



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA DE POST-GRADO

Asociación entre la presencia de infecciones y el desarrollo de enfermedad cerebro-vascular isquémica en el Hospital Nacional Hipólito Unanue 2008-2012

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de Especialista en Medicina Interna

AUTOR

Ricardo Leoncio Pizán Rodríguez

LIMA – PERÚ
2014

A mis queridos padres:

Leoncio y María

*Quienes con su ejemplo, comprensión y
Abnegación lograron mi superación*

A mis hermanas:

*Violeta, Doris y Ana
Quienes en todo momento me
apoyaron en la culminación
de mi vida profesional.*

A mi esposa:

*Carmen y Mis nenes
Cristian Ricardo y María
Belén que son el motor de
mi existir y mi superación.*

AGRADECIMIENTO A:

*Los Médicos Asistentes del Servicio
de Medicina Interna del Hospital
Nacional Hipólito Uruaue, maestros
y amigos que compartieron sus
conocimientos para lograr mis metas
profesionales.*

INDICE

	Pág.
DEDICATORIA	ii
AGRADECIMIENTO	iv
INDICE	v
RESUMEN	vii
ABSTRACT	viii
1. INTRODUCCIÓN	1
2. PLANEAMIENTO DE ESTUDIO	3
2.1. Planteamiento del problema: Formulación	3
2.2. Antecedentes del problema	5
2.3. Marco teórico	7
2.4. Hipótesis	12
2.5. Objetivos	13
2.5.1. General	13
2.5.2. Específicos	13
3. MATERIAL Y MÉTODOS	14
3.1. Tipo de estudio	14
3.2. Diseño de investigación	14
3.3. Universo y población a estudiar	14
3.4. Muestra de estudio o tamaño muestral	14
3.5. Criterio de inclusión	15
3.6. Criterios de exclusión	16
3.7. Descripción de variables	16
3.8. Tareas específicas para el logro de resultados, recolección de datos u otros	19
3.9. Procesamiento de datos	19
4. RESULTADOS	23
5. DISCUSION DE RESULTADOS	31

6. CONCLUSIONES	35
7. RECOMENDACIONES	36
8. BIBLIOGRAFIA	37
9. GLOSARIO	40
10. ANEXOS	41

RESUMEN

Objetivo: Demostrar la asociación entre la presencia de un cuadro infeccioso previo al desarrollo de la ECV.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo correlacional en 160 pacientes con ECV mediante la revisión de las historias clínicas. Se realizó un análisis estadístico descriptivo con prueba de chi cuadrado y correlación de Spearson para demostrar la asociación entre estas variables.

Resultados: el 64.4% tuvo antecedente de infección previa al ECV, la infección urinaria se asocia al 60% del ECV hemodinámico, al 48.5% del ECV cardioembólico y al 45.6% del ECV aterotrombótico. En tanto que la NAC se asocia al 21.1% de ECV aterotrombóticos y la NIH con el 24.2% de ECV cardioembólicos. La prueba de correlación de Pearson demostró que no existe correlación.

Conclusión: Se encontró una elevada frecuencia de antecedentes de infecciones previas al ECV pero demostró que no existe correlación entre ambas variables.

PALABRAS CLAVE: Infección, enfermedad cerebro-vascular, asociación.

ABSTRACT

Objective: To demonstrate the association between the presence of an infectious process prior to the development of CVD.

Methods: A retrospective descriptive correlational study in 160 patients with CVD was performed by reviewing medical records. A descriptive statistical analysis with chi square and correlation Spearson was performed to demonstrate the association between these variables.

Results: 64.4% had a history of CVD prior to infection, urinary tract infection is associated with 60% of the hemodynamic CVD, at 48.5% of cardioembolic CVD and 45.6% of atherothrombotic CVD. While the NAC is associated with 21.1% of atherothrombotic CVD and NIH with 24.2% of cardioembolic CVD. The Pearson correlation test showed no correlation.

Conclusion: A high frequency of pre-history of CVD was found infections but showed no correlation between the two variables.

KEY WORDS: Infection, cerebrovascular disease, association.

1. INTRODUCCIÓN

Dentro de las enfermedades cerebrovasculares (ECV) el 80% constituyen las de tipo isquémico, mientras que el 20% corresponden a las de tipo hemorrágico.

La incidencia de enfermedad cerebrovascular para ambos sexos en España oscilaría entre 120 y 350 casos anuales por 100.000 habitantes. La incidencia sería menor en mujeres (169/100.000) que en hombres (183-364/100,000) y se multiplica por 10 en población mayor de 70 años de edad ⁽¹⁾. Los casos incidentes más los casos recurrentes y reingresos originaron en 2002 algo más de un millón trescientas mil estancias, habiendo aumentado su peso relativo en la morbilidad hospitalaria desde 1991. Las tasas de hospitalización por ECV ajustadas por edad fueron de 253 y 149 casos por 100,000 habitantes en hombres y mujeres respectivamente, lo que supone un incremento aproximadamente del 70% respecto a 1991, incremento independiente del efecto del envejecimiento de la población española.

Como ya se ha comentado, este aumento no significa necesariamente un aumento de la frecuencia de estas enfermedades, sino que puede ser reflejo de un mejor acceso a servicios asistenciales, mejoras en la supervivencia o cambios en el patrón asistencial. Pero lo que sí reflejan es el creciente impacto que estas enfermedades están suponiendo para el sistema sanitario llegando a más de 109,000 altas hospitalarias en el 2002.

La disminución de la mortalidad cerebrovascular se estima como debida, al menos en parte, a las mejoras en la supervivencia ⁽²⁾, lo que ha conducido a una prevalencia creciente de esta enfermedad. Por ello, y dado el grado de incapacidad que genera, la enfermedad cerebrovascular está conduciendo a una proporción cada vez mayor de personas discapacitadas en la población.

Así, los estudios de prevalencia de enfermedad cerebrovascular en población mayor de 65 años estiman que es aproximadamente de un 7,5% ^(3,4). Esta proporción supone unos 400,000 ancianos afectados.

En una publicación última de los Estados Unidos de Norte América se obtiene la cifra de un costo promedio por paciente de \$46000 en un hospital importante de Chicago. Este problema se acentúa más aún por lo que el paciente dejará de producir como trabajador. El costo de capital humano en el año 2003 fue calculado en 25 000 millones de dólares al año. La American Heart Association, estima que el costo total de enfermedad cardiovascular en 1990 será de casi \$94,5 mil millones⁽⁵⁾.

