resultados que distan a los hallazgos de Aben en 2006, a partir de un estudio prospectivo de 190 pacientes, en este modelo multivariado, pacientes con ictus “posteriores” tenían



un riesgo significativamente más alto de depresión que los pacientes con accidentes cerebrovasculares que involucraron la región frontal. (37,38)

Finalmente, respecto al tiempo de aparición de los síntomas depresivos posterior al ACV, dos metaanálisis del 2014 y 2023 observaron que las tasas de DPA eran aproximadamente del 33 % en el primer año y disminuían después.(7,39) Los estudios más recientes han confirmado este concepto, sin embargo, un gran estudio danés con más de 150 000 pacientes, observaron que el riesgo era particularmente alto en los primeros tres meses después del evento vascular (OR = 8,99; IC 95% = 8,61 – 9,39). (29) Estos hallazgos heterogéneos permiten ver la necesidad de continuar aportando a la evidencia especialmente en población mayor.

Objetivos

Objetivo General

Determinar si la localización en un accidente cerebrovascular se relaciona con los trastornos depresivos.

Objetivos Específicos

Establecer la frecuencia de trastornos depresivos en pacientes post acv.

Caracterizar clínica y socio-demográficamente la muestra del estudio y establecer el tiempo de aparición de trastornos depresivos post acv.

Conocer la asociación de las secuelas motoras con el diagnóstico de DPA y su influencia en el tiempo al diagnóstico.

Marco Teórico

El ACV es definido típicamente como la lesión neurológica aguda que se produce como resultado de la isquemia cerebral debida a trombosis, embolia o hipoperfusión sistémica, o secundario a hemorragia cerebral por hemorragia intracerebral o



subaracnoidea.(40) En 2023 se actualizó la definición: El infarto del sistema nervioso central se define como la muerte de células cerebrales, de la médula espinal o de la retina atribuible a la isquemia, basándose en evidencia neuropatológica, neuroimagen y/o clínica de daño permanente. El infarto del sistema nervioso central se manifiesta en un espectro clínico: El accidente cerebrovascular isquémico se refiere específicamente al infarto del sistema nervioso

central acompañado de síntomas evidentes, mientras que el infarto silencioso, por definición, no causa síntomas conocidos.(41)

Se estima que aproximadamente el 80% de los ACV se deben a un infarto cerebral isquémico y el 20% a una hemorragia cerebral.(42) Dada la proporción importante de los ACV isquémico frente a los hemorrágicos, la mayoría de investigación se ha enfocado en este, describiendo diversas complicaciones posteriores al mismo, dentro de los que se incluye, deterioro de la función motora, alteraciones cognitivas, comportamentales y afectivas.(43) Dentro de estas últimas, se ha descrito la DPA, según el DSM-V, con el término se hace referencia al episodio depresivo tras un ictus, que incluye síntomas en las áreas afectiva, cognitiva y somática. Para el diagnóstico es necesario tener evidencia clínica y de laboratorio (imagen) de que la DPA es consecuencia fisiológica directa de la enfermedad vascular cerebral, como la tomografía de cerebro simple o resonancia magnética nuclear de cerebro.(44)

La DPA tiene una gran importancia clínica, ya que los pacientes tienen más discapacidad funcional, peores resultados de rehabilitación y mayor morbilidad y mortalidad, a menudo es persistente después del accidente cerebrovascular, con un alto riesgo de recaída incluso después de la remisión durante un largo período de tiempo.(45,46)

La patogénesis de la DPA no es conocida a totalidad, se han descrito diversos mecanismos que interactúan de forma simultánea, que podrían explicar el desarrollo de síntomas afectivos.(47) Se ha evidenciado que las lesiones cerebrales isquémicas interrumpen las proyecciones de los axones que contienen aminas que ascienden desde el mesencéfalo, dando como resultado la disminución o disminución de la biodisponibilidad de aminas biógenas, lo que resulta en síntomas depresivos.(49) Esta teoría se ha reforzado por los hallazgos de Gao et al. Donde después de realizar mediciones de concentraciones de serotonina en plasma y LCR en 60 pacientes posterior al ictus observaron una reducción significativa de la serotonina tanto en suero como en LCR. (50)



Adicionalmente, se describen que las alteraciones en el glutamato podrían estar implicado en la patogenia de la DPA.(51) Una sobrecarga de glutamato podría tener un efecto nocivo y citotóxico. Glodzik-Sobanska et al. evaluó los perfiles bioquímicos en las regiones prefrontales de 26 pacientes con accidente cerebrovascular con espectroscopía de resonancia magnética de protones (MRS) y encontró que los pacientes con accidente cerebrovascular tenían una mayor proporción de glutamato + glutamina/Cr, sin embargo, todavía no está claro cómo el alto nivel de glutamato está asociado con esto.(52,53)

Recientemente, se ha destacado el proceso inmunológico que subyace al ictus isquémico, se ha demostrado la asociación entre el ACV y el aumento de varias citoquinas proinflamatorias.(54) Curiosamente, también se ha demostrado que la depresión está asociada con una mayor respuesta inflamatoria.(55,56) De acuerdo con esta teoría, la respuesta inflamatoria activada podría ser una posible explicación de la alta prevalencia de síntomas depresivos después de un accidente cerebrovascular,(57)

Otro aspecto relevante en el desarrollo de síntomas depresivos es la regulación del eje hipotálamo – hipófisis- adrenal (HPA), el cual está comúnmente activado después de padecer un ACV con un aumento importante a nivel del cortisol, y por ende estar implicado este hipercortisolismo en el desarrollo de la DPA.(58,59)

Finalmente, una teoría más reciente, es la hipótesis que implica que el estrés metabólico generado a raíz del ictus, resulta en la activación del eje HPA con hipercortisolismo asociado, que puede influir en la disminución de la neurogénesis.(60) Se han descrito factores predictores donde se incluyen, el género, la presencia de comorbilidades, el territorio cerebral comprometido, donde se realiza la distinción de territorio cerebral derecho e izquierdo y así mismo se describen las diferencias entre las regiones anteriores y su implicación en los trastornos depresivos.(61–63)

Hipótesis

Hipótesis Nula

No hay asociaciones entre la localización del accidente cerebrovascular y la aparición de depresión postACV.

Hipótesis Alternativa

Hay asociación entre la localización del accidente cerebrovascular y la aparición de depresión postACV.



Metodología

Tipo y Diseño de Estudio:

Se trató de un estudio de enfoque cuantitativo, observacional y analítico de cohorte retrospectiva.

Población de estudio:

Pacientes mayores de 65 años con antecedentes de accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico pertenecientes a la EPS Sanitas.

Ubicación espacio-temporal:

EPS Sanitas en Bogotá D.C., Colombia.

Tamaño de la muestra:

El tamaño de la muestra del grupo 1 fue de 244 pacientes (DERECHO) y en el grupo 2 fue de 244 pacientes (IZQUIERDO) para alcanzar el 80% del poder estadístico, para detectar un Odds ratio en las proporciones de grupo de 1,5.(63) La proporción en el grupo 1 se asumió en 0,2 debajo de la hipótesis nula y 0,31 de la hipótesis alternativa. La proporción en el grupo 2 fue de 0,2. La prueba estadística utilizada fue la prueba Z bilateral con varianza agrupada. El nivel de significación se estableció en 0,05, lo que permitió establecer intervalos de confianza del 95% para el estimador. El cálculo se realizó con el programa R.

