



Efecto de la hiperglucemia en la mortalidad y el pronóstico a corto plazo en pacientes con diagnóstico de evento vascular cerebral en hospitales de tercer nivel de atención

Impact of hyperglycemia on mortality and short-term prognosis in patients with acute stroke in third-level hospitals.

Luz Estefhany Soto-Cossio,² Carlos Alberto Hernández-Nieto,¹ Jorge Alberto Hernández-Portales³

Resumen

ANTECEDENTES: La hiperglucemia se ha relacionado con peor pronóstico en pacientes ingresados con diagnóstico de accidente cerebrovascular.

OBJETIVO: Evaluar si la hiperglucemia al ingreso hospitalario tiene alguna asociación con la tasa de mortalidad en pacientes con accidente cerebrovascular.

MATERIAL Y MÉTODO: Análisis retrospectivo de cohortes, multicéntrico. Se incluyeron todos los pacientes ingresados por un evento vascular cerebral agudo al servicio de urgencias. Se registró la glucemia al ingreso. El diagnóstico de evento vascular cerebral se confirmó por neuroimagen. Se evaluó la mortalidad intrahospitalaria y su asociación con la hiperglucemia al ingreso, así como factores de riesgo relacionados con mortalidad.

RESULTADOS: Se incluyeron 308 pacientes, de los que 52% tuvo hiperglucemia, 36% eventos vasculares de tipo hemorrágico y 64% de tipo isquémico. Al comparar pacientes con hiperglucemia vs controles euglucémicos se encontraron diferencias significativas en la prevalencia de hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus e hipercolesterolemia. Se encontró incremento en la tasa de mortalidad en pacientes con hiperglucemia a su ingreso (11 vs 19%, RR 1.09); sin embargo, después de ajustar para potenciales confusores, esta asociación no alcanzó significación estadística (OR 2.05, IC95% 0.96-4.38, $p = 0.06$).

CONCLUSIÓN: Nuestro estudio reveló que la hiperglucemia al ingreso no parece estar directamente relacionada con la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con evento vascular cerebral.

PALABRAS CLAVE: Evento vascular cerebral; hiperglucemia; evento vascular cerebral isquémico; evento vascular cerebral hemorrágico.

Abstract

BACKGROUND: A positive association between hyperglycemia and impaired prognosis has been described in patients with stroke.

OBJECTIVE: To evaluate whether hyperglycemia has any association with increased mortality rates or prognosis in patients with stroke.

MATERIAL AND METHOD: A retrospective cohort multicenter study was performed. All patients with stroke diagnosis were included. Serum glycaemia levels were recorded upon admission to the emergency unit. The diagnosis of stroke was confirmed by neuroimaging. In-hospital mortality and its association with hyperglycemia at admission were evaluated.

RESULTS: A total of 308 patients were included, 52% patients had hyperglycemia at admission, of those patients 36% were diagnosed as hemorrhagic stroke and 64% as ischemic. When comparing patients with hyperglycemia vs normal serum glucose controls, significant differences were found in the prevalence of hypertension, diabetes

¹ Reproductive endocrinology and infertility. Reproductive Medicine associates of New York, New York, USA.

² Departamento de Medicina Interna.

³ Jefatura del Departamento de Educación e Investigación en Salud. Hospital Christus Muguerza Alta Especialidad, Monterrey, Nuevo León

Recibido: 25 de febrero 2019

Aceptado: 30 de mayo 2019

Correspondencia

Luz Estefhany Soto Cossio
estefhanyii@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Soto-Cossio LE, Hernández-Nieto CA, Hernández-Portales JA. Efecto de la hiperglucemia en la mortalidad y el pronóstico a corto plazo en pacientes con diagnóstico de evento vascular cerebral en hospitales de tercer nivel de atención. Med Int Méx. 2020 marzo-abril;36(2):135-146.
<https://doi.org/10.24245/mim.v36i2.2988>

mellitus and hypercholesterolemia between cohorts. On an unadjusted analysis an increased mortality rate was found in patients with hyperglycemia (11 vs 19%, RR 1.09); however, after adjusting for potential confounders, this association did not reach statistical significance (OR 2.05, IC95% 0.96-4.38, $p = 0.06$).

CONCLUSION: Our study analysis revealed that hyperglycemia during admission does not seem to be directly associated with in-hospital mortality in patients with acute cerebrovascular accident.

