

Factores clínicos y electrocardiográficos como predictores de mortalidad en pacientes en fase aguda de un primer evento cerebrovascular

Clinical and electrocardiographic factors as mortality predictors in patients in the acute phase of a first cerebrovascular event

Oscar Leonel Rueda Ochoa ¹, Hugo Alexander Torres Mantilla ¹, César Augusto Fernández Dulcey ¹, María Mónica Villa Acuña ¹, Shirley Teresa Velasco Gómez ¹, Carlos Andrés Niño Niño ², Daniel Alfonso Sierra Bueno ²

Forma de citar: Rueda Ochoa OL, Torres Mantilla HA, Fernández Dulcey CA, Villa Acuña MM, Velasco Gómez ST, Niño Niño CA, Sierra Bueno DA. Factores clínicos y electrocardiográficos como predictores de mortalidad en pacientes en fase aguda de un primer evento cerebrovascular. *rev.univ.ind.santander.salud* 2014; 46(2): 147-158.

RESUMEN

Introducción: El accidente cerebrovascular (ACV) es la segunda causa de muerte y tercera causa de discapacidad en el mundo. **Objetivo:** Evaluar la asociación entre variables clínicas, electrocardiográficas, escalas neurológicas en pacientes con ACV como predictoras de mortalidad a 3 meses posteriores al egreso hospitalario. **Materiales y métodos:** Estudio de cohorte prospectivo con muestreo no probabilístico, en pacientes mayores de 18 años con primer ACV. Se evaluaron variables demográficas, clínicas, escalas neurológicas del Instituto Nacional de Salud (NIHSS) y canadiense (CNS), variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) y del QT (QTV), dispersión del QT. Se determinó la mortalidad a los tres meses de seguimiento. Se realizó análisis bivariado y de regresión logística múltiple cuyo desenlace fue mortalidad a tres meses post egreso hospitalario, incluyendo variables con baja correlación ($r < 0.4$) y significancia estadística ($p < 0.05$). **Resultados:** Se incluyeron 92 pacientes, 13 de los cuales fallecieron en la fase de tratamiento intrahospitalario. Se realizó seguimiento durante tres meses después del egreso hospitalario en 81 pacientes. La mortalidad total en tres meses de seguimiento fue del 21.7% ($n=20$). Se identificaron cinco variables predictoras de mortalidad en el modelo final: puntaje de escala NIHSS, frecuencia cardíaca media, $VLF\ QT \geq 36.311$, $LF/HF \leq 1.019$, valores extremos $r\text{-MSD} (\geq 7.985 \text{ o } \leq 2.363)$ de VFC. La capacidad discriminatoria del modelo mediante el análisis del área bajo la curva fue de 0.95, con valores de sensibilidad y especificidad del 60% y 93% respectivamente. **Conclusión:** Altos

1. Grupo de Investigación en Electrocardiografía. Departamento de Ciencias Básicas. Facultad de Salud. Universidad Industrial de Santander.

2. Grupo CEMOS. Escuela de Ingeniería Eléctrica y Electrónica. Universidad Industrial de Santander.

Correspondencia: Oscar Leonel Rueda Ochoa. **Dirección:** Facultad de Salud. Universidad Industrial de Santander. Carrera 32 No. 29-31. Bucaramanga. Colombia. **Correo electrónico:** grupoekg.uis@gmail.com. **Teléfono:** 577-6455693. Ext.: 3124, 3159. Fax: 6455693.

Recibido: noviembre 6 de 2013

Aprobado: marzo 18 de 2014

puntajes de escala NIHSS, VLF-QT, frecuencia cardiaca media, así como valores bajos LF/HF y valores extremos r-MSD, fueron factores de riesgo independientes para mortalidad a los 90 días después de un primer ACV.

Palabras Clave: Accidente cerebrovascular, Electrocardiografía, Frecuencia cardiaca, Mortalidad, Predicción.

ABSTRACT

Introduction: Stroke is the second cause of death and third cause of disability worldwide. **Objective:** To assess association between clinical and electrocardiographic variables, neurological scales in stroke patients like predictors of mortality at three months after hospital discharge. **Subjects and methods:** Prospective cohort with non-probabilistic sampling, in patients over 18 years with first stroke. Demographic and clinical variables, neurological scales (NIHSS, Canadian), heart rate (HRV) and QT variability (QTV), QT dispersion were evaluated. Mortality was determined during the 3 months follow up. Bivariate and multiple logistic regression analysis were performed with mortality at three months after discharge as outcome. Variables were included in the model if they have low correlation ($r < 0.4$) and significant statistically p values ($P < 0.05$). Results: 92 patients were included in the study, 13 patients died during the intra-hospital stay, 81 were followed at 3 months after their hospital discharge. Total mortality in patients included at three months follow-up was 21.7 % ($n=20$). We identified five predictors of mortality in the final model: NIHSS score, mean heart rate, $VLF\ QT \geq 36,311$, $LF/HF \leq 1,019$, extreme values of $r\text{-MSD} (\geq 7,985 \text{ or } \leq 2,363)$ of HRV. The area under the curve (AUC) of the model was 0,95 with sensitivity of 60% and specificity of 93%. **Conclusions:** High NIHSS scores, VLF-QT, mean heart rate, low values of LF/HF and high extreme values of $r\text{-MSD}$ were independent risk factors for mortality at 90 days after a first stroke.

Keywords: Stroke, Electrocardiography, Heart Rate, Mortality Prediction.

INTRODUCCIÓN

El accidente cerebrovascular (ACV) es la segunda causa de muerte y la tercera causa de discapacidad en el mundo, con una mortalidad en fase aguda por todas las causas de hasta el 85%¹, además de una alta tasa de recurrencia², razones por las cuales se han buscado herramientas para aproximarse a un acertado pronóstico, que conduzca a un adecuado y oportuno tratamiento. Se asocian con mal pronóstico factores como la edad avanzada, el sexo masculino, el compromiso de vasos mayores, la fibrilación auricular, la severidad del ACV, la enfermedad cardiaca isquémica, el accidente cerebrovascular hemorrágico, el ACV o el accidente isquémico transitorio previo, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, un pobre estado nutricional y el tabaquismo, entre otros³⁻⁶.

En los países desarrollados se ha observado una disminución en la tasa de mortalidad tanto en la fase aguda como en etapas posteriores, debido a una mejor identificación y manejo de las complicaciones⁷. En Colombia, el ACV se encuentra dentro de las 10 primeras causas de mortalidad, con una tasa de 32.52 por 100.000 habitantes⁸.

