

## Investigación clínica

## Riesgo de ictus hemorrágico en pacientes con trastornos psiquiátricos: revisión sistemática y metaanálisis



*Risk of haemorrhagic strokes in patients with psychiatric disorders:*

*A systematic review and metaanalysis*

Luis Ayerbe  <sup>a,b,\*</sup>, Quintí Foguet-Boreu <sup>c,d</sup>, Ivo Forgnone <sup>e</sup>, María Pérez-Piñar <sup>b</sup>, Rohini Mathur <sup>a</sup> y Salma Ayis <sup>f</sup>

<sup>a</sup> Centre of Primary Care, Queen Mary University of London, London, UK

<sup>b</sup> Ramón y Cajal Health Centre, Madrid, España

<sup>c</sup> Department of Psychiatry, Vic University Hospital, Vic, Barcelona, Spain

<sup>d</sup> Faculty of Medicine, Universitat de Vic, Universitat Central de Catalunya (UVIC-UCC), Barcelona, Spain

<sup>e</sup> Canal de Panama Health Centre, Madrid, España

<sup>f</sup> School of Life Course and Population Sciences, Faculty of Life Sciences & Medicine, King's College London, London, UK

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## RESUMEN

## Palabras clave:

Ictus hemorrágico  
Trastorno depresivo  
Trastorno por ansiedad  
Trastornos mentales  
Esquizofrenia

**Objetivos:** Evidencia científica del mayor nivel sobre el riesgo de ictus hemorrágico en las personas con trastornos psiquiátricos podría informar intervenciones clínicas más efectivas, así como estudios futuros. Esta revisión tiene como objetivo identificar todos los estudios que comparan el riesgo de ictus hemorrágico en pacientes con y sin depresión, ansiedad, esquizofrenia, trastorno bipolar o trastornos de la personalidad, y proporcionar una estimación del riesgo, siempre que fuera posible, mediante metaanálisis.

**Métodos:** Se realizaron búsquedas electrónicas en Embase, PsycINFO, PubMed, Scopus y Web of Science, desde el inicio de la base hasta el 11 de marzo de 2025. Se utilizó un modelo de efectos aleatorios para estimar el riesgo con intervalos de confianza (IC) del 95%.

**Resultados:** Se identificaron inicialmente 17.214 referencias. Finalmente, se incluyeron en la revisión 11 artículos. Siete de ellos (5 estudios observacionales y 2 de aleatorización mendeliana) investigaban la depresión. En el metaanálisis, la depresión mostró una asociación significativa con un riesgo incrementado de ictus hemorrágico, con un cociente de riesgo (CR): 1,28 (1,19-1,38) al incluir solo estudios observacionales, y CR: 1,26 (1,08-1,44) al añadir los estudios de aleatorización mendeliana. Uno de los 3 estudios de pacientes ansiosos, y uno de los 3 de esquizofrénicos, presentaron un riesgo aumentado de ictus hemorrágico. Dos estudios informaron que los pacientes con trastorno bipolar o trastorno de la personalidad no tienen un riesgo aumentado de ictus hemorrágico.

**Conclusión:** Los pacientes con depresión presentan un mayor riesgo de ictus hemorrágico. La asociación de las enfermedades mentales con el ictus hemorrágico requiere más investigación.

## ABSTRACT

## Keywords:

Haemorrhagic stroke  
Depressive disorder  
Anxiety disorders  
Mental disorders  
Schizophrenia

**Objectives:** Strong evidence on the risk of haemorrhagic strokes for those with psychiatric conditions may lead to more effective interventions for mental health patients and inform future studies. This systematic review aimed to identify all the studies that compare the risk of haemorrhagic stroke for patients with and without depression, anxiety, schizophrenia, bipolar or personality disorders. It also aimed to provide a summary estimate of the risk, where possible, using meta-analysis.

**Methods:** Electronic searches were conducted in Embase, PsycINFO, PubMed, Scopus and the Web of Science, from database inception to the 11th of March 2025. A Random-effects model to estimate the pooled effect size with 95% confidence intervals was used.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [l.garcia-morzon@qmul.ac.uk](mailto:l.garcia-morzon@qmul.ac.uk) (L. Ayerbe).

**Results:** Seventeen thousand, two hundred fourteen references were initially identified. Eleven articles were included. Seven of them, five observational and two mendelian randomisation studies, investigated depression. In the meta-analysis depression showed a significant association with an increased risk of haemorrhagic stroke, with pooled HR: 1.28 (1.19-1.38) when only observational studies were included. When mendelian randomisation studies were added the result was a pooled HR: 1.26 (1.08-1.44). The risk of haemorrhagic stroke was increased in one of the three studies that investigated patients with anxiety disorders and in one of the three that looked at patients with schizophrenia. Two studies of bipolar disorder, and one of personality disorders, reported that patients with these conditions do not have an increased risk of haemorrhagic stroke.

**Conclusion:** Patients with depression have an increased risk of haemorrhagic stroke. The association of mental illness with haemorrhagic stroke needs further research.