KEYWORDS: Stroke; Hyperglycemia; Ischemic stroke; Hemorrhagic stroke.

ANTECEDENTES

La enfermedad vascular cerebral es un problema importante de salud pública, es la segunda causa global de muerte en el mundo, los países de ingresos medios y bajos son los más afectados. En México, la enfermedad vascular cerebral afecta a 118 personas por cada 100,000 habitantes al año.¹ La enfermedad vascular cerebral es la cuarta causa de muerte en población adulta y en sujetos mayores de 65 años representa la tercera causa de muerte.²

De acuerdo con el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), para el 2010 se calculó una incidencia de enfermedad vascular cerebral aproximada de 118.2 por cada 100,000 habitantes con prevalencia de 7.7 por cada 1000 pacientes entrevistados; así como una tasa de mortalidad de 28 por cada 100,000 casos. Según esta misma institución, para 2015 se calcularon 150,000 casos nuevos de pacientes que tuvieron algún tipo de enfermedad vascular cerebral, de los que 50,000 murieron en fase aguda y 50,000 pacientes egresaron con secuelas graves.^{1,2}

La definición de ictus propuesta por la Organización Mundial de la Salud incluye los signos clínicos de déficit focal o global con síntomas que persisten durante 24 horas o más. Se ex-

cluyen de esta definición: ataques isquémicos transitorios, hematoma subdural, así como hemorragias o infartos causados por infección o tumor. La incidencia de enfermedad vascular cerebral se incrementa con la edad, especialmente a partir de los 65 años. Se estima que en los pacientes mayores de 75 años que manifiestan un primer episodio de isquemia cerebral, el riesgo de sufrir un segundo es de 50 a 75%.³

Según su naturaleza, la enfermedad cerebrovascular puede manifestarse como isquemia o como hemorragia con proporción en torno a 85 y 15%, respectivamente, en países industrializados.⁴ Sin embargo, en países subdesarrollados se ha descrito que la incidencia de accidente cerebrovascular debido a isquemia es de 68%, mientras que la incidencia de accidente cerebrovascular hemorrágico (hemorragia intracerebral y hemorragia subaracnoidea combinada) es de 32%.⁵

Existen diversos tipos de infarto cerebral según su fisiopatología y la localización topográfica. Los mecanismos de producción de un evento vascular de tipo isquémico son: trombótico, embólico y hemodinámico. Según la causa del mismo se divide en: aterotrombótico, cardioembólico, lacunar, enfermedad oclusiva de pequeños vasos o de origen indeterminado. A su vez, se divide según el territorio vascular afectado. Dentro de la



clasificación, se encuentra el ictus hemorrágico que por definición es la extravasación de sangre dentro del encéfalo secundaria a la rotura de un vaso. Según la localización del sangrado se clasifica en hemorragia cerebral (parenquimatosa o ventricular) y hemorragia subaracnoidea.⁵⁻⁷

La hemorragia intracerebral representa 10 a 20% de todos los accidentes cerebrovasculares. Las causas más comunes de hemorragia intracerebral son: hipertensión, traumatismo, diátesis hemorrágica, angiopatía amiloide, consumo de drogas ilícitas (anfetaminas y cocaína), malformaciones vasculares y, con menos frecuencia, tumores, ruptura de aneurisma y vasculitis. Es causada por la ruptura de pequeñas arterias penetrantes secundarias a cambios hipertensivos u otras anomalías vasculares. La hemorragia intracerebral secundaria a hipertensión es causada por vasos rotos que están degenerados debido a la hipertensión de larga duración, las arterias responsables muestran degeneración prominente de la media y de la musculatura lisa.⁸

En los países industrializados, la incidencia de hemorragia intracerebral hipertensiva ha disminuido con la mejoría del control de la presión arterial. Sin embargo, en los países en desarrollo, la carga de hemorragia intracerebral no ha disminuido. En comparación con el accidente cerebrovascular isquémico, la hemorragia intracerebral conduce a mayor mortalidad y discapacidad más severa.⁸ Las dos causas principales de hemorragia subaracnoidea son la ruptura de aneurismas arteriales y el sangrado de malformaciones vasculares. Las diátesis hemorrágicas, traumatismos, angiopatía amiloide y el consumo de drogas ilícitas son menos frecuentes. La hemorragia subaracnoidea sin traumatismo precedente es causada por la ruptura de un aneurisma intracraneal en 80% de los casos. En Estados Unidos se calcula que la hemorragia subaracnoidea representa 5 a 10% de todos los accidentes cerebrovasculares.⁹

