

*no/a.*

AUTORA

AÑO



FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

LA ASOCIACIÓN DE HIPERHOMOCISTEINEMIA Y LOS RESULTADOS  
PRONÓSTICOS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR  
ISQUÉMICA

Trabajo de titulación presentado en conformidad con los requisitos establecidos  
para optar con el título de Médico Cirujano General

Profesor guía

Jaime Francisco Gia Bustamante

Autora

Ana Carolina González Salvado

Año

2018

## **DECLARACIÓN DE EL PROFESOR GUÍA**

"Declaro haber dirigido el trabajo, La Asociación de Hipercolesterolemia y los resultados pronósticos en pacientes con Enfermedad de Cerebrovascular Isquémica, de la estudiante Ana Carolina González Salvado en el semestre 2018-2, orientando sus conocimientos y competencias para un eficiente desarrollo del tema escogido y dando cumplimiento a todas las disposiciones vigentes que regulan los Trabajos de Titulación".

---

Jaime Francisco Gia Bustamante  
MSc en Sistemas Informáticos Educativos  
CI: 1711731727

## **DECLARACIÓN DEL PROFESOR CORRECTOR**

"Declaro Haber Revisado Este Trabajo, La Asociación de Hipermetionemia y los resultados pronósticos en pacientes con Enfermedad de Cerebrovascular Isquémica, de la estudiante Ana Carolina González Salvado en el semestre 2018-2, Dando Cumplimiento A Todas Las Disposiciones Vigentes Que Regularn Los Trabajos De Titulación".

---

Jesús Antonio Romero Lugo  
Doctor en Química de Medicamentos, PhD  
CI: 1757623168

## **DECLARACIÓN DE AUTORÍA DEL ESTUDIANTE**

“Declaro que este trabajo es original, de nuestra autoría, que se han citado las fuentes correspondientes y que en su ejecución se respetaron las disposiciones legales que protegen los derechos de autor vigentes.”

---

Ana Carolina González Salvado

CI: 1714332911

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a mi familia y amigos que me apoyaron durante esta carrera.

## **DEDICATORIA**

Dedico este trabajo a mi madre porque sin ella nada de esto sería posible, y a mi padre que a pesar de no estar presente físicamente siempre fue mi inspiración para seguir adelante.

## RESUMEN

**Antecedentes:** Hay evidencia que sugiere que la hiperhomocisteinemia (niveles de homocisteína en plasma mayores de 13,9  $\mu\text{mol/l}$ ) se asocia con la ocurrencia de enfermedad cerebrovascular (ECV) isquémica. Sin embargo, el papel que desempeña la hiperhomocisteinemia en el pronóstico de los pacientes con ECV ha demostrado ser controversial. El objetivo de este estudio fue determinar si la hiperhomocisteinemia se asocia con resultados pronósticos adversos evaluados por déficits cognitivos y neurológicos entre los pacientes con ECV isquémica hospitalizados en Florida.

**Métodos:** Este estudio es un análisis secundario de datos recopilados por la Agencia de Administración de Atención Médica de Florida (AHCA). La población escogida son pacientes de 18 años de edad o mayores con un diagnóstico de admisión de ECV isquémica (códigos CIE-9 434.01, 434.11 y 434.91) en hospitales de cuidados intensivos de Florida entre 2008 y 2012. La hiperhomocisteinemia se definió según el informe del CIE-9 código 270.4. La regresión logística se utilizó para evaluar las probabilidades de resultados pronósticos desfavorables de acuerdo con el estado de hiperhomocisteinemia. Los resultados adversos incluyeron las siguientes condiciones: déficits cognitivos, déficits del habla y del lenguaje, afasia, disfasia, hemiplejía/hemiparesia, monoplejía/monoparesia, otros síndromes paralíticos, cuadriplejía/cuadriparesia, apraxia, debilidad o parálisis facial, ataxia, vértigo y muerte, que fueron considerados presentes, si los códigos correspondientes del CIE-9 fueron registrados en la base de datos AHCA. Se evaluaron las siguientes variables de confusión: edad del paciente, sexo, raza, etnia, grado de obesidad, consumo actual de alcohol, tabaquismo y antecedentes de hipertensión, cardiopatía isquémica, fibrilación auricular, demencia, insuficiencia renal crónica, hipotiroidismo, diabetes, hiperlipidemia, insuficiencia cardíaca congestiva y la importancia previa de la ECV fue considerada en el nivel alfa 0,01.

**Resultados:** De los 132,320 pacientes estudiados, 721 tenían hiperhomocisteinemia. Los pacientes con un pronóstico adverso fueron más



frecuentes en el grupo sin hiperhomocisteinemia (7,4% frente a 10,6%,  $p=0,004$ ). Los resultados de los modelos no ajustados sugieren que la hiperhomocisteinemia se asocia con menores probabilidades de resultados desfavorables (OR = 0,67; IC del 99%: 0,46-0,96). Después de los ajustes, las probabilidades de hiperhomocisteinemia fueron en un 24% menor para los resultados adversos en comparación con los pacientes sin hiperhomocisteinemia (OR = 0,74, IC del 99% = 0,50-1,08), pero los resultados no fueron significativos.

Conclusión: Los pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica y con HHcy no tienen un mayor riesgo de resultados pronósticos adversos.

Palabras clave: enfermedad cerebrovascular isquémica, hiperhomocisteinemia y resultados pronósticos adversos.

## ABSTRACT

**Background:** There is evidence suggesting that hyperhomocysteinemia (plasma homocysteine levels greater than 13.9 $\mu$ mol/L) is associated with the occurrence of ischemic strokes. However, the role that hyperhomocysteinemia plays in the prognostic outcome of stroke patients has shown to be controversial. The objective of this study was to determine whether hyperhomocysteinemia is associated with adverse prognostic outcomes as assessed by cognitive and neurological deficits among hospitalized ischemic stroke patients in Florida.

**Methods:** This study is a secondary analysis of data collected by the Florida Agency of Health Care Administration (AHCA). We looked at patients 18 years of age and older with an admission diagnosis of ischemic stroke (ICD-9 codes 434.01, 434.11, and 434.91) in Florida acute care hospitals between 2008 and 2012. Hyperhomocysteinemia was defined based on report of the ICD-9 code 270.4. Logistic regression was used to assess the odds of detrimental prognostic outcomes according to hyperhomocysteinemia status. Adverse events included the following conditions: cognitive deficits, speech and language deficits, aphasia, dysphasia, hemiplegia/hemiparesis, monoplegia/monoparesis, other paralytic syndromes, quadriplegia/quadruparesis, apraxia, facial weakness or droop, ataxia, vertigo and death, which were considered present if the corresponding ICD-9 codes were recorded on the AHCA database. The following confounding variables were assessed: patient's age, gender, race, ethnicity, obesity status, current alcohol use and smoking status, and history at admission of hypertension, ischemic heart disease, atrial fibrillation, dementia, chronic renal failure, hypothyroidism, diabetes, hyperlipidemia, congestive heart failure and previous stroke. Significance was considered at the alpha 0.01 level.

Results: Of the 132,320 patients studied, 721 were found to have hyperhomocysteinemia. Patients with an adverse prognostic outcome were more frequently in the group with no hyperhomocysteinemia (7.4% vs. 10.6%,  $p=0.004$ ). Results of the unadjusted models suggest hyperhomocysteinemia are associated with lower odds of detrimental outcomes (OR = 0.67, 99% IC 0.46-0.96). After adjustments, the odds for hyperhomocysteinemia was 24% lower for Eventos Adversos compared to patients without hyperhomocysteinemia (OR=0.74, 99% IC=0.50-1.08), but results were not significant.

Conclusions: Patients with ischemic stroke and with hyperhomocysteinemia are not at increased risk of adverse prognostic outcomes.

## INDICE

CAPÍTULO I .....	1
1.1 Introducción: .....	1
CAPÍTULO II .....	3
2.1 Pregunta de Investigación .....	3
2.2 Marco Teórico.....	3
CAPÍTULO III .....	11
3.1 Justificación .....	11
3.2 Hipótesis .....	11
3.3 Relevancia .....	11
3.4 Materiales y Métodos .....	12
3.4.1 Diseño del estudio/población .....	12
3.4.2 Criterios de inclusión y Exclusión.....	12
3.4.4 Exposición.....	13
3.4.5 Variables Confusoras .....	14
3.4.5 Plan de Análisis.....	14
CAPÍTULO IV .....	15
4.1 Resultados.....	15
CAPÍTULO V .....	17
5.1 Discusión .....	17
5.2 Aspectos éticos .....	21
5.3 Costo/Financiamiento .....	21
REFERENCIAS.....	22
ANEXOS .....	26

# CAPÍTULO I

## 1.1 Introducción:

La enfermedad cerebrovascular (ECV) es la quinta causa principal de muerte y discapacidad en los Estados Unidos anualmente (Centers for Disease Control and Prevention, 2016; PubMed Health, 2017). Cada año se estima que 795 000 personas tienen ECV en los Estados Unidos, con 137 000 muertes (PubMed Health, 2017). La ECV se puede dividir en dos grandes categorías: ECV isquémica en un 87% y ECV hemorrágica en menor proporción con un 13% (PubMed Health, 2017). La ECV impone una carga económica significativa en el sistema de atención médica estadounidense. Se informó que los costos totales resultantes de una enfermedad cerebrovascular fueron más de \$ 65 mil millones en el año 2008. (Demaerschalk, Hwang, & Leung, 2010). Está establecido que el riesgo de ECV aumenta con la edad y que los hombres son más propensos que las mujeres a sufrir una ECV (PubMed Health, 2017; Demaerschalk, Hwang, & Leung, 2010). Los factores del estilo de vida tales como la hipertensión, la diabetes y las enfermedades del corazón también pueden jugar un papel en el riesgo de ECV (PubMed Health, 2017; Demaerschalk, Hwang, & Leung, 2010).

Varios estudios han demostrado que los pacientes con enfermedad coronaria y ECV tienen niveles elevados de homocisteína total en el plasma. Esto indica que los niveles de homocisteína podrían ser un factor de riesgo independiente para las enfermedades cerebrovasculares (ECVs) (Casas, Bautista, Smeeth, Sharma, & Hingorani, 2005; Clarke, y otros, 2012; Clarke, Collins, Lewington, & Smith, 2002; Bostom, y otros, 1999; Iso, y otros, 2004). La homocisteína es un aminoácido producido por la desmetilación de la metionina en la dieta y es abundante en proteína animal (Ganguly & Alam, 2015). Los niveles elevados de homocisteína están relacionados con factores genéticos y ambientales, o con deficiencias nutricionales de ácido fólico, vitamina B6 y vitamina B12 (Curro, y otros, 2014).

Se cree que el mecanismo por el cual la hiperhomocisteinemia (HHcy) conduce a un mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares implica daño endotelial, a través de la reducción de la flexibilidad de los vasos y una alteración en la hemostasia. Se demostraron ligeras elevaciones ( $>15 \mu\text{mol/L}$ ) de homocisteína como un factor de riesgo independiente para el infarto cerebral y un predictor de la gravedad de la aterosclerosis cerebral y el número de vasos estenosados (Clarke, Collins, Lewington, & Smith, 2002).