La mayoría de pacientes que fallecen secundario a un ACV lo hacen durante las primeras 48 horas, producto del daño directo cerebral por el fenómeno isquémico y/o

hemorrágico; un porcentaje importante de ellos fallecen como resultado de eventos cardiacos especialmente en las primeras semanas posteriores al evento⁹. Si bien, una proporción considerable de pacientes tiene antecedentes demostrables de enfermedad cardiaca, otros no los presentan. Además se encuentra bien documentado el efecto adverso potencial sobre el sistema cardiovascular que tiene el ACV¹⁰.

Mediciones modernas realizadas a partir del electrocardiograma (EKG) como la variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC), variabilidad del intervalo QT (QTV) y dispersión del intervalo QT (DQT) han sido materia de estudio durante los últimos 15 años en múltiples contextos clínicos, incluyendo el ACV, con diversos hallazgos que en su mayoría direccionan a demostrar la hipótesis de que una alteración en el funcionamiento del sistema nervioso autónomo conlleva a la aparición de disfunción cardiaca con aumento correspondiente del riesgo de muerte. Sin embargo, la aplicabilidad de estas medidas han sido limitadas debido a la necesidad de registros digitales electrocardiográficos, de fácil consecución pero no disponibles en todos los hospitales y a la falta de estudios epidemiológicos que evalúen su asociación con desenlaces clínicos.

Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue evaluar si los parámetros de VFC y QTV medidos en un trazo de

5 minutos y DQT de derivaciones cuasiortogonales ¹² además de otros intervalos del EKG y variables clínicas y de escalas pronósticas, en pacientes con ACV, son predictoras de mortalidad a 3 meses posteriores al egreso hospitalario.

MATERIALES

Estudio de cohorte prospectiva, con muestreo no probabilístico, cuya selección de la muestra se hizo a partir de los casos consecutivos de ACV que consultaron al Hospital Universitario de Santander entre Marzo 2007 y Mayo 2009. Los pacientes elegibles presentaron una clínica al ingreso de déficit neurológico, agudo, nuevo, persistente por más de una hora, con menos de 100 horas de evolución al momento de ingreso al estudio, con diagnóstico de ACV clínico y tomográfico. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, con aprobación del consentimiento informado por parte del paciente o sus familiares. Los criterios de exclusión que se tuvieron en cuenta fueron historia previa de ACV o déficit neurológico previo compatible con ACV, resolución muy temprana de síntomas (< 3 horas) con tomografía computarizada (TC) sin evidencia de lesión, ritmo no sinusal, el uso reciente de medicamentos antiarrítmicos y beta-bloqueadores, cirugía previa o reciente, traumatismo moderado o severo en regiones craneoencefálica o torácica, demostración posterior de otro agente causal del cuadro clínico distinto al ACV, agitación psicomotora, patrón respiratorio irregular, inestabilidad hemodinámica o ventilatoria persistentes, los cuales impedían la toma de un EKG adecuado, muerte o reanimación avanzada en las primeras horas desde el ingreso antes de la toma adecuada del registro electrocardiográfico.

MÉTODOS

Para el cálculo del tamaño de la muestra se utilizó el software openepi ¹³, se tuvo en cuenta un nivel de confianza del 95%, un poder del 80%, una relación expuestos no expuesto de 1, un desenlace esperado en el grupo de no expuestos (con VFC normal) del 35% y en el grupo expuesto (Con VFC anormal) del 65%, con lo anterior se obtuvo un promedio de 91 pacientes a ser incluidos (ver **Tabla 1**).

Tabla 1. Cálculo del tamaño de Muestra según openepi.

Tamaño de Muestra: Ensayo clínico aleatorizado, Cohorte y Trasversal			
Nivel de significancia Bilateral (1- α)	95		
Poder (1- β , % Posibilidad de Detectar)	80		
Radio del tamaño de Muestra, No expuestos/Expuestos	1		
Porcentaje de no expuestos con resultado	35		
Porcentaje de expuestos con Resultado	65		
Odds Ratio	3,5		
Ratio Riesgo/Prevalencia	1,9		
Diferencia Riesgo/Prevalencia	30		
	Kelsey	Fleiss	Fleiss with CC
Tamaño de Muestra Expuestos	44	43	49
Tamaño de Muestra No Expuestos	44	43	49
Tamaño de Muestra Total	88	86	98

Una vez los pacientes ingresaron al estudio, se llenó una ficha con datos de identificación, demográficos y clínicos que incluían antecedentes patológicos, farmacológicos y tiempo de evolución de los síntomas del evento. Posteriormente se tomaba un registro electrocardiográfico digital de 15 minutos con el equipo Biopac System MP35, a una tasa de muestreo de 500 Hz. Se realizó una evaluación clínica que incluía la escala de Glasgow, la escala del ictus del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (NIHSS) y Escala Neurológica Canadiense (CNS), un examen físico cardiovascular y neurológico completo. Se revisaron las lecturas de la TC simple por parte del radiólogo, en la fase inicial del ACV y el registro de los laboratorios de rutina tomados al ingreso hospitalario.

La señal electrocardiográfica fue analizada mediante el software PhySigMesh ¹⁴, el cual utiliza un trazo continuo de 5 minutos de la mejor calidad, con la menor cantidad de extrasístoles, pausas u otros artefactos no corregibles. Se realizó corrección manual, asistida por

el software de las extrasístoles y pausas mediante la interpolación con datos promediados o por sustracción del periodo cardiaco afectado de forma tal que estas alteraciones tuvieran el menor efecto posible en los parámetros de variabilidad medidos. Los registros electrocardiográficos en los cuales se requirió la sustracción de más de cinco segundos de señal continua o la corrección de más del 20% del total de los periodos cardiacos registrados no fueron tenidos en cuenta en el análisis final.

Se calcularon los parámetros de VFC y QTV en el dominio del tiempo como lo son el *SDNN* (desviación estándar de los intervalos RR), *MDARR* (desviación estándar del promedio de intervalos RR), *r-MSD* (raíz cuadrada de las diferencias cuadráticas de intervalos NN sucesivos), *MIRR* (índice de los intervalos RR) y la *pNN50* (proporción de intervalos RR con duración mayor a 50 ms) y en el dominio de la frecuencia considerando la potencia en cada una de las bandas de frecuencia *VLf* (muy baja frecuencia), *Lf* (baja frecuencia) y *Hf* (alta frecuencia) y la razón *Lf/Hf* (razón entre las potencias de las bandas de baja y alta frecuencia), así como también la medición de intervalo QT y la DQT, de acuerdo con los estándares internacionales aceptados¹⁵. Para determinar la DQT se tuvieron en cuenta las derivaciones quasiortogonales V2, aVF y DI¹².

