

**RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE TROPONINA T ULTRASENSIBLE  
CON EL ÁREA DE LESIÓN Y PRONÓSTICO EN PACIENTES CON ATAQUE  
CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO**

**LUIS HERNANDO BOTELLO VELASCO**

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER  
FACULTAD DE SALUD  
ESCUELA DE MEDICINA  
ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA  
BUCARAMANGA**

**2016**

**RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE TROPONINA T ULTRASENSIBLE  
CON EL ÁREA DE LESIÓN Y PRONÓSTICO EN PACIENTES CON ATAQUE  
CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO**

**LUIS HERNANDO BOTELLO VELASCO**

**Trabajo de grado para optar el título de Especialista en Medicina Interna**

**DIRECTOR DEL PROYECTO:**

**GUSTAVO PRADILLA.**

**MEDICO NEUROLOGO**

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER**

**FACULTAD DE SALUD**

**ESCUELA DE MEDICINA**

**ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA**

**BUCARAMANGA**

**2016**

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi Esposa, mi hijo, mi futura hija, mis padres, la Universidad Industrial de Santander, Profesores del departamento de postgrado de Medicina Interna, Hospital Universitario de Santander, Colciencias, Fundacion Cardiovascular de Colombia, Universidad de Santander, Compañeros de Residencia y amigos, quienes sin sus enseñanzas, compañía, comprensión y apoyo, no hubiese sido posible este logro. Infinitas gracias.

## CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCION .....	14
1. MARCO TEORICO .....	17
1.1. DEFINICION DE ECV .....	17
1.2. TROPONINA Y SU UTILIDAD EN LAS ECV .....	21
2. PREGUNTA DE INVESTIGACION .....	24
3. OBJETIVOS .....	25
3.1. OBJETIVO GENERAL: .....	25
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS: .....	25
4. METODOLOGIA .....	26
4.1. TIPO DE ESTUDIO .....	26
4.2. TAMAÑO DE MUESTRA .....	27
4.3. POBLACIÓN A ESTUDIO .....	27
4.3.1. Criterios de Inclusión .....	27
4.3.2. Criterios de Exclusión .....	28
4.4. PROCEDIMIENTOS .....	28
4.4.1. Evaluación Basal. ....	28
4.4.2.-Diligenciamiento de CRF (Formato de recolección de datos).....	28
4.4.3. -Medidas Antropométricas. ....	29
4.5. EVALUACIÓN PROSPECTIVA DE LA COHORTE. ....	31
4.5.1. Seguimiento del Primer, Sexto y Doceavo Mes .....	31
4.5.2. Seguimiento Telefónico.....	32
4.6. CONTROL DE CALIDAD .....	32
4.6.1. Sistemas de control de calidad .....	32
4.7. ANALISIS DE DATOS .....	33
4.8. ASPECTOS ÉTICOS .....	34

5. RESULTADOS.....	36
5.1. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS.....	36
5.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	37
5.3. ANÁLISIS BIVARIADO .....	39
5.4. ANÁLISIS MULTIVARIADO.....	41
6. CONCLUSIONES .....	44
7. RECOMENDACIONES.....	47
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	48
BIBLIOGRAFÍA.....	55
ANEXO .....	62

## LISTA DE TABLAS

	<b>Pág.</b>
Tabla 1. Tipo de ACV.....	19
Tabla 2. Características sociodemográficas de la población estudio.....	36
Tabla 3. Características clínicas al ingreso de la población estudio. ....	37
Tabla 4. Localización ACV ingreso y la relación troponina I ultrasensible. ....	38
Tabla 5. Características sociodemográficas de la población estudio, por evento de interés (desenlace). ....	40
Tabla 6. Características clínicas de la población estudio, por evento.....	41
Tabla 7. Modelo multivariado regresión de Cox para incidencia de ECCV a 2 años.....	42

## LISTA DE FIGURAS

	<b>Pág.</b>
Figura 1. Sobrevida libre de ECCV de la población estudio a 24 meses de seguimiento.....	42
Figura 2. Prueba supuesto de riesgos proporcionales para las variables del modelo multivariado.....	43

## LISTA DE ANEXOS

	<b>Pág.</b>
ANEXO A. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES .....	62
ANEXO B. CONSENTIMIENTO INFORMADO .....	63
ANEXO C. CRONOGRAMA Y PRESUPUESTO ORIGINALES .....	68

## ABREVIATURAS

**ACV:** Ataque cerebrovascular

**AIT:** Ataque isquémico transitorio

**ECCV:** Evento cardiocerebrovascular

**ECV:** Enfermedad cerebrovascular

**IAM:** Infarto agudo de miocardio

**Tlus:** Troponina I ultrasensible

**TTus:** troponina T ultrasensible

## RESUMEN

**TITULO:** RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE TROPONINA T ULTRASENSIBLE CON EL ÁREA DE LESIÓN Y PRONÓSTICO EN PACIENTES CON ATAQUE CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO\*

**AUTOR:** LUIS HERNANDO BOTELLO VELASCO\*\*

**PALABRAS CLAVE:** TROPONINA, CEREBROVASCULAR, ISQUEMIA, PRONOSTICO, LESION, ULTRASENSIBLE.

### **DESCRIPCIÓN:**

La enfermedad cerebrovascular es la segunda causa de muerte después de la enfermedad cardiovascular, y se considera la principal causa de discapacidad en el mundo. En los últimos años, se ha descrito una relación entre la elevación de los valores de troponina plasmática, con la severidad y complicaciones de pacientes con ataque cerebrovascular. A pesar de que esta relación se ha visto presente en la enfermedad coronaria, se desconoce su valor predictivo a mediano plazo en pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica.

Se diseñó un estudio observacional de cohorte única tipo prospectiva con la inclusión de 65 pacientes mayores de 18 años con diagnóstico clínico e imagenológico de ataque cerebrovascular isquémico. Se les realizó una historia clínica completa, registrando datos demográficos y los factores pre e intrahospitalarios. Adicionalmente, se realizó la toma de troponina t ultrasensible. Se realizó seguimiento prospectivo durante 1 año y se tomaron como desenlaces principales la ocurrencia de un nuevo evento cardiovascular (Ataque cerebrovascular, Infarto del Miocardio, accidente isquémico transitorio) o muerte.

En el presente estudio se encontró que la incidencia para un nuevo evento cardiocerebrovascular fue de 40,0% (IC95% 28,0; 52,9), en pacientes con troponina positiva (mayor a 14 ng/l) en el tiempo de seguimiento (12 meses). La prevalencia de muerte intrahospitalaria fue del 12,3% (IC95% 5,4; 22,8). En 53.8 % de los pacientes evaluados se documentó troponina t ultrasensible positiva; no obstante este hallazgo no se relacionó con la localización de la lesión ( $p > 0,05$ ), ni con escalas de discapacidad o comorbilidades preexistentes en la muestra examinada.

Los hallazgos del presente estudio implican la evidencia de una elevada tasa de morbimortalidad en pacientes que sufren un primer evento cerebrovascular de forma intra y post hospitalaria, siendo el primer estudio Colombiano en evaluar estos desenlaces en relación a la elevación de un biomarcador.

---

\* Trabajo de grado

\*\* Facultad de Salud. Escuela de Medicina. Departamento de medicina Interna. Director del Proyecto: Gustavo Pradilla Ardila, Medico Neurólogo.

## ABSTRACT

**TITLE:** RELATIONSHIP BETWEEN THE LEVELS OF ULTRASENSITIVE TROPONIN T WITH THE AREA OF INJURY AND PROGNOSIS IN PATIENTS WITH ISCHEMIC CEREBROVASCULAR ATTACK\*

**AUTHOR:** LUIS HERNANDO BOTELLO VELASCO\*\*

**KEYWORDS:** TROPONIN, CEREBROVASCULAR, ISCHEMIA, PRONOSTIC, LESION, ULTRASENSITIVE.

### DESCRIPTION:

Cerebrovascular disease is the second leading cause of death after cardiovascular disease, and is considered the leading cause of disability in the world. In recent years, a relationship has been described between the elevation of plasma troponin values, with the severity and complications of patients with cerebrovascular attack. Although this relationship has been present in coronary disease, its predictive value in the medium term is unknown in patients with ischemic cerebrovascular disease.

A prospective, single-cohort observational study was designed with inclusion of 65 patients over 18 years of age with clinical and imaging diagnosis of ischemic stroke. A complete medical history was recorded, assessing demographic data with prehospital and intrahospitalary factors. In addition, ultrasensitive troponin T was taken. Prospective follow-up was performed for 1 year and the occurrence of a new cardiovascular event (cerebrovascular attack, myocardial infarction, transient ischemic attack) or death, was considered as the main outcome.

In the present study, the incidence for a new cardiocerebrovascular event was 40.0% (95% CI 28.0, 52.9), in patients with positive troponin (greater than 14 ng / l) at the time of Follow-up (12 months). The prevalence of in-hospital death was 12.3% (95% CI 5.4, 22.8). Positive ultrasensitive troponin T was documented in 53.8% of the patients evaluated; However, this finding was not related to the location of the injury ( $p > 0.05$ ), nor with preexisting disability scales or comorbidities in the sample examined.

The findings of the present study imply evidence of a high morbidity and mortality rate in patients suffering from a first cerebrovascular event intra- and post-hospital, being the first Colombian study to evaluate these outcomes in relation to the elevation of a biomarker.

---

\* Bachelor thesis

\*\* Facultad de Salud. Escuela de Medicina. Departamento de medicina Interna. Director of thesis: Gustavo Pradilla Ardila, Neurólogo.

## INTRODUCCION

La enfermedad cerebrovascular (ECV) constituye la segunda causa de muerte, después del infarto agudo de miocardio en el mundo, y es una de las principales causas de invalidez (1-5).

En Colombia se configura como la cuarta causa (6.7 % de muertes) con una prevalencia de 19.9 (95% CI: 14.3 to 27.4) (6) en nuestro medio, con elevadas tasas de mortalidad (30.7 % a 2 años) (7).

Sudlow et al. Evaluaron 11 estudios de incidencia de la ECV realizados en Europa, Rusia y Australia, encontraron una incidencia entre 300 a 500 por 100.000 habitantes en la mayoría de los estudios; sin embargo se encontró una incidencia significativamente menor en Francia (243 por 100.000 habitantes) y mayor en Rusia (627 por 100.000 habitantes) (8).

En los países de Latinoamérica la investigación en esta área ha sido muy reducida (9,10). El primer estudio en evaluar la epidemiología de la ECV en Latinoamérica se realizó en Cuzco (10) dentro del marco del estudio MONICA de la OMS en la década de los 80. En este estudio se reportó una prevalencia de 6.2 por 1000 habitantes en mayores de 15 años y una incidencia de 1.83 por 1000 habitantes (11). Chile ha sido el país pionero en la realización de estudios poblacionales en ECV implementando una metodología estandarizada (12,13).

Sus resultados mostraron una incidencia ajustada por edad de 140 por 100.000 habitantes, como también una diferencia en el comportamiento epidemiológico entre los subtipos de la enfermedad, siendo el 31% de los casos ACV hemorrágico (14). Estudios recientes, proponen que la incidencia de la ECV en los países de Latinoamérica está en ascenso (14), probablemente debido al

aumento de la expectativa de vida y cambios en el estilo de vida que han llevado a una mayor prevalencia de los factores de riesgo cardiovasculares (15).

Adicionalmente a su gran incidencia y prevalencia, la ECV es una de las más importantes causas de muerte en el mundo (4). Se ha calculado que dos tercios de las muertes por ECV ocurren en países en vía de desarrollo (16). A diferencia de esto, estudios recientes han mostrado una disminución en las cifras de mortalidad en países desarrollados (17-20).

Esta disminución ha sido debida a la mejoría en la atención médica y mayor disponibilidad de opciones terapéuticas (2,19). Aún así, las cifras de mortalidad por esta enfermedad continúan siendo alarmantes. En el 2004 la ECV fue responsable de 1 de cada 16 muertes en Estados Unidos (21).

Adicionalmente, según el estudio ARIC, del 8 al 12% de los pacientes con ECV isquémicos y aproximadamente el 38% de los pacientes con ECV hemorrágicos resultan en muerte en los primeros 30 días post-ictus en pacientes entre 45 y 60 años de edad (22). En conclusión, se ha estimado que en promedio cada 3 a 4 minutos fallece una persona por ECV en el mundo (21).