Selección de la muestra:

Se seleccionó de la base de datos de la EPS Sanitas a pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico. Posteriormente, se tomaron pacientes, asegurando una muestra representativa de la población estudiada (metodología probabilística).

Criterios de inclusión:

Pacientes mayores de 65 años con antecedentes de accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico. Pacientes que contaban con neuroimagen disponible. Pacientes activos de la EPS Sanitas.



Criterios de exclusión:

Diagnóstico de accidente cerebrovascular que comprometiera los dos hemisferios cerebrales (derecho-izquierdo). Diagnóstico de trastorno depresivo previo al desarrollo del accidente cerebrovascular. Diagnóstico de accidente isquémico transitorio.

Matriz de Variables

La matriz de variables se representa en la tabla 1.

Fuentes de Información:

Historias clínicas del sistema de información unificado de la EPS Sanitas (AVICENA). Sistema de información unificado de urgencias y hospitalización de la EPS Sanitas (SOPHIA). Base de imágenes diagnósticas de la EPS Sanitas (CARESTREAM).

Conducción del Estudio:

Una vez aprobado el estudio por parte de la Universidad Nacional de Colombia, el comité de ética de UNISANITAS y la EPS Sanitas, se procedió a recolectar la información de la base de datos de los pacientes mayores de 65 años con antecedentes de accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico que tenían neuroimagen en el banco de imágenes diagnósticas a cargo del autor principal y de los coautores. El comité de ética de UNISANITAS Y EPS SANITAS autorizó el manejo de dichas bases de datos e historias clínicas en las plataformas previamente mencionadas; luego, cada caso individualmente fue analizado por los autores principales, donde se revisó cada neuroimagen visualizando directamente la ubicación de la lesión, y los datos se recopilaron en la base de datos del estudio. Una vez que la base estuvo completada, se llevó a cabo un análisis estadístico de las variables a cargo del autor principal y un epidemiólogo encargado. Una vez concluidos los resultados, se analizaron en conjunto entre los autores, se inició la redacción del análisis, la aprobación del manuscrito. Adicionalmente un primer producto: artículo que se someterá a consideración a una revista indexada para su publicación y poster para participación en congreso de psiquiatría.



Sistematización de la Información:

En el programa Excel 2020, se realizó un formato donde se recolectó en forma electrónica la información requerida para constituir las variables del estudio. La base de datos fue construida por los integrantes del equipo investigador, el autor principal y coautores.

Análisis de la Información:

Para el componente descriptivo, se utilizaron estadísticos de resumen (media y desviaciones estándar, o medianas y rangos intercuartílicos para variables continuas y porcentajes para variables categóricas). Para el componente analítico, se plantearon modelos de asociación utilizando métodos de regresión logística, en los que la variable dependiente fue la presencia de depresión clínica y la variable independiente fue la localización de la lesión de acuerdo con las neuroimágenes. Este modelo se ajustó por la presencia de covariables, edad, sexo, nivel educativo, comorbilidades como diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica e hipertensión arterial, y uso de fármacos para el control de dichas comorbilidades. Dado que se planeó un manejo de la potencial confusión desde el análisis estadístico, se acogió la propuesta de VanderWeele que plantea que las variables de control que se pueden incluir para evaluar confusión son aquellas que se asocian con el tratamiento, con el desenlace o con ambos.(64) Este enfoque se utilizó debido a que no había suficiente literatura disponible para determinar la asociación entre las variables seleccionadas en la propuesta de análisis y la lateralidad de la lesión. Se efectuaron diagnósticos de los modelos logísticos, relaciones con multicolinealidad y valores influyentes. Los estadísticos para evaluar la bondad de ajuste del modelo de regresión logística fueron el test χ^2 de bondad de ajuste, el test de desviación y la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow. El nivel de significación se estableció en 0,05, lo que permitió establecer intervalos de confianza del 95% para el estimador. Los análisis estadísticos se practicaron con el programa R.

Control de Sesgos:

Sesgo de información: De mala clasificación, elaboración o definición errónea de los parámetros o instrumentos de recolección de información. Se mitigó al realizar una asesoría a los investigadores minimizando las diferencias en criterios en el momento de evaluar a los pacientes e ingresar la información a la base de datos. Las variables de ubicación de las lesiones se contrastaron según lo contenido en la H.C. con la



lectura de radiología y la visualización directa de la neuroimagen por el investigador principal.

Sesgo de selección: Selección de pacientes que no se ajustaron a una muestra representativa de la población. Se trató de un estudio con determinación de muestra mediante el programa R.

Sesgo de memoria: Datos relacionados con otras patologías, sujetos al tiempo. La ubicación de las lesiones se contrastó según lo que aparecía en la historia clínica, la lectura radiológica y la visualización directa de la neuroimagen por el investigador principal.

Aspectos Éticos:

Este protocolo se acogió íntegramente a lo establecido en la declaración de Helsinki 1964. Este estudio fue clasificado según la Resolución 8430 de 1993 artículo 11, numeral a “sin riesgo” puesto que fue un estudio observacional sin intervenciones en el cual se analizaron los datos recolectados, de la historia clínica y se consignaron datos sin contenido de información sensible. Cabe resaltar que los mismos médicos tratantes fueron los que tuvieron el acceso a la HC de los pacientes pertenecientes al programa crónico complejo y nadie más tuvo acceso a esta información. El epidemiólogo que analizó los datos no tuvo datos que permitieran la identificación de los pacientes, se manejaron códigos de identificación diferentes a documentos de identidad o nombre, así salvaguardando la seguridad de los datos.

Impacto ambiental:

De acuerdo con el protocolo establecido, se utilizó papel reciclable cuando se requirió la impresión de documentos. El uso de energía se limitó al encendido de las computadoras. El estudio no requirió ningún procedimiento adicional al desarrollo normal de la consulta médica. El estudio no generó ningún desecho biológico o no biológico adicional a lo establecido.

Manejo y seguridad de los datos:

Para el proceso de codificación se manejaron códigos de identificación diferentes a documentos de identidad o nombre, así salvaguardando la seguridad de los datos. La base de datos fue manejada y custodiada por el investigador principal, en el formato de on-line de forms asociado a la cuenta de la organización Keralty.



Al final del estudio, la base de datos se mantiene custodiada bajo contraseña segura para futuros estudios o subanálisis que puedan surgir. La base de datos fue construida por los integrantes del equipo. Este estudio se acogió a la Ley estatutaria 1582 de 2015 de protección de datos, donde se mantuvo el respeto a la privacidad y a la confidencialidad de la información.

Conflictos de interés:

Los investigadores declararon que no existió ningún conflicto de intereses que pudiera alterar los resultados del estudio.

Resultados:

Se obtuvo una base de datos con 16754 pacientes, de estos se depuraron 10.578 menores de 65 años. De los 6176 adultos mayores se encontró que sólo 1940 cumplían con los criterios de inclusión: tener imagen disponible para ser consultada en base de datos, Historia clínica pre y post evento completa, seguimiento por psiquiatría en la EPS, imagen de ACV con una clara lesión en uno de los 2 hemisferios cerebrales. De los 1940 pacientes se excluyeron 1089 debido a que tenían algún tipo de diagnóstico psiquiátrico (incluyendo depresión previa al ACV) o murieron en los primeros 7 días como consecuencia del evento cerebrovascular o tenían un ACV previo (segundo o tercer evento). Del total de 851 pacientes se tomaron de forma aleatoria 500 estratificando por hemisferio comprometido izquierdo y derecho, al final 9 pacientes no se incluyeron en el análisis debido a que al corroborar imágenes tienen lesiones que comprometen ambos hemisferios como se ilustra en la figura 1.

