

**ASOCIACIÓN ENTRE EL NIVEL DE RIESGO DE EVENTOS
CARDIOVASCULARES MEDIDO POR LA ESCALA DE FRAMINGHAM Y EL
EFECTO “NO DIPPER” DEL MONITOREO AMBULATORIO DE PRESION
ARTERIAL, EN PACIENTES DE LA COHORTE CHICAMOCHA**

Néstor Fabián Blanco Barrera

Universidad Autónoma de Bucaramanga

Facultad de medicina

Departamento de medicina interna

Floridablanca

2017

**ASOCIACIÓN ENTRE EL NIVEL DE RIESGO DE EVENTOS
CARDIOVASCULARES MEDIDO POR LA ESCALA DE FRAMINGHAM Y EL
EFECTO “NO DIPPER” DEL MONITOREO AMBULATORIO DE PRESION
ARTERIAL, EN PACIENTES DE LA COHORTE CHICAMOCHA**

Néstor Fabián Blanco Barrera

Trabajo de grado para optar al título de
Médico especialista en medicina interna

Director de proyecto:
Juan Carlos Villar, MD, MSc, PhD

Universidad Autónoma de Bucaramanga
Facultad de medicina
Departamento de medicina interna
Floridablanca
2017

Entrega de trabajos de grados, trabajos de investigación o tesis y autorización de su uso a favor de la Universidad Autónoma de Bucaramanga

Yo, Néstor Fabián Blanco Barrera, mayor de edad, vecino de Floridablanca, identificado con cédula de ciudadanía número 91529263 de Bucaramanga, actuando en nombre propio, en mi calidad del autor del trabajo de grado denominado: **ASOCIACIÓN ENTRE EL NIVEL DE RIESGO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES MEDIDO POR LA ESCALA DE FRAMINGHAM Y EL EFECTO “NO DIPPER” DEL MONITOREO AMBULATORIO DE PRESION ARTERIAL, EN PACIENTES DE LA COHORTE CHICAMOCHA, 2017** - Sub-estudio de la cohorte CHICAMOCHA, hago entrega del ejemplar respectivo y de sus anexos de ser el caso, en formato digital a la UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BUCARAMANGA, para que en los términos establecidos en la Ley 23 de 1982, Ley 44 de 1993, decisión Andina 351 de 1993, Decreto 460 de 1995 y demás normas generales sobre la materia, utilice en todas sus formas, los derechos patrimoniales de reproducción y distribución (alquiler, préstamo público e importación) que me corresponden como creador de la obra objeto del presente documento. PARÁGRAFO: La presente autorización se hace extensiva no sólo a las facultades y derechos de uso sobre la obra en formato o soporte material, sino también para formato virtual, electrónico, digital, óptico, uso en red, internet, extranet, intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer. EL AUTOR-ESTUDIANTE MANIFIESTA: que la obra de la presente autorización es original y la realizó sin violar o usurpar derechos de autor de terceros. EL ESTUDIANTE asumirá toda la responsabilidad y saldrá en defensa de los derechos de su trabajo para todos los efectos, la universidad actuará como un tercero de buena fe. Para constancia se firma el presente documento en dos ejemplares del mismo valor, en Floridablanca, Mayo 5 de 2017.

EL ESTUDIANTE:

Néstor Fabián Blanco Barrera

Agradecimientos

A Dios, por las oportunidades y pruebas en mi camino, para llegar a cumplir uno de los sueños más importantes de mi vida.

Al doctor Juan Carlos Villar, por su dedicación y paciencia en la realización de este proyecto; por todas las enseñanzas, por ser un verdadero maestro en todos los campos de la vida.

A mi familia y mi novia, por el amor y apoyo infinito, Por ser la razón de mi vida.

A mis docentes: Dr. Tovar, Dr. Jaime Gómez, Dr. Diego Luis, Dr. Parra. Por el apoyo incondicional, el respeto y las oportunidades que me brindaron, por ser casi unos padres para mí. Sin ustedes esto no hubiera sido posible.

A mis docentes, Dr. Cadena, Dr. Higuera, porque además de ser profesores brillantes, fueron también mis compañeros de deporte, donde siempre encontré una salida en los momentos difíciles.

A mis profesores de postgrado: Dra. Ángela Peña, Dr. Bernal, Dr. Puerto, Dra. Sanabria, Dra. Figueroa, Dr. Gómez, Dr. Romero, Dr. Díaz, Dr. Hinestroza, Dr. Pérez, Dr. Velandia, Dr. Javier, Dra. Lucy, Dr. Pinto, Dr. Naranjo, Dr. José Ignacio, Dra. Sossa.

Al Dr. Machado, por ponerme los pies en la tierra, por las lecciones diarias de humildad.

A mis compañeros y amigos: Álvaro, Custodio, Amaury, Edgar, Ana María, Mayra, Jennifer, John, por todos esos medios días que nunca olvidaremos.

A mis grandes amigos: Jaime y Julián.

A todos mis compañeros residentes por su motivación y entrega.

A Skarlet y Lucrecia, por su apoyo y paciencia.

A los doctores Miguel Ochoa y Sergio Serrano, por su amistad y su ayuda.

A todo el equipo de medicina interna UNAB – FOSCAL por ayudarme a ser el profesional y la persona que soy.

A Dorita, Yamile y doña Lucy, mis otras mamás.

DEDICATORIA

A Martha, Luz María, Jonathan, Darío, Alejandro, Esteban y Francisco... mi motivación para empezar cada día. Con ustedes a mi lado, nada es imposible.

Néstor

NOTA DEL DIRECTOR

Este trabajo representa un esfuerzo no solo de un grupo a través del tiempo en la búsqueda continua de conocimiento. Se trata también de una contribución conjunta en la construcción permanente de una comunidad educativa.

El autor presenta aquí un subestudio construido a partir de CHICAMOCHA, mezcla de su propio esfuerzo y creatividad, que representa su propio proceso de aprendizaje. El papel del director se limita aquí a la orientación general de su idea, la conducción de análisis y la interpretación de sus hallazgos. Así, el presente texto es enteramente producido por el autor, excepto por el resumen, las conclusiones los cuales fueron construidos conjuntamente, y algunos otros textos tomados del proyecto madre.

Juan Carlos Villar C, MD, MSc, PhD
Investigador Principal, proyecto CHICAMOCHA

TABLA DE CONTENIDO

1	DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO	14
1.1	PLANTEAMIENTO Y JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA	14
1.2	PREGUNTA A INVESTIGAR.....	16
2	MARCO TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE	17
3	OBJETIVOS	22
3.1	OBJETIVO GENERAL.....	22
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	22
4	METODOLOGÍA PROPUESTA.....	23
4.1	DISEÑO	23
4.2	UNIVERSO	25
4.3	POBLACIÓN OBJETO.....	25
4.4	MUESTRA	25
4.5	CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	27
4.6	VARIABLES DE INVESTIGACIÓN.....	28
4.7	PROCEDIMIENTOS	32
4.8	CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	33
4.9	PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	35
5	RESULTADOS	37
6	DISCUSIÓN	48
7	CONCLUSIONES.....	51
8	BIBLIOGRAFÍA	52

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	Flujograma clasificación del diagnóstico de hipertensión arterial probable.....	26
Figura 2.	Clasificación de la población del estudio según los patrones de presión arterial obtenidos por el MAPA.	40
Figura 3.	Relación entre los patrones de presión arterial obtenidos por el MAPA según la clasificación de niveles de riesgo para eventos cardiovasculares por escala de Framingham.....	42
Figura 4.	Modelo multivariado de factores asociados condición No Dipper según presencia de HTA.....	45
Figura 5.	Asociación entre los niveles de riesgo de la escala Framingham y el desarrollo del patrón NO dipper, controlando por el diagnóstico o no de HTA.	47

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Variables dependientes.....	28
Tabla 2. Variables de exposición	29
Tabla 3. Características de la población incluida de acuerdo a hallazgos de MAPA.....	38
Tabla 4. Distribución de la población de acuerdo a la escala de Framingham	39
Tabla 5. Definición de grupos de acuerdo a terciles de riesgo por puntos en la escala de Framingham según la distribución en la población del estudio.....	39
Tabla 6. Distribución de los patrones de presión arterial obtenidos por el MAPA según confirmación de hipertensión	41
Tabla 7. Relación entre los patrones de presión arterial obtenidos por el MAPA según la clasificación de niveles de riesgo para eventos cardiovasculares por escala de Framingham de la población del estudio	41
Tabla 8. Relación entre la lesión de órgano blanco y la presencia del patrón No dipper.....	43
Tabla 9. Identificación de variables potencialmente asociadas con el desarrollo del patrón NO dipper, análisis estratificado.	44
Tabla 10. Modelo de regresión logística inicial para establecer la asociación entre los niveles de riesgo de la escala Framingham y el desarrollo del patrón NO dipper, controlando por el diagnóstico o no de HTA.	46
Tabla 12. Modelo de regresión logística final para establecer la asociación entre los niveles de riesgo de la escala Framingham y el desarrollo del patrón NO dipper, controlando por el diagnóstico o no de HTA.	47

RESUMEN

Objetivo: Se evaluó la relación entre el puntaje en la escala de Framingham de riesgo cardiovascular (EFRCV) y la condición “no dipper” (ND) por monitoreo ambulatorio de presión arterial (MAPA) en participantes de la cohorte CHICAMOCHA.

Métodos: Estudio de corte transversal. Participantes clasificados como de mayor probabilidad de hipertensión arterial (HTA, n=269) o controles (n=39) en la visita de seguimiento (mediana 12 años) tuvieron MAPA para su adecuada clasificación. Se registró el puntaje en la EFRCV como variable independiente, además de las variables sociodemográficas y medidas antropométricas. Se describió el nivel de EFRCV en la población por terciles y se evaluó la relación entre ND (nuestra variable dependiente) y posibles variables de confusión. Basado en estos hallazgos se construyó un modelo de regresión logística para establecer la relación independiente entre ND y EFRCV.

Resultados: Se encontró patrón ND en 200 (65%) participantes. En el análisis bivariado se identificó un patrón incremental de frecuencia de ND por niveles de EFRCV (57%, en el grupo de menor riesgo; 63% en el grupo intermedio y 74% en el de mayor riesgo, $p=0.039$). En el modelo de regresión logística (que incluyó los niveles de presión arterial como covariable) se encontró que la edad (OR= 1.06, IC 95% 1.02 -1.09 por cada año) y la obesidad (OR= 1.82, IC 95% 1.12- 2.95), pero no la EFRCV fueron independientemente asociadas con la condición ND.

Conclusión: La mayoría de participantes fue clasificada como ND. Aun cuando se encontró un claro gradiente entre EFRCV y la condición ND, esta asociación está explicada por su relación con los niveles de presión arterial, que es un componente de la escala. Este hallazgo sugiere que la relación bien establecida entre la

condición ND y los eventos cardiovasculares sea explicada por vías diferentes a las incluidas en la EFRCV.

Palabras clave: Hipertensión arterial, riesgo cardiovascular, monitoreo ambulatorio de presión arterial, dipper.

INTRODUCCIÓN

Dada la alta prevalencia de HTA en nuestro medio y el creciente aumento de enfermedades cardiovasculares agudas y crónicas, surge la necesidad de investigar sobre los determinantes del riesgo de eventos cardiovasculares (RCV) en participantes sin enfermedad cardiovascular establecida.

Para definir el riesgo poblacional se han creado múltiples escalas de estratificación, tales como la EFRCV, con un buen rendimiento predictivo.

La realización del MAPA en grupos seleccionados tiene múltiples bondades, pues además de clasificar de una manera más precisa a la población con HTA, aporta datos importantes en la determinación del riesgo de eventos cardiovasculares.

La cohorte CHICAMOCHA, representa una muy buena alternativa para trabajar e investigar en el desarrollo de los determinantes del RCV y su historia natural, al incluir participantes sanos en la línea de base del seguimiento.

El presente estudio se realiza con el fin de conocer la asociación entre dos factores de riesgo ya conocidos, la EFRCV y la condición ND en el resultado del MAPA, con el fin de establecer si esta condición es un determinante del RCV por las mismas vías que establece la EFRCV.

Se analizarán registros de manera transversal de 308 participantes, pertenecientes a la cohorte CHICAMOCHA, realizando cálculos de prevalencia y análisis bivariado y multivariado.

Se tuvieron en cuenta también otros determinantes del RCV, factores sociodemográficos y de estilo de vida.

1 DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

1.1 PLANTEAMIENTO Y JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA

Debido a la alta prevalencia e incidencia de HTA en la población colombiana, llegando a afectar a casi el 30% de los adultos, y considerando que la cifra de pacientes que se encuentran con un adecuado control de su enfermedad no llega al 50%, esta patología se convierte en uno de los principales determinantes de mortalidad y morbilidad, ya sea por eventos vasculares agudos o por enfermedad crónica con compromiso cardiaco y renal principalmente (1). Sin olvidar que los costos derivados de la atención médica en cuanto a complicaciones, manejo de condiciones crónicas e incapacidad, disminuyen enormemente los recursos del sistema de salud y afectan la productividad del país por disminución de la población en capacidad laboral.

Los recursos que serían destinados a programas de inversión social, tales como educación, vivienda, promoción y prevención, salud familiar y atención a grupos vulnerables, resultan redirigidos en el contexto de una medicina curativa y paliativa, como la terapia de reemplazo renal, los trasplantes, las hospitalizaciones frecuentes y la necesidad de manejo en unidades de cuidado intensivo, solo por mencionar algunas, sin disminuir la magnitud del problema e incluso aumentándolo.

La HTA tiene múltiples formas de presentación, evolución en el tiempo y respuesta las terapias establecidas, encontrándose personas que tienen una mayor afectación de órgano blanco y por ende un peor pronóstico. Estas personas con una mayor carga de morbilidad ha sido objeto de estudio desde hace muchos años, con el fin de establecer cuáles son los factores que podrían ser modificables, impactando así de manera positiva en la evolución de la enfermedad.

Dentro de las múltiples asociaciones se ha encontrado que la variabilidad de la presión arterial tiene un rol fundamental en la fisiopatología de las complicaciones, entendiendo que un comportamiento circadiano inefectivo en la hemodinámica del paciente resulta mucho más deletéreo, incluso en quienes se encuentran cifras tensionales “controladas” o en valores de referencia.

Está claro que el diagnóstico más certero y que mejor establece los patrones de comportamiento de la presión arterial a lo largo del día en el paciente ambulatorio es el MAPA, con este se minimizan los falsos negativos y falsos positivos en los pacientes diagnosticados con HTA, es por esta razón que se considera el estándar de oro en múltiples guías de diagnóstico y manejo de la HTA a nivel mundial.

El uso del MAPA nos permite además saber si el paciente presenta un efecto “dipper” en su presión arterial nocturna, teniendo en cuenta que su ausencia se ha asociado con un peor pronóstico en cuanto a la expectativa de vida por el riesgo que confiere para desarrollar eventos cardiovasculares agudos y enfermedades crónicas de origen hipertensivo, como la falla cardíaca y la enfermedad renal crónica, entre otras.

En la población colombiana no se han publicado estudios al respecto, por lo tanto se hace necesario conocer el perfil de riesgo de un paciente ND.

El presente estudio tiene como fin determinar la relación que existe entre la condición ND y el resultado en la puntuación de la EFRCV en los pacientes a quienes se les realizó MAPA pertenecientes a la cohorte CHICAMOCHA. También de cada uno de sus componentes por separado y establecer cuál o cuáles tienen un mayor peso para pertenecer a esta condición.

Los resultados encontrados en el presente estudio podrían servir para definir el perfil de la población ND y cuáles son los principales determinantes que se asocian a esta

condición. Además compararlos con otros marcadores pronósticos con asociaciones previamente demostradas.

Según el grado de asociación encontrado, se podría determinar si existe la necesidad de realizar MAPA a los pacientes de mayor riesgo cardiovascular. Por otra parte en caso de no existir interacción entre estas dos variables, se podría pensar en una teoría sobre el riesgo agregado de la condición ND como predictor de eventos cuando se suma a la EFRCV.

1.2 PREGUNTA A INVESTIGAR

¿Cuál es la relación que existe entre el nivel de riesgo de eventos cardiovasculares determinado por la escala de Framingham y la condición “no dipper” en el resultado del monitoreo ambulatorio de presión arterial, en participantes de la cohorte CHICAMOCHA?

Hipótesis Nula:

No existe diferencia entre los diferentes niveles de riesgo de eventos cardiovasculares determinado por la escala de Framingham y la condición “no dipper” en el resultado del monitoreo ambulatorio de presión arterial, en los participantes de la cohorte CHICAMOCHA.

2 MARCO TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE

La hipertensión arterial sistémica (HTA), es una enfermedad con gran impacto sobre la salud pública, no solo por el riesgo que confiere para la presentación de eventos cardiovasculares agudos, tipo infarto de miocardio (IAM) o accidente cerebrovascular (ACV), entre otros, sino también por ser un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades crónicas a nivel renal, cardíaco y cerebral. Si a lo anterior le sumamos que el 22.8% de la población adulta colombiana padece de HTA y que menos del 40% tiene un adecuado control de su enfermedad (1); nos encontraremos ante un gran reto en cuanto al diagnóstico, el manejo y el entendimiento de sus diversas formas de presentación .