Se desarrolló de forma independiente una revisión exhaustiva tanto de los registros primarios como de la historia clínica de los pacientes para evaluar la consistencia interna de los datos, así como también para evitar errores de digitación o inclusión de casos con criterios de exclusión. La lectura y análisis de los datos electrocardiográficos se realizó con enmascaramiento respecto al resto de variables clínicas y de desenlace.

Se efectuó un seguimiento intrahospitalario diario de los cambios en los parámetros de alertamiento, función motora, lenguaje, la presencia de otras complicaciones, los tratamientos y procedimientos realizados a los pacientes. Además, se realizó un seguimiento telefónico en la fase extrahospitalaria con el fin de conocer la evolución clínica a los tres meses del egreso hospitalario.

Para el análisis estadístico de los datos tanto clínicos como electrocardiográficos se utilizó el programa STATA 11.0. Se realizó un análisis bivariado y de regresión logística múltiple teniendo en cuenta como desenlace mortalidad a tres meses post egreso hospitalario. Las variables con coeficiente de correlación menor de 0.4

y con valor de p menor de 0.20 fueron incluidas en el modelo inicial. Para la selección de las variables finales se utilizó la metodología stepwise backward manual, todas las cuales con p menor de 0.05. Se evaluó la bondad de ajuste por medio de la prueba de Hosmer-Lemeshow y la capacidad discriminativa a través de la evaluación de la sensibilidad y especificidad mediante la curva ROC (Receptor Operator Curve). Finalmente, se realizó validación interna utilizando la técnica de bootstrap.

RESULTADOS

Desde marzo de 2007 hasta mayo de 2009, acudieron al servicio de urgencias del HUS 468 pacientes con diagnóstico presuntivo de ACV, de los cuales 178 tenían ACV previo, 110 se encontraban en fibrilación auricular y otros ritmos no sinusales. 43 pacientes tenían un tiempo de evolución de sus síntomas mayor a 100 horas, 36 recibieron metoprolol, 9 acudieron por trauma craneoencefálico, para un total de 376 pacientes excluidos. 92 pacientes fueron incluidos con primer ACV, 33 hombres y 59 mujeres (ver **Figura 1**).

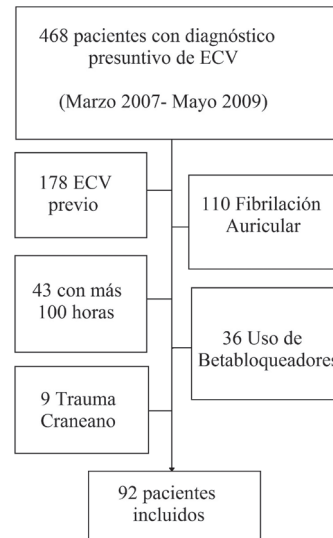


Figura 1. Flujograma de pacientes incluidos en el estudio.

De los pacientes incluidos en el estudio, 20 pacientes fallecieron a los tres meses del egreso hospitalario así: 13 pacientes fallecieron durante su estancia hospitalaria, 3 pacientes fallecieron en los primeros ocho días luego de su egreso (uno de los cuales había sido remitido a otra institución de salud) y 4 fallecieron entre ocho días y dos meses posteriores a su egreso hospitalario (uno de los cuales había sido remitido). Las características clínicas y demográficas de los pacientes al momento de su ingreso son resumidas en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Características clínicas y demográficas de los pacientes incluidos.

VARIABLES		MEDIDAS ESTADÍSTICAS						
Edad		N	\bar{x}	DS	Me	L. Sup.		
Socio-Demográficas		92	68,4	13,6	70,5	90		
	Género		Frec (N)			%		
	Masculino		33 (92)			36		
	Femenino		59 (92)			64		
Clínicas	Antecedentes		Frec (N)			%		
	HTA		67 (91)			74		
	DM		21 (87)			24		
	Dislipidemia		16 (86)			19		
	Tabaquismo		26 (87)			30		
	Tipo de ACV		Frec (N)			%		
	Isquémico		55 (90)			61		
	Hemorrágico		22 (90)			24		
	Subaracnoideo		3 (90)			3		
	Sin lesiones vasculares		10 (90)			11		
	Localización ACV		Frec (N)			%		
	Ganglio		26 (87)			30		
	Sust. Blanca Subcortical		24 (87)			28		
	Tálamo		13 (87)			15		
	Cerebelo		8 (87)			9		
	Puente		4 (87)			5		
	Frontal		15 (86)			17		
	Parietal		30 (86)			35		
	Temporal		26 (86)			30		
	Occipital		9 (89)			10		
		PAS	N	\bar{x}	DS	Me	L. Inf	L. Sup.
			92	154,5	31,2	150	90	240
		PAD	92	86,8	18	86,5	50	160
	FC	92	79,4	11	80	51	110	
	Escalas Intrahospitalarias	N	\bar{x}	DS	Me	L. Inf	L. Sup.	
	NIHSS	92	12,7	6,23	11,5	0	28	
	Canadiense	92	5,15	2,23	5,5	0,5	9,5	
	Glasgow	91	11,7	3,04	13	4	15	
Electro-fisiológicas	VFC	N	\bar{x}	DS	Me	L. Inf	L. Sup.	
	Varianza RR	92	2383,3	3039	1074,8	10,47	16902	
	SDNN RR	92	40,72	27,09	32,78	3,23	130	
	r-MSD RR	92	5,07	5,02	3,41	0,49	34	
	pNN50 RR	92	0,007	0,041	0	0	0,39	
	MDARR RR	92	4,63	5,12	3,11	0,53	35,78	
	MIRR RR	92	54,18	38,2	41,73	4,04	169,58	
	VLF RR	92	1090,2	1434,3	442,6	4,4	6102,8	
	LF RR	92	558,03	1044,6	168,6	2,49	5471,5	
	HF RR	92	666,24	1692,4	132,99	0,41	11694,3	
	LF/HF RR	92	2,02	2,88	1,27	0,055	22,12	
	VQT	N	\bar{x}	DS	Me	L. Inf	L. Sup.	
	Varianza	92	346,34	475,7	217,4	76,94	3488,3	
	SDNN	92	16,65	8,35	14,74	8,78	59,1	
	r-MSD	92	3,82	1,77	3,2	1,77	11,9	
	MDARR	92	3,86	1,72	3,37	1,96	10,92	
	MIRR	92	12,78	8,58	14,41	2,18	29,66	
	VLF QT	92	83,06	193,1	26,11	4,88	1363,2	
	LF QT	92	65,94	100,12	34,27	11,86	640,7	
	HF QT	92	119,23	143,19	73,46	27,65	992,36	
LF/HF QT	92	0,045	0,054	0,03	0,000016	0,42		