Finalmente, para el efecto del análisis se incluyeron 491 pacientes diagnosticados con enfermedad cerebrovascular entre enero de 2015 hasta diciembre de 2022, de los cuales 427 (87%) habían experimentado un evento isquémico, mientras que el 13% restante había sufrido un evento hemorrágico. De acuerdo con el protocolo, 246 pacientes presentaban lesiones en el hemisferio derecho (50.1%), y 245 pacientes en el hemisferio izquierdo (49.9%). Estas lesiones fueron confirmadas mediante la imagen cerebral más reciente, el 58.7% de los pacientes por resonancia cerebral y el 41.3% al menos a una tomografía cerebral.

En cuanto a las comorbilidades, la mayoría de los pacientes presentaba hipertensión arterial (82.7%), un 33.8% tenía diabetes tipo 2, un 12.8% padecía



enfermedad pulmonar obstructiva crónica y un 16.3% tenía diagnóstico de fibrilación auricular. Más de la mitad de los adultos mayores, un 54%, tomaba seis o más medicamentos, lo que cumplía los criterios de polifarmacia. Alrededor de dos tercios (68.4%) de los pacientes presentaban algún tipo de secuela motora como consecuencia del ACV. La anterior información se detalla en la tabla 2.

Se registró que 219 pacientes desarrollaron depresión después del ACV, lo que representa el 44% de la muestra estudiada (IC 95% 41-49%), distribuidos entre compromiso territorial izquierdo y derecho.

Mediante un análisis bivariado (Tabla 3) se encontró que los pacientes con accidente cerebrovascular en el hemisferio derecho tenían un ODDS de 77% mayor de desarrollar depresión en comparación con los pacientes con accidente cerebrovascular en el hemisferio izquierdo. (OR: 1.77 IC:1,23-2,54 $p=0.002$). Las tasas de DPA según compromiso hemisférico derecho o izquierdo fueron 4.69 eventos de DPA por 100 pacientes-mes (IC95%: 3.9 a 5.6) y 4.29 por 100 pacientes-mes (IC95%: 3.5 a 5.2) respectivamente.

Los 491 pacientes contribuyeron con un tiempo total de seguimiento que abarcó 4847.18 meses, con un rango de seguimiento que osciló entre 14 días y 82.7 meses. La mediana de tiempo de seguimiento y supervivencia fue de 2.95 meses (IC 95%: 0.98 días - 47.3 meses). Se encontró una tendencia al aumento de la frecuencia de depresión en los dos primeros meses tras el ACV, seguido de una estabilización en la frecuencia de eventos. Mediante un análisis de supervivencia con curva de Kaplan-Meier se estableció que la mitad (51.5%) de los pacientes con depresión post-ACV ya tenía el diagnóstico antes de los primeros 90 días posteriores al evento cerebrovascular. La mediana de tiempo de aparición de diagnóstico de depresión en la población con ACV fue de 90 días. Figura 2.

Adicionalmente se estableció que la mediana al diagnóstico de la población de pacientes con ACV derecho fue de 90 días y para ACV izquierdo fue de 180 días siendo esta una diferencia de 3 meses, pero sin mostrar diferencias en el análisis Log-Rank como se muestra en la figura 3-4.

Al explorar si la condición secuelar motora en pacientes con ACV, se relacionaba con una diferencia en las tasas de DPA encontramos que la mediana de supervivencia en pacientes con secuelas motoras era de 90 días en comparación con aquellos que no las tenían 720 días y que existe una diferencia estadísticamente significativa entre las funciones de supervivencia (Log-Rank: $\chi^2:28.89$, $p = 0.003$). Figura 5.



En el modelo de regresión logística utilizado para analizar la relación entre múltiples variables y la probabilidad de desarrollar depresión post accidente cerebrovascular (ACV), se incluyeron como predictores las siguientes variables: sexo (masculino y femenino), nivel educativo (analfabeta, primaria, secundaria y profesional), hemisferio afectado (derecho o izquierdo), la presencia de polifarmacia (sí o no). En los modelos multivariantes se encontró que el sexo femenino supone un incremento de un 73% en el ODDS de DPA ($p = 0.005$), mientras que el nivel educativo mostró una asociación inversa significativa, 3 veces más riesgo de depresión con el nivel de educación más bajo ($p = 0.003$). Asimismo, el hemisferio afectado (lado derecho) y la presencia de polifarmacia demostraron ser factores predictivos significativos ($p < 0.001$ en ambos casos), influyendo en la probabilidad de depresión post ACV. Los datos del modelo se resumen en la Tabla 4.

La especificación del modelo se probó con un test de enlace (linktest en R): El resultado del test descartó error de especificación del modelo. La bondad de ajuste se comprobó con el test de Hosmer-Lemeshow (Hosmer-Lemeshow $\chi^2(8) = 15.07$; $p=0.0578$). La multicolinealidad se descartó con el cálculo de valores de VIF y tolerancia. La presencia de valores influyentes se evaluó con el estadístico dbeta de Pregibon (no se encuentran valores influyentes). El modelo muestra una sensibilidad de 57.3% y una especificidad de 73.53%, con un área bajo la curva ROC del 69%. Figura 6.

Discusión

En este estudio, se incluyeron 491 pacientes con diagnóstico de accidente cerebrovascular. Se observó que 427 (87%) habían experimentado un evento isquémico, mientras que el 13% restante había sufrido un evento hemorrágico. Además, 246 pacientes presentaban lesiones en el hemisferio derecho (50.1%), y 245 pacientes en el hemisferio izquierdo (49.9%).

En nuestro estudio, el porcentaje de pacientes con diagnóstico de depresión post-ACV fue ligeramente mayor (44%) (IC95% 41-49%) en comparación con lo informado en estudios poblacionales previos. Hackett et al., en su metaanálisis realizado en 2014 con 43 estudios publicados que incluyó 20,293 pacientes, reportaron una prevalencia agrupada de depresión post-ACV del 29% en cualquier momento dentro de los 5 años posteriores al accidente cerebrovascular.(5) Una de las posibles explicaciones de este hallazgo es que la población de nuestro estudio estaba compuesta por adultos mayores de 65 años, y se ha descrito, en varios estudios como, como el reportado por Jorgensen y Guiraud, que la edad avanzada (>65 años) se asocia con tasas más altas de depresión post-ACV.(28,29)