En Colombia el estudio realizado en Sabaneta, Departamento de Antioquia, se encontró una incidencia anual ajustada por edad y sexo de 88.9/100.000 (23).

La prevalencia de sobrevivientes a un ACVI se puede variar de 5 a 8 casos por cada 1.000 habitantes mayores de 25 años. En Colombia, los estudios neuroepidemiológicos realizados por Pradilla y colaboradores, muestran una prevalencia 8 por cada 1.000 habitantes (7 para enfermedad isquémica y 1 para hemorrágica) (24) en Girón-Santander, y 8.2/1000 habitantes en la población rural del Hato en Santander (25). El estudio Epineuro, en el que se tomó una muestra aleatoria de 5 ciudades y 2 comunidades en el área rural de

Colombia, encontró una prevalencia de 7.12 por cada 1.000 habitantes (IC95% 5.5-8.9), (26).

El ACV causa en los países desarrollados entre el 10 y 12% del total de las muertes la mayoría en mayores de 65 años (88%) (27). El riesgo para muerte es mayor durante el primer mes (17-34%) y está relacionada con la edad y las condiciones de salud de la población. La mortalidad al año se ubica entre 15 al 25%, al tercer año entre 32 y 60% y a 5 años entre 40 y 60% (28).

Sumado a la relevancia de la ECV en términos de salud pública por las altas cifras de incidencia y mortalidad, esta entidad es responsable por un gran impacto socioeconómico derivado principalmente de los costos directos de la atención (días de estancia hospitalaria) y la discapacidad residual (29). La ECV es responsable de aproximadamente el 3.5% (52 millones) de DALY (días perdidos por discapacidad y mortalidad) a nivel mundial y las proyecciones para el año 2015 muestran que la ECV será responsable de 67 millones de DALY y que el 84% será aportado por los países en vía de desarrollo; para el 2030 se estima que esta cifra llegue a 77 millones (30-32).

Varios estudios han evaluado el impacto económico y los costos directos e indirectos de la ECV en países industrializados (33-38), sin embargo en los países en desarrollo la información en este campo aún no se conoce. Se ha encontrado que los costos de atención varían de acuerdo a factores como la severidad del evento, el género y la edad y se ha estimado un costo aproximado de 30 a 40 billones de dólares anuales para el gobierno de Estados Unidos debido a esta enfermedad (38).

## 1. MARCO TEORICO

### 1.1. DEFINICION DE ECV

Un evento cerebrovascular agudo es definido por la Organización Mundial de la salud como un “rápido desarrollo de signos clínicos de alteración focal o global de la función cerebral, con síntomas con una duración de 24 horas o más o que lleve a la muerte sin otra causa aparente que un origen vascular”. En la actualidad se prefiere el término de “Ataque Cerebral” introducido por Martin Brown en el año 2000, con el fin de enfatizar la necesidad de una acción urgente ante el cuadro clínico agudo.

La enfermedad cerebrovascular (ECV) se puede clasificar de varias maneras de acuerdo al proceso fisiopatológico de base, la presentación clínica y el grado variable de severidad y pronostico. (18)

De acuerdo a la duración y severidad de los síntomas se clasifican en pacientes asintomáticos y sintomáticos.

Los pacientes asintomáticos son aquellos en quienes se encuentran imágenes tomográficas compatibles con enfermedad cerebrovascular pero sin haber referido alguna vez un cuadro compatible con ECV, usualmente estos pacientes si han presentado síntomas pero han sido pasados por alto o mal interpretados.

Los pacientes sintomáticos a su vez se diferencian en tres subgrupos:

1 - Ataque isquémico transitorio, (AIT) definido como la presencia de deterioro neurológico focal en el cual el paciente se recupera por completo en un lapso de tiempo menor a 24 horas, sin embargo actualmente se está planteando

reducir el tiempo máximo para la recuperación de los síntomas a solo 1 hora, basados en estudios observacionales que muestran que los pacientes que persisten con un déficit neurológico por más de 30 minutos generalmente continúan con el déficit pasadas las 24 horas, esto además tiene implicaciones importantes en cuanto al tratamiento ya que la ventana terapéutica para la trombolisis de un ataque cerebrovascular es menor a 4.5 horas de iniciada la sintomatología, lo cual con la definición actual de AIT se genera un inconveniente conceptual y procedimental, debido a que un AIT no es indicación para trombolisis pero si se espera 24 horas para considerar que no lo es se pierde la ventana terapéutica para tratar los posibles candidatos para ello.

2 – Ataque Cerebrovascular, (ACV) definido igualmente como el desarrollo rápido de signos clínicos de focalización (o déficit global), alteración de la función cerebral con síntomas que duren 24 horas o más o lleven a la muerte sin una causa aparente diferente que un origen vascular. Solo difiere con el AIT en el tiempo de duración mayor a 24 horas.

3 – Déficit Neurológico Isquémico Reversible, definido igual que el ACV pero con una recuperación de la sintomatología en un tiempo menor a 3 semanas. Algunos autores hacen una diferenciación similar llamándolo ACV menor y llamando ACV mayor al cual el déficit neurológico persista por más de 4 semanas.

Sumado a lo anterior, existe una clasificación más grande que los separa en dos grupos: tipo isquémico (85 %) y tipo hemorrágico (15 %). De este último se diferencian dos: Hemorragia intraparenquimatosa (10 %) y Hemorragia subaracnoidea (5 %).

De forma concurrente, se han asociado las denominadas comorbilidades cardiovasculares como la causa de muerte en la quinta parte de pacientes que fallecen después de un ataque cerebrovascular isquémico y su presencia

contribuye a un mal pronóstico para los sobrevivientes (39).

Esas comorbilidades son condiciones médicas preexistentes, factores sociales, hallazgos al examen físico o resultados en estudios de laboratorio los cuales se han relacionado con predisponer a sufrir un primer ACV o recurrencia del mismo.

Clásicamente los factores de riesgo para la presentación de un ataque cerebrovascular se subdividen en modificables y no modificables.

Algunos de los factores que se señalan como de riesgo realmente podrían considerarse en algunos casos como predictores o identificadores de pacientes en alto riesgo de ACV más que una asociación causal directa. (20, 21, 22, 23)

Los de conocida asociación son:

**Tabla 1. Tipo de ACV**

<b>Factor de riesgo</b>	<b>Infarto cerebral</b>	<b>Hemorragia intraparenquimatosa</b>	<b>Hemorragia subaracnoidea</b>
<b>&gt; Edad</b>	<b>++</b>	<b>++</b>	<b>+</b>
<b>Hipertensión Arterial</b>	<b>++</b>	<b>++</b>	<b>+</b>
<b>Tabaquismo</b>	<b>++</b>	<b>+</b>	<b>++</b>

<b>Fibrilación Auricular</b>	<b>++</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>E. Arterial periférica</b>	<b>++</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Hematocrito alto</b>	<b>+</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Colesterol alto</b>	<b>+</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

<b>Colesterol bajo</b>	<b>0</b>	<b>?</b>	<b>0</b>
<b>Enf. Coronaria</b>	<b>++</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Alcohol</b>	<b>-</b>	<b>++</b>	<b>++</b>
<b>Obesidad</b>	<b>++</b>	<b>+</b>	<b>?</b>
<b>AIT</b>	<b>++</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

**++:** Fuerte asociación; **+**: moderada asociación; **0:** no asociación; **-** : protector en moderación **?**: Asociación incierta.

**Adaptado de:** Stroke Medicine, Martin M Brown, Taylor & Francis, United Kingdom 2006; 1. 12.

Un meta-análisis sobre ataque cerebrovascular y AIT publicado en Lancet Neurology en 2007, señaló como principales factores de riesgo en todas las series a la hipertensión arterial con valores entre el 38 y el 65%, seguido por la enfermedad coronaria en segundo lugar.

Dentro de los pacientes que presentan un evento cerebrovascular, uno de los estudios de laboratorio evaluados en los últimos años como posibles marcadores predictores de morbimortalidad, se encuentran las troponinas, biomarcadores séricos específicos de lesión miocárdica, encontrándose elevados en algunos casos de pacientes con ACV, asociándose estos con una pobre evolución intrahospitalaria (40 – 41).

Más aun, después de presentar un Infarto agudo de Miocardio, la incidencia del ataque cerebrovascular aumenta notablemente, particularmente después del evento cardíaco.

Del mismo modo, en los pacientes que sobreviven a enfermedades cerebrovasculares, nuevas manifestaciones de enfermedad cardiovascular, (en particular el infarto agudo de miocardio), son las principales causas de mortalidad a largo plazo. En este contexto, el daño miocárdico se ha propuesto

repetidamente como una consecuencia directa del ataque cerebrovascular agudo (es decir, se plantea un posible efecto neuromediado).

La identificación temprana de pacientes en riesgo para esta complicación pudiese favorecer la adopción de medidas preventivas y oportunas para la implementación de nuevas terapias. Teniendo en cuenta lo anterior, llama la atención que en algunos estudios se ha demostrado que la elevación de los valores de troponinas pueden representar un marcador surrogado y manifestar la severidad de los ataques cerebrovasculares. (42)

La mayoría de los estudios anteriores se realizaron en pacientes con hemorragias subaracnoideas, por lo que sólo se dispone de datos limitados sobre el ataque cerebrovascular isquémico. Poco se sabe acerca de una relación causal concebible entre el ataque cerebrovascular isquémico agudo y la necrosis miocárdica (es decir, la neuromediación) o si los niveles elevados de troponina son causados por daño cardíaco directo.

## **1.2. TROPONINA Y SU UTILIDAD EN LAS ECV**

La troponina actúa como una proteína reguladora del músculo y consta de 3 subunidades: T, I y C. Sin embargo la troponina C cardíaca (la subunidad de unión al calcio), es idéntica a la troponina C expresada en músculo esquelético, pero la troponina cardíaca I y La troponina T cardíaca son específicas para identificar afecciones del músculo cardíaco. La troponina aparece en el torrente sanguíneo de 5 a 6 horas después de un IAM. Las concentraciones máximas aparecen después de 18 a 24 horas, y, a pesar de disminuciones graduales, las concentraciones pueden permanecer elevadas por hasta 10 a 14 días. Hoy en día, la evaluación de Tlus o TTus mediante ensayos automatizados es sin duda el método más sensible y específico para detectar el daño miocárdico. En general, Tlus o TTus se consideran iguales con respecto a su potencial diagnóstico y pronóstico. Sin embargo, surgen problemas con la aparición de

valores positivos de Tlus o TTus en otras afecciones cardiacas y no cardiacas, incluso en ausencia de sospecha clínica de isquemia. La falta de normalización entre los ensayos que miden el Tlus puede obstaculizar la interpretación de los resultados obtenidos, mientras que sólo hay 1 ensayo de TTus disponible, eliminando la necesidad de normalización.

Como se mencionó previamente, la elevación de troponina confiere un aumento muy bien definido de la mortalidad cardiovascular y el riesgo de reinfarto en pacientes con síndrome coronario agudo. Los datos actualmente disponibles en pacientes con síndrome coronario agudo no revelan un umbral por debajo del cual las elevaciones de la troponina no tienen implicaciones negativas para el pronóstico. De manera similar, la implicación pronóstica de la troponina en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico ha sido examinada por varios investigadores. Los puntos finales pronósticos y los períodos de seguimiento son, por supuesto, diferentes que en los estudios de síndrome coronario agudo. Sin embargo, la conclusión es clara: los niveles elevados de troponina se asocian con un mayor riesgo de mortalidad y / o un deterioro del rendimiento después del accidente cerebrovascular. Una minoría de los estudios no encontró mayor riesgo de mortalidad y / o severidad de accidente cerebrovascular en pacientes con niveles elevados de troponina. Una explicación para esto podría ser que el período de observación fue bastante corto.

Actualmente no existe una explicación fisiopatológica clara, considerando el término “injuria neurocardiogénica aguda” ya que a pesar de encontrarse disfunción ventricular y marcadores de necrosis miocárdica, aparentemente no se ve afectada la perfusión tisular, sino el tono del sistema nervioso autónomo y la liberación de catecolaminas, pero dicho modelo se ha propuesto para ataques cerebrovasculares hemorrágicos(43).