Se establecieron los puntos de corte de las variables cuantitativas mediante el cálculo de las curvas ROC seleccionando aquellos que mostraran mayor sensibilidad y especificidad. En algunas variables se observaron dos puntos de corte, uno en el extremo inferior y otro en el superior, que al tenerlos en cuenta simultáneamente mostraron un mejor desempeño discriminante, razón por la cual algunas de ellas distinguen entre dos grupos de datos, una con valores medios y otra con valores extremos (bajos y altos). Ver **Tabla 3**.

Se realizó un análisis bivariado en el que no se encontró una asociación estadísticamente significativa con muerte de las variables mostradas en la **Figura 2**. Las variables clínicas que si mostraron asociación estadísticamente significativa con el desenlace de mortalidad se muestran en la **Figura 3**. Se destaca que el mayor factor de riesgo para mortalidad en este análisis fue el puntaje de la escalas NIHSS ≥ 14 (RR = 7.4; IC 95% = 2.3-23.4), seguido por el puntaje de la escala de Glasgow ≤ 12 (RR = 5.6; IC 95% = 1.8-17.8), y finalmente la CNS ≤ 4 (RR = 5.4; IC 95% = 1.3-13.3).

Tabla 3. Puntos de corte para variables cuantitativas.

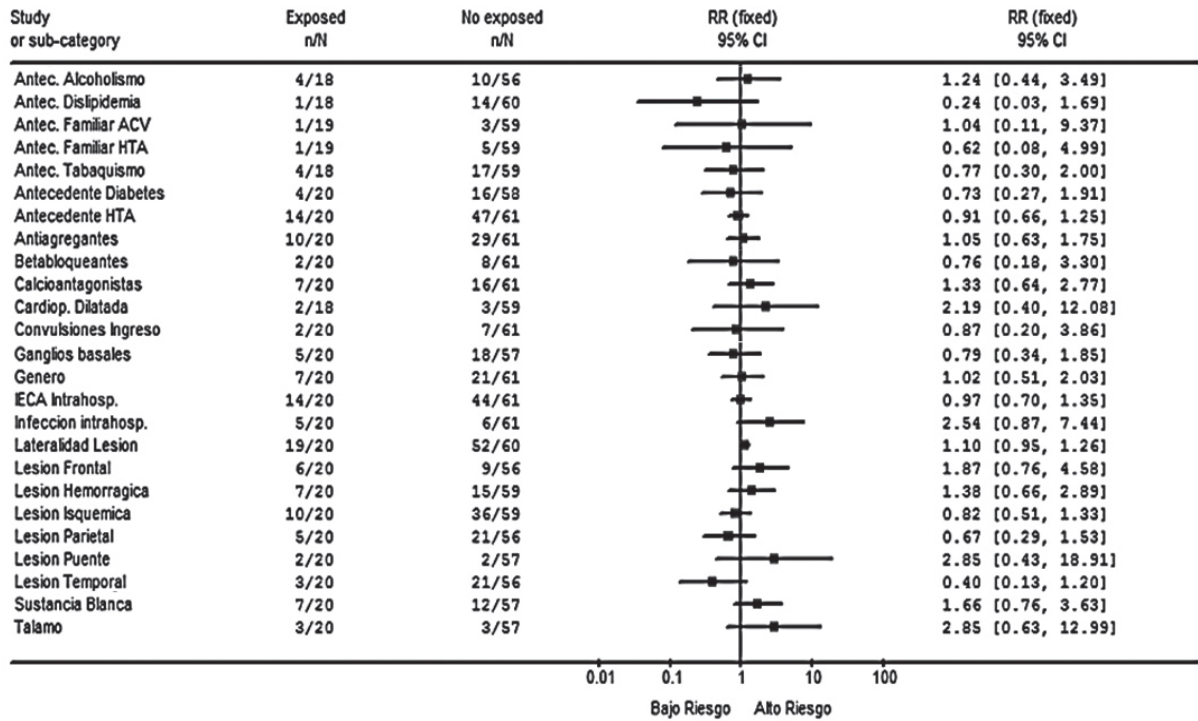
Variables	Puntos de corte	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Edad (años)	≥ 74	65	65,5
Día de alertamiento	≥ 2	75	59
VFC	SDNN RR ≥ 73.7 o ≤ 18.6	65	70,4
	R-MSD RR ≥ 8.0 o ≤ 2.4	85	59
	MIRR RR ≥ 90.7 o ≤ 28.7	75	60,6
	LF/HF RR ≤ 1.0	60	65,5
FC Media	≥ 83.8	65	80,3
VQT	VLF QT ≥ 36.3	70	70,4
	LF/HF QT ≥ 0.5	65	67,2
Intervalo QT en aVF	≤ 0.4	65	63,9
ESCALAS	NIHSS ≥ 14	85	70,4
	CNS ≤ 4	75	77
	Glasgow ≤ 12	85	61,6
Sodio sérico extremo	≥ 145 o ≤ 135	36	95
Tensión arterial diastólica extrema	≥ 100 o ≤ 70	75	55,7
Potasio sérico extremo	≥ 5 o ≤ 2.99	47,3	82,5
Tiempo de Protrombina	≥ 12	80	61,9

Entre otras variables que presentaron una asociación significativa con muerte, están las que se refieren a complicaciones intrahospitalarias que incluyen bradicardia, arritmia ventricular, falla respiratoria, falla cardíaca y otras complicaciones cardíacas o neurológicas. Otras variables intrahospitalarias como el alertamiento tardío al segundo día de seguimiento hospitalario y recurrencia de síntomas, se asociaron con un incremento del riesgo de morir tres veces ó más en los pacientes expuestos, mientras que las variables cefalea al ingreso, presión arterial controlada en los primeros tres días de hospitalización y tolerancia a la vía oral al tercer día intrahospitalario evidenciaron ser factores asociados con menor mortalidad.