Existe evidencia sólida que demuestra que la HTA es un factor de riesgo independiente y de peso en cuanto a la morbilidad y mortalidad cardiovascular (2). Por lo tanto es indispensable realizar un diagnóstico precoz, con el fin de establecer la terapéutica adecuada según el perfil de riesgo, comorbilidades y edad de cada paciente (1,3). La guía colombiana de HTA primaria recomienda además de las estrategias encaminadas a la prevención, el inicio del tamizaje a partir de los 35 años de edad(1) y otras guías publicadas en el mundo la recomiendan incluso desde los 18 años de edad(4), recalándose de esta manera la importancia de un manejo oportuno y de calidad.

Múltiples estudios han evaluado el riesgo de presentar hipertensión dependiendo de los factores de riesgo cardiovascular, tales como la edad, el índice de masa corporal y los trastornos del metabolismo de la glucosa, entre otros(1) (5,6), casi siempre con asociaciones positivas; pues más que un signo vital y un valor sin mayor significancia, la HTA es un fenómeno sistémico, con un componente multiorgánico, el cual puede afectar la función endotelial en incluso generar una respuesta inflamatoria crónica, con las consecuencias ya conocidas, sobre todo en aquellos pacientes con cifras tensionales por encima del estadio 2 (7).

Con el uso del monitoreo ambulatorio de presión arterial (MAPA), ha sido posible, no solo determinar la presencia de hipertensión enmascarada o hipertensión de “bata blanca”(8,9), entre otros, sino que también se ha logrado determinar el comportamiento de la presión arterial y el correcto funcionamiento de los mecanismos contra- reguladores (9–11). Por todo esto, desde hace varios años se recomienda su uso en casos seleccionados (diabéticos, HTA resistente) y pacientes con alto riesgo cardiovascular, con el fin de identificar el comportamiento de sus cifras tensionales en su vida cotidiana(12) y el seguimiento de pacientes que se encuentran en tratamiento antihipertensivo (1).

Grandes estudios realizados han podido ubicar al MAPA como un mejor predictor de desenlaces cardiovasculares, cuando se le comparó con la medición de la PA en el consultorio(13), aunque en otros no se ha podido demostrar diferencias cuando estos se realizan de una manera adecuada(14). En la actualidad el MAPA es objeto de estudio con el fin de establecer los valores de referencia más útiles para la estimación del riesgo cardiovascular y definir sus indicaciones absolutas en la práctica clínica, en parte por la facilidad de utilización, concordancia y por ser un método muy preciso y no invasivo(4,15).

Otras ventajas del MAPA son: La posibilidad de estimar la duración del efecto de la terapia anti-hipertensiva, la detección de hipertensión paroxística y la estimación de hipotensión episódica (10).

Desde hace muchos años se observó que los eventos cardiovasculares agudos se presentan con mayor frecuencia en horas de la mañana, desde entonces, se ha estudiado el comportamiento circadiano de la presión arterial, encontrando en esta variabilidad una fuerte asociación en los pacientes que no alcanzaban un descenso mayor del 10% de sus cifras tensionales durante el sueño, con respecto a las del día, a esta condición se le llamó efecto no dipper (16), el cual puede llegar a ser tan alto, como un 65-81% de la población con HTA y 20% en la población no hipertensa(17,18). Posteriormente se ha clasificado según el porcentaje de

reducción o aumento en “dipper” (reducción entre el 10 al 20%), “no dipper” (reducción entre el 0 y 9%), “dipper extremo” (reducción mayor al 20%) y “riser” (cualquier aumento de la presión arterial durante el periodo de sueño nocturno)(19,20).

Esta clasificación se ha utilizado para la realización de diferentes estudios que buscan el grado de asociación entre ser “no dipper” (ND) y presentar eventos cardiovasculares agudos y crónicos, incluyendo desenlaces como mortalidad, infarto agudo de miocardio (IAM), accidente cerebrovascular (ACV), enfermedad renal crónica (ERC), demencia y disección aortica aguda, entre otros, con resultados positivos.(16,21). Además de un notable aumento del riesgo de presentar un segundo evento cardiovascular después de un síndrome coronario agudo (22). Incluso se establece que ser ND confiere un mayor riesgo cardiovascular independientemente del nivel de cifras tensionales, el diagnóstico confirmado de HTA y del factor que lo favorece (23).

Los pacientes con patrón ND presentan mayor alteración macrovascular, demostrada por estudios que evaluaron la elasticidad de la aorta y el grosor de la íntima media de la carótida, como marcadores independientes de riesgo cardiovascular(24,25). El recuento de células progenitoras endoteliales, necesarias en los procesos de reparación vascular, también se ha visto reducido en este grupo, suponiendo un factor de riesgo adicional dentro de los desenlaces adversos a nivel cardiovascular (26).

La velocidad de la onda de flujo carotideo-femoral como marcador de rigidez arterial es mayor en la población ND(27), lo cual se podría correlacionar con un mayor riesgo cardiovascular.

Un meta-análisis publicado en el año 2015, pudo demostrar que existe correlación entre el patrón ND y el daño crónico a nivel del miocardio, aumentando así el riesgo de cambios estructurales permanentes(28), descritos previamente por Açar G y col en el año 2013, donde se observó mediante ecocardiograma una mayor alteración

estructural a nivel de la aurícula izquierda(29). Otra alteración descrita en el contexto del paciente hipertenso ND es el mayor índice de masa ventricular izquierda(30).

El grosor de la grasa epicárdica, teniendo en cuenta su relación con la grasa visceral, como un factor de riesgo cardiovascular ha sido encontrado aumentado en estos pacientes(31). Igualmente ocurre con los pacientes con patrón “riser”, en quienes se ha podido identificar un mayor riesgo de presentar enfermedad isquémica cerebral(32), además de un peor pronóstico una vez presentado el evento (33).

En un estudio publicado en 2015 se pudo corroborar la gran diferencia en los niveles de lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (NGAL), siendo esta mucho más alta en el grupo de pacientes hipertensos ND, cuando se comparó con quienes presentaban patrón “dipper” (34), demostrando así su relación en la fisiopatología de la lesión renal aguda y crónica, demostrado también en otros estudios mediante la medición de niveles de cistatina C, siendo estos más elevados en los pacientes hipertensos ND (35).

Además, la respuesta inflamatoria descrita en la HTA podría ser mayor en los pacientes con patrón ND, cuando se ha comparado con los hipertensos “dipper”, mediante la medición del radio entre plaquetas y linfocitos (36), o cuando se utilizó el volumen plaquetario medio y el ligando CD40 soluble(37); suponiendo así un mayor riesgo de desenlaces cardiovasculares adversos.

Dentro de los factores que influyen en el riesgo de ser ND se han establecido múltiples relaciones, las cuales van desde lo metabólico, hasta lo anatómico e incluso psiquiátrico, por ejemplo, los pacientes hipertensos ND tienen mayor puntuación en las escalas de clasificación para depresión y ansiedad (38). Un estudio transversal de una cohorte de pacientes sanos, de población hispana publicado en 2014 (EVIDENTE), demostró que los de más actividad física presentaban mayores caídas de presión arterial nocturna y por ende mejores niveles de presión arterial sistólica y diastólica, comparados con los grupos de menor

actividad (39) y cuando se evaluó el impacto de la actividad física sobre la disminución de los niveles de presión arterial, esta fue al parecer menos efectiva que en los pacientes con patrón “dipper”, sin lograrse establecer diferencias estadísticamente significativas, incluyendo paciente no hipertensos de la población general (40). También, se ha logrado establecer su relación con el estado nutricional inadecuado en los pacientes con ERC(41), hiperuricemia, glicemia en ayunas alterada, dislipidemia y obesidad abdominal (42).

Otros estudios sugieren, aunque sin una explicación fisiopatológica clara una relación inversamente proporcional entre los niveles de TSH y el nivel de descenso en la presión arterial nocturna (43). También se encontraron resultados similares cuando se midieron los niveles de 25-hidroxivitamina D, siendo estos mucho más bajos en los pacientes ND(44).

Gracias a todo esto se han encaminado los esfuerzos en estudiar el impacto de las terapias antihipertensivas sobre la presión arterial nocturna, con el fin de disminuir no solo el nivel de presión arterial en este periodo de tiempo, sino que también disminuir el alto grado de variabilidad, con resultados favorables en cuanto a lo que se refiere a la disminución de eventos como IAM y ACV. A esta estrategia se le ha llamado cronoterapia (9,45,46).

Es importante tener en cuenta que la condición NP, no se comporta como un factor de riesgo estático, pues en el seguimiento de estos pacientes, se ha demostrado una reducción del riesgo que va de la mano con la corrección de la condición, impactando incluso en la mortalidad cardiovascular(47–49).

Aunque otros estudios no han logrado demostrar que exista asociación en desenlaces como el IAM, la demencia o alteraciones en el metabolismo de la glucosa o los lípidos(20,50–52). Se hace necesario continuar evaluando su impacto real en nuestra población.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Evaluar la relación que existe entre el riesgo cardiovascular, determinado por la escala de Framingham y la condición “no dipper”, en el resultado del monitoreo ambulatorio de presión arterial en participantes de la cohorte CHICAMOCHA.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir, en esta población, las características demográficas, clínicas y los niveles de riesgo en la ecuación de Framingham, de acuerdo con la presencia de hipertensión arterial incidente.
2. Definir tercies de riesgo por puntos en la escala de Framingham para la población del estudio.
3. Describir en este contexto la frecuencia y patrones de distribución de descenso nocturno de la presión arterial en el MAPA.
4. Identificar variables potencialmente asociadas con la condición no dipper
5. Establecer la asociación independiente entre los niveles de riesgo por escala de Framingham y el patrón no dipper
6. Explorar la relación entre el daño de órgano blanco y la condición no dipper.

4 METODOLOGÍA PROPUESTA

4.1 DISEÑO

Estudio analítico de corte transversal anidado a la cohorte CHICAMOCHA.

La cohorte CHICAMOCHA se inició en el año 2.000, con el fin de describir la historia natural de las enfermedades cardiovasculares, tomando registros de donantes de sangre desde el año 1997 y luego de manera prospectiva hasta el año 2.003. Se establecieron dos grupos, el primero conformado por los participantes con serología positiva para *T.cruzi* y otro grupo de participantes seronegativos. El proyecto contó con la aprobación del comité de ética de la Universidad Autónoma de Bucaramanga, con un inicio del reclutamiento en línea de base el 3 de mayo del año 2.000.

Mediante llamadas semi-estructuradas, se realizó el reclutamiento de los participantes elegibles, quienes se dirigieron a la oficina del proyecto para la realización de un examen físico inicial, incluyendo medidas antropométricas y registro de signos vitales, además toma de muestra sanguínea para medición de perfil metabólico y serológico, previa explicación de las características del estudio y posterior firma del consentimiento informado. También se realizó electrocardiograma a cada uno de los participantes al inicio del seguimiento.

Se realizó también una entrevista basada en el estilo de vida y calidad del sueño. Finalmente se seleccionaron los participantes elegibles, teniendo en cuenta que residieran en Bucaramanga y el área metropolitana, clínicamente sanos y sin sospecha de enfermedad cardiovascular activa.

Se clasificaron los participantes en dos grupos basados en el resultado de las

pruebas serológicas, realizando una segunda prueba de ELISA a aquellos con resultado negativo inicial, con el fin de confirmar su seronegatividad.

Del total de donantes seleccionados, 1052 diligenciaron completamente los cuestionarios y acudieron a la realización del examen físico, toma de medidas antropométricas y muestreo de sangre para estudios complementarios de perfil metabólico.

Se mantuvo una tasa de seguimiento del 80%, en el grupo de participantes seronegativos.

Los participantes fueron contactados y re-evaluados luego de una mediana de seguimiento de 12 años (10 – 16 años). Se clasificaron inicialmente como casos de HTA probable según tres criterios por historia o cifras de presión arterial en el consultorio (valor medio de 8 mediciones, dos en cada brazo en dos posiciones), así: 1) Diagnóstico médico durante el seguimiento (con o sin tratamiento actual), 2) Presión arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg y/o diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg ó 3) PAS/PAD actual $> 120/80$ mmHg con incremento observado $\geq 10/5$ mmHg respecto a la línea de base. También se les realizó MAPA a 39 participantes que no cumplían estas condiciones.

Los datos de los resultados del MAPA se tomaron del registro de pacientes de la cohorte CHICAMOCHA, no se realizaron nuevas encuestas ni mediciones de signos vitales, tampoco se recolectaron nuevos datos mediante la realización de encuestas, al existir una base de datos ya conformada y que contaba con lo necesario para resolver la pregunta de investigación y se clasificaron según la recomendación y valores de referencia del JNC 8.

Se tomaron los registros individuales de los valores de laboratorio indispensables para el cálculo y análisis de la puntuación del riesgo cardiovascular de la base de datos de la cohorte.

Las medidas antropométricas y de presión arterial se tomaron de la información dispuesta en el formato de recolección de datos clínicos (CRF-2), obtenidos en la primera visita de seguimiento y en cada uno de los protocolos de contacto.

4.2 UNIVERSO

Todos los registros de participantes a quienes se les realizó MAPA en la cohorte CHICAMOCHA.

4.3 POBLACIÓN OBJETO

Registros de participantes a quienes se les realizó MAPA en la cohorte CHICAMOCHA.

4.4 MUESTRA

Subgrupo de participantes pertenecientes a la cohorte CHICAMOCHA, quienes en la visita de seguimiento luego de 12 años fueron tamizados con medición de presión arterial de consultorio. De acuerdo con las mediciones y la historia previa, se identificaron como casos con hipertensión arterial probable (n= 269) personas con alguno los siguientes tres criterios: HTA diagnosticada por un médico durante el periodo de seguimiento, presión arterial mayor o igual a 140/90mmHg o aumento de presión arterial mayor o igual a 10/5mmHg con respecto a la línea de base. Estos

grupos fueron sometidos a evaluación posterior con MAPA para confirmación del diagnóstico. Adicionalmente, se realizó MAPA a un subgrupo (n= 39) de participantes sin estas características elegido aleatoriamente en la visita, para un total de 308 participantes incluidos en este estudio. Ver figura 1.

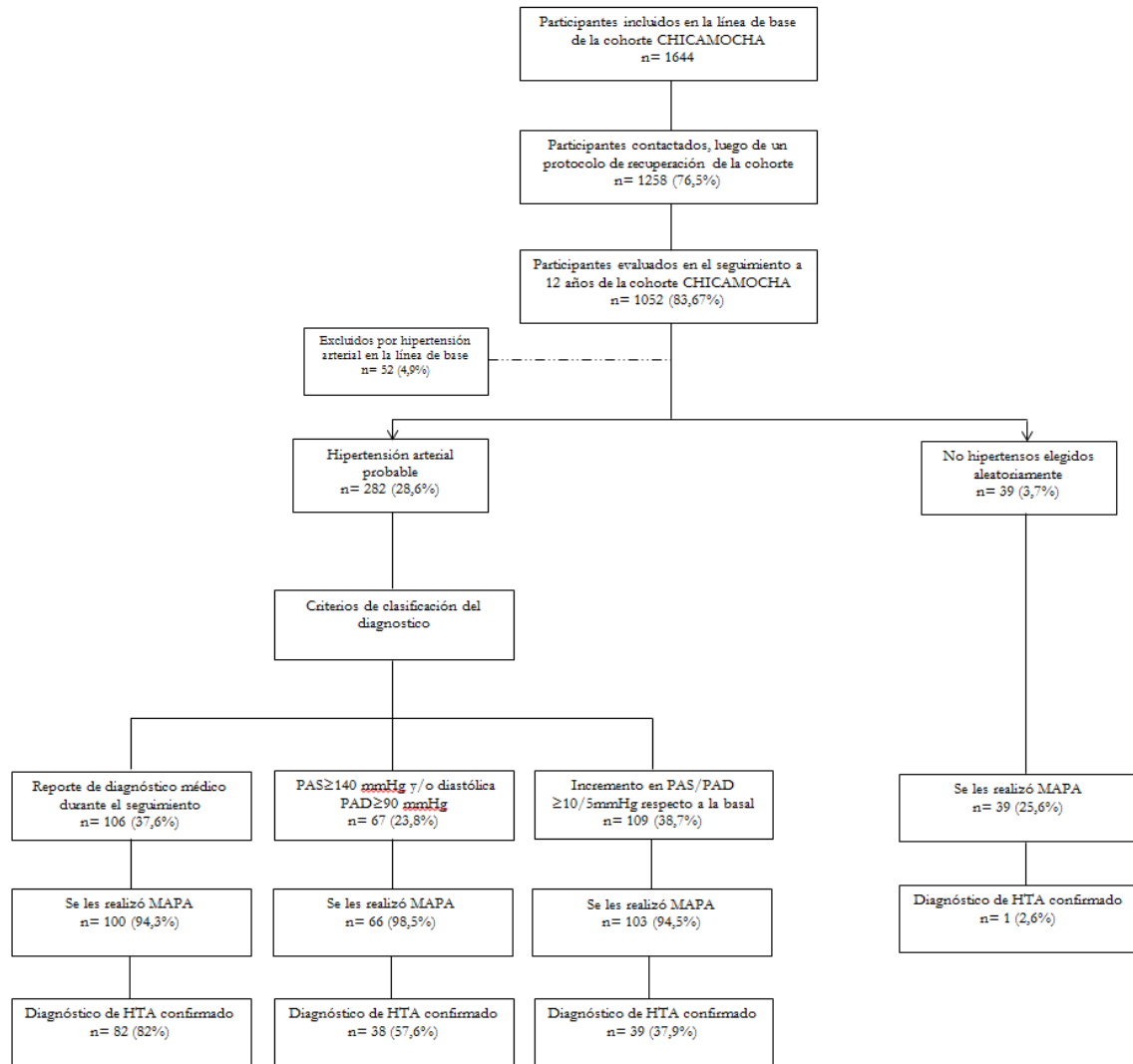


Figura 1 Flujograma clasificación del diagnóstico de hipertensión arterial probable

Fuente: Informe final a Colciencias, proyecto CHICAMOCHA (Contrato # 489-2012)

4.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

4.5.1 Inclusión:

- Participantes pertenecientes a la cohorte CHICAMOCHA a quienes se les realizó MAPA.
- Pacientes que firmaron el consentimiento informado para la utilización de los datos.
- Pacientes en quienes se cuente con la información de todas las variables para alcanzar los objetivos de este estudio.