Si bien los estudios han demostrado que los niveles elevados de homocisteína son un factor de riesgo independiente para el desarrollo de ECV, faltan pruebas sobre hasta qué punto la homocisteína juega un papel en los resultados pronósticos de los pacientes que sufrieron una ECV. Los estudios que han intentado investigar este tema han resultado controversiales. Más información podría contribuir a una mejor predicción del pronóstico en pacientes con ECV isquémica. En este contexto, el objetivo de este estudio es comprender la relación entre la HHcy en pacientes con ECV y los resultados adversos en cuanto a los déficits cognitivos y neurológicos.

En el Ecuador no existen muchos estudios respecto a la ECV, por lo que se desconoce su incidencia y prevalencia nacional; sin embargo, se conoce que corresponde a una de las principales causas de mortalidad desde el siglo pasado. Por lo indicado, es necesario realizar más estudios que nos permitan disminuir su incidencia y prevalencia. Encontrar una relación de ECV isquémica con la HHcy es un factor que puede ayudar a mejorar el resultado pronóstico adverso de los pacientes, pero los datos también son escasos y no existen reportes de dicha interacción (Moreno, y otros, 2016).

## CAPÍTULO II

### 2.1 Pregunta de Investigación

¿La hiperhomocisteinemia está asociada con un resultado pronóstico deficiente evaluado por déficits cognitivos y neurológicos entre los pacientes hospitalizados con ECV isquémica en Florida?

### 2.2 Marco Teórico

Si bien algunos estudios publicados se han enfocado directamente en los resultados pronósticos posteriores a la enfermedad cerebrovascular en pacientes con HHcy y aquellos con ausencia de HHcy, los resultados han sido controversiales debido a que algunos estudios han encontrado una asociación y otros no.

Hyung-Min Kwon, et al. investigaron los niveles séricos de homocisteína como un predictor de deterioro neurológico temprano en pacientes con una ECV isquémica aguda. Los datos se extrajeron del CAIST (Cilostazol en el tratamiento de la enfermedad cerebrovascular isquémica aguda), que fue un estudio multicéntrico aleatorizado, doble ciego, que evaluó el efecto del cilostazol y la aspirina en las 48 horas posteriores a una ECV isquémica aguda. El Deterioro Neurológico Temprano (PDN) se definió como un aumento  $\geq 1$  a un punto en potencia motora o un aumento  $\geq 2$  puntos en la puntuación total de la Escala de Enfermedad Cerebrovascular del Instituto Nacional de Salud dentro de los 7 días. Los resultados mostraron que de los 396 pacientes estudiados, 57 (14,4%) pacientes empeoraron durante los 7 días posteriores a la inclusión. La mayoría (68,0%) de los casos de PDN ocurrieron dentro de las primeras 24 horas después del tratamiento. Esto mostró que los niveles séricos de homocisteína fueron un predictor independiente de PDN (razón de momios del tercer cuartil, 3,45; intervalos de confianza del 95%, 1,25-9,50;  $p = 0,016$ ; razón de momios del cuarto cuartil, 3,36; intervalos de confianza del 95% 1,18,00 - 9,52;  $P = 0.023$ ) en el análisis multivariado. Las limitaciones del estudio incluyeron la variabilidad en el intervalo de tiempo desde el inicio hasta la admisión

y la variabilidad en el intervalo de tiempo desde el inicio de la ECV hasta el muestreo para la homocisteína (Kwon, Lee, Bae, & Kang, 2014).

Mizrahi et al. Investigaron las posibles asociaciones entre el nivel total de homocisteína en el plasma (tHcy) en la fase aguda de la ECV isquémica y el resultado funcional de los pacientes. Fueron evaluados por el instrumento de Medida de Independencia Funcional (FIM). Un total de Pacientes consecutivos (N=113) que presentan una ECV isquémica aguda. Los pacientes fueron divididos en 2 grupos de acuerdo a sus niveles de tHcy ( $\leq 15\mu\text{mol/L}$ ,  $>15\mu\text{mol/L}$ ) y en 3 grupos de acuerdo a sus puntajes FIM (bajo,  $\leq 40$ , moderado, 41-80, alto,  $>80$ ). El nivel de tHcy se determinó poco después del inicio de la ECV mediante un método de cromatografía líquida de alta resolución con detección de fluorescencia. El resultado funcional se midió con el instrumento FIM al ingreso y el alta. Aquellos que se encontraban en el grupo de puntaje FIM más alto ( $>80$ ) tenían niveles de tHcy menores o igual a  $15\mu\text{mol/L}$  y fueron dados de alta de la rehabilitación, los pacientes con los niveles más elevados de tHcy no se asociaron con un puntaje FIM menor de 40 al alta o con un mejor resultado funcional de puntaje FIM entre 40 y 80. Los hallazgos sugieren que la determinación del nivel de tHcy no se correlaciona con el resultado funcional en pacientes que se presentan para la rehabilitación después de una enfermedad cerebrovascular isquémica aguda. Las limitaciones incluyen un número limitado de pacientes, la naturaleza de su diseño retrospectivo, no haber considerado los datos con respecto a los cofactores nutricionales relacionados con tHcy y no haber considerado la gravedad de los déficits neurológicos específicos (p. ej., afasia o apraxia), extensión del infarto, ubicación en TC o subtipos de ECV isquémica (p. ej., cortical, lacunar) (Mizrahi, Fleissig, Arad, & Adunsky, 2005).

Okubadejo et al. estudiaron la prevalencia y el impacto a corto plazo de la HHcy en nigerianos con ECV isquémica aguda. Los datos fueron extraídos en las primeras 48 horas del inicio de la ECV isquémica en pacientes adultos hospitalizados. Se documentaron los historiales clínicos, la evaluación neurológica (incluidos los



puntajes de la Escala de ECV de los Institutos Nacionales de Salud (NIHSS) al ingreso). La homocisteína plasmática total se determinó en muestras en ayunas extraídas de controles y casos de ECVs (dentro de las 24 horas de la hospitalización). El resultado a las 4 semanas se evaluó en pacientes con ECV usando la Escala Pronóstica de Glasgow (GOS). Los resultados mostraron que de las 155 personas (69 con ECV isquémica aguda y 86 controles sanos) con una edad media de los casos de  $58.8 \pm 9.8$  años, el puntaje de NIHSS de admisión (pero no homocisteína plasmática) del análisis de regresión múltiple fue un determinante significativo del resultado a las 4 semanas medidos por la escala Pronóstica de Glasgow (GOS) ( $P < 0.0001$ ). Por lo tanto, el estudio encontró que los niveles de homocisteína no son significativamente elevados en nigerianos con ECV isquémica aguda, y el nivel de homocisteína en la admisión no es un factor determinante del resultado de la ECV a corto plazo (4 semanas). No se conocen las limitaciones incluidas en los niveles de homocisteína antes de la ECV, por lo que no se puede determinar si los niveles categóricos de homocisteína medidos representan una disminución, un aumento o un reflejo de los valores previos a la ECV (Okudabejo, Oladipo, Adeyomoye, Awosanya, & Danesi, 2008).

Yoldas et al. investigaron los cambios en los niveles de Proteína C-Reactiva de alta sensibilidad (hsCRP) y homocisteína, dos factores de riesgo durante el período agudo de la ECV isquémica y evaluaron la relación entre estos niveles y el pronóstico a corto plazo. Los niveles de hsCRP y homocisteína se midieron en el 2°, 5° y 10° día en 40 pacientes ingresados, en el segundo episodio de una ECV isquémica. El estado clínico de los pacientes se evaluó simultáneamente con la Escala Escandinavia del Ictus (SSS). Los resultados se compararon con 40 sujetos sanos de control, coincidiendo en la edad y sexo. Los resultados mostraron que los pacientes con ECV tenían un nivel sérico de hsCRP y homocisteína en suero circulante más alto, pero no se encontró que la homocisteína estuviera relacionada con el pronóstico. Las limitaciones del estudio fueron un número restringido de pacientes, variación en el intervalo de tiempo desde el inicio de la ECV hasta su

admisión y variación en el intervalo de tiempo desde el inicio de la ECV hasta el muestreo para la homocisteína (Yoldas, Gonen, Godekmerdan, Ilhan, & Bayram, 2007).

Zhihong et al. investigaron los niveles de HHcy en la fase aguda de la ECV y cómo esta contribuye a los eventos cerebro y cardiovasculares y mortalidad. El estudio se realizó en China con un tamaño de muestra de N=3799 pacientes con ECV isquémica. En este estudio prospectivo de la población con ECV hubo un seguimiento de 48 meses, en el cual se evaluó si los pacientes con niveles plasmáticos de homocisteína en la fase aguda de la ECV isquémica conllevan riesgo de recurrencia de la ECV y mortalidad por todas las causas. Los pacientes que se encuentran en el cuartil de homocisteína más alto >18.6 tuvieron un aumento de 1,61 veces el riesgo de muerte, que solo fue significativo en el subtipo de ECV de arteriosclerosis de grandes arterias. El riesgo de mortalidad relacionada con la ECV fue 2.27 veces mayor para los pacientes en el tercer cuartil (12.9-18.6). El tiempo de las mediciones de homocisteína es importante porque sus concentraciones en el plasma pueden modificarse con el estilo de vida y los cambios dietéticos. Los resultados indicaron que los niveles elevados de homocisteína durante una ECV isquémica de fase aguda podrían predecir la mortalidad en esta población de pacientes chinos. Los pacientes que se encuentran en el 3° (12,9-18,6) y 4° (>18,6) cuartil de niveles de homocisteína tuvieron un aumento de 1,83 o un riesgo de muerte más alto después de la ECV, en comparación con los pacientes que se encuentran en el primer cuartil (<10). Estos hallazgos sugieren que la cuantificación de los niveles de homocisteína en pacientes con ECV isquémica aguda de grandes vasos ayuda a determinar el pronóstico del paciente e iniciar métodos para mejorar la supervivencia. Los hallazgos indican que los niveles de homocisteína son mejores predictores de mortalidad si se miden antes o dentro de las 6 semanas posteriores a la primer ECV. A partir de este estudio, las concentraciones de homocisteína indican un factor de riesgo modificable para la ECV, lo que se considera importante

para el presente estudio de investigación, ya que el interés se centra en estudiar el papel de homocisteína en la ECV isquémica (Shi, y otros, 2015).

En-Sheng et al. realizaron una investigación retrospectiva de la relación entre los niveles elevados de homocisteína y el pronóstico después del tratamiento trombolítico. Los datos se recogieron entre enero de 2011 y enero de 2015 e incluyeron a los pacientes con ECV que recibieron alteplase IV (0,9 mg/kg) dentro de las 4,5 horas de inicio. La concentración total de homocisteína fue examinada por cuartiles de niveles crecientes. Los datos se evaluaron mediante un análisis de regresión logística múltiple con variables y valores de  $p < 0,05$  (dos colas) en un análisis univariado para evaluar los contribuyentes a un resultado funcional deficiente. El estudio consistió en 194 pacientes y el valor 15,5  $\mu\text{mol/L}$  se utilizó como la mediana. Se encontraron más varones en el grupo de alta concentración, pero no hubo asociación entre los niveles de homocisteína y la edad, hipertensión, fibrilación auricular, ECV previa y presión arterial sistólica y diastólica. En el presente estudio también se abordaron algunos de estos factores, lo que ayudó a proporcionar una idea de estas relaciones. El estudio es significativo para la investigación en el sentido de que los pacientes con un nivel de homocisteína más alto mostraron un resultado peor después del tratamiento con Activador Tisular del Plasminógeno (tPA), que fue respaldado por la puntuación NIHSS después de 7 días y la puntuación de la Escala de Rankin Modificada (mRS) después de 3 meses. Estos resultados indican que niveles más altos de homocisteína pueden predecir un resultado deficiente después del tratamiento con tPA (Yao, y otros, 2016).