De otro lado se ha observado la presencia de infecciones que preceden a un ECV en diversas series oscilando en un 25 a 35 % de casos en los que hubo presencia de infección que precedía hasta en un mes al desarrollo de Enfermedad Cerebrovascular de tipo isquémico. Al tener nuestro país una alta prevalencia de enfermedades infecciosas creemos que esta asociación podría estar incrementada en nuestro medio, a la vez que nos ayudaría a enfocar la prevención del desarrollo de ECV isquémico en la población de riesgo, disminuyendo así la discapacidad, las comorbilidades asociadas al ECV y mejorando la calidad de vida de este grupo de pacientes.

2. PLANEAMIENTO DE ESTUDIO

2.1. Planteamiento del problema: Formulación

La Enfermedad Cerebrovascular, es el resultado final de un heterogéneo grupo de procesos patológicos que afectan los vasos del sistema nervioso, produciendo isquemia y alteración del metabolismo neuronal, y que tienen como presentación una amplia gama de síndromes, cada uno con sus características particulares.

El estudio de la ECV ha progresado durante las últimas décadas, gracias a varios factores: en primer lugar está el avance en los conocimientos acerca del comportamiento fisiopatológico del tejido nervioso ante la isquemia y la hipoxia, que ha permitido desarrollar un nuevo arsenal de medidas preventivas y de tratamiento. En segundo lugar el gran desarrollo técnico de la imagenología del Sistema Nervioso Central, y de las técnicas de ultrasonido para el estudio del sistema cardiovascular. Estos adelantos permiten que los individuos puedan ser mejor estudiados, facilitando un abordaje preventivo, y en los casos de lesión neurológica, reducir al mínimo el daño neuronal y las secuelas.

Existen factores que predisponen al desarrollo de ésta los cuales han sido en su mayoría ampliamente estudiados, otros que se han encontrado en forma reciente empiezan a ser motivo de estudio. Algunos muestran información no concluyente o incierta. El conocimiento de estos factores ha permitido entender a la ECV como una entidad de características heterogéneas, que

requiere una intervención multifactorial para su adecuada prevención. El ataque cerebro vascular es una de las principales causas de mortalidad y genera un grado elevado de discapacidad física y mental. La prevención primaria y secundaria del ECV se encuentra enfocada en el control de la hipertensión arterial, la hiperlipidemia, la diabetes, el consumo de cigarrillo, la obesidad y el sedentarismo, pero un hallazgo incidental podría dar luces respecto a un nuevo factor de riesgo como es la presencia de un cuadro infeccioso previo al evento del ECV. Se ha encontrado que la presencia de infecciones preceden a un ECV en diversas series oscilando en un 25 a 35 % de casos en los que hubo presencia de infección que precedía hasta en un mes al desarrollo de ECV de tipo isquémico. Existen reportes que muestran esta asociación así como estudios donde su potencia es débil, razón por lo que, se requieren realizar más estudios para determinar su verdadero rol en la aparición de una ECV isquémica.

Dado que la ECV es un evento frecuentemente observado en nuestro hospital y la prevalencia de infecciones principalmente del tracto urinario, del sistema respiratorio, odontológicas y dérmicas, es probable que éste factor sea responsable de los ECV en nuestra población, por lo que, se planteó realizar una investigación retrospectiva para demostrar esta asociación entre ambas variables.

FORMULACION DEL PROBLEMA.

¿Existe asociación entre la presencia de infección previa y el desarrollo de una enfermedad cerebrovascular isquémica en los pacientes del Hospital Nacional Hipólito Unanue entre los años 2008-2012?

2.2. Antecedentes del problema

Son varios los trabajos en relación al tema entre ellos tenemos:

Se ha observado una asociación entre la infección bacteriana aguda y stroke, en especial las que afectan el tracto urinario y el respiratorio en la semana precedente al evento isquémico ⁽⁶⁾.

El riesgo de ECV es más alto en los 3 días luego de la infección respiratoria, siendo el OR = 3,2, o luego de la infección urinaria para lo cual el OR fue 2,7. El riesgo va declinando progresivamente en el transcurso de las semanas aunque es alto hasta los 3 meses post infección ⁽⁷⁾.

Paganini et al. Realiza un estudio de casos y controles revisando una base de datos de pacientes que acuden a un centro médico en California y concluyen que las infecciones del tracto respiratorio pueden actuar como disparador e incrementar el riesgo de ECV isquémico de tipo aterosclerótico y/o cardioembólico, especialmente en aquellos pacientes con factores de riesgo cardiovascular. ⁽⁸⁾

En un estudio realizado en una cohorte Argentina, encuentran que las infecciones del tracto respiratorio fueron significativamente asociada con ECV isquémico de tipo aterotrombótico, sugiriendo que la pronta identificación y tratamiento de este tipo de pacientes puede mitigar la gravedad de este tipo de afección.⁽⁹⁾

Las infecciones virales también han sido implicadas aunque con menor fuerza ⁽⁷⁾.

Patógenos crónicos como *Chlamydia pneumoniae* y *Helicobacter pylori* también han sido implicados⁽¹⁰⁻¹³⁾. Así en un estudio realizado en una población indígena de Camerún se halló asociación entre la presencia de infección crónica por *Chlamydia pneumoniae* a través de la presencia de Anticuerpos IgA y el desarrollo de un primer evento de ECV isquémico^(14,15). Ig A fue hallada en 50 casos (78.1%) y 27 (42.2%) controles: el OR = 4.29 IC95% (1.84+-11.56).

El estudio internacional, “Vascular effects of Infection in Pediatric Stroke” (Efectos vasculares de las infecciones en ataques cerebrales pediátricos [VIPS, por sus siglas en inglés]) es un estudio prospectivo que estudia la relación entre las infecciones y el ataque cerebral isquémico, el tipo más común de ataque cerebral. (Un ataque cerebral isquémico es causado por un coágulo que bloquea el flujo sanguíneo en o hacia el cerebro). En una investigación previa realizada por la Dra. Hills y los coautores se descubrió que las infecciones menores estaban relacionadas con un aumento del riesgo, pero no quedó claro si una

infección podría realmente ayudar a predecir un ataque cerebral futuro. La Dra. Hills afirmó que en el estudio VIPS los investigadores descubrieron que las infecciones comunes ocurridas durante la semana anterior estaban relacionadas con un riesgo de ataque cerebral seis veces mayor. Se informó que el 17% de los pacientes que sufrieron un ataque cerebral habían padecido algún tipo de infección menor durante la semana anterior, en comparación con un 3% de los pacientes que no sufrieron un ataque cerebral durante ese mismo lapso. Los tipos de infección más frecuentes fueron resfriados y otras infecciones del tracto respiratorio superior (el 8% de los pacientes que sufrieron un ataque cerebral y el 2.4% de los pacientes que no lo sufrieron informaron estos tipos de infecciones durante la semana anterior).⁽²⁰⁾

2.3. Marco teórico

Siendo el subtipo de ECV isquémico más frecuente el aterotrombótico, debemos enfatizar que la aterosclerosis es un desorden de tipo inflamatorio de la pared vascular. La inflamación promueve la inestabilidad de la placa ateromatosa y su posterior embolización.