## Introducción

Los trastornos psiquiátricos se asocian con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV). La esperanza de vida de las personas con esquizofrenia o trastorno bipolar se reduce entre 15 y 20 años en comparación con la población general.<sup>1</sup> La ECV contribuye a esta reducción general en un 17% en los varones y un 22% en las mujeres.<sup>1</sup> Existen pruebas claras que demuestran que los pacientes con trastornos de salud mental tienen un mayor riesgo de sufrir un ictus. Sin embargo, aunque la mortalidad es mayor en los casos de hemorragia, la mayor parte de las investigaciones sobre este tema se han centrado en el riesgo de ictus isquémicos.<sup>2,8</sup> Los ictus hemorrágicos representan entre el 10 y el 15% de todos los ictus e incluyen hemorragias intracerebrales primarias (HICP) y hemorragias subaracnoides (HSA).<sup>9</sup> Existen diferencias etiológicas entre los ictus isquémicos y hemorrágicos. En los eventos hemorrágicos, algunos factores de riesgo cardiovascular clásicos, como el estilo de vida sedentario o las enfermedades cardíacas, que suelen estar presentes en las personas con trastornos mentales, no son factores de riesgo decisivos.<sup>9</sup> Los trastornos psiquiátricos son de naturaleza muy heterogénea, y es probable que el riesgo de ictus hemorrágico sea diferente para cada uno de ellos. La salud cardiovascular de las personas con algunas afecciones mentales, como los trastornos de la personalidad, ha recibido poca atención por parte de los investigadores.

La existencia de evidencia sólida sobre el riesgo de ictus hemorrágicos en las personas con diferentes trastornos de salud mental podría servir de base para intervenciones más eficaces en la atención primaria y especializada, lo que podría conducir a una reducción de la incidencia de HICP y HSA, su mortalidad y la discapacidad asociada. La identificación de las áreas específicas en las que hay poca evidencia también podría servir de base para futuros estudios. Por último, los estudios sobre la asociación entre diferentes trastornos mentales y el ictus hemorrágico también proporcionarían evidencia y plantearían nuevas hipótesis sobre los mecanismos de dicha asociación.

Los objetivos de esta revisión sistemática son: en primer lugar, identificar todos los estudios que comparan el riesgo de ictus hemorrágico en pacientes con y sin depresión, ansiedad, esquizofrenia, trastornos bipolares y de la personalidad; en segundo lugar, proporcionar una estimación resumida de las diferencias en el riesgo, cuando sea posible, utilizando un metaanálisis.

## Métodos

Para realizar esta revisión se utilizaron los criterios del Metaanálisis de Estudios Observacionales en Epidemiología (MOOSE)<sup>10</sup> (suplemento 1). Se realizaron búsquedas electrónicas en Embase, PsycINFO, PubMed, Scopus y Web of Science, desde el inicio de la base de datos hasta el 11 de marzo de 2025. Nuestro objetivo era identificar estudios originales que presentaran diferencias en el riesgo de ictus hemorrágicos para las personas con y sin trastornos psiquiátricos. Se excluyeron los estudios en los siguientes casos: se habían realizado en subpoblaciones específicas de pacientes (p. ej., pacientes que recibían una terapia específica); tenían un diseño transversal o intervencionista; tenían participantes con hemorragias traumáticas en la muestra; solo

se presentaban los resultados de análisis univariantes; se utilizaban exposiciones compuestas (p. ej., trastornos afectivos); la exposición se analizaba como una variable continua (p. ej., puntuación en una escala de depresión); la exposición se basaba en síntomas psiquiátricos (p. ej., insomnio); se informaba de un resultado compuesto (p. ej., todo tipo de ictus, incluidos los isquémicos).

La estrategia de búsqueda se presenta en el suplemento 2. Se definió primero para PubMed y luego se adaptó a las demás bases de datos. Los títulos y resúmenes de todas las referencias identificadas en la búsqueda inicial fueron revisados por un médico (LA) según los criterios de inclusión. Se revisó la bibliografía de todos los artículos que cumplían los criterios de inclusión y las revisiones pertinentes sobre el tema para encontrar más artículos. También se buscaron en Web of Science los artículos que citaban todos los estudios incluidos o las revisiones pertinentes y se consideró su inclusión. No hubo restricciones en cuanto al idioma, el tamaño de la muestra o la duración del seguimiento. Dos médicos (LA y QFB) utilizaron un formulario estandarizado de recopilación de datos para registrar el primer autor, el año de publicación, el país, el diseño del estudio, el número de participantes, el trastorno psiquiátrico, el tiempo de seguimiento, el resultado y la medida de asociación. Se contactó con los autores de los estudios incluidos cuando se requería alguna aclaración sobre los resultados o la interpretación, o datos adicionales. Dos médicos (IF y LA) evaluaron el riesgo de sesgo y la calidad metodológica general de los estudios que cumplían los criterios de inclusión utilizando las herramientas de evaluación de la calidad para estudios observacionales de cohortes y de casos y controles del Instituto Nacional de Salud (EE. UU.) y la lista de verificación STROBE-MR para estudios de aleatorización mendeliana (MR) (suplemento 3).<sup>11,12</sup>

Utilizamos modelos de efectos aleatorios para estimar el tamaño del efecto combinado, con intervalos de confianza (IC) del 95%, utilizando el comando «metan» de Stata®. Las estimaciones se combinaron utilizando el cociente de riesgos (CR). El riesgo relativo (RR) se trató como un sustituto del CR.<sup>13</sup> Un estudio proporcionó CP para la asociación entre la depresión y el ictus hemorrágico (CP 1,56; IC del 95%: 1,28-1,91), junto con la prevalencia de la depresión entre los casos (18%) y los controles (14%).<sup>14</sup> Aunque no se proporcionó una estimación de la prevalencia para la HICP por separado, los CP indican que estas tasas eran similares para todos los tipos de ictus. Por lo tanto, el RR para la HICP se estimó utilizando las estimaciones de prevalencia proporcionadas para todos los tipos mediante la fórmula de transformación estándar  $RR = CP / (1 - p + (p \times CP))$ , donde  $p$  es la prevalencia entre los controles. Utilizando un enfoque similar, el CP (1,59; IC del 95%: 0,89-2,83) proporcionado por otro estudio<sup>15</sup> se transformó en RR, basándose en una prevalencia de 0,12. Cuando se comunicaron medidas de asociación de diferentes modelos estadísticos, se incluyó en el metaanálisis el que los autores consideraron su modelo principal. Las estimaciones se estratificaron en el metaanálisis por diseño del estudio. El metaanálisis inicial incluyó solo estudios observacionales, y los estudios de AM se añadieron en una segunda fase. Cuando un estudio informaba por separado del riesgo de HSA, HICP, HICP profunda o HICPb lobular, se incluían todas las estimaciones en el metaanálisis. La heterogeneidad entre estudios se estimó utilizando la estadística  $I^2$ , que describe el porcentaje de variación entre estudios que se debe a la heterogeneidad y no