4.5.2 Exclusión:

- Pacientes que hayan solicitado no continuar con el análisis de sus datos en la cohorte CHICAMOCHA.

4.6 VARIABLES DE INVESTIGACIÓN

Variables de desenlace:

Tabla 1. Variables dependientes

Variable	Definición Operativa	Naturaleza y escala	Tipo de variable
Dipper	Disminución del promedio de la presión arterial en el periodo de sueño nocturno mayor o igual al 10% (hasta un 20%) con respecto al valor promedio durante el día.	Cualitativa dicotómica	Dependiente Co-variables
No dipper	Disminución del promedio de la presión arterial en el periodo de sueño nocturno menor al 10% con respecto al valor promedio durante el día.	Cualitativa dicotómica	Dependiente Co-variables
Dipper inverso	Aumento del promedio de la presión arterial en el periodo de sueño nocturno con respecto al valor promedio durante el día.	Cualitativa dicotómica	Dependiente Co-variables
Dipper extremo	Disminución del promedio de la presión arterial en el periodo de sueño nocturno mayor al 20% con respecto al valor promedio durante el día.	Cualitativa dicotómica	Dependiente Co-variables

Variables de exposición

Tabla 2. Variables de exposición

Variable	Definición Operativa	Naturaleza y escala	Tipo de variable
Puntaje de riesgo cardiovascular	Cálculo realizado basado en el score de Framingham para enfermedad cardiovascular a 10 años 2008	Cualitativa Politómica.	Dependiente
Hipertensión arterial	Cifras de presión arterial medidas por MAPA con resultado promedio mayor o igual a 130mmHg sistólica y/o 80mmHg diastólica en las 24 horas.	Cualitativa Dicotómica.	Independiente Co-variables
Hipertensión arterial probable	Cifras de presión arterial en el consultorio (valor medio de 8 mediciones, dos en cada brazo en dos posiciones), así: 1) Diagnóstico médico durante el seguimiento (con o sin tratamiento actual), 2) Presión arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg y/o diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg ó 3) PAS/PAD actual $> 120/80$ mmHg con incremento observado $\geq 10/5$ mmHg respecto a la línea de base.	Cualitativa dicotómica.	Independiente Co-variables
Edad	Años cumplidos desde el nacimiento según cédula de ciudadanía.	Cuantitativa, continua	Independiente Co-variables
Sexo	Condición biológica al nacer de sus genitales externos.	Cualitativa, dicotómico	Independiente Co-variables

Estado Civil	Condición de convivencia actual según formato CRF-1	Cualitativa, politómica	Independiente Co-variables
Escolaridad	Ultimo nivel educativo cursado	Cualitativa, nominal	Independiente Co-variables
Sitio de la vivienda	Zona urbana o rural de su hogar.	Cualitativa, dicotómica	Independiente Co-variables
Ocupación	Condición laboral del paciente.	Cualitativa, politómica	Independiente Co-variables
Índice de masa corporal	Cálculo realizado mediante la utilización de la fórmula: Peso (Kg) / Talla (m ²).	Cuantitativa Continua.	Independiente Co-variables
Índice cintura/cadera	Resultado de dividir el valor en centímetros del diámetro de la cintura sobre el diámetro de la cadera.	Cuantitativa continua	Independiente Co-variables
Perímetro de la cintura	Medición en centímetros del diámetro de la cintura a nivel de la última costilla.	Cuantitativa, Continua	Independiente Co-variables
Perímetro de la cadera	Medición en centímetros del diámetro de la cadera a nivel de los glúteos.	Cuantitativa Continúa.	Independiente Co-variables
Colesterol total	Nivel de colesterol total medido en sangre en ayuno, expresado en mmol/L.	Cuantitativa continua	Independiente Co-variables
Colesterol HDL	Nivel de colesterol HDL medido en sangre en ayuno, expresado en mmol/L.	Cuantitativa, continua	Independiente Co-variables

Glucemia en ayunas	Nivel de glucosa en suero en ayunas medida en mg/dL.	Cuantitativa continua	Independiente Co-variables
Tabaquismo	Consumo de tabaco en el momento del inicio del seguimiento, independientemente de la duración y la cantidad.	Cualitativa Dicotómica.	Independiente Co-variables
Apnea	Presentación de apnea durante el sueño, registrado en el formato de recolección de datos, relatado por participante o acompañante.	Cualitativa Nominal Dicotómica.	Independiente Co-variables
Somnolencia	Presentación de sueño durante el día, registrado en el formato de recolección de datos, relatado por participante o acompañante.	Cualitativa Nominal Dicotómica.	Independiente Co-variables
Ronquido	Presentación de ronquido durante el sueño, registrado en el formato de recolección de datos, relatado por participante o acompañante.	Cualitativa Nominal Dicotómica.	Independiente Co-variables
Calidad del sueño	Sensación de cansancio, registrado en el formato de recolección de datos.	Cualitativa Nominal Dicotómica.	Independiente Co-variables

4.7 PROCEDIMIENTOS

Protocolo para la recepción y valoración del participante en la visita.

Tomado de cohorte CHICAMOCHA

En el anexo # 1, se encuentra la información perteneciente al estudio madre de la cohorte, en lo referente a el protocolo establecido para la recepción y valoración de los participantes en la visita de seguimiento.

Realización del MAPA

Se usó un sistema de monitoreo para la presión arterial ambulatorio marca spacelabs, ref 90217. Los equipos fueron instalados en los participantes por el médico del estudio y la enfermera. Todos los participantes recibieron instrucciones del mantenimiento del equipo durante el tiempo de duración del examen. Se consideraron adecuados los exámenes con lecturas de presión arterial exitosas superiores al 60% del total de las lecturas realizadas por el equipo, para garantizar la validez de las mediciones.

4.8 CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki, las pautas CIOMS y en la Resolución 008430 de Octubre 4 de 1993 y debido a que esta investigación se consideró como sin riesgo y en cumplimiento con los aspectos mencionados con el Artículo 6 de la presente resolución, este estudio se desarrolló conforme a los siguientes criterios:

- No se afectó el principio de *no maleficencia*, dado que es un estudio analítico de una cohorte, en donde no se produjo daño hacia los pacientes involucrados en el estudio, no se realizaron cambios en los esquemas terapéuticos, ni se indagó personalmente o por medio de llamadas telefónicas acerca de información sensible.
- No se afectó el principio de *Autonomía*, ya que en este estudio transversal los eventos a evaluar, posiblemente ya fueron desarrollados y no se modificó en su momento la toma de decisiones por parte de los pacientes involucrados. Para proteger la información confidencial, sensible y la intimidad de los pacientes, sólo el personal que recolectó la información en los formatos de recolección (CRF) conoció el número de identificación, para poder registrar los datos necesarios. El analista de los datos conoció sólo el número seriado de los CRF. Desde el principio de la recolección de los datos nunca se tuvo en cuenta el nombre, número de identificación o de la historia clínica y no se incluyeron en ningún formato de recolección ni registro electrónico vinculado a la investigación.
- No se afectó el principio de *Justicia*, ya que no se expuso a los individuos a una situación de riesgo real o potencial y no se sacó ventaja de ninguna situación de vulnerabilidad legal o de subordinación de los participantes con motivo de ésta investigación. Se trató a cada participante con respeto y sin vulnerar sus derechos como persona.

- Este estudio no tendrá efecto directo sobre el principio *de Beneficencia*, ya que es un estudio observacional. Los beneficios para este tipo de pacientes es indirecto y derivado de las ventajas potenciales que podrían resultar de la obtención de nuevo conocimiento que favorecería a un mejor tratamiento de los pacientes con la variable estudiada a futuro.
- Este tipo de estudio ya ha sido realizado previamente en seres humanos, sin que generen un daño potencial o real al grupo evaluado.
- Los datos que se produjeron en el presente estudio no pueden ser obtenidos a partir de simulaciones, de fórmulas matemáticas o investigación en animales, u otras muestras.
- Siendo esta una investigación sin riesgo, basada en registros electrónicos, -según la Resolución 008430 de Octubre 4 de 1993, Artículo 16, parágrafo 1, el comité de ética podrá dispensar al investigador del diligenciamiento del consentimiento informado.
- Ésta investigación fue producida y fue ejecutada por médicos especialistas en medicina interna y epidemiología, médicos residentes y enfermeras; quienes tienen experiencia en el manejo de las patologías de los sujetos a evaluar, además del conocimiento para la ejecución de este tipo de proyectos.
- El inicio de la recolección de los datos solo se efectuó una vez se recibió el aval por parte de la institución académica, y fue autorizado para su ejecución por parte del comité de ética de la institución.

- Los investigadores participantes en este estudio tiene idoneidad en su formación académica y no presentan conflictos de intereses económicos, legales o personales asociados a este problema de investigación.

Este estudio de seguimiento fue aprobado por el comité de ética de la Universidad Autónoma de Bucaramanga, el 28 de mayo de 2012, bajo el acta # 0089. (Anexo 2)

4.9 PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Inicialmente se describieron las características de la población incluida, de acuerdo a la clasificación en la tamización para el diagnóstico de hipertensión arterial. Para las variables continuas se utilizaron medidas de tendencia central (medias, mediana) y medidas de dispersión (desviación estándar); y para las variables categóricas se presentaron en frecuencias absolutas y relativas.

Se determinó la distribución por percentiles del puntaje Framingham en la población y posteriormente esta variable se categorizó en terciles. Se calcularon las frecuencias absolutas y relativas que corresponden a la distribución de los patrones de presión arterial según la evaluación del MAPA (Dipper, No dipper, dipper extremo, y dipper inverso).

Posteriormente, se realizó un análisis bivariado para estimar la relación entre la variable independiente principal (puntaje Framingham) y la variable de desenlace (ND). Se determinaron las frecuencias para cada grupo; y se utilizó la prueba χ^2 o el test exacto de Fisher de acuerdo a la frecuencia de las variables, para estimar la significancia de la relación. Este análisis también se realizó con las variables relacionadas con lesión de órgano blanco y la variable desenlace, en el caso de las

variables cuantitativas se aplicó la prueba t de student o Mann-Whitney según su distribución.

Se realizó un análisis estratificado a través del método de Mantel-Haenszel para establecer el posible efecto confusor del diagnóstico o no de hipertensión arterial, se estimó la medida de efecto OR (Odds ratio) con sus intervalos de confianza del 95% para cada variable evaluada.

Por último, se construyó un modelo de regresión logística múltiple para determinar las variables asociadas independientemente con la condición ND. Para este modelo de predicción se siguió el procedimiento paso a paso hacia atrás (backward); inicialmente con un modelo completo en el cual se incluyeron todas las variables que en análisis bivariado tuvieron un valor $p < 0,20$ y frecuencias para cada grupo ≥ 10 . En cada paso, se excluyó la variable con menor contribución al modelo, determinada por la significancia estadística ($p < 0,05$).

La bondad de ajuste del modelo se evaluó mediante la prueba del cociente de verosimilitudes, el test de Homer- Lemeshow y el índice de criterio bayesiano de información.

5 RESULTADOS

En total se incluyeron para este estudio 308 participantes con monitoreo ambulatorio de presión arterial (MAPA); 60,2% hombres, con edad promedio de 52.3 años (DS7.2). Ver tabla 3.

En el tamizaje inicial, los participantes se clasificaron en dos grupos de acuerdo a las mediciones de presión arterial tomadas en la visita de valoración: 1) 269 participantes con HTA probable, y 2) 39 participantes sin probabilidad de HTA. El diagnóstico de HTA fue confirmado por MAPA en 159 (59.1%) participantes del primer grupo y 1 (2.5%) participante del segundo.

En los participantes con HTA confirmada el 38,8% tenían tratamiento con antihipertensivos, 8.8% eran fumadores, 11.8% con diagnóstico de diabetes mellitus, y con índice de masa corporal promedio de 30.9 (DS= 4.6), y promedio de colesterol total y colesterol HDL de 204.6 mg/dl y 36 mg/dl, respectivamente. Por otra parte, el 8.2% de participantes con HTA descartada y el 15.2% sin HTA probable eran fumadores, el diagnóstico de diabetes mellitus estaba presente solo en el 2.7% de los pacientes con HTA descartada y el promedio de índice de masa corporal fue menor en comparación con el grupo de HTA confirmados. La tabla 3 resume las características de estos grupos.

El riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular a 10 años se evaluó de acuerdo a la escala Framingham. Según el puntaje obtenido, la población se distribuyó en tres categorías: riesgo bajo ($\leq 8\%$) el 29.5%, riesgo moderado (8.1%-15.9%) el 37.7% y riesgo alto ($\geq 16\%$) el 32.8%. Ver tablas 4 y 5.

Tabla 3. Características de la población incluida de acuerdo a hallazgos de MAPA

Características de la población	Diagnóstico de HTA confirmado n= 160	Sin diagnóstico de HTA	
		Casos de HTA probable, descartados n=110	Casos sin HTA probable descartados n= 38
Hombres, n (%)	110 (68.5)	60 (54.5)	16 (42.1)
Edad años media, (DS)	53.2 (6.7)	52.7 (7.4)	47.5 (6.6)
Con pareja, n (%)	126 (78.8)	73 (66.4)	26 (68.4)
Seguimiento, años, (DS)	12.6 (0.8)	12.5 (0.9)	13.4 (5.9)
Peso kg medio, (DS)	82.7 (15.1)	80.7 (16.3)	75.7 (12.9)
IMC medio, (DS)	30.9 (4.6)	30.7 (5.12)	29.2 (4.0)
IMC>25, n (%)	147 (91.9)	101 (91.8)	30 (78.9)
Obesidad, n (%)	89 (55.6)	57 (51.8)	17 (44.7)
Índice C/C, (DS)	0.9 (0.1)	0.9 (0.8)	0.9 (0.1)
Perímetro cintura cms, (DS)	101.1 (11.8)	97.7 (11.9)	92.9 (11.2)
Perímetro cadera cms, (DS)	105.4 (9.2)	106.2 (10.1)	103.3 (6.8)
Tratamiento HTA, n (%)	62 (38.8)	0	0
Fumador actual, n (%)	14 (48.3)	9 (8.2)	6 (15.8)
DM 2, n (%)	19 (11.8)	3 (2.7)	0
PAS media, (DS)	135.5 (25.2)	134.5 (16.9)	104.9 (15.5)
Glucemia mg/dl, (DS)	93.6 (28.9)	88.6 (13.6)	90.6 (24.3)
Colesterol total mg/dl medio, (DS)	204.6 (36.6)	208.3 (38.1)	201.6 (34.2)
Colesterol HDL mg/dl, (DS)	36 (9.4)	37.0 (10.3)	35.5 (7.3)
Colesterol LDL mg/dl, (DS)	132.8 (34.3)	136.8 (36.1)	134.9 (28.1)

Tabla 4. Distribución de la población de acuerdo a la escala de Framingham

Percentil	Escala Framingham n= 308
1%	1,51
5%	3,46
10%	4,39
25%	7,14
50%	11,36
75%	18,82
90%	27,65
95%	34,00
99%	51,65

Tabla 5. Definición de grupos de acuerdo a terciles de riesgo por puntos en la escala de Framingham según la distribución en la población del estudio

Riesgo escala Framingham	n (%)
Bajo ≤8%	91 (29.5)
Moderado 8.1- 15.9	116 (37.7)
Alto ≥16%	101 (32.8)

Al evaluar los patrones de distribución de descenso nocturno de la presión arterial según el MAPA, se encontró que 95 participantes (30.8%) se clasificaron como dipper y 164 (53.3%) como no dipper. También se tuvo en cuenta los participantes con patrón dipper extremo y dipper inverso, los cuales sumaron un total de 13 (4.2%) y 36 (11.7%), respectivamente (Ver figura 3).