Múltiples investigaciones han examinado diferentes factores de riesgo para la depresión después de un accidente cerebrovascular, entre los cuales se encuentran la localización hemisférica de las lesiones cerebrales, el sexo, las comorbilidades, entre otros.(65–67) En el presente estudio, los pacientes con accidente cerebrovascular en el hemisferio derecho tenían un ODDS de 77% mayor de desarrollar depresión en comparación con los pacientes con accidente cerebrovascular en el hemisferio izquierdo. Estos resultados van en consonancia con los resultados del metaanálisis realizado por Wei et al. en 2011, que incluyó 43 estudios desde 1977 con un total de 5,507 pacientes que sufrieron un accidente cerebrovascular y que demostró una asociación estadística entre el accidente cerebrovascular del hemisferio izquierdo y un menor riesgo de depresión (OR = 0.79, IC del 95 %: 0.66–0.93).(32) Sin embargo en otros trabajos como el de Sulaiman et al. en Malasia, se encontró una asociación entre el diagnóstico de depresión mayor y la lesión del hemisferio izquierdo.(68) Estos resultados son consistentes con un metaanálisis de 31 estudios con 5,309 pacientes, donde se favoreció significativamente el desarrollo de trastornos depresivos después de un accidente cerebrovascular en dicho hemisferio (OR = 1.50, IC del 95 %: 1.21 a 1.87).(69)

Se observó que la mitad (51.5%) de los pacientes con depresión post-ACV ya tenía el diagnóstico antes de los primeros 3 meses posteriores al evento cerebrovascular, y un aumento pronunciado en la frecuencia de depresión en los primeros dos meses después del accidente cerebrovascular, seguido de una estabilización en la frecuencia de eventos. Esta tendencia parece comparable a los resultados de Paolucci et al. en Italia, quienes informaron que, de 1,064 pacientes incluidos en el estudio DESTRO, el 36% desarrolló depresión, y el 80% de ellos se deprimió dentro de los primeros tres meses después del accidente cerebrovascular.(70) Asimismo, White et al. en Canadá encontraron una prevalencia del 19% a los 4 meses siguientes al evento cerebral.(71) Sin embargo, hay otras fuentes como el DSMV, que describe que el inicio de los síntomas depresivos suele ser tan agudo posterior al ACV, que incluso logran verse al día o a los pocos días.(45)

Respecto al sexo femenino y asociación con el desarrollo de DPA. Volz et al. Mediante un estudio conducido en Alemania encontraron una prevalencia del 36.5%, siendo las mujeres las que presentaron una mayor prevalencia y gravedad de diagnóstico según el DSM V que los hombres al inicio del estudio.(27) Nuestro análisis reveló que sexo femenino supone un incremento de un 73% en el ODDS de DPA ($p = 0.005$). Respaldando la tendencia observada en la literatura científica en



relación con la mayor susceptibilidad de las mujeres. Respecto a otros factores de riesgo estudiados, no se han encontrado asociaciones consistentes en los pocos estudios sobre la influencia de la baja educación.(29) Sin embargo, en nuestro estudio se reveló que el nivel educativo profesional mostró una asociación inversa significativa, reduciendo el riesgo en un 57% ($\text{Exp(B)} = 0.430$, IC 95%: 0.180-1.028, $p = 0.004$), lo que sugiere un posible efecto protector en la aparición de depresión post- ACV.

Hasta donde sabemos, ningún otro estudio parece haber comparado la polifarmacia, en este estudio, la presencia es un factor asociado con significancia estadística ($p: 0.001$), esto posiblemente a que la polifarmacia refleje otras comorbilidades asociadas al ACV que terminan influyendo en la probabilidad de depresión post-ACV como ya se ha descrito previamente. (72)

Las secuelas motoras se asociaron con mayor probabilidad de DPA en el presente estudio ($p < 0.001$). Otros trabajos no han encontrado esta asociación con significancia estadística, probablemente porque nuestra población objeto ha sido diferente al solo incluir adultos mayores.(73) La discapacidad física en adultos mayores si se ha asociado con síntomas depresivos fuera del contexto del ACV con al menos un riesgo 3 veces mayor.(74)

A pesar de que existen estudios pequeños de casos y controles, en Latinoamérica hasta donde sabemos este es el primer estudio de cohorte con un tamaño de muestra importante de población adulta mayor.

Conclusiones

Abordamos la hipótesis de que factores como la localización hemisférica de las lesiones cerebrales, el sexo, el nivel educativo, las secuelas motoras y la polifarmacia influyen en la probabilidad de desarrollar depresión post-ACV en una población de adultos mayores. Nuestros hallazgos respaldan esta hipótesis, destacando la importancia de considerar estos factores en la evaluación y el manejo de la depresión post-ACV. Además, confirmamos la asociación entre la localización hemisférica derecha de las lesiones cerebrales y un mayor riesgo de depresión post-ACV, respaldando hallazgos previos.



Nuestro estudio contribuye a la literatura existente al proporcionar datos específicos sobre una población de adultos mayores, un grupo que ha sido subrepresentado en investigaciones anteriores.

Dentro de las posibles limitaciones del estudio estarían: La definición de diagnóstico de depresión, en nuestro estudio se basó en la información digitada del psiquiatra y su registro como código CIE10, no se reportó en todos los casos la herramienta usada o escala validada ni la severidad de los síntomas. Se logró detallar el compromiso territorial comprometido, sin embargo, no se logró discriminar entre circulación anterior, media o posterior, debido a que las lecturas de radiología no siempre tenían esta discriminación. Por otra parte, no se recopiló información sobre otros factores de riesgo previamente estudiados, como el compromiso cortical o subcortical de la lesión, factores sociales como ingresos o apoyo familiar. La ausencia de estos datos limita la comprensión completa de los factores de riesgo. Como recomendación para futuras investigaciones, se insta a abordar estas limitaciones y realizar estudios más exhaustivos que ayuden a arrojar luz sobre los mecanismos subyacentes de la depresión post-ACV en esta población específica.

Bibliografía

1. Feigin VL, Nichols E, Alam T, Bannick MS, Beghi E, Blake N, et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019 May;18(5):459–80.
2. Morovatdar N, Avan A, Azarpazhooh MR, Di Napoli M, Stranges S, Kapral MK, et al. Secular trends of ischaemic heart disease, stroke, and dementia in high-income countries from 1990 to 2017: the Global Burden of Disease Study 2017. *Neurological Sciences.* 2022 Jan 1;43(1):255–64.
3. López-Espuela F, Roncero-Martín R, Canal-Macías M de la L, Moran JM, Vera V, Gomez-Luque A, et al. Depressed Mood after Stroke: Predictive Factors at Six Months Follow-Up. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Dec 20;17(24):9542.
4. Tirschwell DL, Mitchell PH. Understanding and easing the burden of poststroke depression. *Nat Rev Neurol.* 2011 Jan 7;7(1):12–3.