Forti et al. investigaron si en pacientes ancianos con ECV isquémica aguda, la tHcy medida al ingreso en la Unidad de Enfermedad Cerebrovascular (UECV) es un predictor independiente de los resultados al alta de esta Unidad. Se recogieron datos de 644 pacientes consecutivos con edad de  $80,3 \pm 8,7$  años, ingresados en una UECV italiana con diagnóstico de ECV isquémica aguda. La tHcy plasmática se midió en su admisión. Los resultados investigados incluyeron la mortalidad durante su estancia y el estado funcional deficiente ( $\text{mRS} \geq 3$ ) al alta. Los resultados

mostraron que en pacientes de edad avanzada con ECV isquémica aguda, la tHcy plasmática elevada en la admisión no está relacionada con la mortalidad durante su estancia, pero es un predictor independiente de un estado funcional deficiente al alta. La asociación, sin embargo, se limita a pacientes con HHcy moderada. Las limitaciones incluyeron, primeramente, que el diseño del estudio no pudo establecer una relación causal entre tHcy y el resultado funcional deficiente. Segundo, la fragilidad, el estado de la vitamina B y el uso previo a la ECV de los suplementos de vitamina B no fueron medidos. En tercer lugar, el ajuste para el puntaje NIHSS podría haber sido insuficiente para controlar completamente la severidad de la ECV isquémica. En cuarto lugar, aunque sabían la duración de la estadía en la UECV para todos los participantes del estudio, optaron por no utilizar el análisis de regresión de Cox para investigar la asociación de tHcy de admisión con los resultados del estudio. Las fortalezas incluyeron: el uso de datos de una UECV caucásica con un gran número de personas mayores de 80 años, la medición de tHcy en el plasma dentro de las 48 horas desde el inicio de la ECV isquémica y el ajuste para varios factores de confusión importantes (Forti, y otros, 2016).

Zhang et al. investigaron si los niveles elevados de homocisteína plasmática y MTHFR (metilentetrahidrofolato) reductasa contribuyen al riesgo de recurrencia de ECVs y todas las causas de mortalidad de una gran población de ECV con una mediana de 4,5 años de seguimiento prospectivo. Se incluyeron 3 subtipos de ECV: aterotrombótico, infarto lacunar y hemorragia intracerebral. Los resultados mostraron que una alta concentración de homocisteína se asocia con un aumento del riesgo de 1.74 veces para la recurrencia del ECV (RR - riesgo relativo, 1,74, IC 95%, 1,3-2,3;  $p < 0.0001$ ) y 1,75 veces para la mortalidad por todas las causas (RR, 1,75, IC 95%, 1.3-2.4;  $p < 0,0001$ ] cuando se compararon las categorías más altas y más bajas. Los análisis de regresión de Spline revelaron un nivel umbral de homocisteína para la recurrencia de la ECV. No encontraron una asociación significativa entre la MTHFR y la recurrencia o la mortalidad por ECV. Las limitaciones del estudio son que la concentración de homocisteína depende del

folato, vitamina B12 y vitamina B6, que no se determinaron en el estudio. La gravedad inicial de la ECV en la fase aguda no se midió utilizando el NIHSS, que se ha reconocido como uno de los predictores potenciales del pronóstico después de la ECV.

Hasan et al. realizaron una gran revisión sistemática y un metanálisis en un intento de caracterizar los biomarcadores de diagnóstico y pronóstico en la ECV isquémica y hemorrágica y qué biomarcadores probablemente predigan complicaciones después de la trombólisis. Los datos fueron resumidos por una búsqueda exhaustiva de la literatura, que identificó un total de 141 estudios relevantes, que interrogaron a 136 biomarcadores diferentes. Los resultados mostraron que tres biomarcadores (proteína C reactiva, P-selectina y homocisteína) diferenciaron significativamente entre ECV isquémica y sujetos de control sanos. Los resultados también mostraron que los niveles de proteína fibrilar ácida de la glia fueron significativamente diferentes entre las ECVs hemorrágicas y los pacientes con ECV isquémica (DM 224,58 ng l<sup>-1</sup>; IC 95% 25,84,- 423,32; p=0.03), los altos niveles de glucosa de admisión fueron un fuerte predictor de mal pronóstico después de la ECV isquémica y la hemorragia intracerebral sintomática post-trombolisis, se encontró que el glutamato es un indicador de ECV (inestable) progresivo (DM 172,65μmol l<sup>-1</sup>, 95% IC 130,54, - 214,75; p=0.00001), el dímero D predicho en muerte intrahospitalaria (DM 0,67 μg ml<sup>-1</sup>, IC 95% 0,35- 1,00; p=0,0001), y los niveles elevados de fibrinógeno se asociaron con un resultado deficiente a los 3 meses (DM 47,90 mg l<sup>-1</sup>, IC 95% 14,88- 80,93; p=0.004) posterior a una ECV isquémica. Esto muestra que las moléculas liberadas en el torrente sanguíneo antes, durante o después del ECV pueden tener el potencial de traducirse en pruebas sensibles basadas en sangre. Las limitaciones incluyen una considerable heterogeneidad entre el diseño del estudio y el análisis de datos que excluye la inclusión de muchos estudios en un metanálisis y restringe la interpretación de los hallazgos (Hasan, McColgan, Bentley, Edwards, & Sharma, 2012).

La ECV es una de las enfermedades con mayor tasa de mortalidad a nivel mundial, especialmente en países desarrollados (Institute for Health Metrics and Evaluation, 2016). En países en vías de desarrollo la información es más escasa, sin embargo, reportes de Brasil, China o Colombia, indican que la ECV tanto el isquémica como el hemorrágica se ubican entre las primeras 20 causas de muerte, presentando un acenso progresivo en las dos últimas décadas (Lotufo PA, 2009; Wang, Jiang (Ortiz Prado, Ojeda, & Silva, 2008) & Sun, 2017). En Ecuador, la información viene esparcida en reportes de caso, estudios epidemiológicos por regiones y revisiones bibliográficas (Brutto, Mosquera , Sánchez, Santos, & Noboa, 1993; Brutto, y otros, 2004; Brutto, y otros, 2014; Álvarez, Londoño, & Pérez, 2011).

En este sentido, aún es desconocida cual es la incidencia nacional y su prevalencia, debido a la dificultad en la recolección de datos y a su disponibilidad. La mayoría de reportes locales especifican una alta prevalencia de “ECV indefinido”, debido posiblemente a la dificultad en el diagnóstico en lugares remotos. En este sentido, datos no publicados del Ecuador demuestran que en los últimos 12 años la ECV parecería venir en aumento, ubicándose en el 13vo lugar de causa de mortalidad a nivel general desde el año 2004 al 2015 (INEC, 2016). En este sentido, es prioritario el análisis de toda información concerniente al ECV en poblaciones con similares características, especialmente aquellos factores de riesgo no tradicionales como son la altura, la homocisteinemia, la cisticercosis entre otros (Ortiz Prado, Ojeda, & Silva, 2008) (Brutto, Cysticercosis and cerebrovascular disease: a review., 1992) (Towfighi A, Markovic D, & OvbiEdadle B, 2010) (Kwon, Lee, Bae, & Kang, 2014).

Conocer la relación que existe entre la ECV y la Homocisteinemia es vital para entender las bases epidemiológicas de esta relación, especialmente en países donde los datos son escasos y no existen reportes de dicha interacción. (Lotufo PA, 2009)

## **CAPÍTULO III**

### **3.1 Justificación**

Se sabe que la ECV es una de las causas principales de discapacidad a largo plazo en pacientes de todo el mundo, pero hay una falta de factores confiables para predecir la función neurológica y el pronóstico en pacientes que sufrieron una ECV. Estudios han demostrado que existe una correlación entre los niveles elevados de homocisteína y la ECV, pero no sabemos si esto tiene algún significado en el resultado clínico de los pacientes. Las discapacidades a largo plazo causadas por ECVs tienen la capacidad de interferir en gran medida con la calidad de vida que afecta tanto las capacidades físicas como mentales. Las discapacidades a largo plazo también contribuyen significativamente a los gastos nacionales en salud. Una gran parte de los pacientes terminan siendo dependientes de terceros o de cuidados de enfermería. Si se demuestra que la hiperhomocisteinemia conduce a un peor pronóstico entre las víctimas de ECV, se podría sugerir la necesidad de tratamientos orientados a reducir los niveles de homocisteína en el período crítico inicial. Mejorar los resultados del pronóstico en los pacientes con ECV conduciría a una mejor calidad de vida para estas personas, reduciría las secuelas tanto físicas como mentales, y también reduciría los gastos nacionales en los servicios de salud.

### **3.2 Hipótesis**

Los pacientes con hiperhomocisteinemia y ECV isquémica tienen peores resultados pronósticos adversos en comparación con los que no tienen hiperhomocisteinemia.

### **3.3 Relevancia**

Varios estudios prospectivos de casos y controles han demostrado una relación entre la HHcy moderada y la enfermedad vascular aterotrombótica en las arterias coronarias, cerebrales y periféricas. Específicamente, se han realizado muchos estudios en Asia que indican que los niveles elevados de homocisteína en la fase aguda de la ECV isquémica pueden predecir la mortalidad, especialmente en pacientes con ECV de aterosclerosis de vasos grandes (Shi, y otros, 2015). En este

estudio, planeamos explorar si existen diferencias en los resultados en pacientes con ECV isquémica que tienen altos niveles de homocisteína. Esto podría servir como un biomarcador inicial al ingreso para la predicción de resultados adversos en el futuro. Al entender que la homocisteína podría tener un papel significativo en los resultados pronósticos, sería de gran utilidad considerar este parámetro como un marcador que debería ser medido en los pacientes ingresados por ECV isquémica. Hay pocos datos en la población estadounidense que indiquen una asociación entre los niveles de homocisteína y los resultados adversos en pacientes con ECV isquémica. Nuestro estudio proporcionará más información sobre la correlación entre los niveles de homocisteína y los resultados adversos en una parte de la población de los Estados Unidos.

### **3.4 Materiales y Métodos**

#### **3.4.1 Diseño del estudio/población**

Para el desarrollo de este estudio se realizó un análisis secundario de datos recopilados por la Agencia de Administración de Atención Médica de la Florida (AHCA). Será un estudio observacional de cohorte prospectivo no concurrente. Observaremos pacientes de 18 años de edad o mayores con un diagnóstico de admisión de ECV isquémica en los hospitales de cuidados intensivos de Florida entre 2008 y 2012.