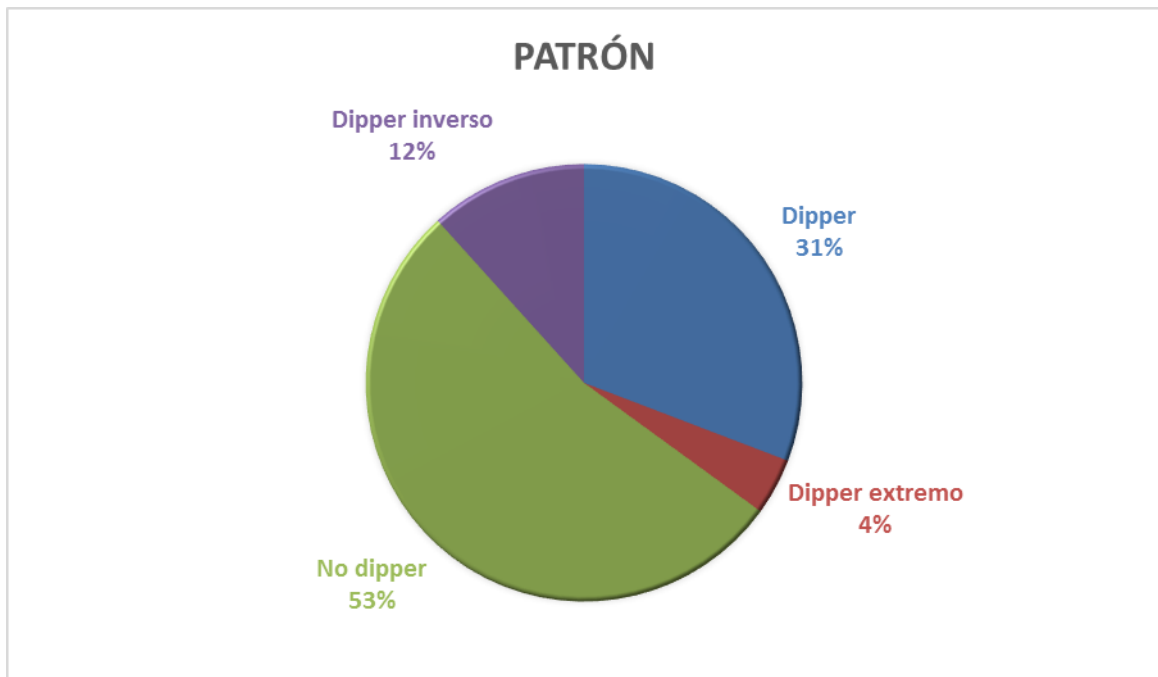


Figura 2. Clasificación de la población del estudio según los patrones de presión arterial obtenidos por el MAPA.

Cuando se analizaron los patrones de presión arterial nocturna entre los participantes con HTA confirmada y descartada de acuerdo al resultado del MAPA, la frecuencia del patrón dipper en hipertensos confirmados fue menor en comparación con el grupo de hipertensos descartados (28.8% vs 30.9%); la distribución del patrón NO dipper tuvo un comportamiento similar en ambos grupos (51.9% vs 58.2%). Consistentemente, al comparar el grupo de participantes sin HTA probable con los dos grupos de HTA probable, la frecuencia del patrón NO dipper fue menor (Ver tabla 7.).

Tabla 6. Distribución de los patrones de presión arterial obtenidos por el MAPA según confirmación de hipertensión

Patrones de presión arterial según el MAPA	Diagnóstico de HTA confirmado n= 160 (%)	Diagnóstico de HTA descartado n=110 (%)	Sin HTA probable n= 38 (%)	<i>P0.012</i>
Dipper	46 (28.8)	34 (30.9)	15 (39.5)	
Dipper extremo	6 (3.8)	2 (1.8)	5 (13.2)	
No dipper	83 (51.9)	64 (58.2)	17 (44.7)	
Dipper inverso	25 (15.6)	10 (9.1)	1 (2.6)	

En el análisis bivariado de la relación entre los patrones de presión arterial obtenidos por el MAPA, según la clasificación de niveles de riesgo para eventos cardiovasculares por escala de Framingham, se encontró que del total de los participantes con patrón no dipper el 37.5% (n= 75) fueron clasificados como de alto riesgo vs 24.1 % (n= 26) para el patrón dipper. Se clasificaron como de bajo riesgo cardiovascular el 36.1% (n= 39) y 26% (n= 52) de los participantes con patrón dipper y no dipper, respectivamente (p= 0.039). (Ver tabla 8.).

Tabla 7. Relación entre los patrones de presión arterial obtenidos por el MAPA según la clasificación de niveles de riesgo para eventos cardiovasculares por escala de Framingham de la población del estudio

Patrones de presión arterial según el MAPA	Escala Framingham			<i>P</i>
	Bajo ≤8%	Moderado 8.1-15.9 %	Alto ≥16%	
No dipper	52 (26.0)	73 (36.5)	75 (37.5)	0.039
Dipper	39 (36.1)	43 (39.8)	26 (24.1)	

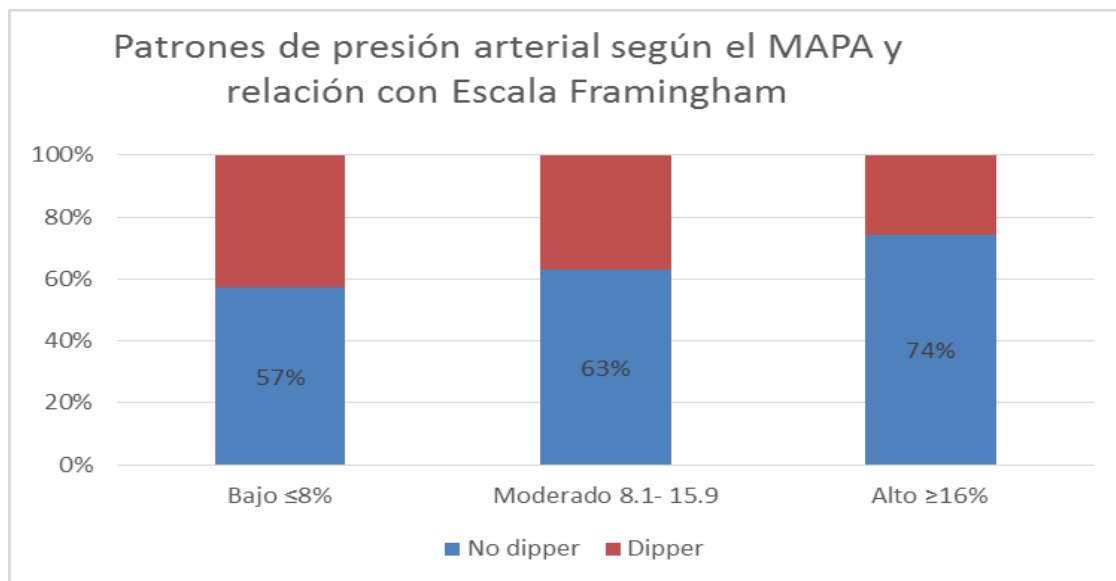


Figura 3. Relación entre los patrones de presión arterial obtenidos por el MAPA según la clasificación de niveles de riesgo para eventos cardiovasculares por escala de Framingham.

Al evaluar la relación entre la presencia del patrón NO dipper y el desarrollo de complicaciones en órgano blanco (lesión renal, hipertrofia ventricular izquierda y retinopatía hipertensiva). No se encontraron diferencias significativas en comparación con el grupo de participantes con patrón dipper. (Ver tabla 9.)

En el análisis estratificado se encontró que la edad mayor o igual a 55 años (OR= 1.67, IC 95%= 1.0- 2.7); la obesidad (OR= 1.67, IC 95%= 1.0- 2.7); la PAS > 140mmHg en la visita de seguimiento (OR= 1.97, IC 95%= 1.2- 3.4); y el riesgo en la escala Framingham Alto $\geq 16\%$ (OR= 1.84, IC 95%= 1.1- 3.2), fueron las variables principalmente relacionadas con el desarrollo del patrón NO dipper (Ver tabla 10.). Por el contrario, no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas con el índice cintura/cadera, tabaquismo activo, diagnóstico de diabetes, ni tampoco con las otras variables de riesgo cardiovascular por separado, como los niveles de colesterol y glucosa en sangre. De la misma manera no se pudo establecer relación

estadísticamente significativa entre el riesgo cardiovascular bajo y medio con la condición NO dipper en la lectura del MAPA.

Cuando se desarrolló el modelo de regresión logística para establecer la asociación independiente entre los factores de riesgo potencialmente relacionados ($p < 0.2$ en el análisis bivariado: niveles de riesgo de la escala Framingham, edad, estado civil, obesidad, PAS y glucemia) y el desarrollo del patrón NO dipper controlando por el diagnóstico de HTA, se encontraron como variables asociadas la edad (OR= 1.06, IC 95%= 1.02 -1.09; $p = 0.001$) y la obesidad (OR= 1.82, IC 95%= 1.12- 2.95, $p = 0.015$). Por el contrario, no se encontró asociación entre los diferentes niveles de la escala de Framingham y el desarrollo de patrón NO dipper. (Ver tablas 11 y 12).

Tabla 8. Relación entre la lesión de órgano blanco y la presencia del patrón No dipper

VARIABLES Daño órgano blanco *	No dipper n= 200	Dipper n=108	p
PAS media por MAPA mmHg	123.9 (14.5)	121.1 (12.5)	0.072
Microalbuminuria 24 horas, mg	15.0 (23.4)	30.1 (111.6)	0.172
Masa ventricular media g/m²	71.2 (15.0)	73.8 (14.6)	0.218
Grado de retinopatía			
No tiene	156 (64.2)	87 (35.8)	0.398
Leve	30 (69.8)	13 (30.2)	
Moderada	2 (40)	3 (60)	

Las variables continuas están presentadas como medias (DE) y las variables categóricas como conteos (%).

Tabla 9. Identificación de variables potencialmente asociadas con el desarrollo del patrón NO dipper, análisis estratificado.

Categoría	Variables independientes	Todos n= 308 OR combinado (IC 95%)	Diagnóstico de HTA confirmado n= 160 OR (IC 95%)	SIN HTA por MAPA n= 148 OR (IC 95%)
Socio-demográficas	Género masculino	0.75 (0.5- 1.2)	0.64 (0.3-1.4)	0.86 (0.4- 1.8)
	Edad ≥50 años	1.67 (1.0-2.7)	2.13 (0.9-4.6)	1.34 (0.7-2.8)
	Estado civil soltero	1.47 (0.9- 2.5)	1.89 (0.8-4.4)	1.20 (0.6- 2.6)
Clínicas y de laboratorio	Tiempo seguimiento > 12 años	1.35 (0.8-2.3)	1.10 (0.5-2.5)	1.58 (0.8-3.3)
	Sobrepeso	1.23 (0.6- 2.7)	1.32 (0.3- 4.9)	1.17 (0.35-3.6)
	Obesidad	1.67 (1.0- 2.7)	1.40 (0.7- 2.9)	2.00 (0.9- 4.2)
	Índice C/C >1	1.02 (0.58-1.8)	1.5 (0.7- 3.5)	0.55 (0.2- 1.5)
	Tratamiento HTA	0.75 (0.4-1.5)	0.8 (0.4-1.7)	0
	Fumador actual, n (%)	0.75 (0.3-1.6)	1.22 (0.3-5.6)	0.49 (0.1-1.7)
	DM 2, n (%)	1.79 (0.6-5.1)	1.93 (0.6-8.4)	1.22 (0.1-73.4)
	PAS > 140mmHg en visita de seguimiento	1.97 (1.2- 3.4)	1.52 (0.7- 3.3)	2.78 (1.1- 7.3)
	Glucemia > 126 mg/dl	3.26 (0.7-14.9)	4.63 (0.6- 207.1)	1.85 (0.1-99.0)
	Colesterol total >200 mg/dl	1.03 (0.6- 1.6)	0.81 (0.4- 1.7)	1.32 (0.6- 2.7)
	Colesterol HDL <55 mg/dl	0.84 (0.3- 2.5)	1.71 (0.3- 8.3)	0.26 (0.0- 2.3)
	Colesterol LDL > 150 mg/dl	1.04 (0.6- 1.7)	0.54 (0.2- 1.2)	1.92 (0.9- 4.4)
	Riesgo por escala de Framingham	Moderado 8.1- 15.9%	1.55 (0.9- 2.6)	1.34 (0.52-3.3)
Alto ≥16%		1.84 (1.1- 3.2)	2.11 (1.01- 4.5)	1.46 (0.5- 4.2)

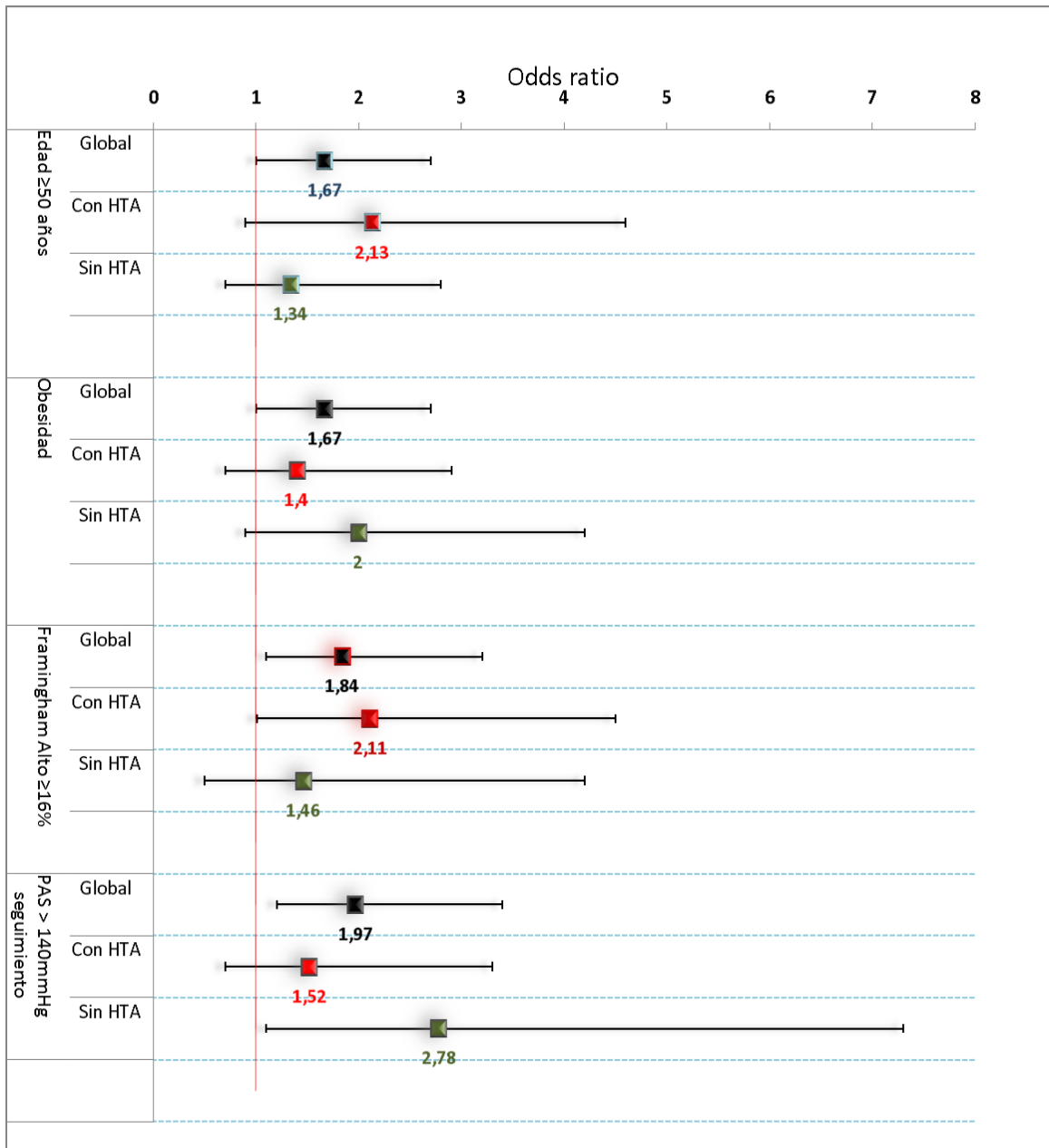


Figura 4. Modelo multivariado de factores asociados condición No Dipper según presencia de HTA.

Tabla 10. Modelo de regresión logística inicial para establecer la asociación entre los niveles de riesgo de la escala Framingham y el desarrollo del patrón NO dipper, controlando por el diagnóstico o no de HTA.