Las variables que correspondieron al estado inicial del paciente cuando ingresó a urgencias, como pérdida de conciencia, estupor al ingreso, coma al ingreso, presión arterial diastólica en valores extremos, la edad ≥ 74 años;

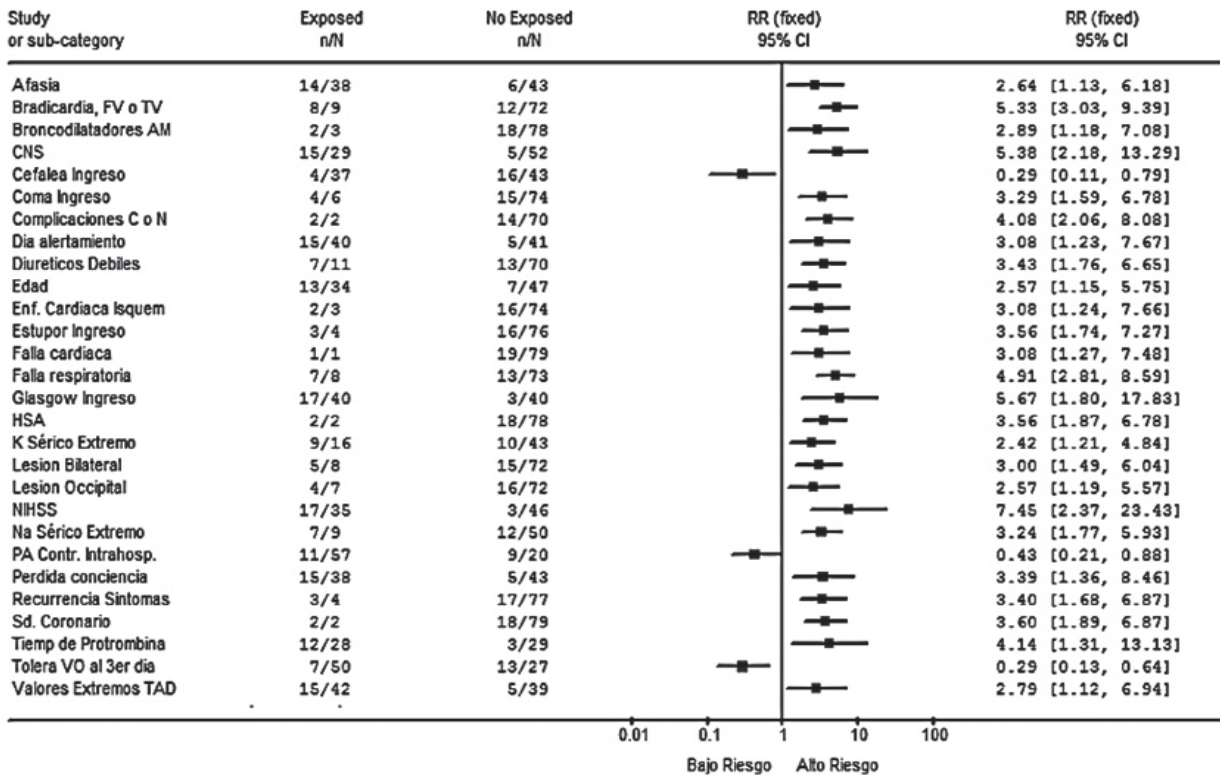
y las que describieron la lesión del ACV como lesión bilateral, lesión occipital, hemorragia subaracnoidea (HSA), mostraron un aumento en el riesgo de muerte entre dos y cuatro veces. Se observaron asociaciones entre los niveles séricos extremos de potasio y valores extremos de sodio con mortalidad a tres meses.

Del análisis bivariado realizado con las variables electrocardiográficas (ver **Figura 4**), el *r-MSD* de la VFC mayor a 8.0 o menor a 2.4 mostró mayor asociación de riesgo de mortalidad (RR = 5.3; IC 95% = 1.7-16.6), seguido por la frecuencia cardíaca media ≥ 83.8 lat/min (RR = 4.2; IC95% = 1.9-9.2). En orden descendente, las demás variables que evidenciaron asociación con riesgo de muerte entre dos y tres veces fueron *VLF* de la VQT ≥ 36.3 , *MIRR* de la VFC ≥ 90.7 o ≤ 28.7 , *SDNN* de la VFC ≥ 73.7 o ≤ 18.6 , *LF/HF* de la VQT ≥ 0.5 , intervalo QT en aVF ≤ 0.4 y *LF/HF* de la VFC ≤ 1.0 .



Antece.: antecedentes; HTA: hipertensión arterial; Cardiop.: cardiopatía; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; Intrahosp: intrahospitalario.

Figura 2. Variables clínicas que no se asociaron a mortalidad en pacientes en fase aguda del ACV.



FV: Fibrilación auricular; TV: taquicardia ventricular; AM: antimuscarínicos; C: cardíacas; N: neurológicas; Enf: enfermedad; HSA: hemorragia subaracnoidea; K: potasio; Na: sodio; PA: presión arterial; Sd: síndrome; VO: vía oral; TAD: Tensión arterial diastólica.

Figura 3. Variables clínicas que se asociaron a mortalidad en pacientes en fase aguda del ACV.

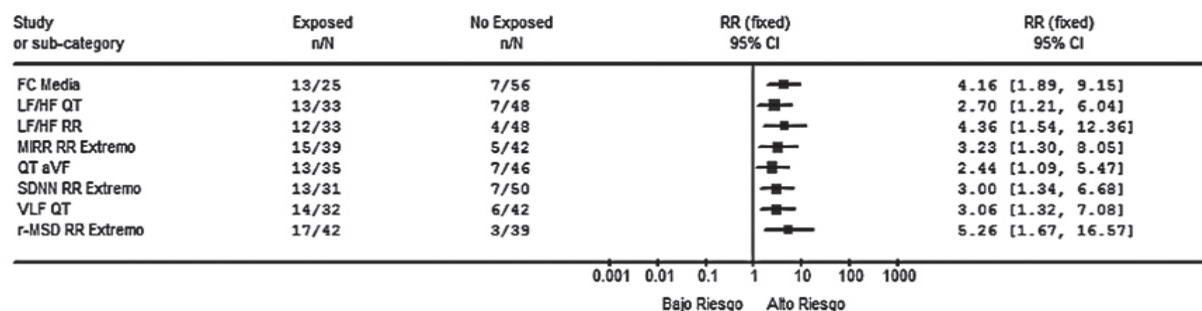


Figura 4. Variables electrocardiográficas asociadas a mortalidad en pacientes en fase aguda de un ACV.