Los factores de riesgo reconocidos, y asociados con un accidente cerebrovascular agudo son: el sexo (mayor incidencia en hombres), edad, tabaquismo, alcoholismo, hipertensión arterial sistémica, hipercolesterolemia, obesidad, sedentarismo, diabetes mellitus, enfermedades cardíacas (fibrilación auricular, estenosis carotídea, cardiopatía isquémica) y antecedente de enfermedad vascular cerebral.⁶

La edad mayor de 65 años se asocia con riesgo mayor de apoplejía. El estudio de Framingham, el Estudio de Salud Cardiovascular, el Proyecto de epidemiología de Rochester y Australia Occidental demostraron la correlación positiva entre incidencia de accidente cerebrovascular y aumento de la edad.⁶ El estudio Framingham también describió la asociación entre la diabetes y el accidente cerebrovascular con riesgo relativo (RR) para la población diabética de 2.6 en hombres y 3.8 en mujeres.⁵

En el *Copenhagen Stroke Study* se concluyó que los pacientes diabéticos con accidente cerebrovascular eran 3.2 años más jóvenes que los pacientes no diabéticos ($p < 0.01$) y tenían incidencia de hipertensión arterial mayor (48 vs 30%). La gravedad inicial del accidente cerebrovascular, el tamaño de la lesión y el sitio de la misma fueron similares entre los dos grupos. Sin embargo, la mortalidad fue mayor en los pacientes diabéticos (24 versus 17%), lo que indica que la diabetes mellitus repercute en el accidente cerebrovascular en varios aspectos: en edad, en subtipo, en velocidad de recuperación y en mortalidad. Se demostró también que las concentraciones de glucosa al momento de admisión hospitalaria aumentan independientemente la mortalidad por accidente cerebrovascular en pacientes no diabéticos, pero no en pacientes con el diagnóstico previo de diabetes mellitus.¹⁰

La incidencia de hiperglucemia en la población general se ha reportado incluso en 30-60% de

los pacientes durante un evento vascular cerebral de tipo isquémico y en pacientes no diabéticos de 8-35%.¹¹

La hiperglucemia ocasionada por una respuesta al estrés secundario a un infarto cerebral es frecuente y se ha descrito en diversos metanálisis.^{9,12} El mecanismo de la hiperglucemia es secundario al aumento en la liberación de cortisol y norepinefrina.¹³ Se asocia con exacerbación del daño en tejido isquémico a través de la formación de radicales libres y el empeoramiento del edema cerebral a través de la activación metaloproteínasa de la matriz.^{9,12,14} Se ha asociado con falla en la recanalización, disminución en la perfusión y aumento de daño por reperfusión debido a que afecta los mecanismos de autorregulación cerebral y predispone al tejido cerebral a daños irreversibles en áreas de reperfusión y a transformación hemorrágica en zonas trombolizadas.^{12,15} Se ha descrito que la hiperglucemia se relaciona con aumento en el volumen del infarto cerebral y del área de penumbra debido al incremento de acidosis intracelular en la penumbra isquémica, lo que conduce a disfunción mitocondrial y a daño celular irreversible.¹⁴⁻¹⁶

De igual manera, en pacientes con trombólisis intraarterial, la hiperglucemia al ingreso hospitalario y durante la primera semana posterior al evento vascular cerebral se ha asociado con mal pronóstico a corto plazo posterior al tratamiento.¹⁶

En un estudio realizado en modelos murinos, se encontró que las ratas con hiperglucemia tenían incremento en el volumen del área infartada, junto con mayor disrupción en la barrera hematoencefálica, así como en la transformación hemorrágica cuando se compararon con ratas normoglucémicas. Los autores concluyeron que la hiperglucemia desencadena la expansión de la vía tromboinflamatoria, amplificando así la respuesta tromboinflamatoria en la región micro-

vascular aledaña inducida por oclusión arterial primaria durante el evento vascular.¹⁴