Variable	OR (IC 95%)	P
Riesgo escala Framingham (Bajo ≤8%, Moderado 8.1- 15.9%, Alto ≥16%)	1.25 (0.64- 2.46)	0.514
Edad en años	1.07 (1.01- 1.12)	0.014
Estado civil soltero	1.09 (0.49- 2.41)	0.821
Obesidad	2.78 (1.32- 5.86)	0.007
PAS mmHg en visita de seguimiento	1.00 (0.98- 1.02)	0.634
PAS media mmHg en MAPA	1.01 (0.98- 1.02)	0.396
Glucemia mg/dl	0.99 (0.97- 1.01)	0.264

Tabla 11. Modelo de regresión logística final para establecer la asociación entre los niveles de riesgo de la escala Framingham y el desarrollo del patrón NO dipper, controlando por el diagnóstico o no de HTA.

Variable	OR (IC 95%)	P
Edad en años	1.06 (1.02 -1.09)	0.001
Obesidad	1.82 (1.12- 2.95)	0.015
Constante		0.005

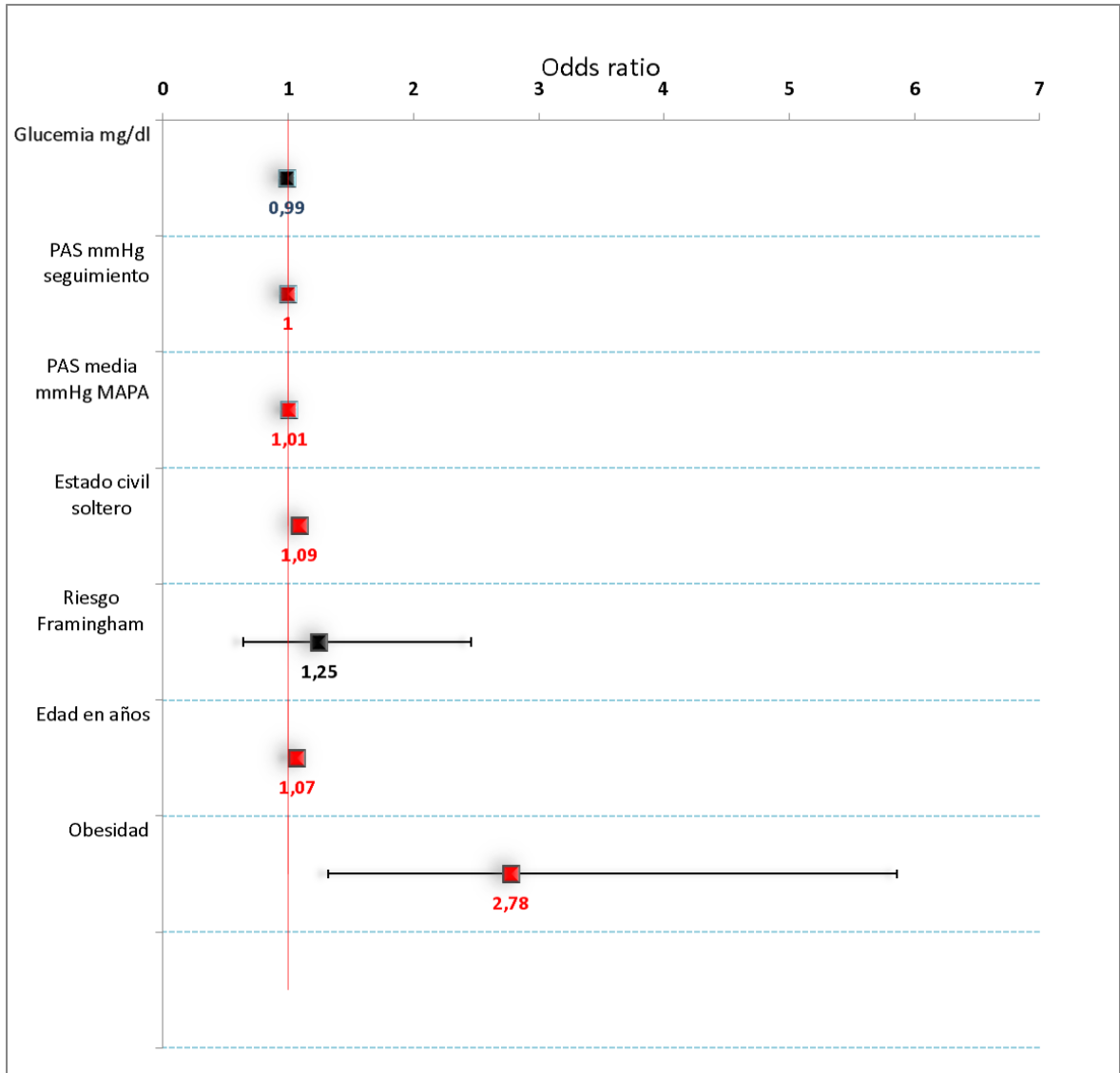


Figura 5. Asociación entre los niveles de riesgo de la escala Framingham y el desarrollo del patrón NO dipper, controlando por el diagnostico o no de HTA.

6 DISCUSIÓN

Este fue un estudio de corte transversal, con un considerable número de participantes (308), con HTA probable de reciente diagnóstico (269) y sin HTA probable (39), en el que se evaluó el riesgo cardiovascular por escala de Framingham y se clasificó según el patrón de descenso nocturno de presión arterial en el resultado del MAPA.

La edad promedio de los participantes incluidos en el análisis fue 52.3 años, muy similar a la de otros estudios (23). La prevalencia de la condición no dipper en nuestro estudio fue del 65%, concordante con lo encontrado por Hermida et al(17) (65-81%), en los diferentes estudios realizados, en los que se incluyeron participantes con HTA resistente, adultos mayores, con enfermedad renal crónica y con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, lo cual consideramos alto, pues en estos fueron incluidos participantes con mayor carga de comorbilidad y en otros de mayor edad(53). También se podría considerar el patrón no dipper como una condición que predispone al riesgo cardiovascular, independientemente del de los factores de riesgo basales de la población, aunque por las características del estudio, de tipo transversal no se puede llegar con certeza a esta conclusión, pues no se contó con un MAPA en la línea de base.

No hubo diferencias significativas en las características basales de los participantes en lo que se refiere a la edad, el consumo de tabaco y el perfil metabólico, estudiado por niveles de glucosa, colesterol total, LDL y HDL en sangre. Sin embargo el porcentaje de pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus fue mayor en el grupo en el cual se confirmó el diagnóstico de HTA mediante la utilización del MAPA, 11.8% vs 2.7% para los pacientes con HTA descartada.

La mayoría de los participantes tenía un índice de masa corporal (IMC) en todos los grupos, el cual fue mayor a 30Kg/m², considerándose en nivel de obesidad grado I, lo cual se podría correlacionar con el tamizaje positivo para HTA, siendo esta

condición un factor de riesgo conocido para el desarrollo de trastornos hipertensivos (1), muy por encima de la población general que no alcanza valores de obesidad medida por IMC mayor al 45%(54). También se encontró un promedio de perímetro de cintura en el rango de obesidad abdominal, según los parámetros establecidos para la población colombiana(55), lo cual respalda esta teoría.

Lo mismo ocurrió con el índice cintura/cadera, el cual se encontraba en un promedio de 0.9, valor mayor al tercil 1° para hombres y 3° para mujeres según lo establecido en estudio INTERHEART en lo referido a población latinoamericana(56).

De los participantes con condición ND el 37.5% fue clasificado como de alto riesgo cardiovascular por EFRCV vs un 24.1% para los participantes dipper, sin datos de comparación en la bibliografía publicada hasta el momento, pero concordante con los resultados encontrados en otros estudios para la evaluación de otros factores de riesgo cardiovascular en la población ND (16,21-25). Estas diferencias aunque estadísticamente significativas, no se pudieron demostrar en todos los niveles de la clasificación de riesgo, con un comportamiento lineal; sin embargo las variables de edad y obesidad representaron significancia aun en el análisis por regresión logística, lo cual concuerda con lo encontrado por M. Careaga et al en un estudio que evaluó el comportamiento circadiano de la presión arterial en pacientes obesos que fueron sometidos a cirugía bariátrica; con una mejoría de las cifras tensionales tanto en los pacientes hipertensos, como en los no hipertensos, independientemente de la edad y la terapia farmacológica(57).

No se demostraron diferencias en cuanto al compromiso de órgano blanco y su relación con los patrones de variación de presión arterial nocturna, a diferencia de lo encontrado por Açar G Cuspidi C, (28,29) en el estudio del compromiso miocárdico. Esta falta de asociación se consideró posiblemente relacionada a varios factores, entre ellos el diagnóstico precoz favorecido por la tamización de HTA en la cohorte y la edad promedio de los participantes, un poco menor al promedio de

los anteriores estudios, pues a pesar del largo periodo de seguimiento, sigue siendo baja como para analizar compromiso orgánico, teniendo en cuenta la historia natural de la enfermedad. Otro punto fundamental fue la inclusión de participantes con HTA descartada, lo cual disminuiría la prevalencia de daño cardiaco subclínico, más común en HTA, independientemente de presentar, o no, la condición ND.

El estudio presenta limitaciones importantes para el análisis de los datos; como primera medida, el tipo de estudio (transversal) no permite establecer el cambio del riesgo cardiovascular en el tiempo en relación con el patrón no dipper, además si a esto le sumamos el hecho de no contar con un MAPA en la línea de base.

Otra de las limitaciones es la corta edad de la cohorte, la cual es cercana a los 50 años en promedio, siendo esta, una limitante en el análisis de riesgo y eventos cardiovasculares, por lo cual se hace necesario continuar el seguimiento con el fin de dilucidar la verdadera relación entre el riesgo y la condición ND.

Dado el conocimiento que se tiene sobre el papel de la condición ND sobre el aumento del RCV y la no relación de este con la medición mediante la escala de Framingham, surge la necesidad de indagar en estudios posteriores la posibilidad de su uso de manera conjunta, para establecer la existencia de un beneficio adicional en la predicción del eventos cardiovasculares.

Tal y como ocurre con el valor agregado del “score calcio” y a diferencia de la PCR, el grosor de la íntima media y otros predictores individuales del RCV. (58).

7 CONCLUSIONES

-La condición ND tiene una alta prevalencia en la población estudiada. Aunque es similar a la reportada en la literatura, tales estudios involucran población con mayor edad, riesgo cardiovascular y comorbilidades que la cohorte CHICAMOCHA.

-La edad y la obesidad (una condición de alta prevalencia en esta población) fueron las principales variables asociadas con la condición ND.

- Se encontró un gradiente significativo entre los niveles de riesgo en la EFRCV y la condición ND. No obstante esta asociación desaparece cuando se incluyen los niveles de presión arterial entre las covariables.

- La relación bien establecida entre la condición ND y los eventos cardiovasculares se explicaría por vías alternativas a las incluidas en la EFRCV. Entre las cuales se podrían incluir el estrés endotelial, la inflamación crónica y el exceso de catecolaminas.

-No hubo diferencias significativas en la exploración de la relación entre el compromiso de órgano blanco y la condición ND en nuestro estudio, probablemente por el tiempo reducido de exposición a estas condiciones.

- Se debe investigar la capacidad predictiva de la EFRCV asociada a la información aportada por el MAPA de la condición ND para predecir desenlaces cardiovasculares.

-Al tratarse de una cohorte “joven”, la cohorte CHICAMOCHA como activo institucional UNAB, requiere continuar con el seguimiento con el fin de registrar desenlaces cardiovasculares definitivos.

8 BIBLIOGRAFÍA

1. Guía de práctica clínica. Hipertensión arterial primaria (HTA). 2013;
2. Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jones DW, et al. CLINICIAN ' S CORNER The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention , Detection , Evaluation , and Treatment. 2015;289(19):2560–73.
3. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. *Jama* [Internet]. 2013;1097(5):1–14. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1791497%5Cnhttp://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2013.284427>
4. Siu AL, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for high blood pressure in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* [Internet]. 2015 Nov 17 [cited 2016 Oct 24];163(10):778–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26458123>
5. De Marco M, De Simone G, Roman MJ, Chinali M, Lee ET, Russell M, et al. Cardiovascular and Metabolic Predictors of Progression of Prehypertension into Hypertension: The Strong Heart Study.
6. Boyko EJ, Shaw JE, Zimmet PZ, Chitson P, Tuomilehto J, Alberti KGMM. A prospective study of glycemia, body size, insulin resistance and the risk of hypertension in Mauritius. *J Hypertens* [Internet]. 2008 Sep [cited 2016 Oct 20];26(9):1742–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18698207>
7. Derhaschnig U, Testori C, Riedmueller E, Aschauer S, Wolzt M, Jilma B. Hypertensive emergencies are associated with elevated markers of inflammation, coagulation, platelet activation and fibrinolysis. *J Hum Hypertens* [Internet]. 2013 Jun [cited 2016 Oct 21];27(6):368–73. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23254594>

8. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation* [Internet]. American Heart Association, Inc.; 2008 Jun 24 [cited 2016 Oct 24];117(25):e510-26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18574054>
9. Prkacin I, Balenovic D, Djermanovic-Dobrota V, Lukac I, Drazic P, Pranjic I-K. Resistant Hypertension and Chronotherapy. 2015;27(272):118–21.
10. Mallick S, Kanthety R, Rahman M. Home Blood Pressure Monitoring in Clinical Practice: A Review. *Am J Med* [Internet]. 2009 Sep [cited 2016 Oct 24];122(9):803–10. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002934309004100>
11. International Society for Chronobiology, American Association of Medical Chronobiology and Chronotherapeutics, Spanish Society of Applied Chronobiology, Chronotherapy, and Vascular Risk, Spanish Society of Atherosclerosis, Romanian Society of Internal Medicine, Hermida RC, et al. 2013 ambulatory blood pressure monitoring recommendations for the diagnosis of adult hypertension, assessment of cardiovascular and other hypertension-associated risk, and attainment of therapeutic goals. *Chronobiol Int* [Internet]. 2013 Apr [cited 2016 Oct 25];30(3):355–410. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23517220>
12. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, et al. Recommendations for Blood Pressure Measurement in Humans and Experimental Animals. *Circulation*. 2005;111(5).
13. Fagard RH, Van Den Broeke C, De Cort P. Prognostic significance of blood pressure measured in the office, at home and during ambulatory monitoring in older patients in general practice. *J Hum Hypertens* [Internet]. 2005 Oct [cited 2016 Oct 25];19(10):801–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15959536>

14. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, et al. Prognostic Value of Ambulatory and Home Blood Pressures Compared With Office Blood Pressure in the General Population. *Circulation*. 2005;111(14).
15. Omboni S, Posokhov IN, Parati G, Avolio A, Rogoza AN, Kotovskaya Y V, et al. Vascular Health Assessment of The Hypertensive Patients (VASOTENS) Registry: Study Protocol of an International, Web-Based Telemonitoring Registry for Ambulatory Blood Pressure and Arterial Stiffness. *JMIR Res Protoc* [Internet]. JMIR Publications Inc.; 2016 Jun 29 [cited 2016 Oct 24];5(2):e137. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27358088>
16. White. Circadian variation of blood pressure: clinical relevance and implications for cardiovascular chronotherapeutics. *Blood Press Monit* [Internet]. 1997 Dec [cited 2016 Oct 21];2(1):47–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10234091>
17. Hermida RC, Ayala DE, Smolensky MH, Fernández JR, Mojón A, Portaluppi F. Sleep-time blood pressure: Unique sensitive prognostic marker of vascular risk and therapeutic target for prevention. *Sleep Med Rev* [Internet]. 2016 Apr [cited 2017 Feb 28]; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1087079216300077>
18. Islam MS. Ambulatory Blood Pressure Monitoring in the Diagnosis and Treatment of Hypertension. 2016 [cited 2017 Feb 28]. Available from: http://link.springer.com/10.1007/5584_2016_177
19. Coca A. Circadian rhythm and blood pressure control: physiological and pathophysiological factors. *J Hypertens Suppl* [Internet]. 1994 Jul [cited 2016 Oct 21];12(5):S13-21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7965281>
20. Salwa P, Gorczyca-Michta I, Kluk M, Dziubek K, Wożakowska-Kapłon B. Variability of circadian blood pressure profile during 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in hypertensive patients. *Kardiol Pol* [Internet]. 2014 [cited 2016 Oct