A nivel neuroanatómico, un estudio demostró que los pacientes con compromiso del área insular derecha secundario a la afección del territorio de

la cerebral media derecha presentaban más frecuentemente positividad de troponinas, sugiriendo nuevos estudios para confirmar estos hallazgos con mejores técnicas de imágenes y biomarcadores más específicos (44).

No obstante no se ha establecido un modelo fisiopatológico que permita establecer la correlación entre el daño neuronal y la disfunción de la célula miocárdica, postulando diferentes hipótesis que involucran disfunción de la regulación autónoma.

Se propone que la afectación inducida por la isquemia de áreas específicas a nivel del sistema nervioso central es la responsable de este fenómeno, sin embargo dichas zonas aún no se han caracterizado adecuadamente.

Así mismo no se ha estudiado la tasa de complicaciones cardiocerebrovasculares de los pacientes que presentan esta disfunción a mediano plazo, ni se ha diseñado un modelo de estratificación de riesgo que incluya este biomarcador en conjunto con el área de lesión evidenciada por imagenología cerebral.

## **2. PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Pueden los niveles aumentados de troponina T ultrasensible en pacientes con ataque cerebrovascular isquémico relacionarse con el pronóstico y área de lesión afectada a nivel de sistema nervioso central?

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. OBJETIVO GENERAL:**

- Evaluar el valor pronóstico de la troponina t ultrasensible en la incidencia de nuevos eventos cardiocerebrovasculares en pacientes sobrevivientes a un evento cerebrovascular (ECV) isquémico.

#### **3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- Establecer el efecto de la troponina T ultrasensible y el área de lesión isquémica cerebral sobre la incidencia de nuevos eventos y la mortalidad posthospitalaria en pacientes con un ACV isquémico.
- Explorar si los niveles séricos de troponina T ultrasensible se correlacionan con el área de la lesión isquémica cerebral, la región anatómica específica y severidad en índices de discapacidad post evento.

## 4. METODOLOGIA

### 4.1. TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional de cohorte prospectivo que se realizó en pacientes con diagnóstico clínico e imagenológico de ACV isquémico. El presente estudio fue anidado en una cohorte observacional prospectiva de 65 pacientes extraída del estudio **VAFARO**, en el que se analizaron la función endotelial y marcadores inflamatorios como factores pronósticos en pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica, en esfuerzo conjunto con la Fundación cardiovascular de Colombia y la Universidad de Santander UDES, Proyecto financiado por Colciencias. Debido a que en el Ítem “Aporte a la Educación” exigido por dicho ente investigador (Colciencias) al proyecto mencionado, este se comprometió con los siguientes resultados:

La realización de este proyecto contempla la formación continuada del personal adscrito a los grupos de investigación participantes. La vinculación de una universidad permite la participación y capacitación de estudiantes, residentes, y docentes en procesos de formación sobre metodología de la investigación y fisiología cardiovascular. Adicionalmente la cooperación internacional con instituciones reconocidas permitirá el intercambio científico, la aplicación de nuevas técnicas de investigación en el país **y la formación de jóvenes investigadores a nivel de postgrado** y un estudiante de maestría.

Motivo por el cual, para cumplir con dicho requisito, se anido esta cohorte a partir de ese estudio, con base en el la tesis de este proyecto y se basaron los datos del presente estudio, adicionando la toma y análisis de Troponina T ultrasensible, en conjunto con las demás variables contempladas como análisis independientes.

## **4.2. TAMAÑO DE MUESTRA**

Para calcular el tamaño de la muestra se consideró la comparación del tercil más bajo con el tercil más alto en los niveles de troponina ultrasensible en un reporte previo (45).

Con base en los resultados de dicho estudio los pacientes con tercil más alto presentan mortalidad intrahospitalaria del 44.4 % mientras que el tercil más bajo 7.2 %. Asumiendo que se mantienen proporciones similares se calculó el tamaño de la muestra según dichas incidencias (Software tamaño de muestra PUJ 1.1).

Aceptando un error alfa del 5 % y un poder del 80 % se necesitan 57 personas, con una corrección por pérdidas del 15 % se propuso la inclusión de 65 participantes como mínimo.

## **4.3. POBLACIÓN A ESTUDIO**

Se Incluyeron 65 sujetos, mayores de 18 años con diagnóstico clínico e imagenológico de ECV isquémico ocurrido en las primeras 48 horas antes del ingreso al servicio de urgencias en la Fundación Cardiovascular de Colombia a partir del año 2011 hasta 2013.

### **4.3.1. Criterios de Inclusión**

- Paciente con diagnóstico clínico y paraclínico de ECV isquémico.
- Evento ocurrido en las primeras 48 horas antes del ingreso al servicio de urgencias.
- Edad mayor de 18 años.

#### **4.3.2. Criterios de Exclusión**

- Duda o no certeza diagnóstica de ECV.
- Antecedente de cirugía reciente (30 días previos).
- Antecedente de enfermedades autoinmunes, cáncer, enfermedad hematológica, hepática o renal terminales.
- Mujeres en embarazo.
- Presencia de infecciones activas (criterios de sepsis).
- Enfermedad psiquiátrica que haga pensar en simulación, trastorno facticio, o que dificulte la valoración clínica adecuada.
- Deseo expreso de no participar o la no firma del consentimiento informado por parte del paciente o su familia.
- Pacientes en tratamiento con anti-inflamatorios (excepto el ASA en dosis como antiagregante 75 a 325 mg/d).

#### **4.4. PROCEDIMIENTOS**

**4.4.1. Evaluación Basal.** -Dentro de las primeras 105 horas del evento (o 72 horas del ingreso al servicio de urgencias) se realizó la explicación de los objetivos y procedimientos del estudio a los sujetos que cumplan los criterios de inclusión. Previo a la realización de cualquier procedimiento se realizó la firma voluntaria del consentimiento informado. La TAC para establecer el diagnóstico se tomó dentro de las primeras 48 horas.

La valoración médica incluyó:

**4.4.2.-Diligenciamiento de CRF (Formato de recolección de datos).** A todos los pacientes se les realizó una historia clínica completa que incluyó el registro de datos demográficos y factores de riesgo personales y familiares, historia médica, factores de estilo de vida, nivel educativo, estatus socioeconómico, acceso a los servicios de salud, estos datos serán consignados en un CRF

estandarizado. En el CRF se contemplaron en su totalidad las variables predictoras y de desenlace, además del registro de las complicaciones y el tiempo de mortalidad si la hubiere.

Como medida de compromiso neurológico por la ECV al ingreso y 7 días posteriores al ictus, se realizó en los pacientes la escala del Instituto Nacional de Salud y Enfermedad Cerebrovascular de US (NIHSS) (46). La utilización de la NIHSS como una escala confiable y valida permite evaluar la severidad del compromiso neurológico y la comparación de los resultados con otros estudios (47,48). Adicionalmente se evaluó el índice de Barthel (49) y la escala de Rankin modificada (50) para valorar la el grado de discapacidad física de los pacientes incluidos. Los sujetos con un índice de Barthel >85 serán considerados como independientes funcionalmente. Adicionalmente los pacientes serán considerados de acuerdo al puntaje obtenido en la escala modifica de Rankin en independientes en relación a las actividades diarias (puntaje de 0 a 2) y dependientes o muertos (puntaje 3 a 6).

**4.4.3. -Medidas Antropométricas.** Todas las medidas antropométricas se realizaron con la utilización de ropas ligeras y sin zapatos por parte de los participantes.

- **Índice de masa corporal:**

Se calculó utilizando la relación del peso sobre la talla expresada en metros y elevada al cuadrado.

- **Perímetro de la cintura:**

Será medido en 2 ocasiones con los brazos a los lados, mediante la utilización de una cinta métrica no elástica estandarizada adherida a un peso que ejerce una fuerza de 750 g; esta será aplicada de manera horizontal en un punto medio entre la cresta ilíaca y el borde costal. No deberá existir diferencia mayor de 0.5 cm entre las dos medidas.

- **Perímetro de la cadera:**

Será medido en 2 ocasiones, mediante la utilización de una cinta métrica no elástica estandarizada adherida a un peso que ejerce una fuerza de 750 g; esta será aplicada de manera horizontal uniendo los 2 trocánteres mayores. No deberá existir diferencia mayor de 0.5 cm entre las dos medidas.

- **Presión arterial:**

Se tomó con un esfigmomanómetro de mercurio en 2 ocasiones en el brazo derecho, espaciadas por 5 minutos, con el paciente sentado en posición cómoda después de 5 minutos de reposo. La presión sistólica se determinó por el primer sonido audible (Korotkoff fase 1). La presión diastólica se registró en el momento justo en el que desaparezcan los sonidos (Korotkoff fase 5).

Las medidas se realizaron por duplicado por el mismo examinador en cada sujeto:

- **Determinaciones de Laboratorio:**

Posterior a un ayuno de 8 horas y entre las 48 y 72 horas del ingreso del paciente, se tomaron muestras sanguíneas (20 ml) de la vena antecubital de cada participante. La muestra sanguínea fue separada por centrifugación a 3000 rpm durante 15 minutos y almacenada a 70 grados hasta el análisis.

Se proveyó al centro de reclutamiento con los materiales necesarios incluyendo tubos para toma de muestra, viales, agujas, tubos vacutainer, stickers, etiquetas, bolsas plásticas y cajas pre etiquetadas para el envío de las muestras al laboratorio central. El hielo seco para el transporte deberá ser obtenido localmente. Una alícuota de sangre completa se tomará para la determinación inmediata de glicemia mediante un método enzimático colorimétrico (Biosystems BTS-303 photometric, Spain) y perfil lipídico mediante un método enzimático colorimétrico (Biosystems BTS-303 photometric, Spain).

Las siguientes determinaciones se realizarán en las muestras almacenadas:

- Troponina T ultrasensible utilizando un reactivo comercialmente disponible (ROCHE Diagnostics®), por medio de la técnica de inmunoensayo por electroquimioluminiscencia, En estudios que utilizaron este método, incluyendo 533 voluntarios sanos, el límite de referencia superior (percentil 99) para la Troponina T ultrasensible fue 14ng/L (intervalo de confianza de 95%: 12,7- 24,9 ng/L)<sup>8-12</sup>. La medición fue realizada en laboratorio de Bioingeniería de la FCV.

Se definió Diabetes según las guías vigentes de la American Diabetes asociación (ADA) como pacientes con antecedente ya conocido, con un valor de glucemia  $\geq 200$  mg/dl en toma al azar o mayor a 126 mg/dl en ayunas<sup>1</sup>

Para la definición de dislipidemia se agruparon los criterios del adult treatment panel III (APT III) considerando como positivo uno o más de los siguientes:

- Colesterol total mayor a 200 mg/dl
- Colesterol LDL mayor a 100 mg/dl
- Colesterol HDL menor a 40 mg/dl
- Triglicéridos mayores a 150 mg/dl<sup>2</sup>

#### **4.5. EVALUACIÓN PROSPECTIVA DE LA COHORTE.**

**4.5.1. Seguimiento del Primer, Sexto y Doceavo Mes.** Estos seguimientos se realizaron por medio de una visita al paciente y se enfocó en su evolución posterior al evento. Si el paciente falleció, se registró la causa específica. Se

---

<sup>1</sup> AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care Volume 37, Supplement 1, January 2014 [en línea] [citado 15 de septiembre de 2016] Disponible en: [http://m.care.diabetesjournals.org/content/diacare/37/Supplement\\_1/S14.full.pdf](http://m.care.diabetesjournals.org/content/diacare/37/Supplement_1/S14.full.pdf)

<sup>2</sup> NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM. ATP III Guidelines At-A-Glance Quick Desk Reference. [en línea] [citado 15 de septiembre de 2016] Disponible en: <https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/atglance.pdf>

realizó un examen físico y neurológico del paciente (igual a la evaluación de ingreso) de manera presencial en el servicio de consulta externa de la Fundación Cardiovascular de Colombia. Así mismo, se aplicaron nuevamente la escala de Rankin y el índice de Barthel para valorar el grado de discapacidad física del paciente. Aquellos pacientes con imposibilidad de acudir presencialmente al seguimiento, no fueron incluidos en el análisis.