Diferentes trabajos han demostrado evidencia de una asociación significativa entre la existencia de hiperglucemia con un pronóstico adverso a corto y largo plazos.^{11,13,17,18} Algunos estudios han demostrado que las personas con diabetes tienen más del doble del riesgo de tener un accidente cerebrovascular isquémico que las personas sin diabetes. Pero, por otra parte, un accidente cerebrovascular agudo puede dar lugar a anomalías en el metabolismo de la glucosa, que a su vez puede asociarse con peor pronóstico, independientemente de la existencia del diagnóstico de diabetes mellitus.^{11,13}

Se han realizado estudios que comparan la utilidad de medir la glucosa sérica al ingreso de un paciente a una unidad hospitalaria y se ha descrito que la glucosa sérica al ingreso y una glucosa sérica medida aleatoriamente son predictores significativos de secuelas neurológicas, mientras que otros marcadores séricos, como la hemoglobina glucosilada (HbA1c), no lo son.^{14,18}

Se ha descrito que la diabetes mellitus 2 se asocia con aumento del riesgo de padecer un evento vascular de tipo isquémico, así como también con peor pronóstico y mayor morbilidad y mortalidad.¹⁰ Debido a que la hiperglucemia es un hallazgo frecuente en los pacientes con accidente cerebrovascular que ocurre, incluso, en 30-40% de los pacientes con un evento vascular cerebral de tipo isquémico y de 43-59% de un evento vascular cerebral de tipo hemorrágico,^{9,15} resulta útil conocer el efecto de la hiperglucemia en la tasa de mortalidad y morbilidad en general. Hasta nuestro conocimiento, no existe algún estudio en población mexicana que haya analizado esta información en específico y existe controversia acerca de la repercusión que tiene la hiperglucemia en la mortalidad intrahospita-



laria en pacientes ingresados con diagnóstico de accidente cerebrovascular.^{19,20}

El objetivo de este estudio es analizar una larga cohorte de pacientes ingresados con diagnóstico de evento vascular cerebral y determinar si la existencia de glucemia sérica medida al ingreso en urgencias con valores iguales o mayores a 126 mg/dL se asocia con incremento en la tasa de mortalidad intrahospitalaria al compararse contra un grupo control normoglucémico. Los objetivos secundarios fueron: analizar el efecto de la hiperglucemia en estos pacientes dependiendo del tipo de accidente cerebrovascular (tipo isquémico o hemorrágico) y conocer la repercusión del antecedente de diabetes mellitus en el pronóstico a corto plazo (intrahospitalario).

MATERIAL Y MÉTODO

Análisis retrospectivo de cohorte, multicéntrico, realizado en tres distintos hospitales de tercer nivel de atención y centros académicos en la ciudad de Monterrey, Nuevo León, México. Se incluyeron todos los pacientes mayores de edad (> 18 años) que ingresaron a través del servicio de urgencias con diagnóstico de evento vascular cerebral entre enero de 2012 y marzo de 2018. La población se dividió en dos grupos: Grupo 1: pacientes con diagnóstico de EVC e hiperglucemia a su ingreso (definida como glucosa > 126 mg/dL). Grupo 2: grupo control con pacientes con diagnóstico de EVC euglucémicos (glucosa < 126 mg/dL).

Se excluyeron los pacientes sin exámenes de laboratorio en las primeras 24 horas de ingreso intrahospitalario, pacientes con hemorragia cerebral secundaria a traumatismo y a pacientes con más de 24 horas de evolución clínica compatible con evento vascular cerebral. Se excluyeron los pacientes trasladados a otra institución. El seguimiento a los pacientes fue intrahospitalario.

Se determinó el diagnóstico y la clasificación del tipo de EVC mediante tomografía axial computada, resonancia magnética nuclear cerebral o ambas. La gravedad del accidente cerebrovascular de tipo isquémico se evaluó según la escala clínica NIHSS² (*National Institute of Health Stroke Scale*) aplicada a todos los pacientes a su ingreso a urgencias.

Se recolectó información respecto a las características demográficas clínicas relevantes de los pacientes mediante acceso al expediente electrónico en cada institución y se recabaron las concentraciones de: glucosa, nitrógeno de la urea, urea, creatinina, triglicéridos, colesterol y deshidrogenasa láctica en las muestras sanguíneas dentro de las primeras 24 horas. En los tres hospitales el perfil bioquímico se midió mediante los equipos Cobas C600 y Cobas C311 (Roche diagnostics® Indiana, Estados Unidos).

Se dio seguimiento a estos pacientes hasta su egreso del hospital, ya fuese por mejoría o por defunción.