5. Hackett ML, Pickles K. Part I: Frequency of Depression after Stroke: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *International Journal of Stroke*. 2014 Dec 12;9(8):1017–25.
6. Mitchell AJ, Sheth B, Gill J, Yadegarfar M, Stubbs B, Yadegarfar M, et al. Prevalence and predictors of post-stroke mood disorders: A meta-analysis and meta-regression of depression, anxiety and adjustment disorder. *Gen Hosp Psychiatry*. 2017 Jul;47:48–60.
7. Ayerbe L, Ayis S, Wolfe CDA, Rudd AG. Natural history, predictors and outcomes of depression after stroke: systematic review and meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*. 2013 Jan 2;202(1):14–21.
8. Ladwig S, Zhou Z, Xu Y, Wang X, Chow CK, Werheid K, et al. Comparison of Treatment Rates of Depression After Stroke Versus Myocardial Infarction: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Data. *Psychosom Med*. 2018 Oct;80(8):754–63.
9. MacHale SM, O'Rourke SJ, Wardlaw JM, Dennis MS. Depression and its relation to lesion location after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998 Mar 1;64(3):371–4.
10. Parikh RM, Lipsey JR, Robinson RG, Price TR. Two-year longitudinal study of post-stroke mood disorders: dynamic changes in correlates of depression at one and two years. *Stroke*. 1987 May;18(3):579–84.
11. Robinson RG, Kubos KL, Starr LB, Rao K, Price TR. Mood changes in stroke patients: Relationship to lesion location. *Compr Psychiatry*. 1983 Nov;24(6):555–66.
12. Wei N, Yong W, Li X, Zhou Y, Deng M, Zhu H, et al. Post-stroke depression and lesion location: a systematic review. *J Neurol*. 2015 Jan 12;262(1):81–90.
13. Perrain R, Mekaoui L, Calvet D, Mas JL, Gorwood P. A meta-analysis of poststroke depression risk factors comparing depressive-related factors versus others. *Int Psychogeriatr*. 2020 Nov 4;32(11):1331–44.
14. Medeiros GC, Roy D, Kontos N, Beach SR. Post-stroke depression: A 2020 updated review. *Gen Hosp Psychiatry*. 2020 Sep;66:70–80.
15. Kanellopoulos D, Wilkins V, Avari J, Oberlin L, Arader L, Chaplin M, et al. Dimensions of Poststroke Depression and Neuropsychological Deficits in Older Adults. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2020 Jul;28(7):764–71.



16. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2020 Mar 3;141(9).
17. Sobreiro MFM, Terroni L, Guajardo VD, Mattos PF, Leite C da C, Amaro E, et al. The Impact of Post-Stroke Depressive Symptoms on Cognitive Performance in Women and in Men: A 4 Month Prospective Study. *Life*. 2023 Jul 13;13(7):1554.
18. Ladwig S, Werheid K, Südmeyer M, Volz M. Predictors of post-stroke depression: Validation of established risk factors and introduction of a dynamic perspective in two longitudinal studies. *Front Psychiatry*. 2023 Feb 13;14.
19. Perrain R, Mekaoui L, Calvet D, Mas JL, Gorwood P. A meta-analysis of poststroke depression risk factors comparing depressive-related factors versus others. *Int Psychogeriatr*. 2020 Nov 4;32(11):1331–44.
20. 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. *Sci Rep*. 2023 Apr 26;13(1):6809.
21. de Bekker A, Geerlings MI, Uitewaal-Poslawsky IE, de Man-van Ginkel JM. . Determinants of the Natural Course of Depressive Symptoms in Stroke Survivors in the Netherlands: The SMART-Medea Study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2022 Mar;31(3):106272.
22. Guo J, Wang J, Sun W, Liu X. The advances of post-stroke depression: 2021 update. *J Neurol*. 2022 Mar 30;269(3):1236–49.
23. Ayerbe L, Ayis SA, Crichton S, Rudd AG, Wolfe CDA. Explanatory factors for the association between depression and long-term physical disability after stroke. *Age Ageing*. 2015 Nov;44(6):1054–8.
24. Sun S, Li Z, Xiao Q, Tan S, Hu B, Jin H. An updated review on prediction and preventive treatment of post-stroke depression. *Expert Rev Neurother*. 2023 Aug 3;23(8):721–39.
25. Herrera M, Lama J, De-la-Cruz J. Factores de riesgo de depresión post ictus isquémico. *Revista Medica Herediana*. 2020 Oct 16;31(3):181–9.
26. Dong JY, Zhang YH, Tong J, Qin LQ. Depression and Risk of Stroke. *Stroke*. 2012 Jan;43(1):32–7.
27. Volz M, Ladwig S, Werheid K. Gender differences in post-stroke depression: A longitudinal analysis of prevalence, persistence and predictive value of known risk factors. *Neuropsychol Rehabil*. 2021 Jan 2;31(1):1–17.



28. Guiraud V, Gallarda T, Calvet D, Turc G, Oppenheim C, Rouillon F, et al. Depression predictors within six months of ischemic stroke: The DEPRESS Study. *International Journal of Stroke*. 2016 Jul 12;11(5):519–25.
29. Jørgensen TSH, Wium-Andersen IK, Wium-Andersen MK, Jørgensen MB, Prescott E, Maartensson S, et al. Incidence of Depression After Stroke, and Associated Risk Factors and Mortality Outcomes, in a Large Cohort of Danish Patients. *JAMA Psychiatry*. 2016 Oct 1;73(10):1032.
30. Bour A, Rasquin S, Aben I, Boreas A, Limburg M, Verhey F. A one-year follow-up study into the course of depression after stroke. *J Nutr Health Aging*. 2010 Jun 5;14(6):488–93.
31. Ghoge H, Sharma S, Sonawalla S, Parikh R. Cerebrovascular diseases and depression. *Curr Psychiatry Rep*. 2003 May;5(3):231–8.
32. Wei N, Yong W, Li X, Zhou Y, Deng M, Zhu H, et al. Post-stroke depression and lesion location: a systematic review. *J Neurol*. 2015 Jan 12;262(1):81–90.
33. Schwartz JA, Speed NM, Brunberg JA, Brewer TL, Brown M, Greden JF. Depression in stroke rehabilitation. *Biol Psychiatry*. 1993 May;33(10):694–9.
34. Yu L, Liu C, Chen J, Wang S, Wu Y, Yu S. Relationship Between Post-stroke Depression and Lesion Location: A Meta-Analysis. *Kaohsiung J Med Sci*. 2004 Aug 14;20(8):372–80.
35. Hadidi N, Treat-Jacobson DJ, Lindquist R. Poststroke depression and functional outcome: A critical review of literature. *Heart & Lung*. 2009 Mar;38(2):151–62.
36. Carson AJ, MacHale S, Allen K, Lawrie SM, Dennis M, House A, et al. Depression after stroke and lesion location: a systematic review. *The Lancet*. 2000 Jul;356(9224):122–6.
37. Starkstein SE, Robinson RG, Honig MA, Parikh RM, Joselyn J, Price TR. Mood Changes After Right-Hemisphere Lesions. *British Journal of Psychiatry*. 1989 Jul 2;155(1):79–85.
38. Aben I, Lodder J, Honig A, Lousberg R, Boreas A, Verhey F. Focal or generalized vascular brain damage and vulnerability to depression after stroke: a 1-year prospective follow-up study. *Int Psychogeriatr*. 2006 Mar 11;18(1):19–35.
39. Liu L, Xu M, Marshall IJ, Wolfe C DA, Wang Y, O'Connell MD. Prevalence and natural history of depression after stroke: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS Med*. 2023 Mar 28;20(3):e1004200.