**4.5.2. Seguimiento Telefónico.** El seguimiento que se realizó telefónicamente fue efectuado durante los meses 2,3,4,5,7,8,9,10,11 posteriores al evento, fueron hechos por línea interna de la Fundación cardiovascular y se enfocaron en la evolución clínica del paciente, teniendo en cuenta si este había presentado:

- Recurrencia de ECV
- IAM
- Arritmias
- AIT
- Muerte
- Falla cardiaca

Todos los eventos reportados fueron confirmados por medio de la revisión de la historia clínica del paciente en el sistema de administración hospitalaria integral SAHI de la Fundación Cardiovascular de Colombia.

## **4.6. CONTROL DE CALIDAD**

### **4.6.1. Sistemas de control de calidad**

a) Procesamiento y control de la calidad de los datos.

Posterior al ingreso, cada sujeto fue identificado con un código interno. Todos los datos generados se registraron en formatos previamente diseñados y

estandarizados para tal fin (CRF), los cuales se entregaron al coordinador local para corroborar que estuvieran completos, cumplieran elegibilidad, certeza y consistencia interna. Todos los errores detectados fueron debidamente corregidos por la persona que diligenció los formatos, anotando en los mismos las fechas y las iniciales de la persona que hace la edición. Adicionalmente se realizó un entrenamiento programado para cada uno de los grupos de trabajo del estudio, se contempló la entrega de un manual de procedimientos con todas las especificaciones a realizar durante su desarrollo.

b) Monitoreo de los datos

El coordinador del estudio monitorizó la adecuada recolección de los datos, teniendo en cuenta que la información consignada en los formatos sea completa y precisa; además llevó un registro de las visitas del estudio y verificará el tiempo de la recolección de los datos y la realización de los estudios de laboratorio.

#### **4.7. ANALISIS DE DATOS**

El objetivo del análisis estadístico fue estimar el efecto independiente de cada uno de los factores pronósticos sobre la incidencia de nuevos eventos en pacientes con ECV isquémica. Primero se realizó un análisis descriptivo en el cual las variables continuas a través de promedios con sus correspondientes intervalos de confianza del 95% (IC95%); las variables cuantitativas se presentaron según las medidas de tendencia central y de dispersión por promedios y desviación estándar las que tienen distribución normal, y por medianas y rangos intercuartílico (IQR) las de distribución no-normal. Se evaluaron diferencias por sexo y por presentación del evento, las variables continuas por prueba t-Student si tiene distribución normal o por Mann-Whitney las que tienen distribución no-normal; y las variables cualitativas por Ji-cuadrado o Test de Fisher.

La supervivencia libre de eventos se describió por medio de curvas de Kaplan-Meier (54). Luego se realizó un análisis bivariado para determinar la relación de las covariables en el tiempo libres de evento ("hazard ratio"), fue usada como medida de efecto. El efecto independiente de cada variable sobre el desenlace se calculó por medio de la regresión de tasas proporcionales o regresión de Cox (55).

La estrategia de selección de variables durante la construcción del modelo de regresión se fundamentó en la inclusión de variables predictivas y de aquellas cuyo efecto esté confundido con el efecto de los factores pronósticos de interés (56). El chequeo de la adecuación del modelo a los datos observados se hizo por medio del estudio de residuos, la identificación de observaciones influyentes y pruebas de ajuste del modelo.

Se elaboró una base de datos en Excel para la organización de las variables recolectadas. El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando el programa Stata 9.0 (Stata Corporation, College Station, TX).

#### **4.8. ASPECTOS ÉTICOS**

Esta investigación se clasificó como estudio "con riesgo mínimo", según el numeral b del Artículo 11, de la resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Protección Social de la República de Colombia.

Para ingresar al estudio se solicitó el consentimiento informado del paciente. Dicho consentimiento incluyó los ítems y requerimientos determinados en los artículos 15 y 16 de la resolución mencionada anteriormente. La participación de los sujetos en el estudio no presentó ningún costo, los estudios realizados fueron financiados por el grupo investigador, la participación fue voluntaria, no se proporcionó retribución económica por ella.

El paciente tuvo derecho a retirarse voluntariamente del estudio en cualquier momento, así como a negarse a contestar cualquier pregunta o a hacerse cualquier prueba sin que esto afecte el tratamiento recibido por parte de su Médico. La información recolectada es estrictamente confidencial y solo está disponible para los investigadores.

Se ha dado protección a los datos personales según ley estatutaria 1581 de 2012. Este estudio fue avalado por el comité de ética en investigación de la UDES.

## 5. RESULTADOS

La población estudio estuvo compuesta por 65 personas mayores de 18 años que fueron hospitalizados en el 2011–2012 con diagnóstico de Accidente Cerebrovascular (ACV), como parte del ensayo clínico en el que se anidó este estudio, y con seguimiento a un año para evaluar la presencia de evento cardio-cerebro vascular–ECCV (recurrencia ACV, IAM, arritmias, AIT, muerte o falla cardíaca). Se encontró una incidencia a dos años para ECCV de 40,0% (IC95% 28,0; 52,9) en la población estudio.

### 5.1. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

La población de estudio presentó una mediana para la edad de 75 años (tabla 2), la edad mínima fue de 27 años y la edad máxima de 95 años sin diferencia por sexo ( $p=0,264$ ). Con una distribución por sexo con predominio masculino con un 52,3% del total de la población. La mayoría de las variables cuantitativas presentaron una distribución no normal. La única variable sociodemográfica que presentó diferencia por sexo fue la ocupación o estado laboral, donde se encontró que más del 90,0% de las mujeres realizaban trabajo no remunerado (amas de casa) ( $p<0,001$ ).

**Tabla 2. Características sociodemográficas de la población estudio.**

Característica	Población estudio				
	Femenino (n=31) N (%)	Masculino (n=34) N (%)	Total de la población (n=65) N (%)	Valor-p	
Edad (años)*	76 (16)	71,5 (21)	75 (20)	0,264	
Estado civil	Solo	16 (51,6)	10 (31,2)	26 (41,3)	0,101
	Cónyuge	15 (48,4)	22 (68,7)	37 (58,7)	
Seguridad Social	Subsidiado	14 (45,2)	15 (45,4)	29 (45,3)	0,981
	Contributivo	17 (54,8)	18 (54,4)	35 (54,7)	
ESE	Bajo	13 (50,0)	21 (70,0)	34 (60,7)	0,172
	Medio-Alto	13 (50,0)	9 (30,0)	22 (39,3)	
Nivel	Ninguno	6 (23,1)	8 (23,5)	14 (23,3)	0,911

Característica		Población estudio			Valor-p
		Femenino (n=31) N (%)	Masculino (n=34) N (%)	Total de la población (n=65) N (%)	
educativo	Primaria	15 (57,7)	18 (52,9)	33 (55,0)	
	Secundaria en adelante	5 (19,2)	8 (23,5)	13 (21,7)	
Laboral	Trabajo no remunerado	27 (90,0)	1 (3,5)	28 (47,5)	<b>&lt;0,001</b>
	Trabajo remunerado	2 (6,7)	19 (65,5)	21 (35,6)	
	Pensionado	1 (3,3)	9 (31,0)	10 (17,0)	

\*Mediana (rango intercuartil-IQR)

## 5.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Así mismo en las características clínicas no se presentaron diferencias por sexo (ver tabla 3), a excepción de la frecuencia cardíaca (FC) donde las mujeres presentaron una FC mayor que lo hombres. La mortalidad intrahospitalaria fue de 12,3% (IC95% 5,4; 22,8), sin diferencias por sexo ( $p > 0,05$ ).

**Tabla 3. Características clínicas al ingreso de la población estudio.**

Característica	Población estudio			Valor-p
	Femenino (n=31) N (%)	Masculino (n=34) N (%)	Total de la población (n=65) N (%)	
Frecuencia Cardíaca (lpm)†	81,2 (1,8)	75,3 (1,9)	78,0 (10,7)	<b>0,030</b>
Sistólica (mmHg)	142 (47)	140 (45)	140 (41)	0,136
Diastólica (mmHg)	80 (17)	80 (24)	80 (20)	0,710
Escala de Glasgow	13 (4)	13 (4)	13 (4)	0,723
NIHSS	11 (15)	8 (13)	10 (15)	0,274
Eritrocitos	4,6 (1)	4,7 (1)	4,6 (0,8)	0,365
Hb (gr/dL)	13,1 (1,6)	13,8 (2,1)	13,5 (2,2)	0,063
Hematocrito	39,5 (4,9)	40,0 (5,4)	39,8 (4,9)	0,302
Leucocitos	8,6 (8,1)	8,7 (3,9)	8,6 (3,8)	0,588
Neutrófilos (%)	78,5 (18)	74,5 (26)	76,5 (19,5)	0,435
Linfocitos (%)	18,0 (13,9)	17,5 (16,0)	18,0 (15,0)	0,767
Plaquetas	265.000 (104.000)	233.000 (90.000)	245.000 (96.000)	0,180
Creatinina†	0,95 (0,3)	1,0 (0,2)	1,0 (0,3)	0,439

Característica	Población estudio			Valor-p
	Femenino (n=31) N (%)	Masculino (n=34) N (%)	Total de la población (n=65) N (%)	
BUN	20,9 (9,5)	17,3 (8,3)	18,9 (9,1)	0,464
Colesterol total	197 (74)	187,5 (76)	195,0 (66,0)	0,344
Triglicéridos	103 (63)	112 (90)	106,0 (72,0)	0,901
HDL	39,0 (13)	43,5 (12)	40,0 (12,0)	0,171
VLDL	20,6 (12,6)	22,4 (18,0)	21,2 (14,4)	0,901
LDL†	141,8 (48,1)	123,3 (37,7)	130,8 (43,6)	0,080
Glicemia	119 (57)	109,5 (45)	115,0 (54,0)	0,636
PCR	24 (90)	6 (18)	12,0 (18,0)	0,119
Troponina ultrasensible (>14)	9 (29,0)	8 (23,5)	17 (26,1)	0,614

Todas las variables cuantitativas la medida de tendencia central es la mediana (rango intercuartil-IQR) a excepción de tres de estas.

†Promedio (desviación estándar-DE)

Durante el tratamiento del evento al ingreso, se realizaron mediciones antropométricas encontrando que un 72,2% (IC95% 54,8; 85,8) de la población estudio presentaba sobrepeso/obesidad (sin olvidar que estas mediciones se encontraron registradas en el 55,4% de la muestra).

La localización más frecuente de evento de ingreso de ACV, fue parietal presente en un 21,4%, seguido de la temporal presente en un 16,7%. Ninguna de las localizaciones se relacionó con troponina ultrasensible positiva (tabla 4).

**Tabla 4. Localización ACV ingreso y la relación troponina I ultrasensible.**

Localización ACV	Población estudio		Valor-p
	Troponina I ultrasensible positiva (n=17)	Troponina I ultrasensible negativa (n=48)	
Ganglios basales	0 (0,0)	5 (18,5)	0,146
Cerebelo	1 (7,14)	0 (0,0)	0,341
Capsula interna	0 (0,0)	4 (14,3)	0,283
Frontal	0 (0,0)	4 (14,3)	0,283
Occipital	4 (28,6)	2 (7,1)	0,155
Frontotemporal	1 (7,1)	1 (3,6)	1,000
Frontoparietal	1 (7,1)	0 (0,0)	0,333
Parietoccipital	0 (0,0)	2 (7,1)	0,545
Temporoparietal	1 (3,4)	1 (7,1)	1,000

Localización ACV	Población estudio		
	Troponina I ultrasensible positiva (n=17)	Troponina I ultrasensible negativa (n=48)	Valor-p
Parietal	5 (35,7)	4 (14,3)	0,133
Temporal	3 (21,4)	4 (14,3)	0,668

En el seguimiento, se realizaron las escalas de Rankin y Barthel para medición de discapacidad, encontrando que para Rankin la discapacidad se encontraba en el 57,4% (IC95% 44,0; 69,9) de los participantes; mientras que con Barthel esta fue de 14,7% (IC95% 7,0; 26,2), y en cada uno de ellos son diferentes los participantes clasificados. Sin ninguna relación de clasificación entre ellos, puesto que no hay correlación en las personas clasificadas como con discapacidad por cada una de estas escalas.