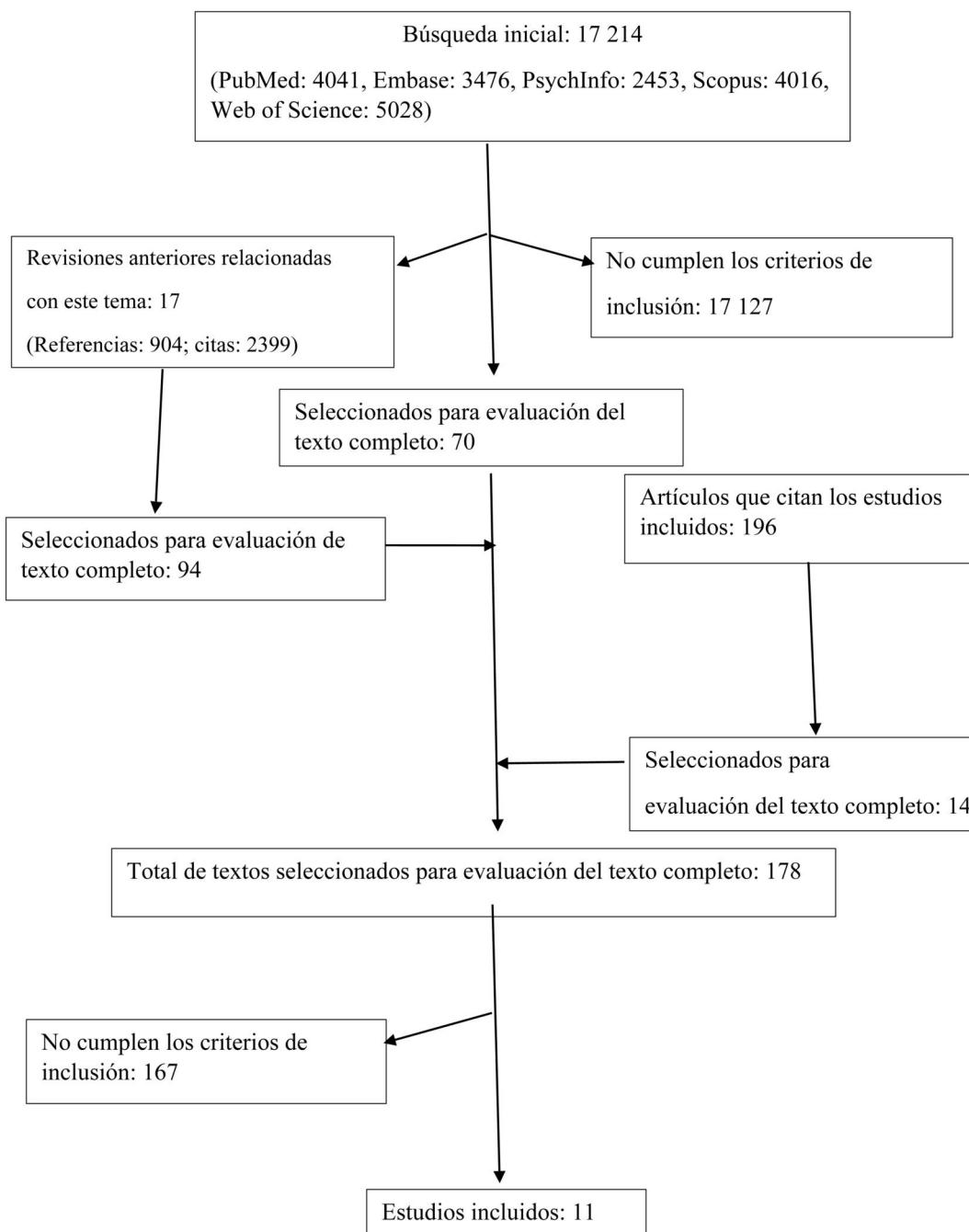


Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios identificados en cada etapa de la búsqueda.

al azar. No se evaluó el sesgo de publicación debido al pequeño número de estudios utilizados en el metaanálisis, lo que hace que la mayoría de las pruebas no tengan la potencia adecuada.<sup>16</sup> El análisis se realizó utilizando el software Stata® v.18.

## Resultados

La búsqueda inicial produjo 17.214 referencias, 17 de las cuales eran revisiones anteriores relevantes para este tema.<sup>2-8,17-26</sup> Se evaluó la versión completa de 178 artículos para su inclusión y, finalmente, se incluyeron 11 estudios en esta revisión.<sup>15,27-36</sup> Todos ellos se consideraron de buena calidad (suplemento 3).

El número de estudios identificados en cada etapa de la búsqueda se presenta en la figura 1. La descripción de los estudios incluidos en esta revisión se presenta en la tabla 1.