Técnicas del análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa SAS versión 9.4 (SAS Institute Inc.). Los datos descriptivos de ambas cohortes se muestran como media y desviaciones estándar; se realizó un análisis comparativo mediante t de Student y χ^2 , se consideró un valor p significativamente positivo cuando fue menor de 0.05. Se expresan los resultados como media y desviaciones estándar con intervalos de confianza de 95%. Se realizó regresión logística multivariable para modelar la relación entre las probabilidades de mortalidad y la existencia de hiperglucemia. Todas las razones de momios (OR) se calcularon ajustando para potenciales confusores como: hiperglucemia, edad, índice de masa corporal, sexo, glucosa, creatinina, nitrógeno de la urea, colesterol, antecedente de: hipertensión arterial

sistémica, de diabetes mellitus, de cardiopatía isquémica, de fibrilación auricular, evento vascular cerebral de tipo hemorrágico. Se muestran todas las OR con sus respectivos intervalos de confianza de 95% y sus correspondientes valores de p. Se calculó un tamaño de muestra de 85 pacientes por grupo para tener un poder de 80% para detectar una diferencia de 20% en mortalidad entre los dos grupos, con alfa de dos colas de 0.05. Para este cálculo, se consideraron las tasas de mortalidad presentadas por la Secretaría de Salud de México en 2016, que reportó mortalidad de 31.8/100 en eventos hemorrágicos y 23.1/100 en isquémicos.²¹

RESULTADOS

Se incluyeron 338 pacientes con diagnóstico de accidente cerebrovascular. Se excluyeron 28 pacientes por traslado a otra institución, así como 2 pacientes por ser menores de 18 años. En total se analizaron 308 pacientes, de los que 36% (n = 112) fueron diagnosticados con evento vascular cerebral de tipo hemorrágico y 64% (n = 196) de tipo isquémico. De los 308 pacientes, 42% (n = 130) eran mujeres.

De los 308 pacientes, 53% (n = 163) tuvieron hiperglucemia y 47% (n = 145) tuvieron concentraciones de glucosa menores de 126 mg/dL al ingreso. De los pacientes con hiperglucemia, 60% (n = 98) eran hombres. En el grupo de los pacientes euglucémicos 54% (n = 78) eran hombres.

Las características descriptivas de las poblaciones analizadas se muestran en el **Cuadro 1**.

En cuanto a diagnósticos de egreso y causa del accidente cerebrovascular, de los 196 pacientes con infarto cerebral de tipo isquémico, 116 fueron de origen indeterminado (59.1%), 37 de origen cardioembólico (18.8%), 23 pacientes de causa aterotrombótica (11.7%), 9 pacientes

(4.5%) con diagnóstico de síndrome antifosfolipídico, 8 pacientes (4%) con otros estados protrombóticos (cáncer, hemofilia) y otros (3 pacientes [1.7%]: uno con disección aórtica y dos con foramen oval permeable).

Respecto a los eventos vasculares de tipo hemorrágicos, de 112 pacientes, 32 (28.5%) tuvieron HSA secundaria a aneurisma. De los 32 pacientes, 24 (75%) recibieron terapia endovascular, 55 pacientes (47.3%) tuvieron hemorragia intraparenquimatosa (diversas causas) y 21 pacientes (20.5%) tuvieron HSA por diversas causas (angioma cavernoso, cerebritis lúpica, tumor, circulación fetal del lado derecho, fístula arteriovenosa). En 4 pacientes (3.5%) se diagnosticó una malformación arteriovenosa.

Se realizó un análisis comparativo entre las dos poblaciones, al analizar las variables continuas, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en: las concentraciones de glucosa sérica en ambas cohortes, con media en el grupo euglucémico de 103.66 ± 14.36 mg/dL y media de 199.51 ± 82.04 mg/dL en el grupo con hiperglucemia ($p = 0.0001$). En el índice de masa corporal se obtuvo media de 26.35 ± 4.35 kg/m² en el primer grupo y 27.82 ± 4.93 kg/m² en el segundo ($p = 0.006$). En las concentraciones de creatinina, media de 0.93 ± 0.39 mg/dL en el primer grupo y media de 1.12 ± 0.86 mg/dL en el segundo con $p = 0.01$. BUN media de 16.89 ± 6.4 mg/dL en el primer grupo y 19.44 ± 14.47 mg/dL en el segundo ($p = 0.04$). Las concentraciones de colesterol total, con media de 175.74 ± 40.99 mg/dL en el primer grupo y 188.54 ± 57.02 mg/dL en el segundo ($p = 0.02$). El resto de las variables analizadas fue comparable entre los dos grupos (**Cuadro 1**).