### 5.3. ANÁLISIS BIVARIADO

Para realizar el análisis bivariado se categorizó como dislipidemia si presentaba colesterol total >200mg/dL, triglicéridos >150mg/dL, LDL>70mg/dL o HDL<40mg/dL. Y se categorizó hiperglicemia como una glicemia al azar >200mg/dL. Encontrando para todos los participantes del estudio fueron categorizados con dislipidemia, siendo una constante, por lo cual no es una variable para analizar.

Se encontraron relacionadas con la presentación de ECCV a 2 años la edad al momento del ingreso, encontrando que tenían mayor edad quienes presentaron evento nuevamente (tabla 5). Así como se encontró que los hombres fueron quienes agruparon aproximadamente más de la mitad de los nuevos eventos ( $p=0,033$ ), y que las personas con seguridad social de régimen subsidiado presentan mayores eventos que los de régimen contributivo/especial ( $p=0,036$ ). No se encontraron diferencias significativas para presentar ECCV en el resto de variables sociodemográficas estudiadas.

**Tabla 5. Características sociodemográficas de la población estudio, por evento de interés (desenlace).**

Variable	ECCV (n=26) N (%)	No evento (n=39) N (%)	HR (IC 95%)	Valor-p	
Edad (años)*	77,5 (13)	71 (24)	1,03 (0,99; 1,08)	0,162	
Sexo masculino	15 (57,7)	19 (48,7)	0,36 (0,14; 0,92)	<b>0,033</b>	
Estado civil	Solo	12 (46,1)	14 (37,8)	1	0,816
	Cónyuge	14 (53,9)	23 (62,2)	1,10 (0,49;2,49)	
Seguridad Social	Subsidiado	12 (46,2)	17 (44,7)	0,36 (0,14; 0,93)	<b>0,036</b>
	Contributivo	14 (53,8)	21 (55,3)	1	
ESE	Bajo	17 (80,9)	17 (48,6)	1	0,367
	Medio-Alto	4 (19,1)	18 (51,4)	1,70 (0,54; 5,34)	
Laboral	Trabajo no remunerado	12 (52,2)	16 (44,4)	1	0,240
	Trabajo remunerado	7 (30,4)	14 (38,9)	0,37 (0,12; 1,18)	
	Pensionado	4 (17,4)	6 (16,7)	0,88 (0,28; 2,76)	
Nivel educativo	Ninguno	7 (30,4)	7 (18,9)		0,350
	Primaria	13 (56,5)	20 (54,1)		
	Secundaria en adelante	3 (13,04)	10 (27,0)		

\*Mediana (rango intercuartil–IQR)

Con ninguna de las variables clínicas de ingreso evaluadas en el descriptivo se encontraron relaciones o un efecto crudo para presentar el evento de interés ( $p>0,05$ ).

Así mismo, con ninguno de los antecedentes o comorbilidades presentadas por los participantes generaron un mayor riesgo proporcional para la presentación del evento (tabla 6). Tampoco se evidenciaron riesgos proporcionales (efecto crudo) significativos para presentar ECCV para el resto de variables clínicas medidas como la troponina ultrasensible ( $p=0,340$ ), ni las escalas de discapacidad o la clasificación de hiperglicemia por medición al ingreso del estudio.

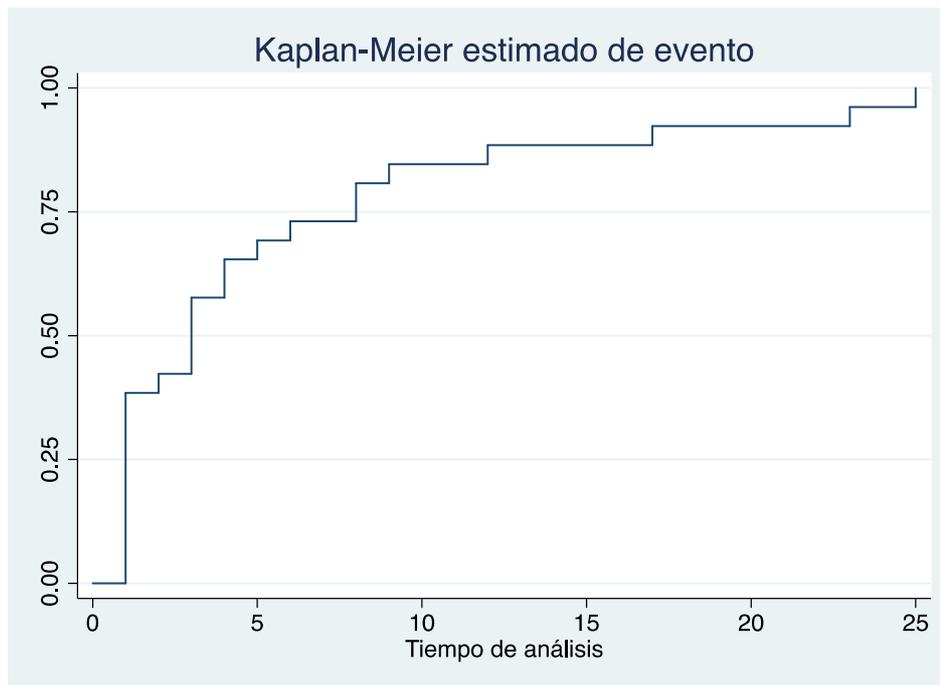
**Tabla 6. Características clínicas de la población estudio, por evento**

<b>Variable</b>	<b>HR (IC 95%)</b>	<b>Valor-p</b>
AIT	0,68 (0,1;5,2)	0,715
Diabetes	2,37 (0,8; 6,7)	0,102
ECV previo	1,22 (0,4; 4,2)	0,745
Hipertensión arterial	0,94 (0,4; 2,4)	0,907
Infarto agudo de miocardio	0,93 (0,2; 4,0)	0,924
ICC	0,78 (0,3; 2,1)	0,630
Hiperglicemia (>200mg/dL)	1,63 (0,5; 5,0)	0,395
Rankin (3-6)	0,42 (0,1; 1,1)	0,083
Barthel (>85)	0,84 (0,1; 6,5)	0,876
IMC (sobrepeso/obesidad)	0,80 (0,2; 2,6)	0,722
Troponina ultrasensible (>14)*	1,49 (0,6; 3,4)	0,340

#### **5.4. ANÁLISIS MULTIVARIADO**

En el análisis de sobrevida, entendiéndose en este caso sobrevida como libre de nuevo ECCV, se encontró que el 38,5% de los eventos se presentaron al mes de seguimiento con una función de sobrevida de 0,61 (IC95% 0,4; 0,8) y el 57,7% de los eventos se presentaron en los tres primeros meses de seguimiento (figura 1).

**Figura 1. Sobrevida libre de ECCV de la población estudio a 24 meses de seguimiento.**



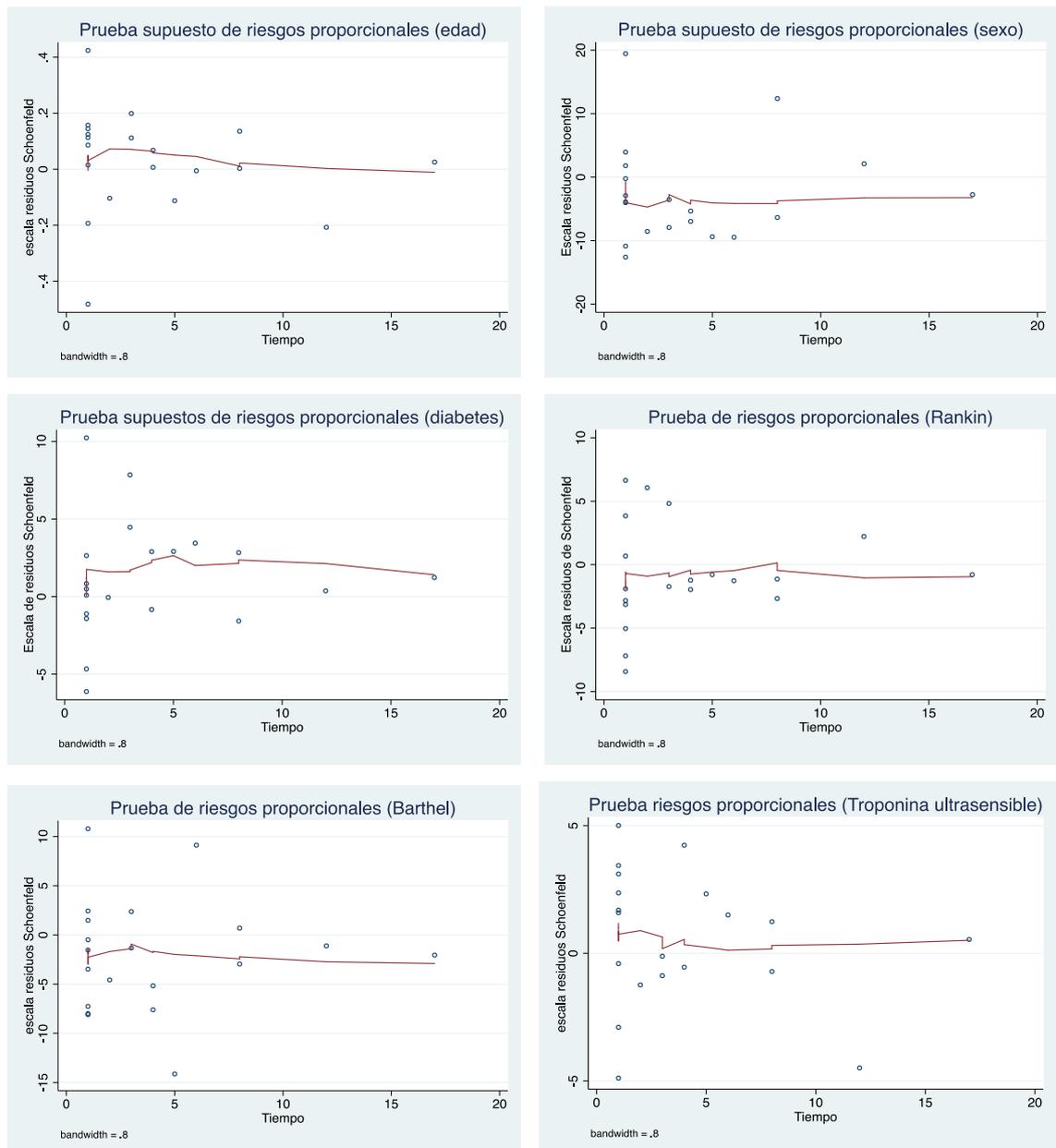
Adicionalmente se realizó la construcción de un modelo de riesgos proporcionales que no es significativo ( $p=0,216$ ); esto puede ser dado por tamaño de muestra (tabla 7).

**Tabla 7. Modelo multivariado regresión de Cox para incidencia de ECCV a 2 años.**

Variable		HR (IC 95%)	Valor-p
Edad (años)		1,0 (0,95; 1,11)	0,519
Sexo Masculino		0,06 (0,00; 1,3)	0,071
Seguridad: subsidiado		0,40 (0,07; 2,3)	0,303
Laboral	Trabajo remunerado	3,44 (1,9; 63,3)	0,405
	Pensionado	4,71 (0,2; 86,6)	
Antecedente diabetes		3,41 (0,74; 15,8)	0,116
Troponina ultrasensible (>14)		1,72 (0,56; 5,33)	0,344
Discapacidad por Rankin		0,45 (0,1; 2,1)	0,315
Discapacidad por Barthel		0,13 (0,0; 2,5)	0,174

Al evaluar a posteriori el supuesto de riesgos proporcionales se encontró que se cumple con este (figura 2).

**Figura 2. Prueba supuesto de riesgos proporcionales para las variables del modelo multivariado.**



La bondad de ajuste del modelo indica que el modelo utilizado es adecuado y contiene las variables específicas para el mismo.

## 6. CONCLUSIONES

En nuestro estudio en adultos mayores de 18 años con ECV que ingresaron para manejo durante el 2011–2012 con seguimiento post evento a 12 meses, en una institución de cuarto nivel de atención, se encontró que la incidencia para un nuevo evento cardiocerebro vascular (ECCV) fue de 40,0% (IC95% 28,0; 52,9) en el tiempo de seguimiento, lo que implica una elevada tasa de morbimortalidad en pacientes que sufren un primer evento cerebrovascular.