Ocho de los artículos incluidos abordaban la asociación entre la depresión y el ictus hemorrágico. Se habían publicado entre 2001 y 2025. Tres de ellos eran estudios de cohortes, 2 eran estudios de casos y controles y 3 eran estudios de AM. Se habían realizado en África, América, Asia, Europa y Oceanía. El tamaño de la muestra se informó en 7 estudios y osciló entre 901 y 1.937.360. Un estudio no informó del tamaño total de la muestra, pero sí del tamaño de las submuestras utilizadas para investigar cada trastorno de salud mental.<sup>27</sup> Sin embargo, no se mencionó a los participantes que podían incluirse en 2

Tabla 1

Descripción de los estudios incluidos en la revisión. \*RR obtenido por los autores a partir del CP originalmente reportado en el estudio

1. <sup>er</sup> autor y año (país)	Diseño	Seguimiento (años)	N. <sup>o</sup>	Trastorno de salud mental, n	Ictus n (Participantes con trastorno mental/sin trastorno mental)	Efecto
Ohira, 2001 (Japón)	Cohorte	10	901	Depresión, 295	56	RR: 0,9 (0,3-3,1)
Pan, 2011 (EE. UU.)	Cohorte	6	80.574 mujeres	Depresión, 17.956	34/90	CR: 1,20 (0,80-1,79)
Daskalopoulou, 2016 (Reino Unido)	Cohorte	6,9	1.937.360	Depresión, 367.117	HSA: 315/819 HICP: 533/1.610	CR: 1,17 (1,01-1,35) CR: 1,30 (1,17-1,45) CP: 1,59 (0,89-2,83)
Sallinen, 2020 (Finlandia)	Control de casos	N.D.	1.000	Depresión, 117	30/8	RR: 1,48 (0,90-2,32)* CP: 1,56 (1,28-1,91)
Murphy, 2023 (Alemania, Arabia Saudita, Argentina, Australia, Brasil, Canadá, Chile, China, Colombia, Croacia, Dinamarca, Ecuador, Emiratos Árabes Unidos, Filipinas, India, Irán, Irlanda, Kuwait, Malasia, Mozambique, Nigeria, Pakistán, Perú, Polonia, Reino Unido, Rusia, Sudán del Sur, Suecia, Tailandia, Turquía y Uganda)	Control de casos	N.D.	26.877	Depresión, 4.362	18%/14%	RR: 1,45 (1,23-1,69)*
Wu, 2024 (Europa)	AM	N.D.	500.199	Depresión, 170.756	HSA 5.140	CP: 1,73 (1,14-2,61), p = 0,009
Wang, 2023 (Europa)	AM	N.D.	480.359	Depresión, 135.458 Ansiedad, 158.565 Esquizofrenia, 33.640 Trastorno bipolar, 20.352	HICP 1.253	CP: 0,999 (0,098-1,001), p = 0,415 CP: 1,002 (0,994-1,009), p = 0,664 CP: 0,999 (0,998-1,001), p = 0,799 CP: 1,000 (0,999-1,001), p = 0,0443 CP: 1,089 (1,005-1,180), p = 0,037
Nakada, 2024 (Europa)	AM	N.D.	127.906	Esquizofrenia 52.017	HICP 1.687	CP: 1,089 (1,005-1,180), p = 0,037
Xiang, 2025 (Europa)	AM	N.D.	N.D.	Depresión 13.548 Ansiedad, N.D. Esquizofrenia 52 017 Bipolar 41 917	HICPP HICPL HSA HICPP HICPL HSA HICPP HICPL HSA HICPL HSA HICPP HICPL HSA	CP: 1,831 (0,553-6,060e + 00), p = 0,322 CP: 1,146 (0,448-2,931e + 00), p = 0,775 CP: 1,349 (0,960-1,897), p = 0,085 CP: 4,079 (1,791e-02-2,68e + 01), p = 0,508 CP: 0,075 (3,945e-04-1,42e + 01), p = 0,333 CP: 4,582 (1,684e-01-124,675), p = 0,366 CP: 1,239 (0,983-1,562), p = 0,070 CP: 0,927 (0,716-1,200), p = 0,565 CP: 1,051 (0,959-1,151), p = 0,286 CP: 0,867 (0,548-1,371), p = 0,542 CP: 0,893 (0,518-1,540), p = 0,684 CP: 1,169 (0,984-1,389), p = 0,075

Table 1 (Continued)

1.º autor y año (país)	Diseño	Seguimiento (años)	N.º	Trastorno de salud mental, n	Ictus n (Participantes con trastorno mental/sin trastorno mental)	Efecto
Wu, 2022 (China)	Cohorte	9,6	487.209	Ataques de pánico, 7.268 Trastorno de ansiedad generalizada, 624	229/9.846 20/10.007	CR: 1,20 (1,05-1,38) CR: 1,53 (0,98-2,37)
Chen, 2017 (Taiwán)	Cohorte	10	29.845	Trastorno límite de la personalidad, dis. 5.969	20/17	CR: 2,75 (0,89-8,48)

AM: aleatorización mendeliana; CP: cociente de probabilidades; CR: cociente de riesgos; ND: no disponible; HICP: hemorragia intracerebral primaria; HICPL: hemorragia intracerebral primaria lobular; HICPP: hemorragia intracerebral primaria profunda; HSA: hemorragia subaracnoidea.

o más submuestras.<sup>27</sup> Un estudio solo incluyó a mujeres.<sup>28</sup> Las medidas de la depresión variaron entre los estudios. En 2 de ellos, la depresión se evaluó con una escala.<sup>28,29</sup> Otro utilizó el diagnóstico clínico o la prescripción de antidepresivos para identificar a los participantes con depresión.<sup>30</sup> En un estudio, los síntomas depresivos autoinformados se recopilaron utilizando una adaptación validada del cuestionario abreviado del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM IV) para la depresión.<sup>31</sup> Los 3 estudios de AM utilizaron como exposición variaciones genéticas asociadas con la depresión.<sup>27,32</sup> Por último, en un estudio se preguntó a los participantes si se habían sentido tristes o deprimidos en las 2 semanas anteriores a su participación en el estudio.<sup>15</sup> Dos estudios proporcionaron estimaciones del tamaño del efecto como CR, mientras que 6 estudios utilizaron CP y RR para presentar la asociación entre la depresión y el ictus.