40. Hankey GJ. Stroke. *The Lancet*. 2017 Feb;389(10069):641–54.
41. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ (Buddy), Culebras A, et al. An Updated Definition of Stroke for the 21st Century. *Stroke*. 2013 Jul;44(7):2064–89.
42. Caplan LR, Liebeskind DS. Pathology, anatomy, and pathophysiology of stroke. In: *Caplan's Stroke*. Cambridge University Press; p. 19–54.
43. Tsalta-Mladenov M, Andonova S. Persisting consequences of ischemic stroke after three months, assessed with the Stroke Impact Scale Version 3.0. *Neurol Res*. 2022 Jun 3;44(6):503–10.
44. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatric Association; 2013.
45. Ayerbe L, Ayis S, Rudd AG, Heuschmann PU, Wolfe CDA. Natural History, Predictors, and Associations of Depression 5 Years After Stroke. *Stroke*. 2011 Jul;42(7):1907–11.
46. Williams LS, Ghose SS, Swindle RW. Depression and Other Mental Health Diagnoses Increase Mortality Risk After Ischemic Stroke. *American Journal of Psychiatry*. 2004 Jun;161(6):1090–5.
47. Feng C, Fang M, Liu XY. The Neurobiological Pathogenesis of Poststroke Depression. *The Scientific World Journal*. 2014;2014:1–8.
48. Loubinoux I, Kronenberg G, Endres M, Schumann-Bard P, Freret T, Filipkowski RK, et al. Post-stroke depression: mechanisms, translation and therapy. *J Cell Mol Med*. 2012 Sep;16(9):1961–9.
49. Gao H qiang, Zhu H yan, Zhang Y qiang, Wang L xin. Reduction of cerebrospinal fluid and plasma serotonin in patients with post-stroke depression: A preliminary report. *Clinical & Investigative Medicine*. 2008 Dec 1;31(6):351.
50. Niciu MJ, Kelmendi B, Sanacora G. Overview of glutamatergic neurotransmission in the nervous system. *Pharmacol Biochem Behav*. 2012 Feb;100(4):656–64.
51. Glodzik-Sobanska L, Slowik A, McHugh P, Sobiecka B, Kozub J, Rich KE, et al. Single voxel proton magnetic resonance spectroscopy in post-stroke depression. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2006 Dec;148(2–3):111–20.
52. Hashimoto K. Emerging role of glutamate in the pathophysiology of major depressive disorder. *Brain Res Rev*. 2009 Oct;61(2):105–23.



53. Iadecola C, Anrather J. The immunology of stroke: from mechanisms to translation. *Nat Med*. 2011 Jul 7;17(7):796–808.
54. Müller N, Myint AM, Schwarz MJ. Inflammatory Biomarkers and Depression. *Neurotox Res*. 2011 Feb 24;19(2):308–18.
55. Li M, Soczynska JK, Kennedy SH. Inflammatory Biomarkers in Depression: An Opportunity for Novel Therapeutic Interventions. *Curr Psychiatry Rep*. 2011 Oct 14;13(5):316–20.
56. Wang S, Yuan Y, Xia W, Li F, Huang Y, Zhou Y, et al. Neuronal Apoptosis and Synaptic Density in the Dentate Gyrus of Ischemic Rats' Response to Chronic Mild Stress and the Effects of Notch Signaling. *PLoS One*. 2012 Aug 9;7(8):e42828.
57. Mitchell AJ. Clinical implications of poststroke hypothalamo-pituitary adrenal axis dysfunction: A critical literature review. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 1997 Oct;6(6):377–88.
58. Kafetzopoulos V, Kokras N, Sotiropoulos I, Oliveira JF, Leite-Almeida H, Vasalou A, et al. The nucleus reuniens: a key node in the neurocircuitry of stress and depression. *Mol Psychiatry*. 2018 Mar 11;23(3):579–86.
59. Eisch AJ, Petrik D. Depression and Hippocampal Neurogenesis: A Road to Remission? *Science (1979)*. 2012 Oct 5;338(6103):72–5.
60. Ghoge H, Sharma S, Sonawalla S, Parikh R. Cerebrovascular diseases and depression. *Curr Psychiatry Rep*. 2003 May;5(3):231–8.
61. Vojtkiv-Samoilovska D, Arsovska A. Prevalence and Predictors of Depression after Stroke - Results from a Prospective Study. *Open Access Maced J Med Sci*. 2018 Apr 24;6(5):824–8.
62. Espárrago Llorca G, Castilla-Guerra L, Fernández Moreno MC, Ruiz Doblado S, Jiménez Hernández MD. Depresión post ictus: una actualización. *Neurología*. 2015 Jan;30(1):23–31.
63. Mitchell AJ, Sheth B, Gill J, Yadegarfar M, Stubbs B, Yadegarfar M, et al. Prevalence and predictors of post-stroke mood disorders: A meta-analysis and meta-regression of depression, anxiety and adjustment disorder. *Gen Hosp Psychiatry*. 2017 Jul;47:48–60.
64. VanderWeele TJ, Shpitser I. A New Criterion for Confounder Selection. *Biometrics*. 2011 Dec;67(4):1406–13.



65. Oni OD, Olagunju AT, Olisah VO, Aina OF, Ojini FI. Post-stroke depression: Prevalence, associated factors and impact on quality of life among outpatients in a Nigerian hospital. *South African Journal of Psychiatry*. 2018 Mar 22;24.
66. Kouwenhoven SE, Kirkevold M, Engedal K, Kim HS. Depression in acute stroke: prevalence, dominant symptoms and associated factors. A systematic literature review. *Disabil Rehabil*. 2011 Jan 7;33(7):539–56.
67. Hackett ML, Anderson CS. Predictors of Depression after Stroke. *Stroke*. 2005 Oct;36(10):2296–301.
68. Sulaiman A, Zainal NZ, Tan KS, Tan CT. Prevalence and associations of post-stroke depression. *Neurol J Southeast Asia*. 2002;7(1):71–5.
69. Zhang Y, Zhao H, Fang Y, Wang S, Zhou H. The association between lesion location, sex and poststroke depression: Meta-analysis. *Brain Behav*. 2017 Oct 30;7(10).
70. Paolucci S, Gandolfo C, Provinciali L, Torta R, Sommacal S, Toso V. Quantification of the risk of poststroke depression: the Italian multicenter observational study DESTRO. *Acta Psychiatr Scand*. 2005 Oct;112(4):272–8.
71. White CL, McClure LA, Wallace PM, Braimah J, Liskay A, Roldan A, et al. The Correlates and Course of Depression in Patients with Lacunar Stroke: Results from the Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes (SPS3) Study. *Cerebrovascular Diseases*. 2011;32(4):354–60.
72. Read JR, Sharpe L, Modini M, Dear BF. Multimorbidity and depression: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2017 Oct;221:36–46.
73. Burvill p, Johnson g, Jamrozik k, Anderson c, Stewart-Wynne e. risk factors for post-stroke depression. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1997 Feb;12(2):219–26.
74. Noh JW, Kwon YD, Park J, Oh IH, Kim J. Relationship between Physical Disability and Depression by Gender: A Panel Regression Model. *PLoS One*. 2016 Nov 30;11(11):e0166238.



Contenido suplementario:

Tablas:

Tabla 1. Matriz de Variables.

Tabla 1. Matriz de Variables.				
GRUPO DE VARIABLE	VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERATIVA	ESCALA
CARACTERIZACIÓN	Sexo	Caracterización sexual de nacimiento.	Sexo definido por historia clínica: - Masculino - Femenino	Nominal dicotómica
	Identificación	Código del paciente.	Código asignado a cada paciente.	Razón
	Edad	Tiempo de vida de una persona.	Definida por fecha de nacimiento a fecha al ingreso del estudio, medida en años.	Cuantitativa continua
	Nivel educativo	Nivel de educación más alto que una persona ha alcanzado.	Definida por: Básica primaria, Básica primaria incompleta, Básica secundaria incompleta, Bachiller, Técnico, Profesional, Posgrado.	Cualitativa ordinal



Tabla 1. Matriz de Variables.