Se ha hallado asociación entre la presencia de infección bacteriana a distinto nivel, ya sea urinario o respiratorio y el desarrollo de ECV isquémico, también han sido implicadas las infecciones de tipo viral aunque con menor fuerza, las infecciones odontógenas, la infección por *Helicobacter pylori* así como por *Chlamydia pneumoniae*. Se ha observado una correlación entre el número de muertes vasculares y la

presencia de epidemias de infecciones respiratorias. En los meses de invierno la incidencia de infecciones y de episodios cardiovasculares crece en forma paralela. Las infecciones agudas producen cambios hemodinámicos y de las cascadas de coagulación y fibrinólisis. Aproximadamente un tercio de los pacientes hospitalizados con ECV isquémicos agudos tienen historia de infecciones febriles dentro del mes previo al episodio isquémico ⁽¹⁶⁻¹⁹⁾. La prevalencia de infecciones/inflamaciones en la semana previa al evento isquémico es significativamente superior a la observada en pacientes hospitalizados con otras patologías neurológicas y en controles ambulatorios. Numerosos agentes bacterianos y virales han sido aislados indicando que la relación no estaría determinada por un microorganismo en particular. El incremento en el riesgo vascular se distingue de los tradicionales factores de riesgo por cuanto los procesos infecciosos e inflamatorios actuarían como precipitadores o “gatilladores” del proceso isquémico en sujetos portadores de factores de riesgo “crónicos”. La asociación entre infecciones e isquemia cerebral ha sido atribuida, al menos en parte, a desbalances transitorios de los mecanismos de coagulación hacia un estado protrombótico, mecanismos inmunológicos, hipertermia, leucocitosis, disección, trastornos de la reserva hemodinámica cerebral, cambios neurológicos, alteraciones en la cascada de óxido nítrico y deshidratación. La reacción inflamatoria que acompaña a las infecciones puede estimular los mecanismos de coagulación por medio de la expresión de tromboplastina por monocitos y macrófagos, incremento de los niveles séricos del factor de necrosis tumoral alfa (α -TNF), inhibición del sistema anticoagulante proteína C, proteína S, incremento en la generación de fibrina y aumento de los niveles de fibrinógeno.

MECANISMOS IMPLICADOS:

La infección puede acelerar la maduración y/o promover la inestabilidad de la placa vía activación de macrófagos y células T. Existe una inflamación continua en las placas ateromatosas, así el LDL en las arterias es oxidado y fagocitado por macrófagos, lo cual lleva a la peroxidación de lípidos y acumulación de esteres de colesterol y formación de células espumosas; la LDL (lipoproteínas de baja densidad) oxidizada estimula efectos quimiotácticos y aumenta la expresión de factores estimulantes de colonias de macrófagos, también puede aumentar la expresión de moléculas de adhesión y promover la trans migración de monocitos. La LDL así, incrementa la respuesta inflamatoria a través de reclutamiento de nuevos monolitos en la placa ateromatosa. El desarrollo y desestabilización de la placa incrementa el riesgo de ECV isquémico de tipo aterotrombótico ^(11,12)

El proceso infeccioso también puede promover una tendencia protrombótica a través del daño endotelial producido por la inflamación y liberación de Lipopolisacárido (LPS) lo cual estimula la liberación de citoquinas y proteasas produciéndose un desbalance entre las capacidades coagulatorias y fibrinolíticas, así la IL-1, IL-6 y TNF alfa activan el factor tisular que media la vía extrínseca de la coagulación durante la sepsis.

La fibrinólisis se halla comprometida por inactivación de los activadores del plasminógeno por estimulación de la citoquina PAI-1, lo cual puede promover la trombosis. Las infecciones leves también están acompañadas por una activación de la coagulación.

En la fibrilación auricular la coagulación esta persistentemente activada y se ha demostrado una elevación del PCR, sugiriendo que la inflamación puede promover la persistencia de fibrilación auricular, así la infección es otro factor disparador adicional en la fibrilación auricular, que lleva finalmente al ECV isquémico de tipo cardioembólico.

La activación y agregación plaquetaria con leucocitos fue elevada en pacientes con ECV que tuvieron infección sistémica precedente; se dice que en estos pacientes el daño neurológico así como la extensión del infarto es mucho mayor que en los pacientes con ECV pero sin infección asociada.

Se ha observado que pacientes que presentaron algún tipo de infección en la semana previa al stroke tuvieron un incremento en la proporción de leucocitos agregados a plaquetas (7,28 %) comparado aquellos pacientes sin infección (4,96%), en dicho estudio no se halló correlación entre el tipo de infección y el grado de adhesión plaquetaria, tampoco hubo diferencia entre las diferentes etiologías.

El posible mecanismo seria la unión de la bacteria al factor Von Willebrandt con el receptor GPIIb. La unión de las plaquetas a los leucocitos puede disparar la liberación de las proteasas de serina, como Catepsina G y Elastasa, que clavan y activan enzimas de la cascada coagulatoria promoviendo la trombosis. También se liberan IL-1 y TNF alfa los cuales inducen la presencia de moléculas de adhesión endotelial facilitando la migración del leucocito hacia la zona injuriada del cerebro.

La respuesta inflamatoria disrumpe la barrera hematoencefálica y activa la microglia. Esta inflamación también altera la neuroquímica cerebral a través de la generación de metabolitos potencialmente neurotóxicos ⁽¹²⁾

Así, se ha visto un incremento en la producción de ácido quinólico, metabolito neurotóxico del Triptófano, que ocurre en respuesta a la activación inmune sistémica. El ácido quinólico es un agonista del receptor NMDA glutamato y causa muerte neuronal de tipo excitatoria y actividad convulsiva, la IL-6 puede potenciar las acciones neurotóxicas del ácido quinólico extendiendo aún más la lesión cerebral en el stroke asociado a infección.