Dentro de las características sociodemográficas, como hallazgos relevantes podemos observar que el 80 % de la población afectada pertenece al grupo etareo catalogado como adulto mayor, sin diferencias notorias en género, etnia o régimen de atención en salud.

Es llamativo mencionar que el 53 % de los pacientes ingresaron a la institución prestadora de servicios en menos de 4.5 horas de iniciados los síntomas, lo que constituye un incremento en la proporción de pacientes que pueden beneficiar de trombolisis sistémica o intraarterial, situación que puede mejorar de manera ostensible los resultados clínicos posteriores.

Dentro de las variables clínicas al examen físico, 62 % de los pacientes presentaban cifras tensionales en rango de hipertensión, siendo el 15 % de estos considerados como crisis hipertensiva (presión arterial sistólica superior a 180 mmhg o presión arterial diastólica mayor a 110 mmg).

En cuanto a los subgrupos según escala de severidad de National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) 37 % presentaron baja puntuación (menor a 7, baja severidad del ACV) y 17 % valores muy altos (superiores a 22, severidad muy grave), lo que deja 46 % de pacientes en rango intermedio, clasificación que se beneficia de procedimientos farmacológicos y endovasculares de

reperfusion, por lo que se enfatiza en la importancia de conocimiento y aplicacion de escalas de severidad, para determinar pertinencia de manejo o remision inmediata a instituciones especializadas si se documenta evento en periodo de ventana.

Las manifestaciones clinicas reportadas en orden de frecuencia fueron Disartria 54 % (35 pacientes), Paralisis facial central 29 % (19 pacientes), Hemiplejia o hemiparesia derechas 28 % (18 cada una), Hemiplejia y hemiparesia Izquierdas 28 % (18 cada una), Afasia 25 % (16 pacientes), Vertigo de origen central 9 % (6 pacientes), diaforesis, fotofobia, convulsiones o emesis 3 % (2 pacientes cada una), parestesias, diplopia, alteraciones visuales, disnea 1.5 % (1 paciente cada una); en esta cohorte no se presento cuadriplejia, cuadriparesia o paraplejia. Estos hallazgos ameritan planes de educacion continuada hacia la poblacion y personal medico para reforzar la identificacion de cambios sutiles en lenguaje y expresion facial como signos importantes de ataque cerebrovascular en curso.

De la misma forma dentro de los factores de riesgo preexistentes para ECCV se documenta Hipertension arterial en el 68 % (44 pacientes), extabaquismo en 52 % (34 pacientes), Diabetes en 20 % (13 pacientes), Antecedente de evento cardiocerebrovascular 17 %, Dislipidemia en todos los pacientes, Consumo previo de alcohol 11 % (7 pacientes) y Fibrilacion auricular 5 % (3 pacientes), refirmando que el control ambulatorio de cifras tensionales, cesacion del habito tabaquico y control del perfil lipidico deben mantenerse como pilares en la prevencion de patologias cardiocerebrovasculares.

La clasificacion de Barthel y Rankin al ingreso mostro un patrón heterogéneo que se mantuvo a lo largo del seguimiento, con valores similares para discapacidad leve, moderada y grave.

La prevalencia de muerte intrahospitalaria 12,3% (IC95% 5,4; 22,8) encontrada en la población estudio, a pesar del tamaño de muestra, se encontró acorde a

lo reportado previamente (57) lo que implica una tendencia de elevada mortalidad temprana.

En la población estudio las características que se destacaron fue la troponina I ultrasensible, mayor a 14 = positiva, donde el 53,8% fue clasificada como positiva; siendo esto superior a lo reportado en otros estudios (58,59). Así mismo, la troponina ultrasensible no se relacionó con la localización del ACV ( $p>0,05$ ), no obstante se observó tendencia hacia la localización temporal y parietal. Adicionalmente, las medidas de tendencia central en cuanto los paraclínicos de ingreso de los participantes fueron similares a los encontrados en otros reportes. (58,59).

Es relevante mencionar que la medición de este biomarcador se ha relacionado con nuevos eventos a nivel intrahospitalario y seguimiento temprano, pero hasta el momento no hay reportes de seguimiento a mediano y largo plazo mostrando el impacto en la morbilidad y mortalidad tardía como se hizo en este trabajo, a pesar que no se pudieron obtener estos marcadores pronósticos debido muy probablemente a efectos de tamaño de muestra, lo que incentiva a realizar este mismo modelo a gran escala. Adicionalmente, la discordancia encontrada entre las escalas de Rankin y Barthel para determinar la discapacidad posterior al ACV genera la necesidad a futuro de validación de estas en nuestra población.

La fortaleza de este estudio es que da inicio a la caracterización de la población que es hospitalizada por una de las principales enfermedades cardiovasculares, ACV; que a pesar de estar ampliamente estudiadas a nivel mundial y nacional, en el departamento de Santander falta fortalecer la línea de investigación enfocada a esta temática y más aun con la información para una cohorte. La debilidad es el tamaño de muestra y por lo cual no se pudieron encontrar relaciones con factores de riesgo ya identificados a nivel mundial, esto puede ser dado a su vez por el hecho que los pacientes hospitalizados son los que tienen un cuadro clínico más avanzado.

## 7. RECOMENDACIONES

La fortaleza de este estudio es que da inicio a la caracterización de la población que es hospitalizada por una de las principales enfermedades cardiovasculares, ACV; que a pesar de estar ampliamente estudiadas a nivel mundial y nacional, en el departamento de Santander falta fortalecer la línea de investigación enfocada a esta temática y más aun con la información para una cohorte.

Es importante resaltar el cumplimiento del objetivo del estudio, y generar nuevo conocimiento a través del fortalecimiento del desarrollo de proyectos académicos. En nuestro medio no se había efectuado previamente un estudio de seguimiento a pacientes con ECCV y troponina, estos se han efectuado en países extranjeros pero es el primero efectuado en Colombia. Se espera dar continuidad a este tipo de estudios para a conocer los factores relacionados con nuevos eventos cardio-cerebro vasculares en nuestra población.

La debilidad evidente es el pequeño tamaño de muestra para el tipo de análisis, a pesar de estar basado en estudio previos, en el presente estudio no fue posible encontrar relaciones entre las variables analizadas y el factor exposición, se propone un estudio con una cohorte mas amplia y con seguimiento extendido durante al menos 5 años para visualizar de forma integral la evolución de este tipo de pacientes.

El autor y demás participantes en el estudio no declaran conflictos de intereses.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

[1]Truelsen T, Bonita R, Jamrozik K. Surveillance of stroke: a global perspectiva. Int J Epidemiol 2001; 30:S11-S16.

[2]Truelsen T, Heuschmann P, BonitaR, Arjundas G, Dalal P, Damasceno A et al. Standard method for developing stroke registers in lowincome and middle-income countries: experiences from a feasibility study of a stepwise approach to stroke surveillance (STEPS stroke). Lancet Neurol. 2007;6:134-139.

[3]World Health Organization. The world health report. WHO, editor 2000. Geneva.

[4]WHO: Preventing chronic diseases: a vital investment. 2005. Geneva. World Health Organization.

[5]Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. Lancet Neurol. 2003;2: 43-53.

[6]Estudio Neuroepidemiologico Nacional (EPINEURO). Pradilla AG, Vesga A BE, et al, Rev Panam Salud Publica 2003 Aug;14(2):104-11.

[7]Silva FA, Silva SY, Zarruk JG, Rueda-Clausen CF, Camacho PA, Pradilla G et al. Classical risk factors for ischemic stroke in a Colombian population. Neurology 2006; 66: A220.

[8]Sudlow CL, Warlow CP. Comparable studies of incidence of stroke and its pathological types: results from an international collaboration. International Stroke Incidence Collaboration. Stroke. 1997; 28: 491-499.

[9]Camargo EC, Bacheschi LA, Massaro AR. Stroke in Latin America.

Nueroimaging Clin N Am. 2005; 15: 283-296.

[10] Saposnik G, Del Bruto OH. Stroke in South America: a systematic review of incidence, prevalence and stroke subtypes. *Stroke*. 2003; 34:2103-2107.

[11] Jaillard AS, Hommel M, Mazetti P. Prevalence of stroke at high altitude (3380 m) in Cuzco a town of Peru. A population-based study. *Stroke*. 1995; 26:562-568.

[12] Feigin VL. Stroke in developing countries: can the epidemic be stopped and outcomes improved?. *Lancet Neurol*. 2007; 6: 94-97.

[13] Lavados PM, Sacks C, Prina L, Escobar A, Tossi C, Araya F et al. Incidence, case-fatality rate, and prognosis of ischaemic stroke subtypes in a predominantly Hispanic Mestizo population in Iquique, Chile (PISCIS project): a community-based incidence study. *Lancet Neurol*. 2007; 6: 140-148.

[14] Jaude L, Vega J, Escobar MC, Delgado I, Garrido C, Lastra P et al. Risk factors for non communicable diseases: methods and global results of the CARMEN program basal survey. *Rev Med Chil*. 1999; 127:1004-1013.

[15] Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiological transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation*. 2001; 104:2746-2753.

[16] World Health Organization. The World Health Organization Report 1998. WHO, editor 1998. Geneva.

[17] Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Trends in mortality from cardiovascular and cerebrovascular diseases in Europe and other areas of the World. *Heart*. 2002; 88:119-124.

- [18] Rodriguez T, Malvezzi M, Chatenoud L, Bosetti C, Levi F, Negri E et al. Trends in mortality from coronary heart and cerebrovascular diseases in Americas: 1970-2000. *Heart*. 2006; 92: 453-460.
- [19] Malmgren R, Warlow C, Bamford J, Sandercock P. Geographical and secular trends in stroke incidence. *Lancet*. 1987; 2: 1196-1200.
- [20] Pessah-Rasmussen H, Engstrom G, Jerntorp I, Janzon L. Increasing stroke incidence and decreasing case fatality, 1989-1998: a study from stroke register in Malmo, Sweden. *Stroke*. 2003; 34: 913-918.
- [21] Rosamond W, Flegal K, Friday G, Furie K, Go A, Greenlund K et al. Heart disease and stroke statistics 2007?update: a report from the American heart association statistics committee and stroke statistics subcommittee. *Circulation*. 2007; 115: e69- 171.
- [22] Rosamond WD, Folsom AR, Chambless LE, Wang CH, McGovern PG, Howard G et al. Stroke incidence and survival among middle-aged adults: 9-year follow up of the atherosclerosis risk in communities (ARIC) cohort. *Stroke*. 1999; 30: 736-743.
- [23] Uribe CS, Jimenez I, Mora MO, Arana A, Sánchez JL, Zuluaga L, et al. Epidemiología de las enfermedades cerebrovasculares en Sabaneta, Colombia (1992-1993). *Rev neurol*. 1997;1008-1012.
- [24] Pradilla G, Puentes F, Pardo CA. Estudio Neuroepidemiológico Piloto. *Neurología Col*. 1984;8:133-139.
- [25] Pradilla G, Pardo CA, Méndez LE, y Colaboradores. Estudio Neuroepidemiológico en La comunidad rural del Hato-Santander. *Medicas UIS*. 1999;5:181-187.

- [26] PRADILLA A., Gustavo; VESGA A., Boris E.; LEON-SARMIENTO, Fidias E.. Estudio neuroepidemiológico nacional (EPINEURO) colombiano. **Rev Panam Salud Publica**, Washington , v. 14, n. 2, p. 104-111, Aug. 2003 .
- [27] DiCarlo A, Launer LJ, Breteler MB. Frequency of stroke in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurology*. 2000;54.
- [28] Sacco RL. Risk Factors, Outcomes, and stroke subtypes for ischemic stroke. *Neurology*. 1997;49.
- [29] Laloux P. Cost of acute stroke. A review. *Acta Neurol Belg*. 2003; 103:71-77.
- [30] Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet*. 2006;367: 1747-1757.
- [31] Mathers CD, Loncar D. Projections of Global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PloS Med*. 2006; 3: e442.
- [32] Strong K, Mathers C, Bonita R. Preventing stroke: saving lives around the world. *Lancet Neurol*. 2007; 182-187.
- [33] Brown DL, Boden-Albala B, Langa KM, Lisabeth Ld, Fair M, Smith MA et al. Projected costs of ischemic stroke in the United States. *Neurology*. 2006; 67: 1390-1395.
- [34] Epifanov Y, Dodel R, Haacke C, Shaeg M, Schoffski O, Hennerici M et al. Costs of acute stroke care on regular neurological wards: a comparison with stroke unit setting. *Health Policy*. 2007; 81: 339-349.
- [35] Lin HC, Xirasagar S, Chen CH, Lin CC, Lee HC. Association between

physician volume and hospitalization costs for patient with stroke in Taiwan: a nationwide population-based study. *Stroke*. 2007; 38: 1565-1569.