- 21];72(5):432–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24526553>
21. Seguchi M, Wada H, Sakakura K, Nakagawa T, Ibe T, Ikeda N, et al. Circadian Variation of Acute Aortic Dissection. *Int Heart J* [Internet]. International Heart Journal Association; 2015 [cited 2016 Oct 24];56(3):324–8. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/ihj/56/3/56_14-328/_article
 22. Minamisawa M, Izawa A, Motoki H, Kashima Y, Hioki H, Abe N, et al. Prognostic Significance of Neuroadrenergic Dysfunction for Cardiovascular Events in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Circ J* [Internet]. The Japanese Circulation Society; 2015 [cited 2016 Oct 25];79(10):2238–45. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/79/10/79_CJ-15-0265/_article
 23. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Blunted Sleep-Time Relative Blood Pressure Decline Increases Cardiovascular Risk Independent of Blood Pressure Level—The “Normotensive Non-dipper” Paradox. *Chronobiol Int* [Internet]. 2013 Mar 5 [cited 2016 Oct 20];30(1–2):87–98. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/07420528.2012.701127>
 24. Ozdemir E, Yildirimturk O, Cengiz B, Yurdakul S, Aytekin S. Evaluation of carotid intima-media thickness and aortic elasticity in patients with nondipper hypertension. *Echocardiography* [Internet]. 2014 May [cited 2016 Oct 25];31(5):663–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24219389>
 25. Vasunta R-L, Kesäniemi YA, Ylitalo A, Ukkola O. Nondipping pattern and carotid atherosclerosis in a middle-aged population: OPERA Study. *Am J Hypertens* [Internet]. 2012 Jan [cited 2016 Oct 26];25(1):60–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21866184>
 26. Kim S, Kim N-H, Kim YK, Yoo JH, Shin SN, Ko JS, et al. The Number of Endothelial Progenitor Cells is Decreased in Patients With Non-Dipper Hypertension. *Korean Circ J* [Internet]. The Korean Society of Cardiology; 2012 May [cited 2016 Oct 26];42(5):329–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22701498>

27. Cicek Y, Durakoglugil ME, Kocaman SA, Cetin M, Erdogan T, Dogan S, et al. Non-dipping pattern in untreated hypertensive patients is related to increased pulse wave velocity independent of raised nocturnal blood pressure. *Blood Press* [Internet]. 2013 Feb [cited 2016 Oct 26];22(1):34–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22783816>
28. Cuspidi C, Sala C, Tadic M, Rescaldani M, Grassi G, Mancia G. Non-Dipping Pattern and Subclinical Cardiac Damage in Untreated Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Echocardiographic Studies. *Am J Hypertens* [Internet]. 2015 Dec [cited 2016 Oct 21];28(12):1392–402. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26108212>
29. Açar G, Bulut M, Arslan K, Alizade E, Ozkan B, Alici G, et al. Comparison of left atrial mechanical function in nondipper versus dipper hypertensive patients: a speckle tracking study. *Echocardiography* [Internet]. 2013 Feb [cited 2016 Oct 25];30(2):164–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23167459>
30. Coleman CT, Stowasser M, Jenkins C, Marwick TH, Sharman JE. Central hemodynamics and cardiovascular risk in nondippers. *J Clin Hypertens (Greenwich)* [Internet]. 2011 Aug [cited 2016 Oct 26];13(8):557–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21806765>
31. Sengul C, Cevik C, Ozveren O, Duman D, Eroglu E, Oduncu V, et al. Epicardial fat thickness is associated with non-dipper blood pressure pattern in patients with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* [Internet]. 2012 [cited 2016 Oct 26];34(3):165–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22008026>
32. Yan B, Peng L, Dong Q, Zheng F, Yang P, Sun L, et al. Reverse-dipper pattern of blood pressure may predict lacunar infarction in patients with essential hypertension. *Eur J Neurol* [Internet]. 2015 Jun [cited 2016 Oct 24];22(6):1022–5. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/ene.12659>
33. Park J-H, Lee H-S, Kim JH, Lee J-H, Kim J, Choi SW. Reverse dipper and high night-

- time heart rate in acute stage of cerebral infarction are associated with increased mortality. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [Internet]. [cited 2016 Oct 25];23(5):1171–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24268903>
34. Aksan G, İnci S, Nar G, Siğirci S, Gedikli Ö, Soylu K, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in patients with non-dipper hypertension. *Clin Invest Med* [Internet]. 2015 Apr 8 [cited 2016 Oct 24];38(2):E53-62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25864997>
 35. Ordu S, Ozhan H, Alemdar R, Yildirim H, Gungor A, Caglar SO, et al. Cystatin C levels in patients with dipper and nondipper hypertension. *J Investig Med* [Internet]. 2012 Apr [cited 2016 Oct 26];60(4):676–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22373662>
 36. Nergiz B. The platelet-to-lymphocyte ratio as an inflammation marker in non-dipper hyper- tensive patients. *Hippokratia*. 2015;19(2):114–8.
 37. Surgit O, Erturk M, Akgul O, Pusuroglu H, Korkmaz AF, Isiksacan N, et al. Assessment of mean platelet volume and soluble CD40 ligand levels in patients with non-dipper hypertension, dippers and normotensives. *Clin Exp Hypertens* [Internet]. 2015 [cited 2016 Oct 24];37(1):70–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24866755>
 38. Sunbul M, Sunbul EA, Kosker SD, Durmus E, Kivrak T, Ileri C, et al. Depression and anxiety are associated with abnormal nocturnal blood pressure fall in hypertensive patients. *Clin Exp Hypertens* [Internet]. 2014 [cited 2016 Oct 25];36(5):354–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24047218>
 39. García-Ortiz L, Recio-Rodríguez JI, Puig-Ribera A, Lema-Bartolomé J, Ibáñez-Jalón E, González-Viejo N, et al. Blood pressure circadian pattern and physical exercise assessment by accelerometer and 7-day physical activity recall scale. *Am J Hypertens* [Internet]. 2014 May [cited 2016 Oct 25];27(5):665–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23975330>

40. Di Raimondo D, Tuttolomondo A, Miceli S, Milio G, Licata G, Pinto A. Aerobic physical activity based on fast walking does not alter blood pressure values in non-dipper essential hypertensives. *Int Angiol* [Internet]. 2012 Apr [cited 2016 Oct 26];31(2):142–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22466979>
41. Tekçe H, Kürşat S, Bahadır Çolak H, Aktaş G. Effects of nutritional parameters on nocturnal blood pressure in patients undergoing hemodialysis. *Ren Fail* [Internet]. 2013 Aug [cited 2016 Oct 25];35(7):946–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23815366>
42. Tatal E, Sayın B, Ertugrul DT, Ibis A, Sezer S, Ozdemir N. Is there a link between hyperuricemia, morning blood pressure surge, and non-dipping blood pressure pattern in metabolic syndrome patients? *Int J Nephrol Renovasc Dis* [Internet]. Dove Press; 2013 [cited 2016 Oct 25];6:71–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23662072>
43. Inal S, Karakoç MA, Kan E, Ebinç FA, Törüner FB, Aslan M. The effect of overt and subclinical hypothyroidism on the development of non-dipper blood pressure. *Endokrynol Pol* [Internet]. 2012 [cited 2016 Oct 26];63(2):97–103. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22538747>
44. Demir M, Günay T, Özmen G, Melek M. Relationship between vitamin D deficiency and nondipper hypertension. *Clin Exp Hypertens* [Internet]. 2013 [cited 2016 Oct 26];35(1):45–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22594967>
45. Hermida RC, Ayala DE, Smolensky MH, Fernández JR, Mojón A, Portaluppi F. Chronotherapy with conventional blood pressure medications improves management of hypertension and reduces cardiovascular and stroke risks. *Hypertens Res* [Internet]. 2016 May [cited 2016 Oct 21];39(5):277–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26657008>
46. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Smolensky MH, Portaluppi F, Fernández JR. Sleep-time ambulatory blood pressure as a novel therapeutic target for

- cardiovascular risk reduction. *J Hum Hypertens* [Internet]. 2014 Oct [cited 2016 Oct 25];28(10):567–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24500721>
47. Sousa F, Neves J, Ferreira R, Polonia J, Bastos JM. 1B.05: IN HYPERTENSION THE CHANGE FROM A NON-DIPPER TO A DIPPER PATTERN IS ASSOCIATED WITH A BETTER CARDIOVASCULAR PROGNOSIS THAN THE PERSISTENCE WITHIN THE NON-DIPPER PATTERN. *J Hypertens* [Internet]. 2015 Jun [cited 2016 Oct 21];33 Suppl 1:e6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26102868>
 48. Sagarra-Tió M, Félez-Carrobé E, Baiget M, Félez J. Assessment of primary healthcare professionals' management of hypertensive patients with riser pattern. *Eur J Cardiovasc Nurs* [Internet]. 2015 Feb [cited 2016 Oct 25];14(1):73–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24396114>
 49. Hermida RC, Ayala DE, Smolensky MH, Mojón A, Fernández JR, Crespo JJ, et al. Chronotherapy improves blood pressure control and reduces vascular risk in CKD. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2013 Jun [cited 2016 Oct 25];9(6):358–68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23609565>
 50. Kececi Savan D, Cengiz M, Yavuzer H, Yavuzer S, Sulu C, Doventas A, et al. Relation of ambulatory blood pressure measurement and cognitive functions in hypertensive elderly patients. *Aging Clin Exp Res* [Internet]. 2016 Aug [cited 2016 Oct 21];28(4):699–704. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26526029>
 51. Wang C, Deng W-J, Gong W-Y, Zhang J, Zhang Q-Z, Ye ZC, et al. Nocturnal Hypertension Correlates Better With Target Organ Damage in Patients With Chronic Kidney Disease than a Nondipping Pattern. *J Clin Hypertens (Greenwich)* [Internet]. 2015 Oct [cited 2016 Oct 21];17(10):792–801. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26041362>
 52. Akpınar I, Basar N, Sen N, Kisacik HL. Evaluation of biochemical, hematological,

- and thyroid function parameters in nondipper and dipper hypertensive patients. *Wien Klin Wochenschr* [Internet]. 2012 Jul 6 [cited 2017 Feb 28];124(13–14):439–43. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00508-012-0196-z>
53. Ríos MT, Domínguez-Sardiña M, Ayala DE, Gomara S, Sineiro E, Pousa L, et al. Prevalence and Clinical Characteristics of Isolated-Office and True Resistant Hypertension Determined by Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Chronobiol Int* [Internet]. 2013 Mar 19 [cited 2017 Feb 28];30(1–2):207–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23077975>
 54. Ruiz ÁJ, Aschner PJ, Puerta MF, Alfonso-Cristancho R. Estudio IDEA (International Day for Evaluation of Abdominal Obesity): prevalencia de obesidad abdominal y factores de riesgo asociados en atención primaria en Colombia. *Biomédica* [Internet]. 2012 Jun 14 [cited 2017 Feb 28];32(4). Available from: <http://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/799>
 55. Buendía R, Zambrano M, Díaz Á, Reino A, Ramírez J, Espinosa E. Puntos de corte de perímetro de cintura para el diagnóstico de obesidad abdominal en población colombiana usando bioimpedanciometría como estándar de referencia. *Rev Colomb Cardiol*. 2016;23(1):19–25.
 56. Lanas F, Avezum A, Bautista LE, Diaz R, Luna M, Islam S, et al. Risk factors for acute myocardial infarction in Latin America: the INTERHEART Latin American study. *Circulation* [Internet]. 2007 Mar 6 [cited 2017 Feb 28];115(9):1067–74. Available from: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.633552>
 57. Careaga M, Esmatjes E, Nuñez I, Molero J, Vidal J, Flores L. Effect of weight loss on abnormal 24-hour blood pressure patterns in severely obese patients. *Surg Obes Relat Dis* [Internet]. 2016 Nov [cited 2017 Feb 28];12(9):1719–24. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1550728915011168>
 58. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O’Leary D, et al.

Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. JAMA [Internet]. NIH Public Access; 2012 Aug 22 [cited 2017 Apr 25];308(8):788–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22910756>

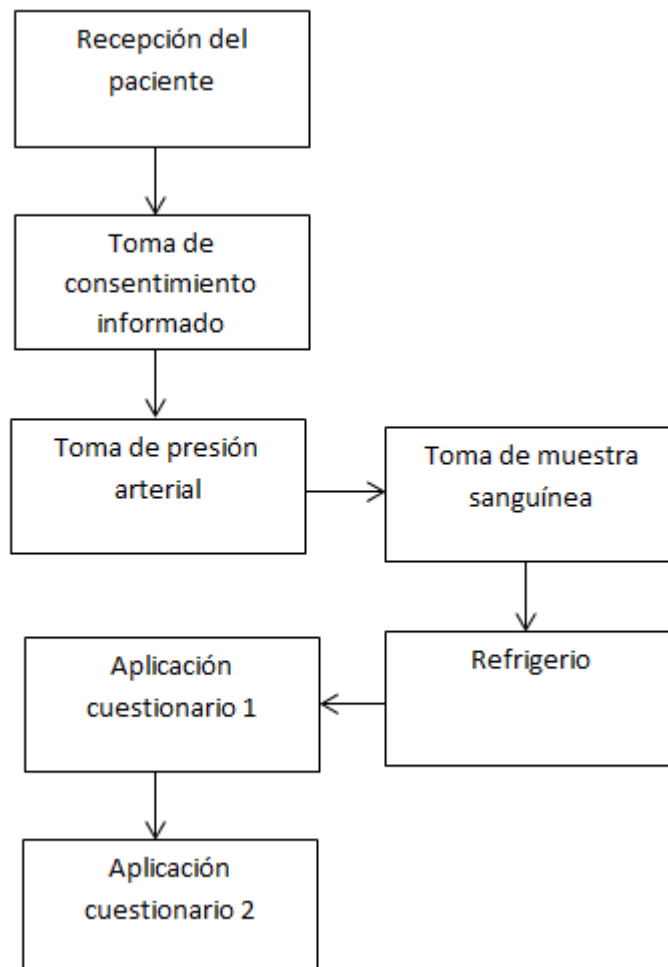
ANEXOS

Anexo #1.

Protocolo para la recepción y valoración del participante en la visita

Tomado de cohorte CHICAMOCHA

Figura 2. Flujograma de atención:



Tomado de: Cohorte CHICAMOCHA.

ANEXO A Metodología para visita del participante:

En la visita de seguimiento se utilizaron los siguientes lineamientos:

Datos obtenidos previamente de la cohorte CHICAMOCHA

- a. Recepción del paciente: Saludar y ubicar al participante en uno de los consultorios disponibles; presentar al personal que realizará la valoración. Asignar a la historia clínica del paciente un número de turno.
- b. Toma de consentimiento informado: Explicación, lectura del consentimiento informado, y acompañamiento al paciente para la solución de dudas. Los consentimientos informados (Participación en el estudio y almacenamiento de muestras sanguíneas) deben ser firmados por el paciente en todos los espacios indicados, además de añadir la huella del índice derecho. Todo consentimiento debe ser firmado por 2 testigos; si el paciente viene acompañado estos pueden ser sus testigos. De lo contrario solo el personal administrativo del grupo “no involucrado” en el proyecto podrá realizar las veces de testigo cuando se requiera. Una vez firmado el consentimiento obtenga una fotocopia del mismo, y asegúrese de entregarla al participante.
- c. Toma de presión arterial y frecuencia cardiaca: esta medición se debe realizar primero en la posición sentado y luego acostado. Dos veces en cada brazo y una tercera vez si existe una diferencia $>10\%$ entre las dos tomas iniciales.

Protocolo Toma de presión arterial	
1	<p>Para la posición sentado: El paciente debe sentarse cómodamente, con la espalda apoyada, no cruzar las piernas, y con los brazos descubiertos.</p> <p>Para la posición acostado: El paciente debe acostarse cómodamente en la camilla, con la espalda y brazos completamente apoyados y descubiertos. Sin cruzar las piernas.</p>
2	<p>Para la posición sentado: El brazo del paciente debe estar apoyado a nivel del corazón. Esto se puede realizar ubicando la silla en frente de la camilla, y usando la almohada para alcanzar el nivel. Ubique las palmas del participante hacia arriba.</p> <p>Para la posición acostado: El brazo del paciente debe estar apoyado a nivel del corazón; para esto ubique los dos rollos de tela debajo del brazo del participante, de modo que alcance el nivel. Ubique las palmas del participante hacia arriba.</p>
3	<p>Ponga el brazalete por encima del codo alineando la marca ARTERY INDEX MARKER con la arteria braquial. Revise que la parte inferior del brazalete este 1,5cm y 2, 5 cm por encima de donde se pliega el codo (parte inferior).</p> <p>La bolsa inflable debe cubrir más del 80% de la circunferencia del brazo.</p>
4	<p>La bolsa inflable debe ser desinflada a un promedio de 2 a 3 mm por segundo. Los primeros y los últimos sonidos audibles representan la presión arterial sistólica y Diastólica.</p>
5	<p>Ni el médico ni el paciente deben hablar durante el procedimiento.</p>
6	<p>Entre cada toma de presión arterial realizada al paciente debe existir como mínimo un intervalo de 1 minuto.</p>

d. Extracción de muestra de sangre: Indicar al participante el sitio al cual se debe desplazar para realizar la toma de muestra. La auxiliar de laboratorio o enfermera deberá realizar la extracción de la muestra de sangre siguiendo el protocolo para este procedimiento.

e. Entrega de refrigerio: una vez que el paciente termine su refrigerio, diríjalo al consultorio donde debe continuar con el proceso de entrevista.

f. Entrevista: Diligenciar el formulario 1, explicando claramente cada una de las preguntas al participante, según como lo indica el manual del formulario.

g. Extensión de la cohorte: Diligenciar formulario de extensión de la cohorte, con los datos para cada hijo, padres, y vecinos (si los tiene).

h. Valoración médica: Diligenciar el formulario 2, explicando claramente cada una de las preguntas al participante, según como lo indica el manual del formulario.