Cabe considerar que existe variabilidad genética en la severidad y tipo de respuesta del huésped al estímulo inflamatorio lo cual podría incrementar el riesgo de stroke.

RESPUESTA POST STROKE:

Existe evidencia de un incremento de los linfocitos B, linfocitos T y linfocitos T reguladores (T reg) luego del evento isquémico.

En la zona de injuria se ven neutrófilos y células T desde el día 1 y tienen su pico el día 7, esta respuesta inmune contribuye a la injuria tisular ⁽⁷⁾. Por otro lado las células Treg luego del stroke pueden ser benéficas y promover la reparación y regeneración: ya que estas células contienen factores de crecimiento que ayudan a la neurogénesis.

De otro lado se habla de un estado de inmunosupresión post stroke lo que favorecería también la presencia de infecciones luego del evento isquémico.

2.4. Hipótesis:

Hipótesis general:

“Existiría asociación entre la presencia de infecciones previas y el desarrollo de ECV isquémica en pacientes hospitalizados el Hospital Nacional Hipólito Unanue.”

Hipótesis secundarias:

h1: “Existiría mayor frecuencia de ECV isquémica en los pacientes adultos mayores y del sexo masculino”

h2: “Existiría mayor frecuencia de ECV isquémica en los pacientes con antecedentes de infección un mes previo al evento actual.”

h3: “El antecedente de infección de vías respiratorias bajas sería el más frecuente en los ECV isquémicos hospitalizados el Hospital Nacional Hipólito Unanue.”

h4: “Existiría una buena correlación entre infección previa y ECV isquémica en pacientes hospitalizados el Hospital Nacional Hipólito Unanue”

2.5. Objetivos:

2.5.1. General:

Estudiar la asociación que existiría entre la presencia de un cuadro infeccioso previo y el desarrollo de una ECV Isquémica en los pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina del Hospital Nacional Hipólito Unanue en el periodo comprendido de Enero del 2008 a Diciembre del 2012.

2.5.2. Específicos:

1. Describir las características epidemiológicas de los pacientes con ECV isquémica hospitalizados en el Hospital Nacional Hipólito Unanue.
2. Identificar el tiempo de la infección previa al desarrollo de una ECV isquémica en pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional Hipólito Unanue.
3. Identificar el tipo de infección previa más frecuente entre los pacientes con ECV isquémica hospitalizados en el Hospital Nacional Hipólito Unanue.
4. Determinar la asociación entre infección previa y ECV isquémica en los pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional Hipólito Unanue.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Tipo de estudio:

Se realizó una investigación de tipo cuantitativo.

3.2. Diseño de investigación

Se realizó un estudio observacional, descriptivo correlacional y retrospectivo realizado en población hospitalaria.

3.3. Universo y población a estudiar

Universo: Estuvo conformado por todos los pacientes con ictus hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional Hipólito Unanue entre los años 2008-2012.

Población: Estuvo conformada por todos los pacientes con ECV isquémica que fueron hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional Hipólito Unanue entre los años 2008-2012.

3.4. Muestra de estudio o tamaño muestral

La muestra requerida por el estudio fue de 160 pacientes, la cual se obtuvo aplicando la fórmula estadística para población finita siguiente:

$$n = \frac{. N. Z^2 . p . q .}{e^2 (N-1) + Z^2 . p . q}$$

donde:

N = número de pacientes con diagnóstico de ECV isquémica hospitalizados en el Servicio de Medicina del Hospital Nacional Hipólito Unanue entre los años 2008-2012 = 320

$$Z^2 = 1.96^2 = 3.84$$

p = frecuencia de ECV isquémica (según estadísticas del Servicio de Medicina Interna para el periodo de estudio fue 70.6%) = 0.70

$$q = 1 - p = 0.30$$

$$e = \text{error} = 5\% = 0.05, e^2 = 0.0025$$

reemplazando valores tenemos:

$$n = \frac{N \cdot Z^2 \cdot p \cdot q}{e^2 (N-1) + Z^2 \cdot p \cdot q}$$

$$n = \frac{320 (3.84) (0.70) (0.30)}{(0.0025)(319) + (3.84)(0.70)(0.30)} = 258.05/0.80 + 0.81 = 258.05/1.61 = 160.28$$

$$n = 160 \text{ casos.}$$

3.5. Criterio de inclusión:

La muestra estará constituida por pacientes adultos (mayores de 18 años de edad), de cualquier sexo, que fueron hospitalizados en el servicio de medicina durante el periodo de estudio por presentar un primer evento de ECV

isquémica documentado por Tomografía Axial Computarizada cerebral y tener historia de hospitalización previa por eventos infecciosos.

3.6. Criterios de exclusión:

Pacientes hospitalizados en el servicio de medicina por presentar un primer evento de ECV isquémico documentado por Tomografía Axial Computarizada cerebral y que no tengan o no hayan sido hospitalizados por un cuadro infeccioso previo al ictus. Se excluirán también a pacientes con patología aterotrombótica o arterioesclerosis ya conocida o a los pacientes con historias clínicas incompletas o ilegibles.

3.7. Descripción de variables:

3.7.1. Variables independientes:

- Hospitalización por evento infeccioso previo a la ECV isquémica.

3.7.2. Variable dependiente:

- Tipo de ECV isquémico.
- Localización topográfica del ECV isquémico.
- Comorbilidad
- Tipo de infección previa.

- Intervalo de tiempo entre hospitalización por infección previa y evento de ECV isquémico.

3.7.3. Variables intervinientes:

- Edad
- Sexo

3.7.4. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

VARIABLES	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	NATURALEZA	TIPO	CRITERIOS DE MEDICION	INSTRUMENTO
Tipo de Infección	Colonización de un organismo huésped por especies exteriores. En la utilización clínica del término, el organismo colonizador es perjudicial para el funcionamiento normal y supervivencia del huésped, por lo que se califica al microorganismo como patógeno.	Infección diagnosticada en hospitalización previa al ECV isquémico no mayor de 3 meses antes.	Cualitativa	Nominal	Tipo de infección: NAC, NIH, ITU, etc.	Instrumento de recolección de datos
ECV isquémica	Ataque súbito; especialmente se aplica a Enfermedad cerebrovascular, ECV, que es el resultado de la interrupción repentina del riego sanguíneo en el cerebro.	Signos de focalización neurológica asociados a tomografía cerebral compatible con el diagnóstico.	Cualitativa	Nominal	Localización topográfica del ECV isquémico Tipo de ECV isquémico	Instrumento de recolección de datos
Intervalo de tiempo entre hospitalización por infección previa y evento de ECV isquémico.	Dimensión que representa la sucesión continuada de momentos	Número de días transcurridos entre el inicio de la infección, documentada ya sea clínica o laboratorialmente, y el diagnóstico de ECV isquémico	Cuantitativa	Continua	Días	Instrumento de recolección de datos
Edad	Tiempo de vida del paciente al momento del examen	Número de años calculados entre la fecha de nacimiento del paciente y la fecha de la entrevista	Cuantitativa	Continua	Años	Instrumento de recolección de datos
Sexo	Genero del paciente	Características fenotípicas sexuales del paciente con ECV isquémico.	Cualitativa	Nominal	Masculino Femenino	Instrumento de recolección de datos