La asociación entre la depresión y todos los subtipos de ictus hemorrágico se investigó en 4 estudios, y se informó de que era significativa en uno de ellos.<sup>31</sup> Un estudio informó de una asociación significativa de la depresión con la HSA y con la HICP por separado.<sup>30</sup> Un estudio de AM investigó la asociación entre la depresión y la HICP únicamente, que se informó de que era significativa.<sup>33</sup> Otro estudio de AM informó de asociaciones no significativas entre la depresión y 3 resultados diferentes: HICP lobular, HICP profunda y HSA.<sup>27</sup> Por último, un estudio de AM investigó la asociación entre la depresión y la HSA exclusivamente, que no fue significativa.<sup>32</sup> El metaanálisis, en el que se incluyeron estudios de cohortes y de casos y controles, mostró una asociación significativa entre la depresión y un mayor riesgo de ictus hemorrágico, con un CR combinado de 1,28 (1,19-1,38). Los estudios eran homogéneos, la heterogeneidad  $I^2$  era nula. El metaanálisis mostró una asociación significativa entre la depresión y el ictus hemorrágico también cuando se agruparon por separado los estudios de cohortes y los estudios de casos y controles (fig. 2). Cuando se incluyeron los estudios de AM en el metaanálisis, el CR combinado siguió siendo significativo, 1,26 (1,08-1,44) (suplemento 4).

En un estudio de cohortes se informó de una asociación significativa entre los ataques de pánico en los 12 meses anteriores, evaluados con una sola pregunta, y el aumento del riesgo de ictus hemorrágico, con un CR de 1,20 (1,05-1,38).<sup>35</sup> Un estudio de AM no encontró ninguna asociación entre las variaciones genéticas asociadas a los trastornos de ansiedad y la HICP, y otro no encontró ninguna asociación con la HICP lobular, la HICP profunda o la HSA.<sup>27,32</sup>

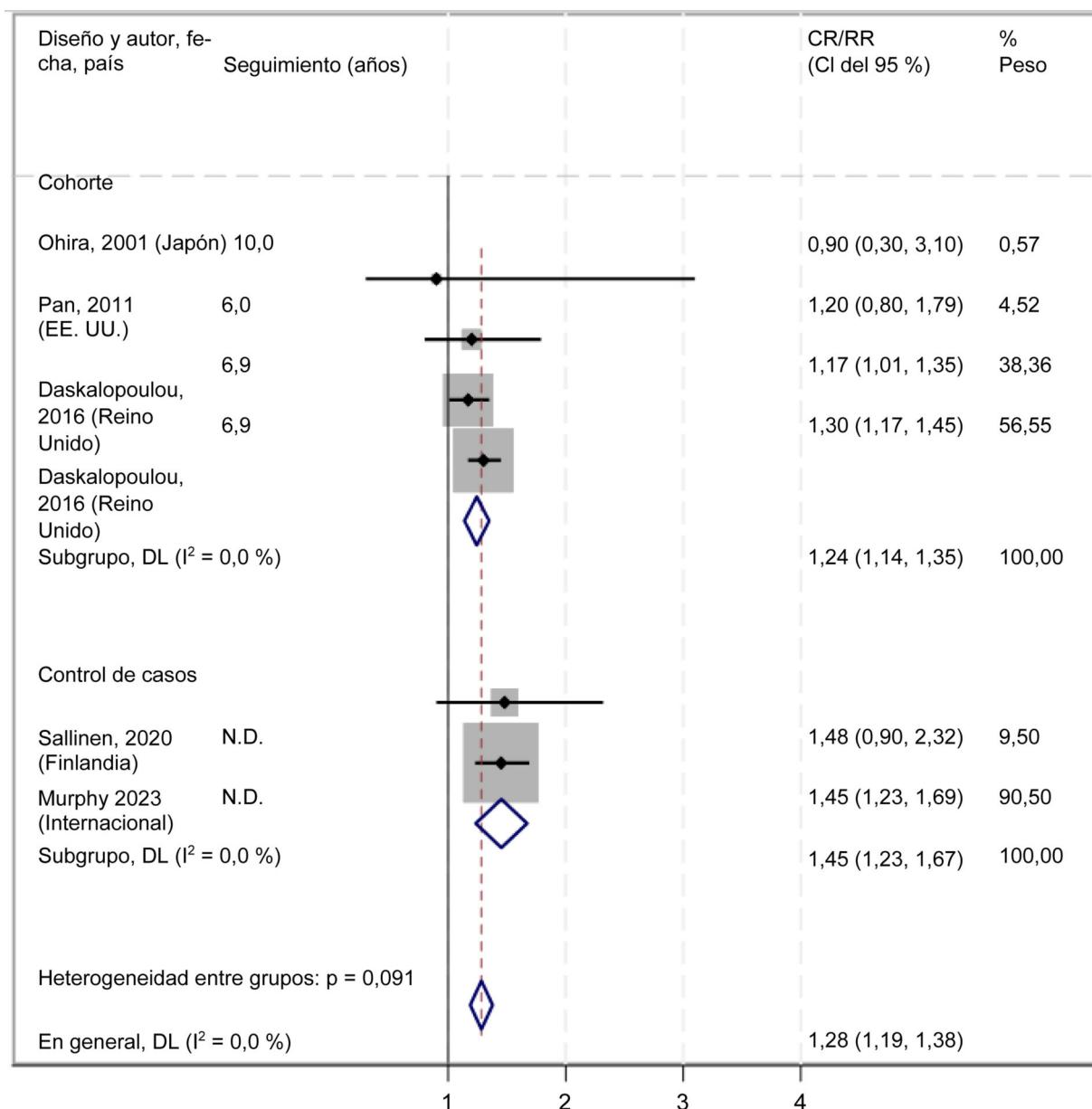
Dos estudios de AM investigaron la asociación entre las variaciones genéticas asociadas con la esquizofrenia y la HICP, que solo fue significativa en uno de ellos.<sup>32,34</sup> Otro estudio de AM no encontró una asociación significativa entre las variaciones genéticas asociadas con la esquizofrenia y la HICP lobular, HICP profunda o HSA por separado.<sup>27</sup> Dos estudios de AM no encontraron ninguna asociación significativa entre las variaciones genéticas asociadas con los trastornos bipolares y el riesgo de HICP, HICP lobular, HICP profunda o HSA.<sup>27,32</sup> Por último, un

estudio de cohortes no encontró ninguna asociación significativa entre el historial clínico de personalidad límite y el ictus hemorrágico.<sup>36</sup>