Comorbilidades	Enfermedad Pulmonar obstructiva crónica	Trastorno crónico caracterizado por la obstrucción progresiva de las vías respiratorias inferiores y que causa dificultad para respirar.	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica diagnosticada por síntomas y espirometría.	Nominal dicotómica
	Diabetes Mellitus tipo 2	Enfermedad metabólica caracterizada por aumento del nivel normal de glucosa en la sangre.	Hba1c mayor de 6.5 gr/dl y/o PTOG positiva documentado en historia clínica.	Nominal dicotómica
	Hipertensión arterial	Enfermedad en la que se aumenta la presión intraarterial por diferentes mecanismos neurohumorales	Se consigna en la Hc, o si toma antihipertensivos o en SV se evidencia TAS mayor a 160 mmHg	Nominal dicotómica
	Polifarmacia	Definido como uso concomitante de 6 o más medicamentos (incluyendo combinaciones de medicamentos)	Conteo de la última formulación vigente documentada por historia clínica	Nominal dicotómica



Tabla 1. Matriz de Variables.

		Enfermedad mental caracterizada por ánimo triste persistente y pérdida del interés en actividades previamente placenteras.	Trastorno depresivo diagnosticado por psiquiatra en historia clínica dentro del primer año posterior a diagnóstico de ACV.	Nominal dicotómica
Características ACV	Ubicación de la lesión isquémica	Lugar anatómico principal de la lesión o lesiones isquémicas: hemisferio derecho, hemisferio izquierdo.	Se toma la información consignada de la H.C. o contrastada con la visualización directa de la neuroimagen y el reporte de radiología consignada.	Nominal dicotómica

Tabla 2. Caracterización poblacional según lesión hemisférica.

VARIABLES	UBICACIÓN ACV DERECHO		UBICACIÓN ACV IZQUIERDO	
	Población n	246	50,1%	245
Edad n	Mediana 74	(DE 8,566)	Mediana 75	(DE 9,408)
Sexo hombre n	156	63,4%	156	63,7%
Nivel educativo	86,2% primaria o secundaria		82,1% primaria o secundaria	



HTA n/%	203	82,5%	203	82,9%
DM2 n/5	90	36,6%	76	31%
Fibrilación auricular n/%	30	12,2%	50	20,4%
EPOC n/%	33	13,4%	30	12,2%
Polifarmacia n/%	128	52%	139	56,7%
Secuelas motoras n/%	166	67,5%	170	69,4%
ECV isquémico n/%	209	85%	218	89%
Neuroimagen por RMN n/%	151	61%	137	55,9%
Depresión postACV n/%	127	51,6%	92	37,6%

Tabla 3. Tabla 2x2 de contingencia Lesión hemisférica y DPA.

RECuento	ACV LADO DERECHO	ACV LADO IZQUIERDO	TOTAL
Diagnóstico de depresión	127	92	219
Sin Diagnóstico de depresión	119	153	272
Total	246	245	491



RR: 1.77 (IC:1,23-2,54) Chi cuadrado: 9.842 p = 0.002

Tabla 4. Modelo de regresión logística multivariado para desarrollar DPA.

Variables	OR	p	Intervalos de Confianza	
			Inferior	Superior
ACV hemisférico izquierdo	0.5572312	0.003	0.3805348	.8159743
Sexo Femenino	1.739566	0.005	1.179761	2.565001
Edad	1.000347	0.975	0.9786438	1.022532
Nivel Educativo				
Primaria	3.031531	0.003	1.446707	6.352481
Secundaria	2.639606	0.012	1.242763	5.606475
Profesional	1.309007	0.624	0.4466123	3.836657
ACV hemorrágico	1.440382	0.201	.8237258	2.518679
Hipertensión arterial	0.6810955	0.139	0.4094177	1.133051
Polifarmacia	2.127584	0.0001	1.400045	3.233192
Test Hosmer-Lemeshow $\chi^2 (8) = 15.07$; $p=0.0578$). Valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo. OR: Odds Ratio, ACV: Accidente Cerebro Vascular.				



Figuras:

Figura 1. Flujograma de la población incluida.

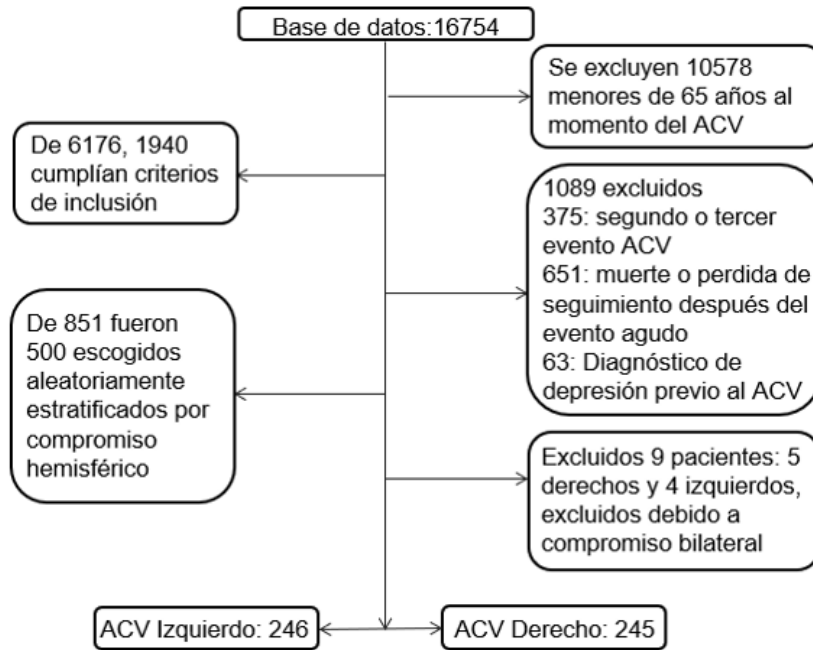




Figura 2. Sobrevida desde día 0 (diagnóstico de ACV) hasta el evento (DPA).

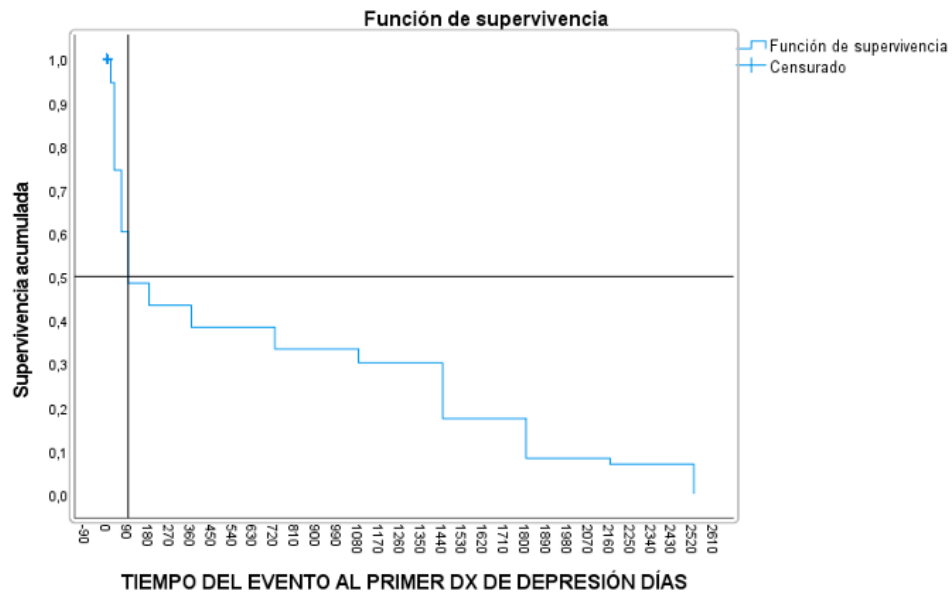


Figura 3. Mediana de sobrevida entre pacientes con ACV izquierdo o derecho y el tiempo al diagnóstico de depresión.