#### **3.4.2 Criterios de inclusión y Exclusión**

La inclusión de pacientes con ECV isquémicas se realizará en base a la Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª Revisión (CIE-9). Las edades estarán restringidas a centrarse en una población de pacientes que tienen más probabilidades de sufrir una ECV isquémica. Excluiremos pacientes diagnosticados con un evento isquémico transitorio (EIT) porque estos pacientes tienen una recuperación completa de cualquier déficit cognitivo o neurológico a las pocas horas del evento. También excluiremos pacientes con ECV hemorrágica porque este subtipo de ECV no se ha demostrado que esté asociado a niveles elevados de



homocisteína. En la tabla 4 de anexos se encuentran los códigos de inclusiones CIE-9 para el ECV isquémica que utilizaremos en nuestro estudio.

### **3.4.3 Recolección y Almacenamiento de Datos**

La base de datos de alta hospitalaria incluyó a todos los pacientes (N=333,367) admitidos en los hospitales de Florida, con un diagnóstico de ECV desde 2008 hasta 2012 e incluyó pacientes pediátricos (N=854). Los datos se recopilan trimestralmente y se informan a la AHCA de Florida. Para proteger la privacidad del paciente, antes de divulgar los datos, se eliminan los identificadores personales, se utilizan las edades en vez de las fechas de nacimiento, los trimestres del año calendario y el número de días del procedimiento en vez de fechas. Además, AHCA no informa los números de identificación de los pacientes, nombres o números del seguro social. También incluye un libro de códigos con una lista completa de todas las variables, sus etiquetas y valores de códigos.

Los resultados del pronóstico en pacientes con ECV se clasificarán en dos categorías: 1) sin resultados adversos y 2) uno o más resultados adversos. Los resultados adversos incluirán las siguientes afecciones: muerte, déficits cognitivos, déficits del habla y del lenguaje, afasia, disfasia, hemiplejía/hemiparesia, monoplejía/monoparesia, otros síndromes paralíticos como síndrome de enclaustramiento, otros síndromes paralíticos como tetraplejía/cuadriparesia, apraxia, debilidad o caída facial, ataxia y vértigo. Se considerará que existe un resultado adverso si los códigos CIE-9 para esas afecciones se enumeran como un diagnóstico en la base de datos de facturación. (Tabla 5 de Anexos).

### **3.4.4 Exposición**

A partir de este análisis lograremos identificar a los pacientes con ECV que tuvieron HHcy. El nivel de HHcy que usaremos como punto de corte para este estudio se ha determinado que es  $>13.9 \mu\text{mol/L}$  como se define en PubMed. La HHcy es

reportada en cualquier campo diagnóstico del conjunto de datos de desórdenes del metabolismo de aminoácidos azufrados con el código CIE-9 270.4.

### **3.4.5 Variables Confusoras**

Las posibles variables de confusión incluyen: edad, raza, sexo, etnia, dislipidemia, hipertensión, diabetes, obesidad, enfermedad arterial coronaria, deficiencias vitamínicas, hipotiroidismo, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal crónica, infarto agudo de miocardio, cardiopatía isquémica, uso de alcohol y/o tabaco. Los factores de confusión se considerarán presentes si los códigos CIE-9 para esas afecciones se incluyen en el diagnóstico de la base de datos de la facturación. (Tabla 6 de Anexos).

### **3.4.5 Plan de Análisis**

Inicialmente, realizaremos un análisis descriptivo de variables selectivas (frecuencias y proporciones) para describir la muestra del estudio y los patrones de datos faltantes. La identificación del posible factor de confusión se realizará mediante un análisis bivariado (chi-cuadrado). La selección de los potenciales factores de confusión se basará en un valor  $p$  significativo de menos de 0,1 en la asociación del resultado con las exposiciones.

Por último, compararemos la frecuencia de los resultados adversos de pacientes con ECV con niveles elevados de homocisteína para ver si hay una diferencia estadísticamente significativa en los déficits cognitivos y neurológicos, después de ajustar las variables de confusión. Se realizará un análisis de regresión logística binaria para obtener una razón de momios y un intervalo de confianza del 99% para los modelos sin ajustar y ajustados. La significancia se considerará en alfa 0.01. Se usará STATA (14.0, StataCorp, College station, TX) para el análisis.

## CAPÍTULO IV

### 4.1 Resultados

Analizamos 132 320 pacientes hospitalizados con ECV isquémica en Florida entre 2008-2012. Un total de 721 (0,005%) reportaron HHcy (tabla 1). Hubo una menor proporción de pacientes con HHcy en los grupos de edad mayores de 65 años en comparación con el grupo sin HHcy (32,3% y 24,1% para los grupos de edad de 65-79 y >80 con HHcy respectivamente y para el grupo sin HHcy 34,3% y 35,5% respectivamente,  $p<0.001$ ). Fueron menos frecuentemente mujeres (49,2% HHcy vs 51,9% sin HHcy), negros (25,8% HHcy versus 19,4% sin HHcy,  $p<0.001$ ), y con mayor frecuencia no son hispanas (81,0% HHcy vs 74,5% sin HHcy,  $p<0.001$ ). Además, eran más frecuentemente obesos (13% HHcy versus 9,7% sin HHcy,  $p=0.002$ ), fumadores actuales (26,8% HHcy versus 15,4% sin HHcy), los que tienen un historial de insuficiencia renal crónica (16% HHcy versus 13,4% sin HHcy), hiperlipidemia (63,8% HHcy frente a 13,4% sin HHcy y antecedentes de ECV (17,1% HHcy frente a 13,6% sin HHcy). Hubo una mayor proporción de pacientes con cardiopatía isquémica que no tenían HHcy (24% HHcy versus 30,4% sin HHcy), fibrilación auricular (17,3% HHcy versus 24,5% sin HHcy) y demencia (5,7% HHcy versus 9,6% sin HHcy). (Tabla 1 de Anexos).

Del total de la población estudiada, 14 026 pacientes (11%) tuvieron un resultado adverso o murieron antes del alta. Los pacientes con un resultado adverso fueron más frecuentes en el grupo sin HHcy (7,4% versus 10,6%,  $p=0,004$ ). Los pacientes con resultados adversos fueron en mayor proporción en grupos de mayor edad (que van desde 11,6% en el grupo de edad >80 a 7,5% en el grupo de edad 18-49), en los negros (12,7% versus 10,1% en los blancos), en la cardiopatía isquémica (12,9% versus 9,6%), en insuficiencia renal crónica (14,1% versus 10,1%), en fibrilación auricular (13,6% versus 9,6%), en demencia (12,3% versus 10,4%), en diabetes mellitus (11,9% versus 9,9%) , y en la insuficiencia cardíaca congestiva (15,4%

versus 9,9%). Los pacientes con resultados adversos fueron en menor proporción en participantes obesos (9,2% versus 10,8%), fumadores actuales (7,8% versus 11,1%), participantes con hipertensión (9,9% versus 12,1%) e hiperlipidemia (9,8% versus 11,6%). Siendo todos estos valores estadísticamente significativos, con excepción de los pacientes con HHcy y alcohólicos. (Tabla 2 de Anexos)

En el modelo sin ajustar, los pacientes con HHcy tenían un 33% menos de probabilidades de tener resultados adversos que los pacientes sin HHcy. (OR 0,67; IC del 99%: 0,46-0,96). Después de ajustar la Hhcy, edad, sexo, raza, etnia, obesidad, alcohol, tabaquismo actual, hipertensión, cardiopatía isquémica, fibrilación auricular, demencia, insuficiencia renal crónica, hipotiroidismo, diabetes, hiperlipidemia, insuficiencia cardíaca congestiva y ECV previo, el modelo mostró que los pacientes con Hhcy tenían un 24% menos de probabilidades de tener resultados adversos que los pacientes sin Hhcy (OR = 0,74, 99% CI = 0,50-1,08). Otras variables asociadas de forma independiente con mayores probabilidades de tener eventos adversos fueron las edades mayores 65-79 y  $\geq 80$  y (OR = 1.36, 99% CI = 1.29-1.51) 80 (OR = 1.36, 99% CI = 1.29-1.51) respectivamente, comparado con el grupo de edad 18-49). Los negros tienen una probabilidad 1.44 veces mayor de desarrollar resultados adversos que los blancos (OR = 1.44, 99% CI = 1.36-1.54). Otros factores asociados con menores probabilidades de tener resultados adversos fueron ser obeso (OR = 0,83; IC del 99% = 0,76-0,90), fumadores actuales (OR = 0,79; IC del 99% = 0,73-0,85), hipertensos (OR = 0,90, IC: 0,85- 0,96), hipotiroidismo (OR = 0,89, 99% CI = 0,83-0,96), pacientes con hiperlipidemia (OR = 0,84, CI = 0,80-0,89) y accidente cerebrovascular previo (OR = 0,25, IC 99% 0,22-0,28), y antecedentes de consumo de alcohol (OR = 1,02, 9% CI = 0,86-1,21). Por último, los pacientes con cardiopatía isquémica, fibrilación auricular, demencia, insuficiencia renal crónica, diabetes e insuficiencia cardíaca congestiva tuvieron mayores probabilidades de presentar resultados adversos en comparación con aquellos que no tenían esta afección. (Tabla 3 de Anexos)

## CAPÍTULO V

### 5.1 Discusión

La relación entre la HHcy moderada y los resultados de la ECV sigue siendo un tema controversial. Algunos estudios han encontrado una relación mientras que otros no. [Hyung] En la actualidad hay poca evidencia de la asociación entre la homocisteína y los resultados adversos en pacientes con ECV isquémica. En la población de Florida N = 791, el 15% de 18-49 años tenía Hhcy en comparación con aquellos sin homocisteinemia 10%,  $p < 0.001$ . Entre los géneros, la diferencia entre aquellos con HHcy y los que no la tuvieron fue negligente. Otros estudios han informado diferencias relacionadas con la edad y el sexo en las concentraciones totales de homocisteína. Jacques et al. es uno de los pocos estudios que abordó las concentraciones totales de homocisteína en una muestra nacional representativa de la población de Estados Unidos. Su estudio mostró que las concentraciones totales de homocisteína aumentaron según los grupos de edad y fueron más altas en los hombres que en las mujeres en una población sana. La población de nuestro estudio difirió mucho en que nuestra población no fue examinada para determinar los niveles de homocisteína cuando estaban en ayunas y también que nuestra población estaba compuesta por pacientes con ECV isquémica. Hay pocos datos sobre el grupo de edad de 18-49 años, ya que muchos estudios excluyen a esta población. En el estudio Hordaland (Noruega) "Homocysteine Study" que también se realizó en una gran población saludable, encontraron aumentos incrementales en los niveles de homocisteína, pero los valores límite para las concentraciones plasmáticas totales de homocisteína que se consideraron altos fueron - 9.1 - 12.3  $\mu\text{mol} / \text{L}$ , y difería mucho de nuestro nivel de referencia de corte de 13.9  $\mu\text{mol} / \text{L}$  según lo descrito por PubMed.