En el análisis demográfico sin ajustes de estas poblaciones, específicamente en variables categóricas, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia

Cuadro 1. Análisis demográfico de las poblaciones comparadas con base en la existencia o no de hiperglucemia al ingreso hospitalario

Variable	Sin hiperglucemia Núm. = 145 Media \pm DE	Con hiperglucemia Núm. = 163 Media \pm DE	p
Edad	63.07 \pm 18.76	65.11 \pm 14.73	0.29
Índice de masa corporal (kg/m ²)	26.35 \pm 4.35	27.82 \pm 4.93	0.006
Glucosa (mg/dL)	103.66 \pm 14.36	199.51 \pm 82.04	< 0.0001
Creatinina (mg/dL)	0.93 \pm 0.39	1.12 \pm 0.86	0.01
Nitrógeno de la urea (mg/dL)	16.89 \pm 6.44	19.44 \pm 14.47	0.04
Urea (mg/dL)	36.07 \pm 13.87	40.85 \pm 30.38	0.07
Colesterol (mg/dL)	175.74 \pm 40.99	188.54 \pm 57.52	0.02
Triglicéridos (mg/dL)	144.99 \pm 103.25	174.08 \pm 183.67	0.08
Ácido úrico (mg/dL)	5.51 \pm 1.94	5.52 \pm 1.71	0.99

de hipertensión arterial sistémica: 46.8% n = 68/145 vs 59.5% n = 97/163 (OR 1.66 IC95% 1.05-2.61, p = 0.02); diabetes mellitus 17.2% n = 25/145 vs 39.8% n = 65/163 (OR 3.18 IC95% 1.86-5.42, p = 0.0001); hipercolesterolemia 24.8% n = 36/145 vs 38% n = 62/163 (OR 1.84 IC95% 1.12-3.01, p = 0.014). No se encontraron diferencias entre la prevalencia de dislipidemia, cardiopatía isquémica, fibrilación auricular e hiperuricemia al ingreso (**Cuadro 2**).

Se realizó un análisis multivariable con regresión logística ajustando para edad, sexo, índice de masa corporal, antecedente de diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, cardiopatía isquémica, fibrilación auricular, para analizar la posible asociación entre el incremento en mortalidad y la existencia de hiperglucemia. Al ajustar para los potenciales confusores mencionados, no se demostró asociación estadísticamente significativa entre la existencia de hiperglucemia y el incremento en la mortalidad en pacientes con EVC (OR 2.05, IC95% 0.96-4.38, p = 0.06).

DISCUSIÓN

Como se ha demostrado, la hiperglucemia representa riesgo mayor de muerte y de resul-

tados funcionales adversos durante un evento vascular cerebral. Nuestro estudio es el primer análisis multicéntrico reportado en la población mexicana que estudia la hiperglucemia de estrés durante un evento vascular cerebral. Como resultado principal de nuestro análisis, encontramos que no hay asociación estadísticamente significativa entre la existencia de hiperglucemia y el incremento de mortalidad intrahospitalaria, pero interesantemente puede observarse una tendencia (OR 2.05, IC95% 0.96-4.38, p = 0.06). En un estudio realizado en Polonia por Snarska y su grupo¹¹ en 2017, en el que incluyeron 766 pacientes con evento vascular cerebral de tipo isquémico y hemorrágico se concluyó que la hiperglucemia al ingreso se asocia con peor pronóstico y con mayor riesgo de muerte intrahospitalaria en ambos tipos de eventos vasculares y que el antecedente de diabetes mellitus aumenta el riesgo de mortalidad intrahospitalaria en eventos vasculares hemorrágicos. La mortalidad hospitalaria en pacientes con ictus isquémico fue de 13.1% (en no diabéticos: 13.6% y diabéticos: 10.9%, NS) y con ictus hemorrágico fue de 24% (en no diabéticos: 21.4%, diabéticos: 50%, p = 0.038). El valor de corte de la glucosa de admisión para predecir la muerte en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico y sin

Cuadro 2. Análisis demográfico de las poblaciones comparadas con base en la existencia o no de hiperglucemia al ingreso hospitalario