3.8. Tareas específicas para el logro de resultados, recolección de datos u otros

Para el logro de los objetivos del estudio se realizaron las siguientes coordinaciones:

1. Se obtuvo la autorización de la Dirección y de la Oficina de Apoyo a la Docencia e Investigación del Hospital Nacional Hipólito Unanue para la ejecución del proyecto, así como la autorización para obtener las historias clínicas.
2. La aplicación del instrumento del estudio se hizo a cada caso en forma indirecta y de forma anónima.
3. La duración de la recolección de la información fue de 10 a 20 minutos por caso.
4. La recolección de la información se llevó a cabo durante los meses de Abril Junio y se recolectaron los datos contenidos en los libros de archivo y en las historias clínicas.
5. Simultáneamente se coordinó con los asesores y revisores de la Escuela de Post-grado de la Facultad de Medicina de San Marcos.

3.9. Procesamiento de datos

La investigación empleó como método la revisión de las historias clínicas y se utilizó como instrumento una ficha de recolección de datos (ver Anexo N° 01).

Todos los pacientes tenían una batería de exámenes al momento del ingreso que consistía en: radiografía de tórax, hemograma, examen de orina, urocultivo, hemocultivo, glucosa urea y creatinina. Las tomografías cerebrales deberán estar informadas por un radiólogo que acreditará la compatibilidad del diagnóstico.

Se determinó la presencia de infección ya sea por el informe del examen clínico y/o laboratorial compatible en hospitalización previa en un periodo no mayor de 3 meses.

El tiempo transcurrido entre la infección y la hospitalización será medido en días, asignándosele el valor cero (0) cuando el diagnóstico de infección sea hecho al momento del ingreso al hospital.

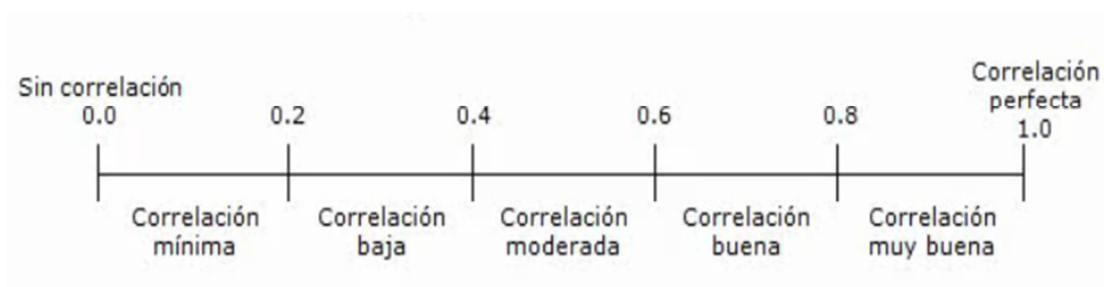
Para la ejecución del proyecto se realizaron los siguientes pasos:

1. Se identificaron los casos de ECV isquémico en el libro de registros de hospitalización del servicio de Medicina del Hospital Nacional Hipólito Unanue durante el periodo de estudio. Se elaboró un listado con el número de historias clínicas.
2. Se solicitaron y revisaron las historias clínicas de los pacientes seleccionados. Se verificaron los criterios de inclusión y exclusión de cada caso. Se realizó un sorteo aleatorio simple entre los que cumplían los criterios de selección hasta completar la muestra de 160 casos.
3. Se recolectó la información en el instrumento del estudio y los datos se obtuvieron de la revisión de las historias clínicas.

4. Posteriormente se construyó la base de datos en el programa estadístico SPSS.21 y en el programa Microsoft Excel 2010, se elaboraron los cuadros y tablas con distribución porcentual de frecuencias para las variables cualitativas, así como también las medidas de tendencia central de las variables cuantitativas.
5. Se realizó el análisis estadístico descriptivo con un nivel de significancia de $p < 0.05$ y se obtuvo la prueba del chi cuadrado, y finalmente,
6. Se redactó el informe final del trabajo de investigación para su revisión y aprobación.

El análisis estadístico se realizó en el programa estadístico SPSS21.0 con ventana para Windows mediante estadística descriptiva. Se presentaron los resultados en cuadros y gráficos con distribución porcentual de las variables categóricas y se obtuvieron las medidas estadísticas de resumen para las variables numéricas (media, mediana y moda, desviación estándar etc.). Se elaboraron gráficos en el programa Excel 2010.

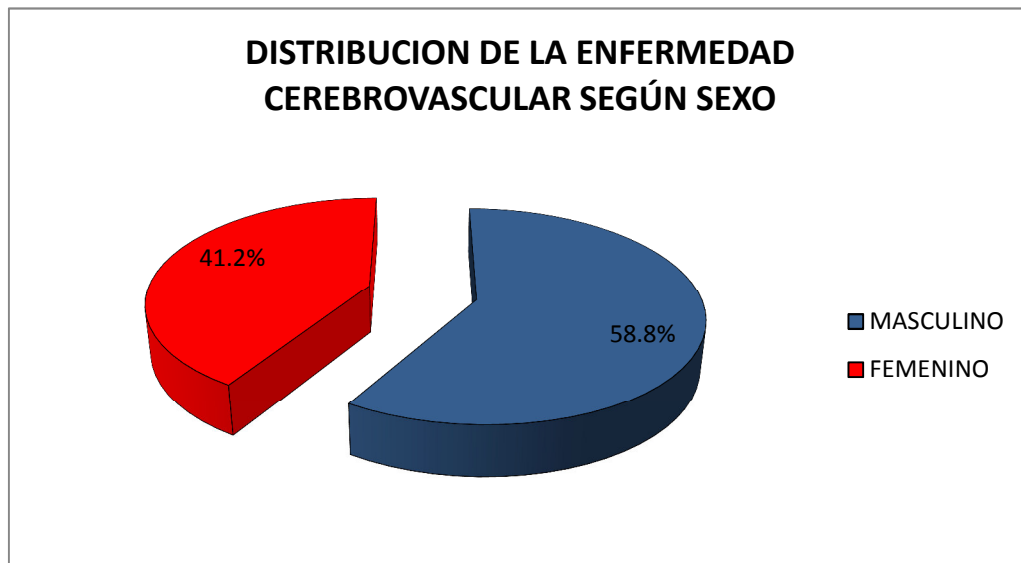
Se obtuvo la prueba de Chi-cuadrado con un nivel de significancia estadística de $p < 0.05$, y para establecer la asociación entre el antecedente de infección y el ECV isquémico se aplicará el análisis de correlación de Pearson siguiendo la siguiente tabla de correspondencia:



Por ser un estudio descriptivo en el que no se realiza ninguna intervención que ponga el peligro la vida del paciente no fue necesario obtener el consentimiento informado.

4. RESULTADOS:

GRAFICO N° 01



Chi cuadrado= 4.900

p= 0.027

CUADRO N° 01

**DISTRIBUCIÓN DE GRUPOS ETÁREOS SEGÚN SEXO DE PACIENTES
CON ECV.**

Grupos etáreos (años)	Sexo				Total		X²	p
	Masculino		Femenino		N°	%		
	N°	%	N°	%				
41-50	4	4.3	0	0.0	4	2.5		
51-60	18	19.1	24	36.4	42	26.3	8.126	0.043
61-70	32	34.0	18	27.3	50	31.3		
>71	40	42.6	24	36.4	64	40.0		
Total	94	100.0	66	100.0	160	100.0		

CUADRO N° 02

NÚMERO DE HOSPITALIZACIONES DEL PACIENTE CON ECV

Hospitalizaciones previas	N°	%	Chi cuadrado	p
Ninguna hospitalización	78	48.8	20.863	0.000
Una hospitalización	51	31.9		
Más de dos hospitalizaciones	31	19.4		
Total	160	100.0		

CUADRO N° 03

TIPO Y LOCALIZACIÓN DEL ECV

	N°	%	Chi cuadrado	P
TIPO DE ECV				
Aterotrombótico	57	35.6	54.700	0.000
Cardioembólico	33	20.6		
Hemodinámico	5	3.1		
Sin precisar	65	40.6		
Total	160	100.0		
LOCALIZACIÓN TOPOGRÁFICA				
Arteria Cerebral media	137	85.6	196.963	0.000
Arteria Cerebral posterior	10	6.3		
Arteria Comunicante anterior	13	8.1		
Total	160	100.0		

CUADRO N° 04

ASOCIACIÓN ENTRE PROCESO INFECCIOSO Y ECV

Proceso infeccioso	Aterotrombótico		Cardioembólico		Hemodinámico		Sin precisar		Total		Chi cuadrado	p
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%		
Si	40	70.2	20	60.6	3	60.0	40	61.5	103	64.4	1.310	0.727
No	17	29.8	13	39.4	2	40.0	25	38.5	57	35.6		
Total	57	100.0	33	100.0	5	100.0	65	100.0	160	100.0		

CUADRO N° 05

INFECCIÓN Y TIPO DE ECV

Proceso infeccioso	Aterotrombótico		Cardioembólico		Hemodinámico		Sin precisar		Total		Chi cuadrado	p
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%		
Infección urinaria	26	45.6	16	48.5	3	60.0	26	40.0	71	44.4	1.260	0.739
Neumonía adquirida en la comunidad	12	21.1	5	15.2	0	0.0	12	18.5	29	18.1	1.638	0.651
Neumonía intrahospitalaria	10	17.5	8	24.2	0	0.0	4	6.2	22	13.8	7.715	0.052
Absceso dental	3	5.3	0	0.0	0	0.0	7	10.8	10	6.3	4.894	0.180
Infección dérmica	4	7.0	1	3.0	0	0.0	2	3.1	7	4.4	1.585	0.663
Total	57	100.0	33	100.0	5	100.0	65	100.0	160	100.0		

CUADRO N° 06

PERIODO DE TIEMPO ENTRE ANTERIOR HOSPITALIZACIÓN Y ACTUAL EVENTO DE ECV

Periodo de tiempo (meses)	Aterotrombótico		Cardioembólico		Hemodinámico		Sin precisar		Total		Chi cuadrado	P
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%		
1	30	52.6	20	60.6	4	80.0	34	52.3	88	55.0	7.027	0.318
2	16	28.1	12	36.4	0	0.0	20	30.8	48	30.0		
3	11	19.3	1	3.0	1	20.0	11	16.9	24	15.0		
Total	57	100.0	33	100.0	5	100.0	65	100.0	160	100.0		

CUADRO N° 07

PRUEBA DE CORRELACIÓN DE PEARSON ENTRE LOS PROCESOS INFECCIOSOS Y EL ECV

Variables	Análisis inferencial	Proceso infeccioso	ITU	NAC	NIH	Absceso dental	Infección dérmica
Proceso infeccioso	Correlación de Pearson	0.019	0.001	-0.043	0.033	-0.011	-0.030
	p	0.816	0.995	0.592	0.680	0.889	0.704
	N°	160	160	160	160	160	160

5. DISCUSION

Debido a que la ECV es una de las patologías más discapacitantes y que disminuye la calidad de vida de quienes la padecen, es importante demostrar que factores de riesgo pueden ser prevenidos para disminuir su frecuencia en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional Hipólito Unanue. Por ello se ha revisado las historias clínicas de 160 pacientes con ECV que fueron atendidos entre los años 2008-2012.