De nuestro estudio, la proporción de pacientes no hispanos con ECV isquémico fue de 6.5% mayor en el grupo con Hhcy comparado con aquellos pacientes sin Hhcy. Baldwin et al. estudiaron N = 30 veteranos México-norteamericanos y 30 veteranos

blancos no hispanos con puntajes de alto riesgo de ECV evaluados para los niveles de Hhcy. Este estudio encontró que los estadounidenses de origen mexicano tenían niveles más altos de homocisteína, independientemente del alto o bajo riesgo de ECV en comparación con los blancos no hispanos. Nuestro estudio se realizó en una población más grande que puede contribuir a los resultados inconsistentes del estudio con Baldwin et al. y también se adapta a una población hispana diversa, no solamente de México.

La asociación entre la homocisteína y la enfermedad arterial coronaria ha sido bien estudiada en poblaciones del subcontinente asiático. El riesgo en pacientes con Hhcy y cardiopatía isquémica mostró poca relación, lo que podría sugerir variantes genéticas entre las poblaciones estudiadas en Asia y Estados Unidos. En un estudio realizado en China, Liyuan et al. muestran hallazgos que indican que la Hhcy no se asoció con la enfermedad coronaria en pacientes hipertensos. De manera similar, en un metaanálisis con 48.175 casos de enfermedad coronaria (Clarke, 2012) mostró que la elevación moderada de la homocisteína durante toda la vida tuvo poco o ningún efecto sobre la enfermedad coronaria, lo que sugiere que estudios previos pueden tener diversos grados de sesgo o diferencias en los métodos.

No se encontraron pruebas de una asociación entre la HHcy y los resultados pronósticos adversos entre los pacientes con ECV isquémica. De los 132,320 pacientes estudiados, 721 (5%) tenían HHcy. Sin embargo, los pacientes que tuvieron un peor pronóstico fueron más en el grupo sin HHcy (7,4% frente a 10,6%,  $p = 0,004$ ). El modelo multivariado muestra que los pacientes con HHcy tenían un 24% menos de probabilidades de tener resultados adversos que los pacientes sin Hhcy (OR = 0,74, IC del 99% = 0,50-1,08).

Estudios anteriores han mostrado resultados inconsistentes con respecto a una asociación entre HHcy y resultados de peor pronóstico en pacientes con ECV isquémica. Por ejemplo, Kwon et al. 2014, Forti et al. 2016, Zhang y otros 2009, y Zhihong et al. 2015 concluyeron que los pacientes con ECV aguda con niveles elevados de homocisteína sérica tenían un mayor riesgo de resultados adversos.

Mientras que Okubadejo et al 2008, Yoldas et al. 2007, Mizrahi et al. 2005, y Hasan et al. 2012, no encontraron asociación entre la homocisteína y el pronóstico de los pacientes con ECV. Nuestro estudio difirió de estos en que representamos una población de pacientes de los Estados Unidos. Las poblaciones de estudio anteriores incluyeron a China, Corea, Turquía, Israel, Italia y Nigeria. Nuestro estudio también representó un tamaño de muestra bastante grande con datos recopilados de 132 320 pacientes. El mayor de los estudios previos fue Zhihong et al. 2015 que recolectó datos de 3 799 pacientes.

Una explicación para la inconsistencia entre estudios previos podría ser la diferencia en el diseño del estudio que se empleó. Zhang et al. 2009, Zhihong et al. 2015, Forti et al. 2016, y Mizrahi et al 2005 realizaron estudios de cohortes mientras que Yoldas et al. 2007 y Okubadejo et al. 2008 realizó estudios de casos y controles. Creemos que una ventaja al utilizar un estudio de control de casos es conocer el nivel de homocisteína en los pacientes sanos sin un diagnóstico de ECV isquémica. La HHcy podría ser una variante normal entre la población sana. Si bien nuestro estudio no empleó un diseño de control de casos, todavía se obtuvieron los mismos hallazgos que Yoldas et al. 2007 y Okubadejo et al. 2008 en que no hubo asociación entre la hiperhomocisteinemia y los resultados pronósticos adversos en pacientes con ECV.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. Una de las principales limitaciones es la incapacidad de saber con certeza si se midieron los niveles de homocisteína en plasma de todos los pacientes de nuestro estudio porque no se trata de una prueba de rutina realizada en un hospital. Los participantes de nuestro estudio que fueron etiquetados como que no tienen HHcy podrían no haber tenido realmente HHcy o podrían simplemente nunca haber tenido sus niveles de homocisteína medidos. Otra limitación de nuestro estudio es que no sabemos cómo evolucionó el pronóstico del paciente después del alta. Esto no nos asegura que los resultados cognitivos y neurológicos finales de los pacientes fueron en realidad aquellos con los que el paciente se fue de alta del hospital. Una limitación más que existe en nuestro estudio

fue que no podíamos medir los niveles de homocisteína como una variable continua, solo teníamos un nivel de homocisteína disponible para nosotros, por lo que se midió como una variable categórica. La disponibilidad de una medición continua de homocisteína nos hubiera dado un dato más preciso de los niveles de homocisteína en plasma y esto podría habernos dicho si ese nivel específico influyó en el resultado de alguna manera. Forti et al. 2016 descubrió que los niveles de homocisteína plasmática elevados al momento de admisión fue un predictor independiente de un estado funcional deficiente en el momento del alta para pacientes con ECV, pero solo para aquellos con HHcy moderada. Por último, no podemos probar la causalidad en nuestro estudio porque no tenemos información sobre los niveles de homocisteína antes del ECV, que podrían haber estado elevados.

Nuestro estudio también tiene muchas fortalezas. Una de las mayores fortalezas es la diversidad y el tamaño de nuestra población de muestra. Recolectamos datos de 132,320 pacientes de hospitales de toda la Florida. Ninguno de los estudios previos que encontramos tratando de vincular una asociación entre la HHcy y los resultados pronósticos entre los pacientes con ECV tuvo esta gran muestra de una población. Además, nuestra población no era solo pacientes de un solo hospital, sino de varios hospitales, lo que hace que nuestra población de pacientes sea bastante diversa. Otra fortaleza de nuestro estudio es que los datos que utilizamos provienen de la información que se recopiló de los datos de facturación. Debido a que los datos de facturación se utilizan para los pagos del seguro hospitalario, los datos deben informarse con precisión y deben contabilizarse todos los códigos IDC-9.

Llegamos a la conclusión de que la HHcy no debe tomarse en cuenta como un biomarcador de pronóstico predictivo en los pacientes con ECV isquémica. Como lo muestran los límites superiores de nuestro intervalo de confianza del 99% (0.50-1.08), no podemos excluir la posibilidad de que hayamos pasado por alto una asociación entre la HHcy y los resultados pronósticos adversos. Sin embargo, estudios previos respaldan nuestros hallazgos, incluidos Hasan et al. 2012 que



realizó un metaanálisis que interroga a 136 biomarcadores diferentes con el objetivo de identificar biomarcadores sanguíneos metabólicos asociados con el ECV aguda. Este estudio concluyó que tres biomarcadores (proteína C reactiva, P-selectina y homocisteína) diferenciaron significativamente entre ECV isquémica y sujetos de control sanos y que los niveles altos de glucosa en la admisión fueron un fuerte predictor de mal pronóstico después de ECV isquémica, no HHcy. Por lo tanto, una investigación más a fondo sobre los niveles de glucosa como una predicción de los resultados de pronóstico entre los pacientes con accidente cerebrovascular podría valer la pena investigar.

## **5.2 Aspectos éticos**

La información en la base de datos se usará para realizar un análisis de datos secundario. Toda la información que identifica a los pacientes fue removida de la base de datos en cumplimiento de los estándares HIPPA. La AHCA ha recopilado el conjunto de datos y las respuestas no contienen identificaciones. Los investigadores no tendrán ningún contacto con los participantes del estudio, por lo que no existe riesgo adicional para los participantes. No anticipamos barreras éticas en este estudio. Se solicitará una revisión por parte de la Junta de Revisión Institucional de la Universidad Internacional de la Florida antes del acceso y uso de la base de datos. Anticipamos que los beneficios de este estudio superarán los riesgos.

## **5.3 Costo/Financiamiento**

No se solicitará financiación ya que no habrá costos explícitos. El análisis de los datos se realizará con los datos recopilados previamente, utilizando un software ya licenciado por la Universidad Internacional de la Florida.

## REFERENCIAS

- Álvarez, L., Londoño, Á., & Pérez, J. (2011). *Factores de riesgo relacionados con la mortalidad por enfermedad cerebrovascular, Armenia, Colombia, 2008*. Obtenido de IATRIA: <https://aprendeonline.udea.edu.co/revistas/index.php/iatreia/article/view/8428>
- Bostom, A., Rosenberg, I., Silbershatz, H., Jacques, P., Selhub, J., & D'Agostino, R. (1999). *Nonfasting plasma total homocysteine levels and stroke incidence in elderly persons: the Framingham Study*. Obtenido de National Center for Biotechnology Information: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10475888>
- Brutto, O. (1992). *Cysticercosis and cerebrovascular disease: a review*. Obtenido de National Center for Biotechnology Information: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1583508>
- Brutto, O., Idrovo, L., Mosquera, A., Navas, C., Santibáñez, R., & Cuesta, F. (2004). *Stroke in rural Ecuador: a three-phase, door-to-door survey*. Obtenido de National Center for Biotechnology Information: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15557530>
- Brutto, O., Mosquera, A., Sánchez, X., Santos, J., & Noboa, C. (1993). *Stroke subtypes among Hispanics living in Guayaquil, Ecuador. Results from the Luis Vernaza Hospital Stroke Registry*. Obtenido de National Center for Biotechnology Information: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8248964>
- Brutto, O., Santamaría, M., Zambrano, M., Peñaherrera, E., Pow-Chon-Long, F., & Brutto, V. (2014). *Stroke in rural coastal Ecuador: a community-based survey*. Obtenido de National Center for Biotechnology Information: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23981505>
- Casas, J., Bautista, L., Smeeth, L., Sharma, P., & Hingorani, A. (2005). *Homocysteine and stroke: evidence on a causal link from mendelian randomisation*. Obtenido de National Center for Biotechnology Information: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15652605>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2016). *Number of deaths for leading causes of death*. Obtenido de National Center for Health Statistics: <https://www.cdc.gov/nchs/fastats/leading-causes-of-death.htm>
- Clarke, R., Bennett, D., Parish, S., Verhoef, P., Dotsch-Klerk, M., & Lathrop, M. (2012). *Homocysteine and Coronary Heart Disease: Meta-analysis of MTHFR Case-Control Studies, Avoiding Publication Bias*. Obtenido de National Center for Biotechnology Information: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3283559/>
- Clarke, R., Collins, R., Lewington, S., & Smith, G. (2002). *Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: A meta-analysis*. Obtenido de ResearchGate:

- [https://www.researchgate.net/publication/279554640\\_Homocysteine\\_and\\_risk\\_of\\_ischemic\\_heart\\_disease\\_and\\_stroke\\_A\\_meta-analysis](https://www.researchgate.net/publication/279554640_Homocysteine_and_risk_of_ischemic_heart_disease_and_stroke_A_meta-analysis)
- Coetzee, G., Saw, S., Yuan, J., Ong, C., Arakawa, K., Lee, H., & Coetzee, G. (2001). *Genetic, dietary, and other lifestyle determinants of plasma homocysteine concentrations in middle-aged and older Chinese men and women in Singapore*. Obtenido de National Center for Biotechnology Information: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11157318/>
- Curro, M., Gugliandolo, A., Gangemi, C., Risitano, R., Lentile, R., & Caccamo, D. (2014). *Toxic effects of mildly elevated homocysteine concentrations in neuronal-like cells*. Obtenido de National Center for Biotechnology Information: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24867323>
- Demaerschalk, B., Hwang, H.-M., & Leung, G. (2010). *US Cost Burden of Ischemic Stroke: A Systematic Literature Review*. Obtenido de The American Journal of Managed Care: [https://www.ajmc.com/journals/issue/2010/2010-07-vol16-n07/ajmc\\_10demaerschalkburdn\\_525](https://www.ajmc.com/journals/issue/2010/2010-07-vol16-n07/ajmc_10demaerschalkburdn_525)
- Forti, P., Maioli, F., Arnone, G., Coveri, M., Pirazzoli, G., & Zoli, M. (2016). *Homocysteinemia and early outcome of acute ischemic stroke in elderly patients*. Obtenido de National Center for Biotechnology Information: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4828585/>
- Ganguly, P., & Alam, S. (2015). *Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease*. Obtenido de BMC: <https://nutritionj.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2891-14-6>
- Hasan, N., McColgan, P., Bentley, P., Edwards, R., & Sharma, P. (2012). *Towards the identification of blood biomarkers for acute stroke in humans: a comprehensive systematic review*. Obtenido de National Center for Biotechnology Information: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3630743/>
- INEC. (2016). *Camas y Egresos Hospitalarios – 2016*. Obtenido de INEC: <http://www.ecuadorencifras.gob.ec/camas-y-egresos-hospitalarios-2016/>
- Institute for Health Metrics and Evaluation. (2016). *GBD Compare | Viz Hub*. Obtenido de IHME: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>
- Iso, H., Moriyama, Y., Sato, S., Kitamura, A., Tanigawa, T., & Yamagishi, K. (2004). *Serum total homocysteine concentrations and risk of stroke and its subtypes in Japanese*. Obtenido de National Center for Biotechnology Information: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15159287>
- Kwon HM, Lee YS, & Bae HJ. (21 de enero de 2014). *PubMed*. Obtenido de Homocysteine as a predictor of early neurological deterioration in acute ischemic stroke.: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24448992>
- Kwon, H., Lee, Y., Bae, H., & Kang, D. (2014). *Homocysteine as a predictor of early neurological deterioration in acute ischemic stroke*. Obtenido de National Center for Biotechnology Information: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24448992>
- Lotufo PA, B. I. (Febrero de 2009). *PubMed*. Obtenido de NCBI: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19236497>

- Mizrahi, E., Fleissig, Y., Arad, M., & Adunsky, A. (2005). *Plasma homocysteine level and functional outcome of patients with ischemic stroke*. Obtenido de National Center for Biotechnology Information: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15640990>
- Moreno, D., Santamaría, D., Ludeña, C., Barco, A., Vásquez, D., & Santibañez, R. (2016). *Enfermedad Cerebrovascular en el Ecuador: Análisis de los Últimos 25 Años de Mortalidad, Realidad Actual y Recomendaciones*. Obtenido de ResearchGate: [https://www.researchgate.net/publication/316701709\\_Enfermedad\\_Cerebrovascular\\_en\\_el\\_Ecuador\\_Analisis\\_de\\_los\\_Ultimos\\_25\\_Anos\\_de\\_Mortalidad\\_Realidad\\_Actual\\_y\\_Recomendaciones](https://www.researchgate.net/publication/316701709_Enfermedad_Cerebrovascular_en_el_Ecuador_Analisis_de_los_Ultimos_25_Anos_de_Mortalidad_Realidad_Actual_y_Recomendaciones)
- Okudabejo, N., Oladipo, O., Adeyomoye, A., Awosanya, G., & Danesi, M. (2008). *Exploratory study of plasma total homocysteine and its relationship to short-term outcome in acute ischaemic stroke in Nigerians*. Obtenido de National Center for Biotechnology Information: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18620594>
- Organización Mundial de la Salud. (2012). *CIE 9 - Clasificación Internacional de Enfermedades*. Obtenido de [https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/CIE9MC\\_8ed.pdf](https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/CIE9MC_8ed.pdf)
- Ortiz Prado, E., Ojeda, O., & Silva, F. (2008). *Revista Ecuatoriana de Neurología*. Obtenido de Accidente Cerebrovascular en poblaciones situadas a grandes alturas: Revisión y análisis de los factores de riesgo: [http://revecuatneurol.com/magazine\\_issue\\_article/accidente-cerebrovascular-en-poblaciones-situadas-a-grandes-alturas-revision/](http://revecuatneurol.com/magazine_issue_article/accidente-cerebrovascular-en-poblaciones-situadas-a-grandes-alturas-revision/)
- PubMed Health. (2017). *Stroke: Overview*. Obtenido de PubMed Health: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0072398/>
- Shi, Z., Guan, Y., Huo, Y., Liu, S., Zhang, M., & Lu, H. (2015). *Elevated Total Homocysteine Levels in Acute Ischemic Stroke Are Associated With Long-Term Mortality*. Obtenido de National Center for Biotechnology Information: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4542568/>
- Shi, Z., Guan, Y., Huo, Y., Liu, S., Zhang, M., & Lu, H. (2015). *Elevated Total Homocysteine Levels in Acute Ischemic Stroke Are Associated With Long-Term Mortality*. Obtenido de Stroke: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/strokeaha.115.009136>
- Towfighi A, Markovic D, & Ovbiagele B. (2010). *PubMed*. Obtenido de Pronounced association of elevated serum homocysteine with stroke in subgroups of individuals: a nationwide study: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20810133>
- Wang, W., Jiang, B., & Sun, H. (2017). *PubMed*. Obtenido de Prevalence, Incidence, and Mortality of Stroke in China: Results from a Nationwide Population-Based Survey of 480 687 Adults.: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28052979>
- Yao, E., Tang, Y., Xie, M., Wang, M., Wang, H., & Luo, X. (2016). *Elevated Homocysteine Level Related to Poor Outcome After Thrombolysis in Acute*

- Ischemic Stroke*. Obtenido de National Center for Biotechnology Information: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5034885/>
- Yoldas, T., Gonen, M., Godekmerdan, A., Ilhan, F., & Bayram, E. (2007). *The serum high-sensitive C reactive protein and homocysteine levels to evaluate the prognosis of acute ischemic stroke*. Obtenido de National Center for Biotechnology Information: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17597836>
- Zhang, W., Sun, K., Chen, J., Liao, Y., Qin, Q., & Ma, A. (2009). *High plasma homocysteine levels contribute to the risk of stroke recurrence and all-cause mortality in a large prospective stroke population*. Obtenido de National Center for Biotechnology Information: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19515015>

## **ANEXOS**

## Anexo 1: Tablas

Tabla 1: Características de pacientes con Evento Cerebrovascular Isquémico e Hiperhomocisteinemia

Características	Hiperhomocisteinemia		valor-p
	NO (N=131,599) %	SI (N=721) %	
<b>Edad</b>			<0.001
18-49	7,7	15,0	
50-64	22,6	28,6	
65-79	34,3	32,3	
>80	35,5	24,1	
<b>Género</b>			0,147
Masculino	48,0	50,8	
Femenino	51,9	49,2	
<b>Raza</b>			<0.001
Blancos	75,6	69,1	
Negros	19,4	25,8	
Otros	5,0	5,1	
<b>Etnia</b>			<0.001
Hispánicos	25,5	19,0	
no hispánicos	74,5	81,0	
<b>Obesidad</b>			0,002
No	90,4	87,0	
Si	9,7	13,0	
<b>Alcohol</b>			<0.001
No	97,7	95,3	
Si	2,3	4,7	
<b>Fumadores</b>			<0.001
No	84,6	73,2	
Si	15,4	26,8	
<b>Hipertensión</b>			0,263
No	30,9	32,9	
Si	69,1	67,1	
<b>Deficiencia Vitamínica</b>			<0.001
No	99,7	99,0	
Si	0,3	1,0	

<b>Cardiopatía Isquémica</b>				<0.001
	No	69,6	76	
	Si	30,4	24	
<b>Fibrilación Auricular</b>				<0.001
	No	75,5	82,7	
	Si	24,5	17,3	
<b>Demencia</b>				<0.001
	No	90,4	94,3	
	Si	9,6	5,7	
<b>Enfermedad Renal Crónica</b>				0,042
	No	86,6	84,1	
	Si	13,4	16,0	
<b>Hipotiroidismo</b>				0,285
	No	87,0	88,4	
	Si	13,0	11,7	
<b>Diabetes</b>				0,568
	No	63,9	64,9	
	Si	36,1	35,1	
<b>Hiperlipidemia</b>				<0.001
	No	45,5	36,2	
	Si	54,5	63,8	
<b>Falla Cardíaca Congestiva</b>				0,079
	No	88,0	90,2	
	Si	12,0	9,9	
<b>ECV anterior</b>				0,006
	No	86,5	82,9	
	Si	13,6	17,1	



Tabla 2: Asociación entre las potenciales variables confusoras y eventos adversos

Características	Eventos Adversos		Valor – p
	No ( N= 118,294)	Si= ( 14,026)	
	N (%)	N (%)	
<b>Hiperhomocisteinemia</b>			0,004
No	89,4	10,6	
Si	92,6	7,35	
<b>Edad</b>			<0.001
18-49	92,5	7,5	
50-64	90,2	9,8	
65-79	89,2	10,8	
>80	88,4	11,6	
<b>Género</b>			0,146
Masculino	89,5	10,5	
Femenino	89,3	10,72	
<b>Raza</b>			<0.001
Blancos	89,9	10,1	
Negros	87,3	12,7	
Otros	89,5	10,46	
<b>Etnia</b>			0,114
Hispánicos	89,2	10,9	
No-Hispánicos	89,5	10,5	
<b>Obesidad</b>			<0.001
No	89,2	10,8	
Si	90,8	9,2	
<b>Alcohol</b>			0,007
No	89,4	10,6	
Si	90,9	9,1	
<b>Fumadores</b>			<0.001
No	88,9	11,1	
Si	92,2	7,8	
<b>Hipertensión</b>			<0.001
No	87,9	12,1	
Si	90,1	9,9	
<b>Deficiencia Vitamínica</b>			0,751
No	89,4	10,6	
Si	89,9	10,1	

<b>Cardiopatía Isquémica</b>			<0.001
No	90,4	9,6	
Si	87,1	12,9	
<b>Fibrilación Auricular</b>			<0.001
No	90,4	9,6	
Si	86,4	13,6	
<b>Demencia</b>			<0.001
No	89,6	10,4	
Si	87,7	12,3	
<b>Enfermedad Renal Crónica</b>			<0.001
No	89,9	10,1	
Si	85,9	14,1	
<b>Hipotiroidismo</b>			0,005
No	89,3	10,7	
Si	90,0	10,0	
<b>Diabetes</b>			<0.001
No	90,1	9,9	
Si	88,1	11,9	
<b>Hiperlipidemia</b>			<0.001
No	88,4	11,6	
Si	90,2	9,8	
<b>Falla cardiaca congestiva</b>			<0.001
No	90,1	9,9	
Si	84,6	15,4	
<b>ECV anterior</b>			<0.001
No	88,3	11,7	
Si	96,6	3,4	