[36] Struijs JN, Van Genugten ML, Everes SM, Ament AJ, Baan CA, Van den Bos GA. Future costs of stroke in the Netherlands: the impact of stroke services. *Int J Technol Assess Health Care*. 2006;22: 518-524.

[37] Truelsen T, Ekman M, Boysen G. Costs of stroke in Europe. *Eur J Neurol*. 2005; 1: 78-84.

[38] Palmer AJ; Valentine WJ, Roze S, Lammert M. Spiesser J. Gabriel S. Overview of costs of stroke from published, incidence-based studies panning 16 industrialized countries. *Curr Med Res Opin*. 2005; 21:19-26.

[39] Silver FL, Norris JW, Lewis AJ, et al. Early mortality following stroke: a prospective review. *Stroke* 1984;15:492–6.

[40] Johnston KC, Li JY, Lyden PD, et al. Medical and neurological complications of ischemic stroke: experience from the RANTTAS trial. RANTTAS Investigators. *Stroke* 1998;29:447–53.

[41] Dixit S, Castle M, Velu RP, et al. Cardiac involvement in patients with acute neurologic disease: confirmation with cardiac troponin I. *Arch Intern Med* 2000;160:3153–8.

[42] JA, Ezzeddine MA, Davis L, Warach S. Myocardial injury in acute stroke. A troponin I study. *Neurocrit Care* 2004;3:343–346.

[43] Banki NM, Kopelnik A, Dae MW, Miss J, Tung P, Lawton MT, Drew BJ, Foster E, Smith W, ParmleyWW, Zaroff JG. Acute Neurocardiogenic injury after subarachnoid hemorrhage. *Circulation* 2005;112:3314–3319.

- [44] Ay H, Koroshetz WJ, Benner T, Vangel MG, Melinosky C, Arsava EM, Ayata C, Zhu M, Schwamm LH, Sorensen AG. Neuroanatomic correlates of stroke-related myocardial injury. *Neurology* 2006;66:1325–1329.
- [45] E Di Angelantonio, M Fiorelli, et al. Prognostic significance of admission levels of troponin in patients with acute ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:76–81.
- [46] De Haan R, Horn J, Limburg M et al. A comparasion of five scales with measures of disability, handicap, and quality of live. *Stroke*.1993;24:1178-1181.
- [47] Goldstein LB. Sample size calculations for clinical trials using the NIH stroke scale. *Stroke*.1994;25:1700-1701.
- [48] Heinemann AW, Harvey RL, McGuire JR et al. Measurement properties of the NIH stroke scale during acute rehabilitation. *Stroke*.1997;28:1174-1180.
- [49] Collin C, Wade DT, Davies S, Horne V. The Barthel ADL Index: a reliability study. *Int Disabil Stud*. 1988;10:61-63.
- [50] Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet*. 1998;352:1245-1251.
- [51] Foulkes MA, Wolf PA, Price TP, Mohr JP, Hier DB. The Stroke Data Bank: design, methods, and baseline characteristics. *Stroke*. 1988;19: 547-554.
- [52] Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet*. 1991;337:1521-1526.

[53] CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996;348:1329 -1339.

[54] Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Statistical Assoc* 1985;53:457-81.

[55] Cox DR. Regression models and life tables (with discussion). *J Royal Stat Society* 1972 B;74:187-220.

[56] Greenland S. Modeling and variable selection in epidemiologic analysis. *Am J Public Health* 1989;79(3):340-349.

[57] Collect D. Modelling survival data in medical research. Chapman & Hall, London, 1995. p:149-198. 97. Hosmer DW, Lemeshow S. Applied logistic regression. John Willey & Sons, New York, 1989. 98. Chmura Kramer H. Evaluating medical tests: Objective and quantitative guidelines. Sage Publications, London, 1992, p:71-95

[58] Su et.al. Elevation of troponin I in acute ischemic stroke. *PeerJ* 4:e1866;DOI 10.7717/peerj.1866.

[59] Abdi S.et al. Elevated troponin T after acute ischemic stroke: Association with severity and location of infarction. *Iran J Neurol* 2015; 14(1): 35-40.

## BIBLIOGRAFÍA

ABDI S. et al. Elevated troponin T after acute ischemic stroke: Association with severity and location of infarction. *Iran J Neurol* 2015; 14(1): 35-40.

AY H, KOROSHETZ WJ, et al. Neuroanatomic correlates of stroke-related myocardial injury. *Neurology* 2006;66:1325–1329.

BAMFORD J, SANDERCOCK P, DENNIS M, BURN J, WARLOW C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet*. 1991;337:1521-1526.

BANKI NM, KOPELNIK A, et al. Acute Neurocardiogenic injury after subarachnoid hemorrhage. *Circulation* 2005;112:3314–3319.

BROWN DL, BODEN-ALBALA B, LANGA KM, LISABETH LD, FAIR M, SMITH MA et al. Projected costs of ischemic stroke in the United States. *Neurology*. 2006; 67: 1390-1395.

CAMARGO EC, BACHESCHI LA, MASSARO AR. Stroke in Latin America. *Neuroimaging Clin N Am*. 2005; 15: 283-296.

CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996;348:1329-1339.

COLLECT D. Modelling survival data in medical research. Chapman & Hall, London, 1995. p:149-198. 97. Hosmer DW, Lemeshow S. Applied logistic regression. John Willey & Sons, New York, 1989. 98. Chmura Kramer H.

EVALUATING MEDICAL TESTS: Objective and quantitative guidelines. Sage Publications, London, 1992, p:71-95

COLLIN C, WADE DT, DAVIES S, HORNE V. The Barthel ADL Index: a reliability study. *Int Disabil Stud.* 1988;10:61-63.

COX DR. Regression models and life tables (with discussion). *J Royal Stat Society* 1972 B;74:187-220.

DATA BANK: design, methods, and baseline characteristics. *Stroke.* 1988;19: 547-554.

DE HAAN R, HORN J, LIMBURG M et al. A comparasion of five scales with measures of disability, handicap, and quality of live. *Stroke.*1993;24:1178-1181.

DICARLO A, LAUNER LJ, BRETELER MB. Frequency of stroke in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurology.* 2000;54.

DIXIT S, CASTLE M, VELU RP, et al. Cardiac involvement in patients with acute neurologic disease: confirmation with cardiac troponin I. *Arch Intern Med* 2000;160:3153–8.

E DI ANGELANTONIO, M FIORELLI, et al. Prognostic significance of admission levels of troponin in patients with acute ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:76–81.

EPIFANOV Y, DODEL R, HAACKE C, SHAEG M, SCHOFFSKI O, HENNERICI M et al. Costs of acute stroke care on regular neurological wards: a comparison with stroke unit setting. *Health Policy.* 2007; 81: 339-349.

ESTUDIO NEUROEPIDEMIOLOGICO NACIONAL (EPINEURO). Pradilla AG, Vesga A BE, et al, *Rev Panam Salud Publica* 2003 Aug;14(2):104-11.

FEIGIN VL, LAWES CM, BENNETT DA, ANDERSON CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol.* 2003;2: 43-53.

FEIGIN VL. Stroke in developing countries: can the epidemic be stopped and outcomes improved?. *Lancet Neurol.* 2007; 6: 94-97.

GOLDSTEIN LB. Sample size calculations for clinical trials using the NIH stroke scale. *Stroke.*1994;25:1700-1701.

GREENLAND S. Modeling and variable selection in epidemiologic analysis. *Am J Public Health* 1989;79(3):340-349.

HACKE W, KASTE M, FIESCHI C, VON KUMMER R, DAVALOS A, MEIER D, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet.* 1998;352:1245-1251.

HEINEMANN AW, HARVEY RL, MCGUIRE JR et al. Measurement properties of the NIH stroke scale during acute rehabilitation. *Stroke.*1997;28:1174-1180.

JA, EZZEDDINE MA, DAVIS L, WARACH S. Myocardial injury in acute stroke. A troponin I study. *Neurocrit Care* 2004;3:343–346.

JAILLARD AS, HOMMEL M, MAZETTI P. Prevalence of stroke at high altitude (3380 m) in Cuzco a town of Peru. A population- based study. *Stroke.* 1995; 26:562-568.

JAUDE L, VEGA J, ESCOBAR MC, DELGADO I, GARRIDO C, LASTRA P et al. Risk factors for non communicable diseases: methods and global results of the CARMEN program basal survey. *Rev Med Chil.* 1999; 127:1004-1013.

JOHNSTON KC, LI JY, LYDEN PD, et al. Medical and neurological complications of ischemic stroke: experience from the RANTTAS trial. RANTTAS Investigators. *Stroke* 1998;29:447–53.

KAPLAN EL, MEIER P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Statistical Assoc* 1958;53:457-81.

LALOUX P. Cost of acute stroke. A review. *Acta Neurol Belg*. 2003; 103:71-77.

LAVADOS PM, SACKS C, PRINA L, ESCOBAR A, TOSSI C, ARAYA F et al. Incidence, case-fatality rate, and prognosis of ischaemic stroke subtypes in a predominantly Hispanic Mestizo population in Iquique, Chile (PISCIS project): a community-based incidence study. *Lancet Neurol*. 2007; 6: 140-148.

LEVI F, LUCCHINI F, NEGRI E, LA VECCHIA C. Trends in mortality from cardiovascular and cerebrovascular diseases in Europe and other areas of the World. *Heart*. 2002; 88:119-124.

LIN HC, XIRASAGAR S, CHEN CH, LIN CC, LEE HC. Association between physician volume and hospitalization costs for patient with stroke in Taiwan: a nationwide population-based study. *Stroke*. 2007; 38: 1565-1569.

LOPEZ AD, MATHERS CD, EZZATI M, JAMISON DT, MURRAY CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet*. 2006;367: 1747-1757.

MALMGERN R, WARLOW C, BAMFORD J, SANDERCOCK P. Geographical and secular trends in stroke incidence. *Lancet*. 1987; 2: 1196-1200.

MATHERS CD, LONCAR D. Projections of Global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006; 3: e442.

PALMER AJ; VALENTINE WJ, ROZE S, LAMMERT M. SPIESSER J. GABRIEL S. Overview of costs of stroke from published, incidence-based studies panning 16 industrialized countries. *Curr Med Res Opin.* 2005; 21:19-26.

PESSAH-RASMUSSEN H, ENGSTROM G, JERNTORP I, JANZON L. Increasing stroke incidence and decreasing case fatality, 1989-1998: a study from stroke register in Malmo, Sweden. *Stroke.* 2003; 34: 913-918.

PRADILLA A., GUSTAVO; VESGA A., BORIS E.; LEON-SARMIENTO, FIDIAS E.. Estudio neuroepidemiológico nacional (EPINEURO) colombiano. *Rev Panam Salud Publica, Washington* , v. 14, n. 2, p. 104-111, Aug. 2003 .

PRADILLA G, PARDO CA, MÉNDEZ LE, y Colaboradores. Estudio Neuroepidemiológico en La comunidad rural del Hato-Santander. *Medicas UIS.* 1999;5:181-187.

PRADILLA G, PUENTES F, PARDO CA. Estudio Neuroepidemiológico Piloto. *Neurología Col.* 1984;8:133-139.

RODRIGUEZ T, MALVEZZI M, CHATENOU D, BOSETTI C, LEVI F, NEGRI E et al. Trends in mortality from coronary heart and cerebrovascular diseases in Americas: 1970-2000. *Heart.* 2006; 92: 453-460.

ROSAMOND W, FLEGAL K, FRIDAY G, FURIE K, GO A, GREENLUND K et al. Heart disease and stroke statistics 2007?update: a report from the American heart association statistics committee and stroke statistics subcommittee. *Circulation.* 2007; 115: e69- 171.