Las características de nuestra serie fueron similares a la descrita por la literatura, es decir, afectó mayormente al sexo masculino (58.8%) (Gráfico N° 01), y su frecuencia se incrementa conforme avanza la edad (el 40% pertenecía al grupo etáreo con edad mayor de 70 años), como también encontraron Bermejo y et al.⁽¹⁾ Deza y et al.⁽³⁾ y Mc Coll⁽⁴⁾ en sus respectivas series. Aunque en el sexo femenino se observó que tiene mayor frecuencia a partir de los 50 años (Cuadro N° 01), que precisamente coincide con la menopausia, periodo en que los estrógenos ya no brindan la protección para estos eventos cerebrales, esto también fue reportado en las series de Bermejo y et al.⁽¹⁾, Mc Coll⁽⁴⁾ y Di Carlo y et al.⁽⁵⁾

Se revisó si los pacientes con ECV habían tenido hospitalizaciones previas, dato que se presentó en el 51.2%, siendo el 31.9% con una sólo hospitalización previa. Resultados estadísticamente muy significativos ($p < 0.001$) (Cuadro N° 02) La literatura consultada al respecto señala que no existe relación entre el número de hospitalizaciones y la presencia de un evento de ECV como señalan Zurru y Alonzo⁽⁹⁾, Njamshi⁽¹⁰⁾, y Hedley y Hopkins⁽¹¹⁾

Las causas reconocidas del ECV isquémico de nuestra serie fueron aterotrombóticos (35.6%) y cardioembólicos (20.6%), (Cuadro N° 03) aunque en un importante 40.6% no se pudo determinar el origen ya sea porque no se contó con evaluaciones ecocardiográficas ni de eco-doppler carotídeo, que en nuestra institución están limitados por la gran demanda de pacientes y son citados para fechas posteriores que no se realizan porque los paciente se pierden en el seguimiento luego del alta en un importante número de pacientes. En los estudios de Bermejo y et al.⁽¹⁾, Mc Coll⁽⁴⁾; Di Carlo y et al.⁽⁵⁾ y Perttu y et al.⁽¹²⁾ también predominaron los ECV por aterotrombosis seguidos de los cardioembólicos con frecuencias muy similares al de nuestra serie. A pesar de que son poblaciones con diferentes características socioculturales, la etiología es la misma, por lo tanto, no parecen existir diferencias en la fisiopatología de la ECV.

La evaluación tomográfica cerebral permitió identificar que el 85.6% de los ECV tenían localización topográfica en la arteria cerebral media (Cuadro N° 03), coincidiendo con lo reportado por Bermejo y et al.⁽¹⁾; Mc Coll⁽⁴⁾; Di Carlo y et al.⁽⁵⁾; Zurru y Alonzo⁽⁹⁾, Njammshi⁽¹⁰⁾, y Hedley y Hopkins⁽¹¹⁾

Al evaluar la presencia de procesos infecciosos que precedan al ECV, en nuestra serie este dato estuvo presente en el 64.4%, frecuencia muy superior a la descrita por las diversas series en las que oscila entre un 25 a 35%. (Cuadro N° 04). Se logró estratificar la presencia previa de infección según tipo de ECV, encontrándose que el 70.2% de los ECV aterotrombóticos tuvo infección previa y en forma similar, el cardioembólico en el 60.6%, el hemodinámico en el 60% y en aquellos que no se había precisado el origen del ECV se presentó en el 61.5%.

(Cuadro N° 04) Pero en el análisis estadístico este no fue significativo ($p < 0.05$) pudiendo estar presente otros factores confusores que por el diseño retrospectivo del estudio no se pudieron identificar ni controlar.

Al hacer un análisis estratificado para observar el comportamiento del proceso infeccioso y el tipo de ECV se encontró que la infección urinaria se asocia al 60% del ECV hemodinámico, al 48.5% del ECV cardioembólico y al 45.6% del ECV aterotrombótico, en tanto que la NAC se asoció a 21.1% de ECV aterotrombóticos y la NIH con el 24.2% de ECV cardioembólicos. (Cuadro N° 05). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas sólo para la neumonía intrahospitalaria ($p < 0.05$). Existen reportes que indican que las infecciones respiratorias elevan el riesgo hasta en tres veces si se presentan 3 días antes del ECV. Respecto a la infección urinaria los reportes señalan que duplica el riesgo de ECV. Estos datos no se corroboran en nuestro estudio. Aunque en el caso puntual de la NIH y el ECV cardioembólico que se observa en nuestra serie también fue detectado por Paganini et al.⁽⁸⁾ Otros autores encuentran aumento del riesgo con el tipo aterotrombótico como en la cohorte argentina descrita por Zurru y et al.⁽⁹⁾

Se observó que el 52.3% de la serie había tenido un periodo de hospitalización previa un mes antes del ECV. Hallazgo que no fue estadísticamente significativo ($p > 0.05$) (Cuadro N° 06). Las diversas series encontraron asociación entre infección previa dentro del mes anterior a la presentación del ECV y algunos señalan periodos más cortos como dos semanas previas al ECV. Nuestro estudio no pudo determinar periodos de tiempo más cortos por que no estaban consignados en la historia clínica en forma precisa.

Al realizar la prueba de correlación de Pearson no se encontró correlación entre un proceso infeccioso, ITU, NAC, NIH, absceso dental, infección dérmica y el ECV isquémica. (Cuadro N° 07). Estos datos podrían corresponderse con los hallazgos de la Dra. Hills y et al.⁽²⁰⁾ quienes a pesar de que descubrieron que las infecciones estaban relacionadas con un aumento del riesgo, pero no demostraron que estas infecciones podrían realmente ayudar a predecir un ataque cerebral futuro. La Dra. Hills⁽²⁰⁾ afirmó que en el estudio *Vascular effects of Infection in Pediatric Stroke* (VIPS) los investigadores descubrieron que las infecciones comunes ocurridas durante la semana anterior estaban relacionadas con un riesgo de ataque cerebral más de seis veces mayor. Se informó que el 17% de los pacientes que sufrieron un ataque cerebral habían padecido algún tipo de infección menor durante la semana anterior, en comparación con un 3% de los pacientes que no sufrieron un ataque cerebral durante ese mismo lapso. Los tipos de infección más frecuentes fueron resfriados y otras infecciones del tracto respiratorio superior (el 8% de los pacientes que sufrieron un ataque cerebral y el 2.4% de los pacientes que no lo sufrieron informaron estos tipos de infecciones durante la semana anterior).⁽²⁰⁾

De esta manera, nuestra investigación si bien encuentra una elevada frecuencia de infecciones un mes antes del desarrollo de un ECV, en el análisis correlacional no establece ninguna correlación entre estas variables y el ECV. Probablemente sería necesario diseñar estudios prospectivos que permitan controlar factores confusores y que tengan la precisión de la información dado que en la revisión de las historias clínicas se tuvo bastante dificultad para tipificar adecuadamente a cada caso.