## Discusión

Nuestra revisión sistemática aporta pruebas sólidas de la asociación entre la depresión y el riesgo de ictus hemorrágico, que aumenta en un 28%. También ha identificado 3 estudios en los que no se observó ninguna asociación entre la ansiedad y el ictus hemorrágico, aunque en uno de ellos se observó un aumento del riesgo, específicamente en los pacientes con ataques de pánico. Además, uno de los 3 estudios que abordó el riesgo de ictus hemorrágico en las personas con esquizofrenia informó de un aumento del mismo. La evidencia de 2 estudios mostró que las personas con trastorno bipolar no tienen un mayor riesgo de ictus hemorrágico. Por último, un único estudio mostró que las personas con trastorno límite de la personalidad no tienen un mayor riesgo de ictus hemorrágico. La asociación de la depresión, la ansiedad y la esquizofrenia con todos los tipos de ictus ya se había descrito anteriormente.<sup>2,6-8</sup> Sin embargo, según nuestro conocimiento, ninguna revisión sistemática ha abordado el riesgo de ictus hemorrágico.

Es probable que las asociaciones observadas en esta revisión tengan un mecanismo multifactorial. Existe evidencia sólida que demuestra que los pacientes con trastornos psiquiátricos tienen una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, un peor acceso a la atención sanitaria y un mayor uso de medicamentos que aumentan el riesgo de eventos cardiovasculares.<sup>1,37,38</sup> Se ha descrito un mayor riesgo de hemorragia intracraneal en las personas que toman inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).<sup>39</sup> Los mecanismos biológicos también pueden estar implicados en la asociación entre los trastornos psiquiátricos y el ictus hemorrágico. Entre ellos se incluyen las disfunciones inmunitarias, el estrés oxidativo, el aumento de la actividad del sistema nervioso simpático, los cambios bruscos de la presión arterial y la existencia de enfermedades vasculares subclínicas no tratadas, que pueden afectar a los pacientes con trastornos de salud mental.<sup>1,40</sup> Dada la evidencia disponible sobre los factores explicativos del aumento del riesgo cardiovascular en los pacientes con trastornos psiquiátricos, la ausencia sistemática de asociación entre la depresión, la ansiedad, la esquizofrenia y el trastorno bipolar con el ictus hemorrágico, presentada en 2 de los estudios de AR incluidos en esta revisión, es un resultado inesperado.<sup>27,32</sup> Las diferencias entre los ictus hemorrágicos e isquémicos pueden explicar estos hallazgos. También es posible que la metodología utilizada en los estudios que informan de estos resultados haya impedido observar asociaciones reales. Uno de estos estudios utilizó una AM bidireccional de 2 muestras y 5 métodos diferentes para calcular los cocientes de probabilidades. Los autores decidieron centrarse en la varianza inversa ponderada para presentar sus principales conclusiones. Sin embargo, los diferentes métodos suelen proporcionar



**Figura 2.** Asociación entre la depresión y el ictus hemorrágico. CR: coeficiente de riesgos; DL: enfoque de DerSimonian y Laird; HICP: hemorragia intracerebral primaria; HSA: hemorragia subaracnoidea; ND: no disponible.

resultados diferentes, por lo que esta práctica plantea dudas sobre la solidez de los resultados.<sup>27</sup>

Esta revisión sistemática tiene puntos fuertes y limitaciones. La búsqueda exhaustiva y la evaluación crítica de los estudios realizados en esta revisión permitieron estimar el riesgo de ictus hemorrágico de un gran número de pacientes con depresión. Sin embargo, es posible que en la búsqueda no se hayan identificado algunos estudios relevantes. Se utilizaron las directrices para informar sobre metaanálisis de estudios observacionales. Dos médicos extrajeron los datos, cuya exactitud se comprobó en múltiples ocasiones, y todos los análisis fueron realizados varias veces por un estadístico senior (SA). Estos son los puntos fuertes de esta revisión.<sup>10</sup> La diversidad de los métodos utilizados en los distintos estudios podría haber afectado a la validez externa de cada uno de ellos. En esta revisión, este efecto se minimizó con la categorización de los estudios por diseño. Algunos estudios no utilizaron un diagnóstico clínico de la afección de salud mental, lo que puede haber llevado a una subestimación de la asociación con el ictus hemorrágico. Cabe señalar que se comprobó la heterogeneidad entre los estudios y no fue

significativa. Los estudios de AM no se basan en métodos estándar; por ejemplo, se introdujeron variables instrumentales. El [suplemento 4](#) presentado en esta revisión se utilizó para garantizar la inclusión de todos los estudios relevantes para la síntesis de datos y para destacar el contenido, pero no para proporcionar una estimación resumida fiable.

La evidencia disponible muestra que los pacientes con depresión tienen un mayor riesgo de ictus isquémico.<sup>6,7</sup> Nuestro estudio muestra, asimismo, que el riesgo de eventos hemorrágicos también es mayor para estos pacientes. Dada la alta mortalidad de los ictus hemorrágicos, en este momento cabe recomendar que los médicos reconozcan el alto riesgo cardiovascular de los pacientes con depresión.