Las variables $varianza \geq 794$, $pNN50 \geq 0.0013$, $MDARR \leq 3.5$, $VLF \geq 481$, $LF \leq 140$, $HF \leq 132$, que hacen parte de los parámetros de la VFC, aumentaron el riesgo de muerte pero no fueron estadísticamente significativos. Igualmente las variables $varianza \geq 212$, $SDNN \geq 14.5$, $r-MSD \geq 3.4$, $MDARR \geq 3.6$, $MIRR \geq 14.5$, $LF \geq 34.2$, $HF \geq 77.5$ de la VQT aumentaron el riesgo de muerte sin significancia estadística.

Las variables con valores de $P < 0.20$ en el análisis bivariado y con bajas correlaciones ($r < 0.4$) fueron incluidas en el modelo de regresión logística. Se utilizó el método de Stepwise backward manual. Las variables que se retiraron en el modelo, al mantener un valor p

menor de 0.05, fueron el puntaje total de escala NIHSS continuo, el LF/HF de la VFC ≤ 1.0 , VLF de la VQT ≥ 36.3 , el $r-MSD$ de la VFC ≥ 8.0 o ≤ 2.4 y la FC media continua (ver **Tabla 4**). El modelo mostro una bondad de ajuste adecuado según la prueba de Hosmer-Lemeshow ($P < 0.6006$), sin errores de especificación según la prueba de Linktest ($\hat{P} < 0.000$, $\hat{P} < 0.171$). En cuanto al desempeño del modelo se encontró una sensibilidad del 60%, una especificidad del 93.4%, un porcentaje de clasificación correcta de 85% con un área bajo la curva de 0.95 (ver **Figura 5**) y con una adecuada validación interna, la cual se realizó usando la técnica de Bootstrap.

Tabla 4. Tabla de salida de Regresión Logística

		N° de observaciones	=	81	
Regresión Logística		LR chi 2 (5)	=	49,42	
		Probabilidad > chi2	=	0	
Probabilidad Log= -20.562348		Pseudo R2	=	0,5458	
Muerte a los 3 meses	Coef.	Error Std.	z	P > [z]	[Intervalo Conf. 95%]
Puntaje total NIHSS continua	0,2471087	0,0850517	2,91	0,004	0,0804104 0,4138071
r-MSD VFC >7.98 o <2.36	2,246092	0,9705885	2,31	0,021	0,343773 4,14841
LF/HF VFC (<=1.01)	3,059078	1,119144	2,73	0,006	0,8655961 5,252559
Frecuencia cardiaca continua	0,0748916	0,0329003	2,28	0,023	0,0104082 0,1393749
VLF QT (>=36.31)	2,469133	0,899818	2,74	0,006	0,705222 4,232744
cons	-14,69955	3,971816	-3,7	0	-22,48416 -6,914929

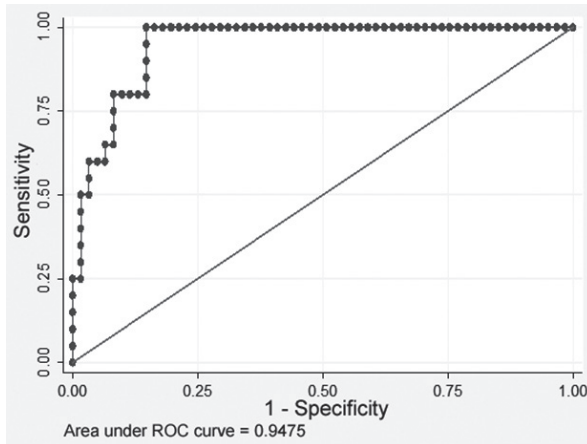


Figura 5. Curva ROC del modelo final obtenido.

DISCUSIÓN

El presente estudio pretendió determinar si las alteraciones electrocardiográficas, la frecuencia cardiaca media, la dispersión del intervalo QT, los parámetros convencionales de la VFC y los parámetros de la variabilidad del intervalo QT medidos en las primeras 100 horas del ingreso de un paciente con primer ataque cerebrovascular se asocian con mortalidad a los 90 días posteriores al egreso hospitalario luego de ajustar los datos a las mediciones disponibles como parámetros clínicos incluyendo la escala NIHSS y la CNS, localización y naturaleza de la lesión en TC, parámetros bioquímicos y antecedentes personales.

La mayoría de los estudios publicados acerca de VFC tanto en población sana como en grupos de riesgo han demostrado el valor pronóstico de valores disminuidos en los parámetros de la VFC como factor de riesgo cardiovascular^{16,17}.

Los parámetros electrocardiográficos han sido estudiados en repetidas ocasiones en el contexto del ACV, incluyendo mediciones de cambios electrocardiográficos convencionales en segmentos y ondas, la DQT y los parámetros de la VFC. Evidencia de esto son el estudio de Tokgozoglu¹⁸ Realizado en 62 pacientes con ACV isquémico y 62 controles, en el que se encontró valores de VFC menores en el grupo con ACV isquémico ($SDNN = 31 \pm 11$) comparado con el grupo control ($SDNN = 48 \pm 15$) siendo los valores aun menores en el grupo con lesiones en el hemisferio derecho, describiendo una mortalidad del 11% intrahospitalaria. Por su parte, Gujjar¹⁹ estudió la VFC en 25 pacientes con ataque cerebrovascular agudo severo incluyendo isquemias, hemorragias intracraneales y trombosis venosas, tratados en cuidados

intensivos, con un registro EKG de 5 minutos libre de artefactos por inspección visual dentro de las primeras 72 horas desde el ingreso a cuidado intensivo. Once pacientes (44%) fallecieron durante el seguimiento; la ausencia de cefalea, LF en unidades normalizadas (18.9 en no sobrevivientes vs 49.6 en sobrevivientes, $p = 0.049$) y el porcentaje del VLF en el espectro mostraron significancia estadística.

También se ha documentado el aumento de la dispersión del QT en pacientes con ACV en comparación a valores en grupos control, en población sana y en registros posteriores al evento. No se encontraron estudios de variabilidad del intervalo QT en cohortes de paciente con ACV, aunque si hay literatura en otros contextos clínicos como en IAM con resultados no concluyentes²⁰.