Realizar las mediciones antropométricas y examen médico* al participante siguiendo los pasos indicados por la OMS (Anexos).

*Examen médico:

1. Se revisa que el participante no lleve objetos metálicos o pesados.
2. Se mide al participante en el tallmetro, diciéndole que mire hacia al frente con la cabeza recta (si el participante lleva algo en la cabeza como gorras, diademas o cabello recogido deben retirarse)
3. Se pesa al participante con los brazos sueltos a los lados.
4. Se mide perímetro de cintura dos veces (según protocolo STEP de la OMS).
5. Se mide perímetro de cadera dos veces (según protocolo STEP de la OMS).
6. Se mide porcentaje de grasa corporal; se digitan los datos que pide el impedanciometro; se pide al paciente que separe las piernas; que tome el impedanciometro con las manos como indica la figura del aparato (tratando que se cubra la mayor cantidad de las láminas metálicas); se pide que estire las manos y

se presiona el botón START; se espera a que el aparato realice la medición y se registra.

7. Se pide al participante que se vista y regrese al consultorio.

i. Se explican al paciente factores de riesgo cardiovasculares encontrados en el examen médico y la entrevista médica y se dan recomendaciones*.

*Factores de riesgo y recomendaciones finales:

1. Se indica el promedio de sus presiones arteriales, diciéndoles el valor normal de estas (120/80 o menor)
2. Si el paciente es hipertenso incidente se explican los exámenes adicionales a los cuales será sometido (MAPA, proteinuria 24h, valoración por cardiología y oftalmología) y el tiempo posible de cuándo serán realizados).
3. Se indica índice de masa corporal, se refiere en que grupo de riesgo se encuentra (normal, sobrepeso, obesidad)
4. Se indican otras medidas relevantes como perímetro de cintura o porcentaje de grasa corporal que puedan ser factores de riesgo relevantes en el examen médico.
5. Se explica el formato que llegara a su casa en un mes, explicándole la escala de riesgo de Framingham (donde encontrara los exámenes de laboratorio y recomendaciones de estilos de vida saludables), haciendo énfasis que puede llamar si no entiende algo o quiere que se le adicione información.

j. Se entrega al participante fotocopia del consentimiento informado.

k. Despedir al participante e indicarle por cual medio y cuando se volverá a contactar (Los resultados de los exámenes se entregan en 1 mes, llegan al domicilio del participante).

Anexo # 2

Emergencia de perfiles de riesgo para enfermedades no comunicables en adultos Colombianos. Incidencia y factores de riesgo para hipertensión arterial en la cohorte CHICAMOCHA luego de diez años de seguimiento

SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN A LOS PARTICIPANTES

Lea cuidadosamente esta información sobre el estudio "Emergencia de perfiles de riesgo para enfermedades no comunicables en adultos Colombianos. Incidencia y factores de riesgo para hipertensión arterial en la cohorte CHICAMOCHA luego de diez años de seguimiento". Siéntase en completa libertad de preguntar al personal del estudio todo aquello que no entienda. Cuando haya comprendido la información y si decide continuar su participación, deberá firmar este documento, del que usted recibirá una copia.

El Grupo de Cardiología Preventiva de la Facultad de Salud de la Universidad Autónoma de Bucaramanga, está llevando a cabo un estudio de seguimiento a 1647 participantes del proyecto CHICAMOCHA, del cual usted viene haciendo parte desde hace cerca de 10 años. Gracias al seguimiento de personas como usted se puede recolectar información valiosa que permitirá entender mejor enfermedades que afectan el corazón en nuestra población y diseñar futuras acciones para prevenirlas. Por ello resulta muy importante que Usted mantenga contacto con nosotros, especialmente, nos informe sus cambios de dirección o teléfono y nos indique personas muy cercanas a Usted, con quienes podamos mantener actualizados sus datos y así, garantizar su asistencia a las próximas visitas de seguimiento.

En este seguimiento evaluaremos si se ha presentado hipertensión arterial o si hay condiciones de riesgo para sufrirla. Esta es una enfermedad muy frecuente en todo el mundo, se caracteriza porque las personas que la sufren tienen valores de presión en sus vasos sanguíneos altos en forma constante y en la mayoría de los casos no hay ningún síntoma. Algunos estudios muestran que en Colombia cerca de 20 de cada 100 personas pueden tener esta enfermedad. La importancia al controlarla es que se pueden evitar otras complicaciones que pudieran aparecer si no es bien tratada. Ejemplos: el infarto en el corazón, infarto en el cerebro (accidente cerebro-vascular), daño de los riñones y el los ojos, entre otros.

¿POR QUÉ FUE USTED ELEGIDO PARA PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Porque usted pertenece a un grupo de personas mayores de 18 años que donó sangre entre los años de 1997 y 2002 en bancos de sangre de Bucaramanga y su área metropolitana; fue seleccionado al azar entre las personas con pruebas negativas, y atendió nuestra invitación a una evaluación de salud inicial en el proyecto CHICAMOCHA.

¿COMO SERÁ SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO?

Su participación requiere de los siguientes procedimientos, que usted podrá libremente aceptar o rechazar:

1. Le presentaremos el programa de la visita, explicaremos la técnica de los exámenes que le realizaremos, le aclararemos las dudas que tenga y confirmaremos sus datos personales (nombres, teléfonos, dirección, contactos, etc). La duración de esta entrevista será de aproximadamente 2 horas
2. Se le realizarán preguntas sobre su estado de salud actual y algunas condiciones relacionadas con su estilo de vida. Se realizarán algunas preguntas para evaluar si ha presentado complicaciones de salud desde su anterior visita.
3. Se le tomará una muestra de sangre. Requiere ayuno. Esta muestra la tomará una auxiliar de laboratorio que forma parte de nuestro personal calificado. Utilizará equipos desechables. Pueden presentarse leve dolor, aparición de morado y/o escaso sangrado.
4. Se le realizará un electrocardiograma (un examen para observar y evaluar el ritmo con que su corazón late y la conducción eléctrica).

Ninguna de estas pruebas requiere la administración de medicamentos, ni causan algún tipo de dolor.

Usted recibirá los resultados de los exámenes médicos que se le practiquen durante el estudio y recibirá orientación sobre las medidas que debe tomar en caso de anormalidad.

A un grupo de 300 personas elegidas a la suerte se les practicarán pruebas adicionales:

1. MAPA (Monitoreo ambulatorio de presión arterial en 24 horas / Medición de la presión arterial en forma automática por un equipo programado para hacerlo).

Un profesional de enfermería, entre las 8 a.m. - 12 m. con entrenamiento en MAPA le explicará el procedimiento de monitoreo y le dará instrucciones para el adecuado cuidado del equipo. Se le colocará un brazalete apropiado para su brazo que va unido a una grabadora que se sujetará en la cintura. El monitor ha sido programado por un computador para que inicie el registro de presión arterial con mediciones cada 30 minutos. Usted recibirá un diario para que reporte sus actividades alrededor del momento de la toma de presión arterial, así como la hora a la se acuesta a dormir y a la que se despierta.

A las 24 horas una vez terminado el tiempo de medición, usted deberá acudir a entregar el monitor a la oficina del proyecto, en donde se descargarán los datos recolectados en un computador personal.

2. Medición de la cantidad de proteínas en una muestra de orina recolectada durante 24 horas

Para este examen Usted requerirá orinar normalmente.No produce ninguna molestia.

El personal del estudio le entregará un recipiente especial. El primer día, usted descartará la primera orina de la mañana, luego, iniciará la recolección de toda la orina posterior en el recipiente. Este procedimiento lo hará durante las siguientes 24 horas, incluyendo la primera orina del segundo día.

El recipiente debe permanecer tapado y guardado en el refrigerador o en un sitio fresco durante el periodo de recolección. Al terminar, la muestra será entregada por Usted en el laboratorio que se le indique tan pronto como le sea posible.

3. Ecocardiograma doppler color:

Un miembro del equipo del estudio le indicará la fecha, hora y lugar a donde debe acudir para que se le realice el examen.

No es una prueba dolorosa ni produce ningún efecto secundario. Gracias a ella podemos conocer muchos detalles sobre el funcionamiento del corazón.

Estando Usted acostado(a) y lo más tranquilo(a) posible, se le aplicará un gel conductor sobre su pecho. En esta zona se coloca un pequeño dispositivo que transmite la imagen del corazón a la pantalla. La prueba suele durar entre 15 y 30 minutos.

De esta forma observaremos una imagen en movimiento de su corazón. Esto nos permitirá definir la forma, el tamaño y la fuerza del corazón, el movimiento y grosor de sus paredes y el funcionamiento de sus válvulas.

4. Fondo de ojo realizado por oftalmólogo con dilatación de la pupila para permitir la evaluación más precisa.

Un miembro del equipo del estudio le indicará la fecha, hora y lugar a donde debe acudir para que se le realice el examen. Debe acudir con acompañante ya que le aplicarán unas gotas para que su pupila se dilate y su visión puede ser temporalmente borrosa posterior al examen

Estando Usted sentado(a) o acostado(a) (en caso de ser necesario) con ambos ojos abiertos y examinador de pie. Con la luz de la habitación apagada o tenue.Usted debe dirigir la vista de ambos ojos a un punto a distancia, fijo y al frente.

El médico tomará el oftalmoscopio y lo colocará delante de su ojo de tal forma que el borde superior toque su ceja, con el rayo de luz dirigido hacia usted.

Con este examen podremos visualizar a través de la pupila la porción posterior e interior del ojo (mácula, retina, papila óptica y vasos sanguíneos de la retina) y detectar cualquier anomalía que presenten.

El éxito del estudio dependerá de la cantidad y calidad de información que se logre coleccionar sobre el curso de su estado de salud a través de los años. En caso de que presente alguna anomalía en su salud, CHICAMOCHA podría requerir alguna información adicional después de esta visita. Por ejemplo, consultar la historia clínica que llevan sus prestadores de salud para lo cual requerimos su autorización. Igualmente consideramos que dada la pequeña, pero existente posibilidad de una muerte repentina, o por causa no explicada, sería extremadamente importante tener su autorización para que de acuerdo con su familia se autorice la práctica de una autopsia con el fin de establecer con mayor precisión la causa de muerte repentina o sin causa conocida.

Se requiere de su autorización para que además de CHICAMOCHA, otras investigaciones de salud futuras que cuenten con aprobación del comité de ética de investigación de la Universidad Autónoma de Bucaramanga puedan acceder la información recolectada, o extraer nueva información a partir de las muestras de sangre que ya se han tomado en este proyecto. Si usted no está de acuerdo con proveer información a esas otras investigaciones podrá negarse a esto, sin que esto signifique dejar de participar en CHICAMOCHA.

GARANTÍAS PARA SU PARTICIPACIÓN

La información se mantendrá bajo estricta confidencialidad y no se utilizará su nombre o cualquier otra información que pueda identificarlo personalmente.

Los procedimientos y exámenes que se le practiquen en este estudio no tendrán costo. Ni usted, ni otra persona involucrada en el estudio, recibirá beneficios sociales, políticos, económicos o laborales, como pago por su participación.

Su participación es completamente voluntaria y tiene el derecho de retirarse en cualquier momento del estudio si usted así lo desea.

ACEPTACIÓN

He leído y entendido la información contenida en este documento. Todas las preguntas que tenía me fueron explicadas. Entiendo que puedo rehusarme a participar y que recibiré un original de este consentimiento firmado y fechado.

Yo, _____, de manera voluntaria acepto que los investigadores del estudio "Emergencia de perfiles de riesgo para enfermedades no comunicables en adultos Colombianos. Incidencia y factores de riesgo para hipertensión arterial en la cohorte CHICAMOCHA luego de diez años de seguimiento" almacenen mis muestras sanguíneas y que futuras investigaciones que cuenten con aprobación del Comité de Ética de Investigación de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma de Bucaramanga puedan acceder a la información recolectada o extraer nueva información a partir de dichas muestras.

Nota: La Resolución 008430/93 del Ministerio de Salud Nacional exige escribir el nombre del participante, su firma o huella digital y su identificación personal. Requiere también la firma de dos testigos con su nombre, dirección, fecha de la firma y parentesco con el participante.

Participante				Huella índice derecho
Nombre:				
Cédula:		Expedida en:		
Dirección:		Municipio		
Teléfono:		Fecha:		
_____ Firma				

Testigo 1			
Nombre:			
Cédula:		Expedida en:	
Dirección:		Municipio	
Teléfono:			
Parentesco:		Fecha:	
_____ Firma			

Huella índice derecho

Testigo 2			
Nombre:			
Cédula:		Expedida en:	
Dirección:		Municipio	
Teléfono:			
Parentesco:		Fecha:	
_____ Firma			

Huella índice derecho

Reservado para el investigador que brinda el consentimiento

En nombre del estudio "Emergencia de perfiles de riesgo para enfermedades no comunicables en adultos Colombianos. Incidencia y factores de riesgo para hipertensión arterial en la cohorte CHICAMOCHA luego de diez años de seguimiento" me comprometo a guardar la identidad de _____ como participante y acepto su derecho revocar su consentimiento para el almacenamiento de sus muestras sanguíneas y para que otras investigaciones accedan a la información recolectada o hagan extracción de nueva información a partir de dichas muestras.

Por el estudio	
Nombre:	
Cédula No.	
_____ Firma	
____ ____ ____ dd mm aa	

Información o preguntas adicionales: Dr. Juan Carlos Villar – Investigador Principal
 Dra. Luz Ximena Martínez – Co-investigadora

Emergencia de perfiles de riesgo para enfermedades no comunicables en adultos Colombianos. Incidencia y factores de riesgo para hipertensión arterial en la cohorte CHICAMOCHA luego de diez años de seguimiento

CONSENTIMIENTO INFORMADO INDIVIDUAL PARA ACCESO POR PARTE DE OTRAS INVESTIGACIONES A LA INFORMACION RECOLECTADA Y EL ALMACENAMIENTO Y ANALISIS POSTERIOR DE MUESTRAS SANGUINEAS

Lea cuidadosamente esta información. Siéntase en completa libertad de preguntar al personal del estudio todo aquello que no entienda. Cuando haya comprendido la información y si decide continuar y dar su consentimiento, deberá firmar este documento, del que usted recibirá un original firmado.

El Grupo de Cardiología Preventiva de la Facultad de Salud de la Universidad Autónoma de Bucaramanga, está llevando a cabo un estudio de seguimiento a 1647 participantes del proyecto CHICAMOCHA, del cual usted viene haciendo parte desde hace cerca de 10 años. Gracias al seguimiento de personas como usted se puede recolectar información valiosa que permitirá entender mejor enfermedades que afectan el corazón en nuestra población y diseñar futuras acciones para prevenirlas.

Adicionalmente, debido al constante avance de la ciencia, es probable que en el futuro otros investigadores hagan nuevas preguntas acerca del riesgo de sufrir otras enfermedades del corazón, para cuya resolución podrán requerir conocer la información recolectada por este estudio o realizar nuevos análisis en las muestras sanguíneas tomadas durante este.

Por esta razón, además del consentimiento informado individual que usted ya ha firmado para participar en dicho estudio, deseamos solicitar su autorización para el almacenamiento de sus muestras sanguíneas y para que otras investigaciones de salud futuras, que cuenten con aprobación del Comité de Ética de Investigación de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma de Bucaramanga, puedan acceder a la información recolectada o extraer nueva información a partir de dichas muestras. Con respecto al almacenamiento de sus muestras este tendrá lugar en las instalaciones de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma de Bucaramanga.

Si usted no está de acuerdo con proveer información a esas otras investigaciones podrá negarse a esto, sin que esto tenga efecto alguno en su participación en el estudio.

GARANTÍAS PARA SU PARTICIPACIÓN

La información se mantendrá bajo estricta confidencialidad. Futuros investigadores no tendrán acceso a su nombre o cualquier otra información que pueda identificarlo personalmente.

Los procedimientos relacionados con el almacenamiento de muestras sanguíneas o su análisis posterior no tendrán costo. Ni usted, ni otra persona involucrada en futuros estudios, recibirá beneficios sociales, políticos, económicos o laborales, como pago por la utilización de la información recolectada o el análisis de las muestras almacenadas.

Recuerde que su aceptación es completamente voluntaria y usted tiene el derecho de revocar en cualquier momento el consentimiento para el almacenamiento de sus muestras sanguíneas al igual que para que otras investigaciones accedan a la información recolectada o hagan extracción de nueva información a partir de dichas muestras.

ACEPTACIÓN

He leído y entendido la información contenida en este documento. Todas las preguntas que tenía me fueron explicadas. Entiendo que puedo rehusarme a participar y que recibiré un original de este consentimiento firmado y fechado.

Yo, _____, de manera voluntaria acepto que los investigadores del estudio "Emergencia de perfiles de riesgo para enfermedades no comunicables en adultos Colombianos. Incidencia y factores de riesgo para hipertensión arterial en la cohorte CHICAMOCHA luego de diez años de seguimiento" almacenen mis muestras sanguíneas y que futuras investigaciones que cuenten con aprobación del Comité de Ética de Investigación de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma de Bucaramanga puedan acceder a la información recolectada o extraer nueva información a partir de dichas muestras.