6. CONCLUSIONES:

- 1.** La enfermedad cerebrovascular observada en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional Hipólito Unanue tiene características similares a la descrita por la literatura.
- 2.** Se encontró el antecedente de infección previa un mes antes de sufrir un ECV en más de la mitad de pacientes que ingresaron al estudio, pero en el análisis estadístico no fue significativo para nuestra población.
- 3.** Las infecciones previas más frecuentes en los pacientes con ECV fueron las infecciones urinarias seguidas por las infecciones respiratorias, pero en el análisis estadístico no fue significativo para nuestra población.
- 4.** Nuestra investigación demuestra que no existe asociación entre las infecciones previas y la enfermedad cerebrovascular en nuestra población.

7. RECOMENDACIONES

1. Deberían de establecerse medidas preventivo-promocionales de la salud a fin de reducir la frecuencia y las complicaciones-secuelas de la ECV isquémica en nuestro medio ya que estos presentan características descritas similares a la de otras regiones.
2. No estaría justificado un manejo profiláctico con antibióticos en pacientes con factores de riesgo para ECV al no existir asociación entre infecciones previas y ECV.
3. Se debería de intensificar el estudio preventivo para identificar las infecciones urinarias y neumonías de curso silente en la población adulta mayor.
4. Sugerimos realizar estudios de diseño prospectivo que puedan controlar variables confusoras y tener la información completa, ya que por el diseño retrospectivo de nuestra investigación estos no pudieron ser controlados adecuadamente.

8. BIBLIOGRAFIA.

1. Bermejo, F.; Vega, S.; Morales, J. et al. Prevalence of stroke in two samples (rural and urban) of old people in Spain. A pilot door-to-door study carried out by health professionals. *Neurología* 1997; 4:157-61.
2. Del Barrio JL, et al. Stroke and Parkinson's disease in Spanish Populations: A Review of Door-to-Door Prevalence Surveys. *Neuroepidemiology* 2005; 24:179-88.
3. Deza L, Aldave R, Barrera J. Historia natural de la ECV en el Perú. *Revista de Neuropsiquiatría*; Lima, Perú 2001.
4. Mc Coll B.W. Ischemic infection, Inflammation and Acute Ischemic Stroke. *Neuroscience* 2009;158:1049-61.
5. Di Carlo A, et al. Frequency of stroke in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurology* 2000; 54 (5): 28-33.
6. Clayton TC, Thompson, Recent. Respiratory Infection and Risk of Cardiovascular Disease: Case –Control Study Throught a general pracrice data base. *Eur Hearh J* 2008 29:96-103.
7. Smeeth L, Thomas SL. Risk of myocardial Infarction and Stroke Alter Acute Infection or Vaccination. *N Engl J Med* 2004:351:2611-8.
8. Paganini –Hill, E Lozano. Infection and risk of ischemic stroke. Differences among stroke subtypes.b *Stroke*. 2003; 34:452-7.

9. Zurru Ma cristina, Alonzo Claudia. Recent respiratory infection predicts Atherothrombotic Stroke .Case-Control Study in Buenos Aires health care System .Stroke 2009; 40:1986-90.
10. Njamshi Alfred K.Chronic Chlamydia Pneumoniae Infection and Stroke in Cameroon. A case–Control Study. Stroke 2006; 37:796-9.
11. Hedley CA Emsley, Stephen J Hopkins. Acute Ischemic Stroke and infection recent and emerging concepts. Lancet neurology 2008;7 341-53.
12. Perttu J , Lindsberg and Armin J. Inflammation and infections as risk factors - for ischemic stroke. Stroke 2003;34:2518-32.
13. Shaheen E Lakhan, Anette Kirchgessner. Inflammatory Mechanism in Ischemic Stroke: therapeutic approaches. Journal of Translational Medicine: 2009,7:97.
14. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. Circulation 2002; 105:1135-43.
15. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring, JE, Cook, NR. Comparison of C-reactive protein and lowdensity lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. N Engl J Med 2002; 347: 1557-65.
16. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon, RO, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals

from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499-511.

17. Gorelick PB. Stroke prevention therapy beyond antithrombotics: unifying mechanisms in ischemic stroke pathogenesis and implications for therapy. *Stroke* 2002; 33: 862-75.
18. Nieto FJ. Infections and atherosclerosis: new clues from an old hypothesis? *Am J Epidemiol* 1998; 148: 37-947.
19. Huittinen T, Leinonen M, Tenkanen L, Virkkunen H, Manttari M, Palosuo T, et al. Synergistic effect of persistent chlamydia pneumoniae infection, autoimmunity, and inflammation on coronary risk. *Circulation* 2003; 107: 2566-70.
20. Hills y et al. Informe de reunión de la American Stroke Association: Vascular effects of Infection in Pediatric Stroke” (Efectos vasculares de las infecciones en ataques cerebrales pediátricos (VIPS): Resúmenes: 36, 38 y 39 (sala 28A-D) February 12, 2014.

9. GLOSARIO

ECV:	Enfermedad cerebrovascular
NAC:	Neumonía adquirida en la comunidad
ITU:	Infección urinaria
NIH:	Neumonía intrahospitalaria
X^2:	Chi cuadrado
P:	Significancia estadística

10. ANEXOS

ANEXO N° 01

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

NUMERO DE HISTORIA CLINICA: _____

Edad: _____ años

Sexo: 1. Masculino () 2. Femenino ()

Comorbilidad:

HTA 1. Si () 2. No ()

DM2 1. Si () 2. No ()

LES 1. Si () 2. No ()

Cardiopatía 1. Si () 2. No ()

Obesidad 1. Si () 2. No ()

Otros: _____

Tipo de ECV isquémico:

Aterotrombótico 1. Si () 2. No ()

Cardioembólico 1. Si () 2. No ()

Hemodinámico 1. Si () 2. No ()

Otros: _____

Localización topográfica del ECV isquémico:

Art. Cerebral media 1. Si () 2. No ()

Art. Cerebral posterior 1. Si () 2. No ()

Art. Comunicante anterior 1. Si () 2. No ()

Art. Comunicante posterior 1. Si () 2. No ()

Art. Cerebral posterior 1. Si () 2. No ()

Otros: _____

Tipo de infección previa:

Neumonía adquirida en la comunidad 1. Si () 2. No ()

Neumonía intrahospitalaria 1. Si () 2. No ()

Infección urinaria complicada 1. Si () 2. No ()

Infección dérmica 1. Si () 2. No ()

Colangitis aguda 1. Si () 2. No ()

Peritonitis bacteriana 1. Si () 2. No ()

Artritis sépticas 1. Si () 2. No ()

Otras infecciones: _____

Intervalo de tiempo entre hospitalización por infección previa y evento de ECV isquémico: _____ días