ROSAMOND WD, FOLSOM AR, CHAMBLESS LE, WANG CH, MCGOVERN PG, HOWARD G et al. Stroke incidence and survival among middle-aged

adults: 9-year follow up of the atherosclerosis risk in communities (ARIC) cohort. *Stroke*. 1999; 30: 736-743.

SACCO RL. RISK FACTORS, Outcomes, and stroke subtypes for ischemic stroke. *Neurology*. 1997;49.

SAPOSNIK G, DEL BRUTO OH. Stroke in South America: a systematic review of incidence, prevalence and stroke subtypes. *Stroke*. 2003; 34:2103-2107.

SILVA FA, SILVA SY, ZARRUK JG, RUEDA-CLAUSEN CF, CAMACHO PA, PRADILLA G et al. Classical risk factors for ischemic stroke in a Colombian population. *Neurology* 2006; 66: A220.

SILVER FL, NORRIS JW, LEWIS AJ, et al. Early mortality following stroke: a prospective review. *Stroke* 1984;15:492–6.

STRONG K, MATHERS C, BONITA R. Preventing stroke: saving lives around the world. *Lancet Neurol*. 2007; 182-187.

STRUIJS JN, VAN GENUGTEN ML, EVERES SM, AMENT AJ, BAAN CA, VAN DEN BOS GA. Future costs of stroke in the Netherlands: the impact of stroke services. *IntJ Technol assess Health Care*. 2006;22: 518-524.

SU et.al. Elevation of troponin I in acute ischemic stroke. *PeerJ* 4:e1866;DOI 10.7717/peerj.1866.

SUDLOW CL, WARLOW CP. Comparable studies of incidence of stroke and its pathological types: results from an international collaboration. International Stroke Incidence Collaboration. *Stroke*. 1997; 28: 491-499.

TRUELSEN T, BONITA R, JAMROZIK K. Surveillance of stroke: a global perspective. *Int J Epidemiol* 2001; 30:S11-S16.

TRUELSEN T, EKMAN M, BOYSEN G. Costs of stroke in Europe. *Eur J Neurol.* 2005; 1: 78-84.

TRUELSEN T, HEUSCHMANN P, BONITAR, ARJUNDAS G, DALAL P, DAMASCENO A et al. Standard method for developing stroke registers in lowincome and middle-income countries: experiences from a feasibility study of a stepwise approach to stroke surveillance (STEPS stroke). *Lancet Neurol.* 2007;6:134-139.

URIBE CS, JIMENEZ I, MORA MO, ARANA A, SÁNCHEZ JL, ZULUAGA L, et al. Epidemiología de las enfermedades cerebrovasculares en Sabaneta, Colombia (1992-1993). *Rev neurol.* 1997;1008-1012.

WHO: Preventing chronic diseases: a vital investment. 2005. Geneva. World Health Organization.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. The World Health Organization Report 1998. WHO, editor 1998. Geneva.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. The world health report. WHO, editor 2000. Geneva.

YUSUF S, REDDY S, OUNPUU S, ANAND S. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiological transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation.* 2001; 104:2746-2753.

## ANEXO

### ANEXO A. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Tipo de variable	Nombre	Operacional	Medición
Independiente	edad	Años desde fecha de nacimiento	Continua de Razón
Independiente	Sexo	Fenotipo	Cualitativa Nominal: masculino y femenino
Independiente	Escolaridad	Título obtenido o cursos alcanzados	Cualitativa Ordinal: primaria, bachillerato, universitario, posgrado, técnico, tecnólogo, ninguno.
Independiente	ESE	Estrato socioeconómico por organización territorial	Cualitativa Ordinal: 1 al 6
Independiente	Estado civil	Estado civil al momento de ingreso al estudio.	Cualitativa Nominal: soltero, casado, unión libre, viudo, separado, divorciado
Independiente	Nivel educativo	Título obtenido o cursos alcanzados	Cualitativo Ordinal: primaria, bachillerato, universitario, posgrado, técnico, tecnólogo, ninguno.
Independiente	Trabajo	Situación laboral	Cualitativa nominal: remunerado, no remunerado, pensionado.
Independiente	Escala de Glasgow	Clasificación del estado de conciencia	Cualitativo ordinal : 3 al 6
Independiente	Cuadro hemático	Todos los componentes sanguíneos	Cuantitativo continua. Cada uno de los componentes sanguíneos
Independiente	FC	Latidos por minuto	Cuantitativa continua de razón
Independiente	TA	Presión sanguínea en mmHg	Cuantitativa continua de razón
Independiente	Creatinina	Nivel de creatinina en sangre	Cuantitativa continua de razón
Independiente	BUN	Nivel de uremia	Cuantitativa continua de razón
Independiente	Perfil lipídico	Cada uno de los tipos de colesterol: HDL, VLDL, LDL, Colesterol total, triglicéridos	Cuantitativa continua de razón para cada uno de ellos
Independiente	Glicemia	Nivel de azúcar en sangre	Cuantitativa continua de razón
Independiente	PCR	Nivel de proteína reactiva en sangre	Cuantitativa continua de razón
Independiente	Troponina ultrasensible	Nivel de troponina en sangre	Cuantitativa continua de razón
Dependiente	Evento cardio cerebro vascular	Presencia de nuevo ACV, IAM, arritmia, AIT, falla cardíaca o muerte	Cualitativa dicotómica : sí o no.

## **ANEXO B. CONSENTIMIENTO INFORMADO**

### **RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE TROPONINA T ULTRASENSIBLE CON EL ÁREA DE LESIÓN Y PRONÓSTICO EN PACIENTES CON ATAQUE CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO**

#### **CONSENTIMIENTO INFORMADO**

La Universidad de Santander (UDES) y la Fundación Cardiovascular de Colombia unieron esfuerzos para la realización del proyecto **“RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE TROPONINA T ULTRASENSIBLE CON EL ÁREA DE LESIÓN Y PRONÓSTICO EN PACIENTES CON ATAQUE CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO (ESTUDIO ATHROPOS)”** este es un proyecto de investigación que tiene como objeto identificar si la troponina, un examen de sangre que se realiza rutinariamente permite ayudar a definir el pronóstico de las personas que han sufrido ataque cerebrovascular (trombosis cerebral) y de este modo ayudar a implementar tratamientos más efectivos para esta enfermedad.

La enfermedad cerebrovascular es una entidad frecuente en nuestro país, que se ha relacionado con otras enfermedades como hipertensión arterial, colesterol alto en la sangre, obesidad, hábito de fumar y sedentarismo. Esta enfermedad genera un alto grado de discapacidad en las personas que la padecen. Como usted (o su familiar) ha tenido recientemente una trombosis cerebral, queremos invitarle a que participe en este estudio. Su participación en este proyecto podría contribuir a generar conocimiento científico que permita disminuir el impacto que tiene esta enfermedad en nuestra sociedad. Adicionalmente, usted podría beneficiarse de los controles periódicos a su estado de salud realizados dentro del proyecto.

Este proyecto se llevará a cabo en la ciudad de Bucaramanga e incluirá personas que hayan sufrido de enfermedad cerebrovascular. Para el estudio usted tendrá que asistir a 3 visitas a lo largo de 12 meses y se le contactará vía telefónica cada mes para realizarle preguntas acerca de su estado de salud.

## **PROCEDIMIENTOS Y RIESGOS**

Posterior a la manifestación de su deseo de participar en el estudio se realizará un cuestionario acerca de su salud, además se le preguntará por hábitos alimenticios y de ejercicio y por el consumo de medicamentos. Adicionalmente se le realizarán los siguientes procedimientos:

### **EXAMEN FISICO:**

Toma de tensión arterial y medidas corporales (peso, talla, cintura y cadera). Para estas últimas mediciones, se requiere que usted tenga mínimas prendas de vestir durante el examen, con el fin de lograr la mayor precisión posible en las mediciones.

### **TOMA DE EXAMENES DE LABORATORIO:**

Mediante el uso de material estéril se tomará una muestra de sangre en una cantidad equivalente a 2 cucharadas soperas (20 centímetros cúbicos), que será extraída de la vena de alguno de sus brazos. Esta muestra será destinada para medir troponina en sangre. Las muestras serán codificadas de tal manera que las personas no podrán ser identificadas. La única molestia que podrá sentir por este procedimiento, será dolor pasajero en el sitio de la toma de la muestra sanguínea y probablemente la aparición de un morado. La sangre será almacenada, bajo estrictas medidas de seguridad, con fines únicamente investigativos, hasta ser procesadas.

## **SEGUNDA, TERCERA Y CUARTA VISITA:**

Al primer, sexto y duodécimo mes después de su inclusión en el estudio será invitado nuevamente a una cita médica para realizar un cuestionario acerca de su salud, consumo de medicamentos y un examen físico completo. Adicionalmente, se realizará una llamada telefónica cada mes en la cual se le harán una serie corta de preguntas para verificar su estado de salud y la presencia de nuevos síntomas relacionados con la enfermedad.

**En el caso de que durante el año de seguimiento usted tuviera una nueva hospitalización, nosotros solicitaríamos su historia clínica a la entidad correspondiente con el único fin de verificar el diagnóstico.**

## **CONSIDERACIONES ESPECIALES**

Toda la información generada por este estudio será únicamente usada con fines investigativos relacionados con el objetivo del estudio. El grupo de investigación asumirá la totalidad de los costos de la valoración médica, las mediciones y los exámenes realizados. Usted no recibirá ninguna compensación económica por participar de este.

Su participación es voluntaria y aún si deciden participar, tienen total derecho a retirarse del estudio en cualquier momento que lo consideren conveniente, así como negarse a contestar cualquier pregunta, o a que se le realice alguna prueba sin que esto repercuta de manera alguna en la atención que se le pueda brindar ahora o en un futuro por parte de los médicos y las enfermeras de esta institución. De igual forma el investigador podrá tomar la decisión de retirarlo del estudio si lo considera conveniente o si contribuye a beneficio en su salud.

## CONFIDENCIALIDAD DE LOS REGISTROS

Los nombres de todas las personas que se encuentran participando en este estudio se mantendrán en estricta reserva. Los resultados del estudio podrán ser publicados en diferentes revistas médicas sin revelar su nombre.

Los miembros del grupo investigador están en disposición de brindarle ahora y en el futuro cualquier información o pregunta que le surja acerca del estudio y los procedimientos.

## PARTICIPANTE

He leído, comprendido y recibido copia del presente consentimiento informado y consiento en participar en este estudio.

Nombre \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_

Cédula N° \_\_\_\_\_ De: \_\_\_\_\_

Ciudad:

\_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Dirección:

\_\_\_\_\_

## TESTIGOS

1) Nombre: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

Parentesco con el participante: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_ Teléfono \_\_\_\_\_

2) Nombre: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

Parentesco con el participante: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_ Teléfono \_\_\_\_\_

#### INVESTIGADOR QUE BRINDA EL CONSENTIMIENTO

Nombre: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_

Ciudad: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

## ANEXO C. CRONOGRAMA Y PRESUPUESTO ORIGINALES

### CRONOGRAMA ORIGINAL DE ACTIVIDADES

	AÑO	2011						2012												2013												
FASE	Actividad	Julio-Diciembre						Enero-Diciembre												Enero-Diciembre												
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	
Planeación	Bibliografía	■	■	■	■	■																										
	Diseño Protocolo					■	■	■																								
	Presentación							■	■																							
	Aprobación y correcciones								■																							
Ejecución	Revisión Historias									■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■											
Análisis	Análisis																					■	■	■	■							
Publicación	Publicación																									■	■	■				

**PRESUPUESTO ORIGINAL**

RUBRO	DESCRIPCION	FINANCIADO	VALOR
Personal Científico	Luis Hernando Botello V Investigador principal	Investigadores	\$ 10.000.000
Personal Científico	Director del proyecto	Investigadores	\$10.000.000
Personal Científico	Asesor Epidemiológico	Investigadores	\$ 2.000.000
Servicios Tecnicos	Medicion de Troponina I ultrasensible	Investigadores	\$ 8.644.000
Bibliografía	Compra de libros, y acceso a base de datos	Investigadores	\$ 1.000.000
Materiales	Papelería en insumos varios	Investigadores	\$ 500.000
Publicaciones	Impresión de informes, envío de artículos	Investigadores	\$ 200.000
<b>TOTAL</b>			<b>\$ 33.600.000</b>