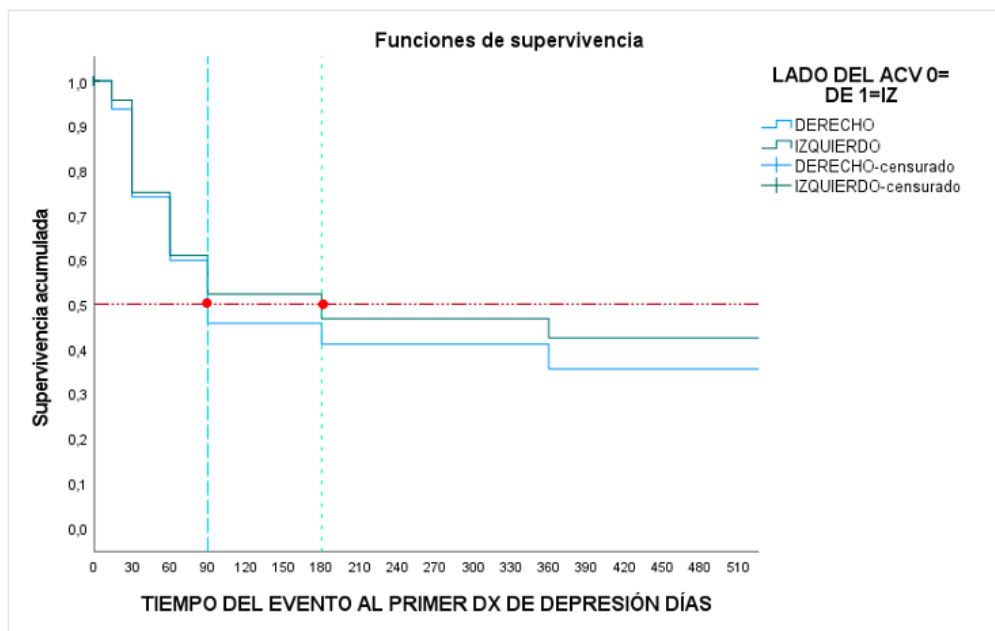




Figura 4. Curva de sobrevivencia Kaplan-Meier con análisis Log-Rank.

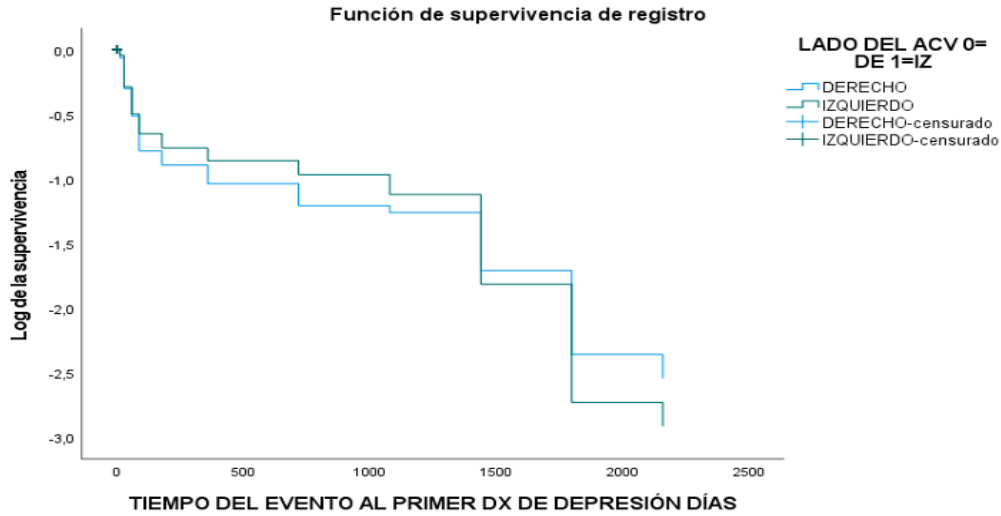


Figura 5. Tiempo al evento DPA según presencia de secuelas motoras.

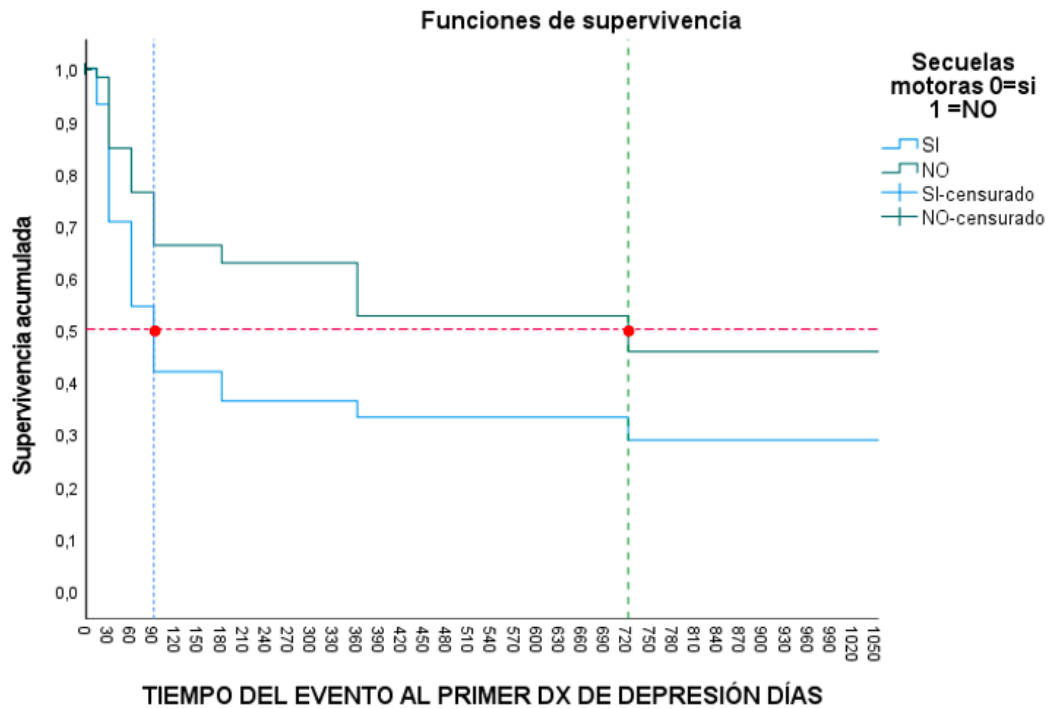




Figura 6. Área bajo la curva (AUC) del modelo de regresión