Nota: La Resolución 008430/93 del Ministerio de Salud Nacional exige escribir el nombre del participante, su firma o huella digital y su identificación personal. Requiere también la firma de dos testigos con su nombre, dirección, fecha de la firma y parentesco con el participante.

Yo, _____, de manera voluntaria dispongo ser incluido(a) en el estudio CHICAMOCHA, y que esta información sea:

- **Desechada** una vez termine el presente estudio de investigación _____
- **Conservada** para estudios posteriores (en el país o a nivel internacional) _____

Participante			
Nombre:			
Cédula:		Expedida en:	
Dirección:		Municipio	
Teléfono:		Fecha:	
_____ Firma			
			Huella índice derecho

Testigo 1			
Nombre:			
Cédula:		Expedida en:	
Dirección:		Municipio	
Teléfono:		Fecha:	
Parentesco:		Fecha:	
_____ Firma			
			Huella índice derecho

Testigo 2			
Nombre:			
Cédula:		Expedida en:	
Dirección:		Municipio	
Teléfono:			
Parentesco:		Fecha:	
<hr style="width: 80%; margin: auto;"/> Firma			

Huella índice derecho

Reservado para el investigador que brinda el consentimiento

En nombre del estudio "Emergencia de perfiles de riesgo para enfermedades no comunicables en adultos Colombianos. Incidencia y factores de riesgo para hipertensión arterial en la cohorte CHICAMOCHA luego de diez años de seguimiento" me comprometo a guardar la identidad de _____ como participante y acepto su derecho revocar su consentimiento para el almacenamiento de sus muestras sanguíneas y para que otras investigaciones accedan a la información recolectada o hagan extracción de nueva información a partir de dichas muestras.

Por el estudio	
Nombre:	
Cédula No.	
<hr style="width: 80%; margin: auto;"/> Firma	
____ ____ ____ dd mm aa	

Información o preguntas adicionales: Dr. Juan Carlos Villar – Investigador Principal
 Dra. Luz Ximena Martínez – Co-investigadora



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BUCARAMANGA-UNAB
CENTRO DE INVESTIGACIONES BIOMÉDICAS
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIONES

ACTA N° 0089/2012

FECHA: Mayo 28 de 2012
HORA: 14:00 horas
LUGAR: Facultad de Ciencias de la Salud
Calle 157 No. 19 – 56
Teléfono: +57- 7- 6399149 Ext 530
FECHA DE CONSTITUCIÓN: Marzo 08 de 2000, según acta del Consejo de Facultad No. 05-01

ASISTENTES:

Dra. LUZ MARINA CORSO MORALES	MD, (Presidente) – UNAB
Dr. LUIS ALFONSO DÍAZ MARTÍNEZ	MD Ped, MSc Epidemiol (Secretario Ad hoc) – UNAB
Enf. OLGA LUCÍA GÓMEZ DÍAZ	Enfermera - UNAB
Dra. MÓNICA MUJICA PERILLA	Psicóloga, PhD SP – UNAB

Se invitó a los señores Camilo Lozano y Luis Vásquez, estudiantes del Programa de Medicina de la Universidad Autónoma de Bucaramanga, como participantes con plenos derechos para evaluar uno de los proyectos en los que se ven involucrados como sujetos de estudio estudiantes de medicina.

ORDEN DEL DÍA:

1. Verificación de la asistencia.
2. Lectura y aprobación del acta anterior
3. Evaluación proyectos de investigación propiamente dicha

DESARROLLO DE LA REUNIÓN:

1. Se verifica la asistencia, con la totalidad de los miembros.
2. Se lee y aprueba el acta anterior.
3. Evaluación de Proyectos
 - o Síndrome de Asperger en niños y adolescentes de Bucaramanga y Medellín. Fase 1: Estudio de prevalencia y características cognitivas. Investigador principal: Carolina Beltrán.
 - o Trastornos hemorrágicos heredados en mujeres con menorragia en una población colombiana. Investigador principal: Claudia L. Sossa.
 - o Baja incidencia mineral ósea y osteoporosis en pacientes con hemofilia. Investigador principal: Claudia L. Sossa.
 - o Efecto de la exposición extra- e intra-domiciliaria a contaminación por material particulado con diámetros aerodinámicos menores de 2.5 micras en los niveles de presión arterial de 24 horas y de aterosclerosis subclínica en población adulta residente en Bucaramanga. Investigador principal: Víctor Mauricio Herrera.
 - o Embarazo en adolescentes, una problemática de Salud Pública. Caracterización y planteamiento de un Programa de Atención Integral. Investigador principal: Ricardo Ortiz.



- o Incorporación del PodCast y VodCast al modelo tradicional de enseñanza en el programa de medicina de la UNAB: Evaluación del impacto sobre el aprendizaje del estudiante y la motivación. Investigador principal: Hernán Darío Delgado.
- o Emergencia de perfiles de riesgo para enfermedades no comunicables en adultos colombianos. Incidencia y factores de riesgo para hipertensión arterial en la cohorte CHICAMOCHA luego de diez años de seguimiento. Investigador principal: Juan Carlos Villar.
- o Sistema de farmacovigilancia para la detección de problemas relacionados con medicamentos (PRM) en el Área Metropolitana de Bucaramanga. Investigador principal: Diego Torres Dueñas
- o Susceptibilidad a neumonía, infecciones urinarias y tejidos blandos complicada con sepsis en población colombiana. Investigador principal: Diego Torres Dueñas
- o Aproximación molecular, inmunológica y temporal de SIRS CARS MARS y su valor pronóstico. Investigador principal: Diego Torres Dueñas

Bajo la reglamentación de la resolución 006430 de 1993: "Normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación de salud", se evalúa el protocolo en mención en los siguientes aspectos:

- Metodología desarrolla en la investigación
- Beneficios para los sujetos de la investigación
- Clasificación de riesgo
- Consentimiento informado
- Protección de confidencialidad del participante en la investigación

➤ **Toma de Decisiones**

Proyecto	Riesgo	Consentimiento informado escrito	Declaración	Sugerencias
Síndrome de Asperger en niños y adolescentes de Bucaramanga y Medellín. Fase 1: Estudio de prevalencia y características cognitivas.	Más que el mínimo	Si	Aprobado	Entregar informe escrito semestral del trabajo y sus resultados. Garantizar durante la contratación los elementos de aseguramiento de Ley, en particular lo referente a riesgos profesionales.
Trastornos hemorrágicos hereditarios en mujeres con menorragia en una población colombiana	Más que el mínimo	Si	Aprobado	Entregar informe escrito semestral del trabajo y sus resultados.
Baja incidencia mineral ósea y osteoporosis en pacientes con hemofilia.	Más que el mínimo	Si	Aplazado	La existencia de patrones de referencia para DEXA en niños no hace necesario la captación de controles sanos con miras a interpretar los hallazgos de los pacientes con hemofilia.
Efecto de la exposición extra- e intra-domiciliar a contaminación por material particulado con diámetros aerodinámicos menores de 2.5 micras en los niveles de presión arterial de 24 horas y de electrocardiograma subclínico en población adulta residente en Bucaramanga.	Mínimo	Si	Aprobado	Entregar informe escrito semestral del trabajo y sus resultados. Garantizar durante la contratación los elementos de aseguramiento de Ley, en particular lo referente a riesgos profesionales.
Embarazo en adolescentes, una problemática de Salud Pública. Caracterización y perfeccionamiento de un Programa de Atención Integral	Más que el mínimo	Si	Aprobado	Entregar informe escrito semestral del trabajo y sus resultados. Garantizar durante la contratación los elementos de aseguramiento de Ley, en particular lo referente a riesgos profesionales.
Incorporación del PodCast y VodCast al modelo tradicional de enseñanza en el programa de medicina de la UNAB: Evaluación del impacto sobre el aprendizaje del estudiante y la motivación	Más que el mínimo	Si	Aprobado	Entregar informe escrito semestral del trabajo y sus resultados.



Emergencia de perfiles de riesgo para enfermedades no comunicables en adultos colombianos. Incidencia y factores de riesgo para hipertensión arterial en la cohorte CHICAMOCCHA luego de diez años de seguimiento	Más que el mínimo	SI	Aprobado	Entregar informe escrito semestral del trabajo y sus resultados. Garantizar durante la contratación los elementos de aseguramiento de Ley, en particular lo referente a riesgos profesionales.
Sistema de farmacovigilancia para la detección de problemas relacionados con medicamentos (PRM) en el Área Metropolitana de Bucaramanga.	Más que el mínimo	SI	Aplazado	a) Es necesario aclarar como va a desarrollarse la relación entre la propuesta de investigación y el personal contratado para la identificación y captación de los pacientes con los IPS participantes y los médicos tratantes. Es particularmente importante definir como se va a abordar los pacientes o sus familias y la información que se les va a suministrar al abordarlos dado que esta debe ser coherente con la que reciben del médico tratante.
Susceptibilidad a neumonía, infecciones urinarias y tejidos blandos complicada con sepsis en población colombiana	Más que el mínimo	SI	Aplazado	b) Dado que se trabajará con pacientes en los que potencialmente pueden haber alteraciones del sensorio que les impida otorgar el consentimiento informado, es necesario aclarar en la metodología el proceso de identificación de los pacientes y la manera como se va a determinar dicha capacidad, esto implica tener dos consentimientos, uno para pacientes competentes y otro para los no competentes.
Aproximación molecular, inmunológico y temporal de SIRS CAPS BARS y su valor pronóstico.	Más que el mínimo	SI	Aplazado	c) En los pacientes no competentes es necesario hacer consentimiento cuando se recuperen de la condición que los impidió serlo. d) Es necesario incluir en el consentimiento informado el destino que se le dará a las muestras, tanto durante su almacenamiento como luego de terminado el estudio. e) En caso de querer preservar las muestras para estudios adicionales, debe hacerse consentimiento por aparte. f) En los estudios en los que se tendrán controles sanos, es necesario aclarar en el protocolo y hacer un consentimiento informado aparte, que contenga la razón de su participación y como serán seleccionados. g) En los estudios en los que se hará una evaluación adicional es necesario aclarar en el consentimiento informado detalle las razones para seleccionar a aquellos pacientes a incluir, el tipo de muestras a tomar y los estudios a realizar. Llegado el caso, será necesario hacer un consentimiento informado adicional que cubra este aspecto específico. h) Garantizar durante la contratación los elementos de aseguramiento de Ley, en particular lo referente a riesgos profesionales.

Se comunicará a los investigadores principales las decisiones de este comité.

4. Vanos

Siendo las 19:30 horas se da por finalizada la reunión, y en constancia firman.


LUZ MARINA CORSO MORALES
Presidente


LUIS ALFONSO DÍAZ MARTÍNEZ
Secretario Ad hoc



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BUCARAMANGA-UNAB
CENTRO DE INVESTIGACIONES BIOMÉDICAS
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIONES

ACTA N° 0087/2012

FECHA: Mayo 22 de 2012
HORA: 16:00 horas
LUGAR: Facultad de Ciencias de la Salud
Calle 157 No. 19 – 55
Teléfono: +57- 7- 8369149 Ext 530
FECHA DE CONSTITUCIÓN: Marzo 08 de 2000, según acta del Consejo de Facultad No. 06-01

ASISTENTES:

Dra. LUZ MARINA CORSO MORALES	MD, (Presidente) – UNAB
Dr. LUIS ALFONSO DÍAZ MARTÍNEZ	MD Ped, MSc Epidemiol (Secretario Ad hoc) – UNAB
Enf. OLGA LUCÍA GÓMEZ DÍAZ	Enfermera - UNAB
Dra. MÓNICA MUJICA PERILLA	Psicóloga, PhD SP – UNAB
Dr. BERNARDO USECHE	Psicólogo, PhD SP - UNAB

ORDEN DEL DÍA:

1. Verificación de la asistencia.
2. Lectura y aprobación del acta anterior
3. Evaluación proyectos de investigación propiamente dicha

DESARROLLO DE LA REUNIÓN:

1. Se verifica la asistencia, con la totalidad de los miembros.
2. Se lee y aprueba el acta anterior.
3. Evaluación de Proyectos
 - o Sistema de farmacovigilancia para la detección de problemas relacionados con medicamentos (PRM) en el Área Metropolitana de Bucaramanga. Investigador principal: Diego Torres Dueñas
 - o Susceptibilidad a neumonía, infecciones urinarias y tejidos blandos complicada con sepsis en población colombiana. Investigador principal: Diego Torres Dueñas
 - o Aproximación molecular, inmunológica y temporal de SIRS CARS MARS y su valor pronóstico. Investigador principal: Diego Torres Dueñas
 - o Análisis de supervivencia y percepciones de calidad de vida en sujetos sobrevivientes de tumores malignos primarios de sistema nervioso central en Bucaramanga y su área metropolitana. Investigador principal: Sonia E. Osma.
 - o Trastornos hemorrágicos heredados en mujeres con menorragia en una población colombiana. Investigador principal: Claudia L. Sossa.



- o Registro poblacional Colombiano de hemofilia y otros trastornos de los factores de coagulación. Investigador principal: Claudia L. Sossa.
- o Dosis altas de dexametasona en curso corto vs dosis estándar de prednisona en el tratamiento de adultos sin terapia previa con púrpura trombocitopénica inmune – PTL. Investigador principal: Luis Salazar.
- o Baja incidencia mineral ósea y osteoporosis en pacientes con hemofilia. Investigador principal: Claudia L. Sossa.
- o Síndrome de Asperger en niños y adolescentes de Bucaramanga y Medellín. Fase 1: Estudio de prevalencia y características cognitivas. Investigador principal: Carolina Beltrán.

Bajo la reglamentación de la resolución 008430 de 1993: "Normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación de salud", se evalúa el protocolo en mención en los siguientes aspectos:

- Metodología desarrollada en la investigación
- Beneficios para los sujetos de la investigación
- Clasificación de riesgo
- Consentimiento informado
- Protección de confidencialidad del participante en la investigación

➤ Toma de Decisiones

Proyecto	Riesgo	Consentimiento de informado (CI) escrito	Decisión	Supervenciones
Sistema de farmacovigilancia para la detección de problemas relacionados con medicamentos (PRM) en el Área Metropolitana de Bucaramanga.	Más que el mínimo	Si	Aplazado	Es necesario aclarar detalles de la metodología que no se ven reflejados en el resumen analizado
Susceptibilidad a neumonías, infecciones urinarias y tejidos blandos complicada con sepsis en población colombiana	Más que el mínimo	Si	Aplazado	Es necesario aclarar detalles de la metodología que no se ven reflejados en el resumen analizado
Aproximación molecular, inmunológica y temporal de SIRS, CARs, MARS y su valor pronóstico	Más que el mínimo	Si	Aplazado	Es necesario aclarar detalles de la metodología que no se ven reflejados en el resumen analizado
Análisis de supervivencia y percepciones de calidad de vida en sujetos sobrevivientes de tumores malignos primarios de sistema nervioso central en Bucaramanga y su área metropolitana	Más que el mínimo	Si	Aplazado	Está pendiente revisar todos los instrumentos que se van a aplicar dado que no están disponibles
Trastornos hemorrágicos hereditarios en mujeres con mielopatía en una población colombiana	Más que el mínimo	Si	Aplazado	Incluir en el protocolo: a) Quién dará la paciente b) Anexar los instrumentos Modificar al interior del protocolo y del consentimiento informado el uso que se hará de la historia clínica
Registro poblacional Colombiano de hemofilia y otros trastornos de los factores de coagulación	Más que el mínimo	Si	Aprobado	Entregar informe escrito del trabajo y sus resultados.
Dosis altas de dexametasona en curso corto vs dosis estándar de prednisona en el tratamiento de adultos sin terapia previa con púrpura trombocitopénica inmune – PTL	Más que el mínimo	Si	Ninguna	El Comité no tiene competencia para conocer de ensayos clínicos controlados.
Baja incidencia mineral ósea y osteoporosis en pacientes con hemofilia	Más que el mínimo	Si	Aplazado	Es necesario hacer llegar más y mejor evidencia sobre la necesidad, beneficio y seguridad de tener pacientes menores de



				edad como controles a los que se les realizará pruebas de densitometría ósea y de detección de hepatitis y VIH.
Síndrome de Asperger en niños y adolescentes de Bucaramanga y Medellín. Fase 1: Estudio de prevalencia y características cognitivas.	Más que el mínimo	Si	Aplazado	No es claro el mecanismo que se empleará para evitar la potencial discriminación de los menores que resulten seleccionados para la segunda fase del estudio, ya como positivos de las pruebas de tamizaje o como controles negativos

Se comunicará a los investigadores principales las decisiones de este comité.

4. Varios

Siendo las 20:10 horas se da por finalizada la reunión, y en constancia firman.

LUZ MARINA CORSO MORALES
Presidente

LUIS ALEJONSO DÍAZ MARTÍNEZ
Secretario Ad hoc