La asociación de los trastornos mentales, distintos de la depresión, con el ictus hemorrágico sigue sin estar clara y requiere más investigación. Las posibles diferencias en los resultados del ictus hemorrágico, como la mortalidad y la discapacidad, de las personas con todas las afecciones psiquiátricas también requieren nuevos estudios. Las investigaciones futuras también deberían abordar por separado las asociaciones con la HSA y la HICP, ya que se trata de afecciones clínicas

diferentes. Se necesitan estudios diseñados para superar las deficiencias de los ECA y los estudios observacionales, o métodos sólidos para integrar las pruebas derivadas de estos 2 tipos de estudios, a fin de aclarar los efectos beneficiosos y perjudiciales de la medicación psiquiátrica. Los estudios futuros también podrían investigar si un tratamiento eficaz de las afecciones mentales puede reducir el riesgo de ictus y la mortalidad y la discapacidad asociadas a él.

## Contribuciones

LA concibió la idea original, que luego fue modificada por QFB, IF, MPP, RM y SA. MPP consiguió la financiación. LA, QFB e IF realizaron las búsquedas y extrajeron los datos. SA llevó a cabo el análisis estadístico. LA redactó el primer borrador, que posteriormente fue mejorado con las aportaciones de QFB, IF, MPP, RM y SA.

## Declaración de disponibilidad de datos

Los datos que respaldan los resultados de este estudio se obtuvieron de los siguientes recursos disponibles en el dominio público: Embase, PsychInfo, PubMed, Scopus y Web of Science.

## Garante

Luis Ayerbe.

## Aprobación ética

No requerida.

## Financiación

Este estudio fue financiado por una subvención del Claire Wand Fund. S.A. fue financiado por el National Institute for Health Research (NIHR) Biomedical Research Centre con sede en Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust y King's College London. Las opiniones expresadas son las de los autores y no necesariamente las del NHS, el NIHR ni el Departamento de Salud.

## Conflictos de intereses

Ninguno.

## Registro

Esta revisión se registró en el Registro Internacional Prospectivo de Revisiones Sistemáticas (PROSPERO) con la referencia CRD42023396664.

## Declaración de disponibilidad de datos

Los datos que respaldan los resultados de este estudio se obtuvieron de los siguientes recursos disponibles en el dominio público: Embase, PsychInfo, PubMed, Scopus y Web of Science.

## Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.neucir.2025.500738>.