Tabla 3: Modelos Ajustado y No Ajustado entre la Hiperhomocisteina y Efectos Adversos

Características	No ajustado		Ajustado	
	OR (99% CI)	valor-p	OR (99% CI)	valor-p
<b>Hiperhomocisteinemia</b>				
No	Ref			
Si	0.67 (0.46-0.96)	0,005	0.74 (0.50-1.08)	0,039
<b>Edad</b>				
18- 49	Ref			
50-64	0.13 (1.19-1.48)	<0.001	1.29 (1.16-1.45)	<0.001
65-79	1.49 (1.34-1.65)	<0.001	1.36 (1.29-1.51)	<0.001
>=80	1.61 (1.45-1.78)	<0.001	1.36 (1.21-1.52)	<0.001
<b>Género</b>				
Masculino	Ref			
Femenino	1.03 (0.98-1.07)	0,146	1.03 (0.98-1.08)	0,116
<b>Raza</b>				
Blancos	Ref		Ref	
Negros	1.30 (1.23-1.37)	<0.001	1.44 (1.36-1.54)	<0.001
Otros	1.04 (0.94-1.16)	0,297	1.09(0.96-1.26)	0,077
<b>Etnia</b>				
No- Hispánicos	Ref		Ref	
Hispánicos	1.03 (0.98-1.09)	0,114	1.06(1.00-1.12)	0,008
<b>Obesidad</b>				
No	Ref		Ref	
Si	0.84 (0.77-0.91)	<0.001	0.83 (0.76-0.90)	<0.001
<b>Alcohol</b>				
No	Ref		Ref	
Si	0.84 (0.71-0.99)	0,007	1.02 (0.86-1.21)	0,758
<b>Fumadores</b>				
No	Ref		Ref	

	Si	0.67 (0.63-0.73)	<0.001	0.79 (0.73-0.85)	<0.001
<b>Hipertensión</b>					
	No	Ref		Ref	
	Si	0.80 (0.76-0.84)	<0.001	0.90 (0.85-0.96)	<0.001
<b>Deficiencia Vitamínica</b>					
	No	Ref		Ref	
	Si	0.94 (0.60-1.49)	0,751	-	-
<b>Cardiopatía isquémica</b>					
	No	Ref		Ref	
	Si	1.39 (1.32-1.45)	<0.001	1.30 (1.24-1.37)	<0.001
<b>Fibrilación Auricular</b>					
	No	Ref		Ref	
	Si	1.47 (1.40-1.55)	<0.001	1.35 (1.27-1.42)	<0.001
<b>Demencia</b>					
	No	Ref		Ref	
	Si	1.20 (1.12-1.30)	<0.001	1.11 (1.03-1.20)	<0.001
<b>Enfermedad Renal Crónica</b>					
	No	Ref		Ref	
	Si	1.46 (1.38-1.55)	<0.001	1.17 (1.08-1.27)	<0.001
<b>Hipotiroidismo</b>					
	No	Ref		Ref	
	Si	0.93 (0.86-0.99)	0,005	0.89 (0.83-0.96)	<0.001
<b>Diabetes</b>					
	No	Ref		Ref	
	Si	1.24 (1.18-1.30)	<0.001	1.20 (1.14-1.26)	<0.001
<b>Hiperlipidemia</b>					
	No	Ref		Ref	
	Si	0.83 (0.79-0.86)	<0.001	0.84 (0.80-0.89)	<0.001
<b>Falla cardiaca congestiva</b>					
	No	Ref		Ref	

	Si	1.65 (1.55-1.76)	<0.001	1.31 (1.22-1.40)	<0.001
<b>ECV anterior</b>					
	No	Ref		Ref	
	Si	0.26 (0.24-0.29)	<0.001	0.25 (0.22-0.28)	<0.001

Tabla 4 *Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9) de la ECV isquémica*

Categorías de ECVs isquémicas	Códigos CIE-9
ECV trombótico de la arteria cerebral media	434.01 Oclusión de las arterias cerebrales, Trombosis cerebral con infarto cerebral
ECV embólico de la arteria cerebral media	434.11 Oclusión de las arterias cerebrales, Embolia cerebral con infarto cerebral
ECV trombótico de la arteria cerebral anterior	434.01 Oclusión de las arterias cerebrales, Trombosis cerebral con infarto cerebral
ECV embólico de la arteria cerebral anterior	434.11 Oclusión de las arterias cerebrales, Embolia cerebral con infarto cerebral
ECV trombótico de la arteria cerebral posterior	434.01 Oclusión de las arterias cerebrales, Trombosis cerebral con infarto cerebral
ECV embólico de la arteria cerebral posterior	434.11 Oclusión de las arterias cerebrales, Embolia cerebral con infarto cerebral
Otros ECVs trombóticos de la arteria cerebral	434.01 Oclusión de las arterias cerebrales, Trombosis cerebral con infarto cerebral
Otros ECVs embólicos de la arteria cerebral	434.11 Oclusión de las arterias cerebrales, Embolia cerebral con infarto cerebral

Trombosis Cerebral (no especifica arteria)	434.01 Oclusión de las arterias cerebrales, Trombosis cerebral con infarto cerebral
Embolismo Cerebral (no especifica arteria)	434.11 Oclusión de las arterias cerebrales, Embolia cerebral con infarto cerebral
Infarto Lacunar	434.91 Oclusión de la arteria cerebral no especificada con infarto cerebral
ECV sin territorio vascular especificado	434.91 Oclusión de la arteria cerebral no especificada con infarto cerebral

Tabla 5: Resultados Adversos de ECV definidos por el (CIE-9)

Resultados Adversos	Códigos CIE-9
Deficiencias Cognitivas	438
Defectos del habla y del lenguaje, sin especificar	438.10
Afasia	438.11
Disfasia	438.12
Otros defectos del habla y del lenguaje	438.19
Hemiplejía/hemiparesia	438.20
Hemiplejía/hemiparesia afectando al lado dominante	438.21
Hemiplejía/hemiparesia afectando al lado no dominante	438.22
Monoplejía/monoparesia e extremidad superior afectando a un lado no especificado	438.30
Monoplejía/monoparesia de extremidad superior afectando al lado dominante	438.31
Monoplejía/monoparesia de extremidad superior afectando al lado no dominante	438.32
Monoplejía/monoparesia de extremidad inferior afectando a un lado no especificado	438.40
Monoplejía/monoparesia de extremidad inferior afectando al lado dominante	438.41
Monoplejía/monoparesia de extremidad inferior afectando al lado no dominante	438.42
Otros síndromes paralíticos: Síndrome de enclaustramiento	344.81
Otros síndromes paralíticos: Cuadriplejía/Cuadriparesia	344.00-344.09
<i>Otros síndromes paralíticos</i> afectando a un lado no especificado	438.50

Otros síndromes paralíticos afectando al lado dominante	438.51
Otros síndromes paralíticos afectando al lado no dominante	438.52
Otro síndrome paralítico, bilateral	438.53
Alteraciones de la sensibilidad: Use código adicional para identificar la sensibilidad alterada	438.60
Trastornos de la visión: Use código adicional para identificar trastorno visual	438.70
Apraxia	438.81
Disfagia	438.82
Debilidad facial	438.83
Ataxia	438.84
Vértigo	438.85
Otros efectos tardíos de ECV: Use código adicional para identificar el efecto tardío	438.89
Efectos tardíos no especificados de ECV	438.90



Tabla 6 *Variables Confusoras definidas por el (CIE-9)*

<b>Variables Confusoras</b>	<b>Códigos CIE-9</b>
Obesidad	278.0*
Alcohol	305.0 (Abuso de alcohol) 303.* (Síndrome de dependencia del alcohol)
Tabaquismo	305.1 (Trastorno por consumo de tabaco) V15.82 (Historia de consumo de tabaco) No fumador – código CIE-9 no registrado
Hipertensión	401.* (Hipertensión esencial)
Deficiencia de Vitaminas	266.1 (B6), 266.2 (B9), 266.9 (B12)
Enfermedad de la Arteria Coronaria	414 (Otras formas de cardiopatía isquémica crónica)
Cardiopatía Isquémica	410 (Infarto agudo de miocardio) 412 (Infarto de miocardio antiguo), 414.* (Otras formas de cardiopatía isquémica crónica)
Fibrilación Auricular	427.3
Trastornos Neurológicos	331.0 (Alzheimer), 294.8 (Demencia Mista), 290.4 (Demencia vascular)
Falla renal crónica	585* (Nefropatía crónica estadio I-V, ESRD, no especificado)

Hipotiroidismo	244.9
Falla Cardíaca Congestiva	428.*
Hiperlipidemia	272 (Hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperlipidemia mista)
ECV Previo	438.2
Diabetes Mellitus	250.*

Anexo 2: Certificados

Certificado de rotación en la Universidad Internacional de Florida



Certificado de la presentación oral del poster en “THAILAND CHEST SUMMIT”

**THAILAND CHEST SUMMIT**  
18-20 MAY, 2017, BANGKOK, THAILAND



**INTERNATIONAL PULMONOLOGY & RESPIRATORY SUMMIT - 2017**  
CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES, CHALLENGES & INNOVATIVE STRATEGIES



**II INTERNATIONAL CARDIOLOGY & CARDIOVASCULAR MEDICINE SUMMIT - 2017**  
CLINICAL INNOVATION & TECHNOLOGY DRIVEN CARDIOLOGY

**CERTIFICATE OF PARTICIPATION**

This is to certify that

**Dr./Mr./Ms. Ana Carolina Gonzalez, Universidad de las Americas, Ecuador**  
has participated as a Delegate / Speaker / Panel Member  
has presented a Scientific Paper entitled

**The Association of Hyperhomocysteinemia and Prognostic Outcomes in Ischemic Stroke Patients**

in the Oral / Poster Session of the  
**Thailand Chest Summit**  
held from May 18 – 20, 2017,  
at Bangkok, Thailand.

**ORGANISERS**



**PARTICIPATING ORGANISATIONS**



  
**Ankeet Naik**  
President, Technical Committee  
Thailand Chest Summit – 2017  
Bangkok, Thailand.

  
**Karthik Telidevara**  
President, Organising Committee  
Thailand Chest Summit – 2017  
Bangkok, Thailand.

Anexo 3: Poster

# Hyperhomocysteinemia and Prognostic Outcomes in Stroke Patients

Ana Carolina González,  
Department of Medical and Population Health Sciences Research, Florida International University Herbert Wertheim College of Medicine, Miami, FL, USA

### Background

Cerebrovascular disease is the fifth leading cause of death and disability in the United States annually. These disabilities have a detrimental effect on a patient's quality of life, both mentally and physically. Identification of a biomarker that would be a suitable indicator of a poor prognosis after ischemic stroke could lead to early intervention in patient care and a reduction in the comorbidities and mortality caused by ischemic stroke. There is evidence that suggests elevated levels of homocysteine are associated with the occurrence of ischemic strokes. This study examines existing data to explore whether differences may exist in the prognostic outcomes among ischemic stroke patients who have elevated plasma levels of homocysteine.