En el presente estudio, los hallazgos más destacados fueron los valores altos en los parámetros de VQT ($VLF \geq 36.3$) y VFC ($r-MSD \geq 8.0$ o ≤ 2.4) en pacientes con mortalidad a los 90 días del seguimiento. Además, los valores extremos tuvieron mayor riesgo de mortalidad en comparación con valores medios siendo factores significativos e independientes de riesgo para mortalidad a los 90 días. También se evidenció que la relación $LF/HF \leq 1.0$ está asociado de forma independiente con mortalidad a los 90 días. Estando HF influenciado predominantemente por el sistema parasimpático y LF por ambos sistemas, la relación LF/HF se ha propuesto como índice del balance simpatovagal, y de esta forma este hallazgo podría mostrar que un tono parasimpático exagerado o un insuficiente aumento del tono simpático (reflejado con un menor valor de LF/HF) podrían estar asociados con mortalidad.

Estos hallazgos concuerdan con los reportados por De Bruyne et al ('The Rotterdam Study')²¹ en 6160 pacientes mayores de 55 años a los cuales se les midió el SDNN de un EKG estándar de 10 segundos y se concluyó que tanto el cuartil con valores de $SDNN$ menor de 9.6 como el cuartil con $SDNN$ mayor a 25.9 se asociaron con mortalidad cardiaca. Los investigadores del estudio 'Zutphen' encontraron de igual forma que en la población entre 65 y 85 años una relación entre mortalidad y $SDNN \geq 40$ ms sin encontrar significancia estadística²². El denominado 'Bronx Aging Study' que estudio la VFC en población general entre los 75 y 85 años, mostró una asociación entre VFC alta y eventos cardiacos en la subpoblación femenina²³.

En el presente estudio se encontró que los puntajes altos en la escala NIHSS (≥ 14) fueron un factor significativo e independiente de mortalidad a los tres meses

posterior al primer evento de ACV, en la literatura aparecen abundantes estudios que demuestran esta misma asociación entre valores altos de NIHSS con mortalidad ^{6,24-26}.

Además, encontramos que la frecuencia cardíaca media continua fue un factor significativo e independiente de muerte a 3 meses. Estos resultados coincidieron con los encontrados por Christensen ²⁷, quien en un estudio con 1192 pacientes con ACV isquémico, ACV hemorrágico o accidente isquémico transitorio, encontró en un análisis de regresión logística multivariado que cada incremento de la frecuencia cardíaca de 10 lat/min medidos 6-14 horas después del ACV agudo incremento entre 1.1 a 1.4 el riesgo de muerte a los 3 meses después del ACV independientemente de la edad, la severidad del ACV, la discapacidad previa y la temperatura corporal. La frecuencia cardíaca media ≥ 76 lat/min 12 horas después del ingreso aumenta el riesgo de muerte a los tres meses del ACV, con un odds ratio (OR) de 1.7 (IC 95% = 1.02 - 2.7).

Otro hallazgo del presente estudio es que se evidenció una asociación entre las extrasístoles con pausa compensatoria (EC) con mortalidad de forma significativa aunque no superó el modelo de regresión. Los métodos descritos en la literatura para la corrección de extrasístoles son abundantes y pueden incluir la interpolación de datos posterior a la eliminación del latido o la remoción de segmentos de señal previos y posteriores a la extrasístole y pueden ser manuales o automáticos según la disponibilidad técnica o el diseño del estudio. El método de corrección se ejecutó según el comportamiento de la extrasístole sobre la señal en cuanto a la presencia o no de pausa compensatoria sin la remoción de los latidos yuxtapuestos a la extrasístole, siendo una posible causa de divergencia en los valores de VFC.

Dentro de las limitaciones del presente estudio cabe mencionar que la selección de pacientes se hizo de manera consecutiva por lo que el tiempo de reclutamiento se prolongó en aras de alcanzar el tamaño de muestra. Además, una gran cantidad no fueron candidatos para el estudio o presentaban criterios de exclusión. Aproximadamente 80% de los pacientes que ingresaron al hospital con diagnóstico de ACV fueron excluidos. Cabe destacar que una de las causas de mayor exclusión de pacientes fue la fibrilación auricular y el antecedente de ACV previo.

Otro factor limitante fue la dependencia a los datos generados en la hospitalización. Los datos de la TC y exámenes de laboratorios fueron extraídos a partir de los datos tomados por el hospital por lo cual tanto las condiciones y tiempo de toma como el análisis fueron realizados por el personal encargado del hospital.

Además, El tiempo de toma de la señal electrocardiográfica y de la TC puede ser un factor limitante para su comparación con otros estudios. En promedio la señal EKG fue tomada 33 horas posteriores al ingreso, con una desviación estándar (DE) de 23.7 horas, mientras la TC fue tomada en promedio 21.4 (DE = 38.5) horas posteriores al ingreso. La mayoría de estudios de VFC en ACV varían de cierta manera en cuanto al tiempo desde el ingreso del paciente, pero la TC inicial es tomada de forma mucho más temprana en la mayoría, lo cual, además de las diferencias en la tecnología diagnóstica y terapéutica disponible en nuestro medio podría hacer aún menos comparables estos resultados con respecto a estudios realizados en poblaciones de países desarrollados.

Se sugiere la realización posterior de estudios con mayor tamaño de muestra y capacidad operativa, así como la realización de estudios con una metodología homogénea que permita su validación externa. Se debe procurar estudiar posteriormente los efectos de los métodos de corrección de extrasístoles sobre los valores finales de VFC en los diferentes grupos de riesgo.

Otro aspecto a considerar al trabajar con muestras pequeñas (<100 pacientes) es el riesgo de sobreajuste (overfitting) y optimismo del modelo, lo cual puede limitar su validación externa. En el presente estudio se utilizó la técnica de validación de bootstrap para la corrección del optimismo del modelo ²⁸.

En conclusión, tanto los valores bajos como altos de los parámetros de variabilidad de la frecuencia cardíaca y los altos valores de variabilidad del intervalo QT, los valores bajos de la relación LF/HF , altos valores de frecuencia cardíaca media y el estado neurológico anormal medido por altos puntajes de la escala NIHSS fueron factores de riesgo independientes para mortalidad a los 90 días después de un primer ataque cerebrovascular.

FUENTES DE FINANCIACIÓN EXTERNA

La realización del estudio no tuvo fuente de financiación externa.

CONSIDERACIONES ETICAS

De acuerdo con los principios establecidos en el Reporte Belmont y en la Resolución 008430 de Octubre 4 de 1993 Artículo 5, y debido a que esta investigación se consideró como investigación con riesgo mínimo (según Artículo 10 de la Resolución 008430/93) y en cumplimiento con los aspectos mencionados con el artículo 6 de la misma resolución. Se aclara que este estudio fue de carácter no Invasivo, obteniendo inicialmente consentimiento informado por escrito de cada uno de los pacientes ó en caso de estar impedidos para dar su consentimiento, aprobación escrita de su representante legal, como requisito para ingresar al estudio.