## Bibliografía

2. Pérez-Piñar M, Ayerbe L, González E, Mathur R, Foguet-Boreu Q, Ayis S. Anxiety disorders and risk of stroke: systematic review and meta-analysis. *Eur Psychiatry*. 2017;41:102–108.
3. Emdin CA, Oduyayo A, Wong CX, Tran J, Hsiao AJ, Huma BHM. Meta-analysis of anxiety as a risk factor for cardiovascular disease. *Am J Cardio*. 2016;118:511–519.
4. Yuan M, Xiao ZL, Zhou HY, et al. Bipolar disorder and the risk for stroke incidence and mortality: A meta-analysis. *Neurol Sci*. 2022;43:467–476.
5. Prieto ML, Cuéllar-Barboza AB, Bobo WV, et al. Risk of myocardial infarction and stroke in bipolar disorder: A systematic review and exploratory meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scand*. 2014;130:342–353.
6. Pan A, Sun Q, Okereke OI, Rexrode KM, Hu FB. Depression and risk of stroke morbidity and mortality: A meta-analysis and systematic review. *JAMA*. 2011;306:1241–1249.
7. Dong JY, Zhang YH, Tong J, Qin LQ. Depression and risk of stroke: A meta-analysis of prospective studies. *Stroke*. 2012;43:32–37, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.630871>.
8. Li M, Fan YL, Tang ZY, Cheng XS. Schizophrenia and risk of stroke: A meta-analysis of cohort studies. *Int J Cardiol*. 2014;173:588–590, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.03.101>.
9. Ananth CV, Brandt JS, Keyes KM, Graham HL, Kostis JB, Kostis WJ. Epidemiology and trends in stroke mortality in the USA, 1975–2019. *Int J Epidemiol*. 2023;52:858–866, <http://dx.doi.org/10.1093/ije/dyac210>.
10. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: A proposal for the Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) Group. Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology. A proposal for reporting. *JAMA*. 2000;283:2008–2012, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.283.15.2008>.
11. Study quality assessment tools. National Institute of Health (USA) [consultado Abr 2023] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools> Access June 2024.
12. Skrivanova VV, Richmond RC, Woolf BAR, et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology using Mendelian randomization: The STROBE-MR statement. *JAMA*. 2021;326:1614–1621.
13. Stare J, Maucort-Boulch D. Odds ratio, hazard ratio and relative risk. *Adv Methodol Stat*. 2016;13:59–67.
14. Der Simonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986;7:177–188, [http://dx.doi.org/10.1016/0197-2456\(86\)90046-2](http://dx.doi.org/10.1016/0197-2456(86)90046-2).
15. Sallinen H, Pietilä A, Salomaa V, Strbian D. Risk factors of intracerebral hemorrhage: A case-control study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29:104630, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104630>.
16. Deeks JJ, Macaskill P, Irwig L. The performance of tests of publication bias and other sample size effects in systematic reviews of diagnostic test accuracy was assessed. *J Clin Epidemiol*. 2005;58:882–893, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2005.01.016>.
17. Van der Kooy K, van Hout H, Marwijk H, Marten H, Stehouwer C, Beekman A. Depression and the risk for cardiovascular diseases: Systematic review and metaanalysis. *Int J Geriatric Psychiatry*. 2007;22:613–626, <http://dx.doi.org/10.1002/gps.1723>.
18. Fan Z, Wu Y, Shen J, Ji T, Zhan R. Schizophrenia and the risk of cardiovascular diseases: A meta-analysis of thirteen cohort studies. *J Psychiatric Res*. 2013;47:1549–1556, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.07.011>.
19. Chartier G, Cawthorpe D. From “Big 4” to “Big 5”: A review and epidemiological study on the relationship between psychiatric disorders and World Health Organization preventable diseases. *Curr Opin Psychiatry*. 2016;29:316–321, <http://dx.doi.org/10.1097/YCO.0000000000000270>.
20. Correll CU, Solmi M, Veronesi N, et al. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: A large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. *World Psychiatry*. 2017;16:163–180, <http://dx.doi.org/10.1002/wps.20420>.
21. Jensen MP, Ziff OJ, Banerjee G, Ambler G, Werring DJ. The impact of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of intracranial haemorrhage: A systematic review and meta-analysis. *Eur Stroke J*. 2019;4:144–152, <http://dx.doi.org/10.1177/2396987319827211>.
22. Wium-Andersen MK, Wium-Andersen IK, Prescott EIB, Overvad K, Jørgensen MB, Osler M. An attempt to explain the bidirectional association between ischaemic heart disease, stroke and depression: A cohort and meta-analytic approach. *Br J Psychiatry*. 2020;217:434–441, <http://dx.doi.org/10.1192/bjp.2019.130>.
23. Karlsen HR, Matejschek F, Saksvik-Lehouillier I, Langvik E. Anxiety as a risk factor for cardiovascular disease independent of depression: A narrative review of current status and conflicting findings. *Health Psychol Open*. 2021;8, <http://dx.doi.org/10.1177/2055102920987462>, 2055102920987462.
24. Choi-Kwon S, Kim JS. Anger, a result and cause of stroke: A narrative review. *J Stroke*. 2022;24:311–322, <http://dx.doi.org/10.5853/jos.2022.02516>.
25. Chu RST, Chong RCH, Chang DHH, et al. The risk of stroke and post-stroke mortality in people with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis study. *Psychiatry Res*. 2024;332:115713, <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2024.115713>.
26. Guo L, Wu F, Yang J. Do patients with bipolar disorders have an increased risk of stroke? A systematic review and meta-analysis. *Pak J Med Sci*. 2024;40:2739–2745, <http://dx.doi.org/10.12669/pjms.40.11.10732>.
27. Xiang W, Shen Y, Li Y, Chen S, Cao Q, Xu L. Causal association between mental disorders and cerebrovascular diseases: Evidence from Mendelian randomization study. *Affect Disord*. 2025;368:461–470, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2024.09.061>.
28. Pan A, Okereke OI, Sun Q, et al. Depression and incident stroke in women. *Stroke*. 2011;42:2770–2775, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.617043>.
29. Ohira T, Iso H, Sato S, et al. Prospective study of depressive symptoms and risk of stroke among Japanese. *Stroke*. 2001;32:903–908, <http://dx.doi.org/10.1161/01.str.32.4.903>.

30. Daskalopoulou M, George J, Walters K, et al. Depression as a risk factor for the initial presentation of twelve cardiac, cerebrovascular, and peripheral arterial diseases: Data linkage study of 1.9 million women and men. *PLoS One*. 2016;11:e0153838, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0153838>.
31. Murphy R, Reddin C, Rosengren A, et al. Depressive symptoms and risk of acute stroke: INTERSTROKE case-control study. *Neurology*. 2023;100:e1787–e1798, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000207093>.
32. Wang Q, Qi Y, Li Y, et al. Psychiatric traits and intracerebral hemorrhage: A Mendelian randomization study. *Front Psychiatry*. 2022;13:1049432, <http://dx.doi.org/10.3389/fpsyg.2022.1049>.
33. Wu J, Sun H, Ma J. Causal association between depression and intracranial aneurysms: A bidirectional two-sample Mendelian randomization study. *Front Neurol*. 2024;15:1346703, <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2024.1346703>.
34. Nakada S, Ho FK, Celis-Morales C, Pell JP. Schizophrenia and types of stroke: A Mendelian randomization study. *J Am Heart Assoc*. 2024;13:e032011, <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.123.032011>.
35. Wu M, Zhu Y, Lv J, et al. Association of anxiety with cardiovascular disease in a Chinese cohort of 0.5 million adults. *J Affect Disord*. 2022;315:291–296, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2022.08.008>.
36. Chen MH, Hsu JW, Bai YM, et al. Risk of stroke among patients with borderline personality disorder: a Nationwide longitudinal study. *J Affect Disord*. 2017;219:80–85, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2017.05.005>.
37. Pérez-Piñar M, Mathur R, Foguet Q, Ayis S, Robson J, Ayerbe L. Cardiovascular risk factors among patients with schizophrenia, bipolar, depressive, anxiety, and personality disorders. *Eur Psychiatry*. 2016, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2016.02.004>.
38. Ayerbe L, Forgnone I, Foguet-Boreu Q, González E, Addo J, Ayis S. Disparities in the management of cardiovascular risk factors in patients with psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. 2018;48:2693–2701, <http://dx.doi.org/10.1017/S0033291718000302>.
39. Douros A, Ades M, Renoux C. Risk of intracranial hemorrhage associated with the use of antidepressants inhibiting serotonin reuptake: A systematic review. *CNS Drugs*. 2018;32:321–334, <http://dx.doi.org/10.1007/s40263-018-0507-7>.
40. Goldfarb M, de Hert M, Detraux J, et al. Severe mental illness and cardiovascular disease: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80:918–933, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2022.06.017>.