### Objective

Determine whether hyperhomocysteinemia is associated with adverse prognostic outcomes among hospitalized ischemic stroke patients in Florida.

### Methods

**Design/Setting:** Observational non-concurrent prospective cohort

**Population:** The study included patients 18 years of age and older with an admitting diagnosis of ischemic stroke (434.01, 434.11, 434.91) in Florida.

**Variables:** The independent variable was Hyperhomocysteinemia (ICD-9 code-270.4). The dependent variables were Adverse Outcomes based on ICD-9 codes in a billing database. These were defined as: cognitive deficits, speech and language deficits, aphasia, dysphasia, hemiplegia/hemiparesis, monoplegia/monoparesis, other paralytic syndromes, quadriplegia/quadruparesis, apraxia, facial weakness or droop, ataxia, vertigo and death.

**Data Analysis:** Secondary analysis of data of Florida Agency of Health Care Administration (AHCA) was used along with Bivariate Analysis (Chi Square), & Binary Logistic Regression Analysis. Significance was considered at the alpha 0.01. STATA (14.0, StataCorp, College station, TX) was used for this analysis.



### Results

**Table 1 Characteristics participants by hyperhomocysteinemia status**

Characteristics	Hyperhomocysteinemia %		P-value	
	NO (N=131,599)	YES (N=721)		
Age	18-49	7.7	15.0	<0.001
	50-64	22.6	29.6	
	65-79	34.3	32.3	
	>80	36.5	24.1	
Gender	Male	48.0	50.8	0.147
	Female	51.9	49.2	
Race	White	75.6	69.1	<0.001
	Black	19.4	25.8	
	Other	5.0	5.1	
Hispanic	Yes	25.5	19.0	<0.001
No	74.5	81.0		
Obesity	No	9.7	13.0	0.002
Alcohol Use	Yes	2.3	4.7	
Current Smoker	No	16.4	26.8	<0.001
Hypertension	Yes	68.1	67.1	
Ischemic Heart Disease	No	30.4	24.0	<0.001
Atrial Fibrillation	Yes	24.5	17.3	
Dementia	No	9.6	5.7	<0.001
Chronic Renal Failure	Yes	13.4	16.0	
Hypothyroidism	No	13.0	11.7	0.285
Diabetes	Yes	36.1	35.1	
Hyperlipidemia	No	54.5	63.8	<0.001
Congestive Heart Failure	Yes	12.0	9.9	
Previous Stroke	No	13.6	17.1	0.008

**Table 2a. Characteristics of Participants According to Adverse Outcome Status**

Characteristics	Adverse Outcome		P-value	
	No (N=118,294)	Yes (N=14,026)		
Hyperhomocysteinemia	No	69.4	10.6	0.004
	Yes	92.6	7.4	
Age in years	18-49	32.5	7.5	<0.001
	50-64	30.2	9.8	
	65-79	39.2	10.8	
	>80	38.4	11.6	
Gender	Male	89.5	10.5	0.146
	Female	89.3	10.7	
Race	White	89.9	10.1	<0.001
	Black	87.3	12.7	
	Other	89.5	10.5	
Hispanic	Yes	86.2	10.9	0.114
No	89.5	10.5		
Obesity	No	89.2	10.8	<0.001
Alcohol use	Yes	80.8	9.2	
Current Smoker	No	89.4	10.6	0.007
Alcohol use	Yes	90.9	9.1	
Current Smoker	No	88.9	11.1	<0.001
Current Smoker	Yes	92.2	7.8	

**Table 2b. Characteristics of Participants According to Adverse Outcome Status**

		Adverse Outcomes		P-value
		No	Yes	
Hypertension	No	87.9	12.1	<0.001
	Yes	90.1	9.9	
Ischemic Heart Disease	No	90.4	9.6	<0.001
	Yes	87.1	12.9	
Atrial Fibrillation	No	90.4	9.6	<0.001
	Yes	86.6	13.6	
Dementia	No	89.6	10.4	<0.001
	Yes	87.7	12.3	
Chronic Renal Failure	No	89.9	10.1	<0.001
	Yes	85.9	14.1	
Hypothyroidism	No	89.3	10.7	0.005
	Yes	90.0	10.0	
Diabetes	No	90.1	9.9	<0.001
	Yes	88.1	11.9	
Hyperlipidemia	No	88.4	11.6	<0.001
	Yes	90.2	9.8	
Congestive Heart Failure	No	90.1	9.9	<0.001
	Yes	84.6	15.4	
Previous Stroke	No	88.3	11.7	<0.001
	Yes	96.6	3.4	

**Table 3: Association Between Hyperhomocysteinemia and Adverse Outcomes**

Hyperhomocysteinemia	Unadjusted		Adjusted	
	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value
No	Ref		Ref	
Yes	0.67 (0.46-0.96)	0.005	0.74 (0.50-1.08)	0.039

Adjusted for patient's age in years, gender, race, ethnicity, obesity, alcohol use and current smoking status, and previous history of hypertension, ischemic heart disease, atrial fibrillation, dementia, chronic renal failure, hypothyroidism, diabetes, hyperlipidemia, congestive heart failure, and stroke.

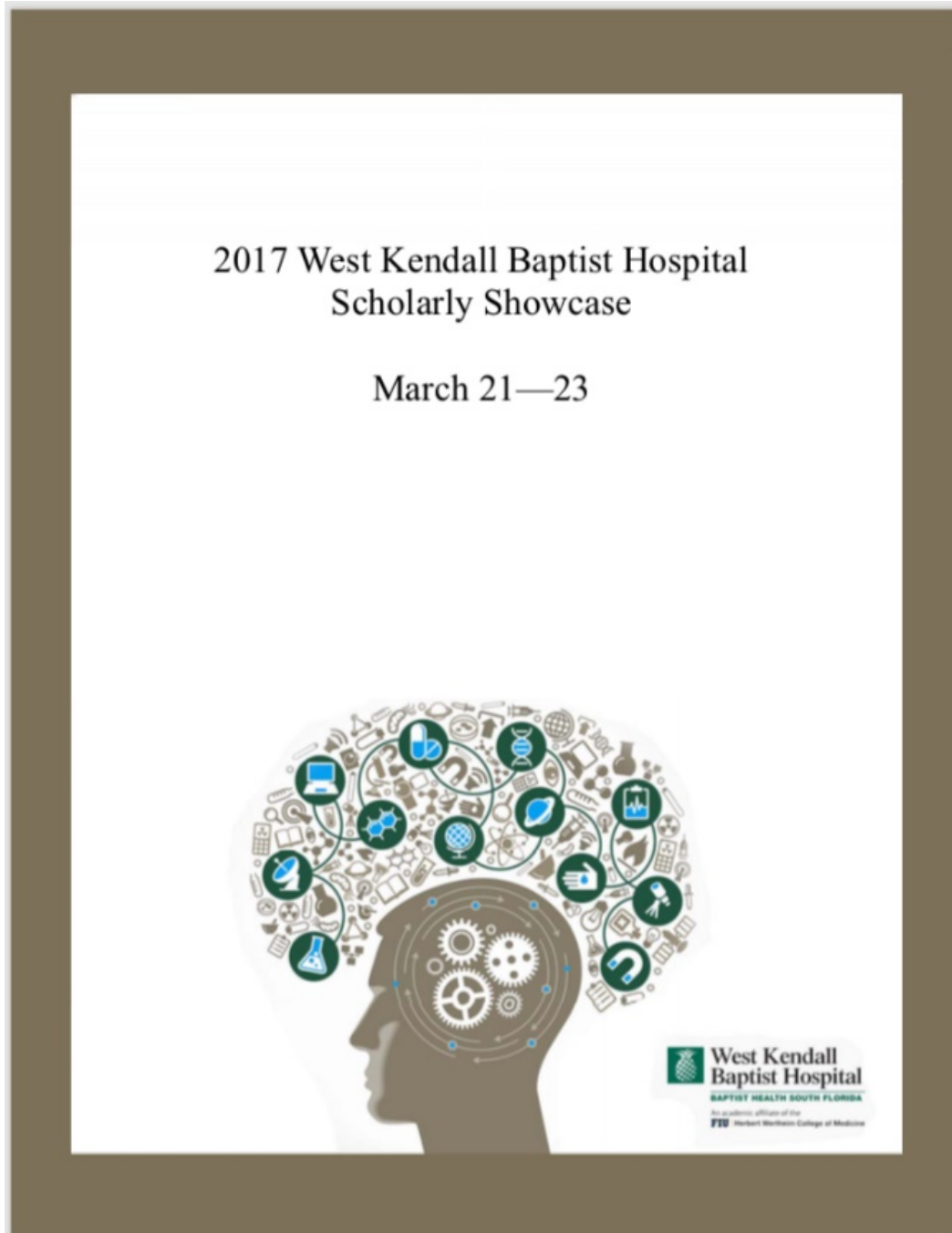
### Conclusion

Hyperhomocysteinemia was not independently associated with prognostic outcomes in adult patients who suffered a stroke in Florida. Results should be interpreted in light of limitations in the assessment of the hyperhomocysteinemia status.

### Acknowledgements

We would like to thank the Herbert Wertheim College of Medicine for this research opportunity, along with the study participants, and faculty for all their help and support.

Anexo 4: Abstract presentado en West Kendall Baptist Scholarly Showcase



## The Association of Hyperhomocysteinemia and Prognostic Outcomes in Ischemic Stroke Patients

**Investigators:** Daya Raman MS4, Ana Carolina Gonzalez MSV, Nichole Hyatt MS4.

**Purpose:** There is evidence suggesting that hyperhomocysteinemia (plasma homocysteine levels greater than 13.9 $\mu$ mol/L) is associated with the occurrence of ischemic strokes. However, the role that hyperhomocysteinemia plays in the prognostic outcome of stroke patients has shown to be controversial. The objective of this study was to determine whether hyperhomocysteinemia is associated with adverse prognostic outcomes as assessed by cognitive and neurological deficits among hospitalized ischemic stroke patients in Florida.

**Methods:** Non-Concurrent Cohort Study in Ischemic Stroke Patients in Florida between 2008-2012. Adults >18 yr were included in the study.

**Findings:** Of the 132,320 patients studied, 721 were found to have hyperhomocysteinemia. Patients with an adverse prognostic outcome were more frequently in the group with no hyperhomocysteinemia (7.4% vs. 10.6%,  $p=0.004$ ). Results of the unadjusted models suggest hyperhomocysteinemia are associated with lower odds of detrimental outcomes (OR = 0.67, 99% CI 0.46-0.96). After adjustments, the odds for hyperhomocysteinemia was 24% lower for adverse outcomes compared to patients without hyperhomocysteinemia (OR=0.74, 99% CI=0.50-1.08), but results were not significant.

**Discussion:** Previous studies also suggested no association between hyperhomocysteinemia and adverse prognostic outcomes among stroke patients.

**Implications for Practice:** Patients with ischemic stroke and with hyperhomocysteinemia are not at increased risk of adverse prognostic outcomes.