CONFLICTOS DE INTERÉS

No existieron conflictos de intereses.

AGRADECIMIENTOS

Agradecimientos a las directivas del Hospital Universitario de Santander (HUS)-Bucaramanga, institución que permitió el reclutamiento de pacientes para el estudio.

REFERENCIAS

1. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010; 376(9735): 112-23.
2. Zarruk J, Silva F, Camacho P, Arenas W, Restrepo J, Bernal O, et al. Factores asociados a mortalidad a 30 días, en una muestra de pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica. *Acta Med Colomb* 2007; 32(1): 2-8.
3. Rønning OM, Stavem K. Predictors of Mortality Following Acute Stroke: A Cohort Study with 12 Years of Follow-Up. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012; 21: 369-72.
4. Rothwell PM, Coull AJ, Silver LE, Fairhead JF, Giles MF, Lovelock CE, et al. Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). *Lancet* 2005; 366(9499): 1773-83.
5. Dennis MS, Burn JP, Sandercock PA, Bamford JM, Wade DT, Warlow CP. Long-term survival after first-ever stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke* 1993; 24(6): 796-800.
6. Adams HP Jr, Davis PH, Leira EC, Chang KC, Bendixen BH, Clarke WR, et al. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology* 1999; 53(1): 126-31.
7. Silva F, Zarruk J, Quintero C, Arenas W, Rueda-Clausen C, Silva S, et al. Cerebrovascular disease in Colombia. *Rev. Colomb. Cardiol.* 2006; 13(2): 85-9.
8. Pulido A, Higuera D, Ortega T, Salamanca N y cols. Así vamos en salud: Reporte Anual 2009. Tendencias de la salud en Colombia. Bogotá: Fundación Santa Fe de Bogotá; 2010. SEPARATA INFORMATIVA (ISBN: 978-958-96648-7-2)
9. Silver FL, Norris JW, Lewis AJ, Hachinski VC. Early mortality following stroke: a prospective review. *Stroke* 1984; 15(3): 492-6.
10. Samuels M. The Brain-Heart Connection. *Circulation* 2007; 116: 77-84.
11. Cheung RT, Hachinski V. The insula and cerebrogenic sudden death. *Arch Neurol* 2000 ; 57(12): 1685-8.
12. Sainte C, Badilini F, Maison P, Kedra A, Coumel P. QT Dispersion: Comparison of Orthogonal, Quasi-orthogonal, and 12-Lead Configurations. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 1999; 4(2): 167-75.
13. Dean AG, Sullivan KM, Soe MM. OpenEpi: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health. <http://www.openepi.com.html>. Fecha de consulta: 2007/01/20.
14. Niño C, Barrero J, Sierra D, Duarte C. Sistema de procesamiento y análisis de la señal cardiaca como indicador del balance del sistema nerviosos autónomo y su correlación con datos topográficos en pacientes con accidente cerebrovascular. Bucaramanga: Tesis de maestría- Universidad Industrial de Santander; 2010.
15. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurements, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996; 93(5): 1043-65.
16. Kleiger RE, Millar JP, Bigger JT, Moss AJ. Multicenter Post Infarction Research group. Decreased heart rate variability and its association

- with increased mortality alter acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59(4): 256-62.
17. Rueda-Ochoa OL. Variabilidad de la frecuencia cardiaca como factor pronostico de mortalidad del infarto del miocardio: Revisión sistemática de estudios observacionales. Bucaramanga :División Editorial y Publicaciones UIS;2008. ISBN: 978-958-44-2696-3
 18. Tokgözoğlu SL, Batur MK, Top uoğlu MA, Saribas O, Kes S, Oto A. Effects of stroke localization on cardiac autonomic balance and sudden death. *Stroke* 1999; 30(7): 1307-11.
 19. Gujjar AR, Sathyaprabha TN, Nagaraja D, Thenarasu K, Pradhan N. Heart rate variability and outcome in acute severe stroke: role of power spectral analysis. *Neurocrit Care* 2004; 1(3): 347-53.
 20. Trusz-Gluza M, Woźniak-Skowerska I, Giec L, Szydło K. Dispersion of the QT interval as a predictor of cardiac death in patients with coronary heart disease. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996 ; 19: 1900-4.
 21. de Bruyne MC, Kors JA, Hoes AW, Klootwijk P, Dekker JM, Hofman A, et al. Both decreased and increased heart rate variability on the standard 10-second electrocardiogram predict cardiac mortality in the elderly: the Rotterdam Study. *Am J Epidemiol* 1999 15; 150(2): 1282-8.
 22. Dekker JM, Schouten EG, Klootwijk P, Pool J, Swenne CA, Kromhout D. Heart rate variability from short electrocardiographic recordings predicts mortality from all causes in middle-aged and elderly men: The Zutphen Study. *Am J Epidemiol* 1997 ; 145(10): 899-908.
 23. Bernstein JM, Frishman WH, Chang CJ. Value of ECG P-R and Q-Tc interval prolongation and heart rate variability for predicting cardiovascular morbidity and mortality in the elderly: The Bronx Aging Study. *Cardiol Elderly* 1997; 1(5): 31-41.
 24. Fonarow GC, Saver JL, Smith EE, Broderick JP, Kleindorfer DO, Sacco RL, et al. Relationship of national institutes of health stroke scale to 30-day mortality in medicare beneficiaries with acute ischemic stroke. *J Am Heart Assoc.* 2012 ;1:42-50.
 25. Chang KC, Lee HC, Tseng MC, Huang YC. Three-year survival after first-ever ischemic stroke is predicted by initial stroke severity: A hospital-based study. *Clin Neurol Neurosurg.* 2010;112:296-301.
 26. Muir KW, Weir CJ, Murray GD, Povey C, Lees KR. Comparison of neurological scales and scoring systems for acute stroke prognosis. *Stroke* 1996; 27(10): 1817-20.
 27. Christensen H, Fogh Christensen A, Boysen G. Abnormalities on ECG and telemetry predict stroke outcome at 3 months. *J Neurol Sci* 2005; 234(1-2): 99-103.
 28. Steyerberg EW. *Clinical Prediction Models. A practical approach to development, validation and updating.* Rotterdam: Springer 2009. ISBN: 978-0-387-77243-1