	Sin hiperglucemia Núm. = 145 Núm. (%)	Con hiperglucemia Núm. = 163 Núm. (%)	p	OR	IC 95 %	R-R	IC95%
Hipertensión arterial	68 (46.8)	97 (59.5)	0.02	1.66	1.05 - 2.61	1.31	1.03-1.66
Diabetes mellitus	25 (17.2)	65 (39.8)	< 0.0001	3.18	1.86 - 5.42	1.37	1.19-1.59
Dislipidemia	25 (17.29)	31 (19)	0.68	1.12	0.62-2.01	1.02	0.9-1.13
Cardiopatía isquémica	12 (8.2)	16 (9.8)	0.63	1.2	0.55-2.64	1.01	0.94-1.09
Fibrilación auricular	13 (8.9)	14 (8.5)	0.9	0.95	0.43-2.1	0.99	0.9-1.06
Mortalidad	16 (11)	31 (19)	0.05	1.89	0.98-3.62	1.09	1.0001-1.20
Hipercolesterolemia al ingreso	36 (24.8)	62 (38)	0.014	1.84	1.12-3.01	1.21	1.03 - 1.41
Hipertrigliceridemia al ingreso	47 (31)	66 (40.4)	0.14	1.41	0.88-2.26	1.13	0.95-1.34
Hiperuricemia	35 (24.1)	46 (28.2)	0.41	0.65	0.74-2.05	1.05	0.92-1.20
Evento vascular cerebral hemorrágico	47 (32.4)	65 (39.8)	0.17	1.38	0.86-2.20	1.12	0.95-1.3

diabetes fue superior a 113.5 mg/dL (sensibilidad de 52.6% y especificidad de 70.6%). En pacientes con antecedente de diabetes mellitus el valor de corte fue de: 210.5 mg/dL (60% de sensibilidad, 76.9% de especificidad). Llama la atención que en nuestro estudio no encontramos asociación entre la hiperglucemia al ingreso y la mortalidad, considerando que nuestro punto de corte supera el valor de corte del estudio en pacientes no diabéticos.

En concordancia con otros trabajos, encontramos asociación significativa entre evento vascular cerebral hemorrágico y mortalidad (OR 4.453 IC95% 1.959-10.123, $p = 0.0004$). Se han propuesto posibles explicaciones para la mayor mortalidad en eventos vasculares de tipo hemorrágico en comparación con los de tipo isquémico. Los accidentes cerebrovasculares hemorrágicos son generalmente más severos que los isquémicos. Un estudio retrospectivo comparó los dos tipos de infarto, analizando la severidad, mortalidad y factores de riesgo de los mismos y encontró lo siguiente: la severidad de los infartos hemorrágicos fue mayor y la

mortalidad también en los primeros tres meses (HR, 1.564; IC95% 1.441-1.696). Los infartos de índole hemorrágica se vinculan con aumento considerable de la mortalidad, que se asocia específica e independientemente con la naturaleza hemorrágica de la lesión del accidente cerebrovascular. A la vez, se ha descrito que influyen otros factores; el volumen del hematoma, la extensión del mismo y la severidad del infarto.²²

Sung y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo que incluyó 484 pacientes con evento vascular cerebral isquémico y concluyeron que solo la edad, la gravedad inicial del accidente cerebrovascular y la glucosa en ayunas fueron predictores independientes de resultados neurológicos adversos, mientras que la medición aleatoria de glucosa no lo fue (OR ajustado glucosa al ingreso = 1.002, $p = 0.228$; glucosa en ayuno = 1.005, $p = 0.039$; HbA1c = 1.160, $p = 0.076$).²³ En nuestro estudio solo obtuvimos una medición de glucosa al azar, por lo que no podemos comparar o generalizar nuestros hallazgos con los resultados de este estudio. Sin embargo, de manera similar a lo descrito en ese

artículo, encontramos asociación significativa estadísticamente entre el incremento en la edad de los pacientes al momento del evento y el incremento en la mortalidad (OR 0.96, IC95% 0.94-0.99, $p = 0.01$).²³⁻²⁵

Por último, un estudio prospectivo publicado en la revista *Stroke* concluyó que la diabetes mellitus fue el factor de riesgo que más se asoció con muerte por accidente cerebrovascular y describió asociación de hipercolesterolemia con mortalidad exclusivamente en el sexo masculino (RR, 1.24; $p = 0.006$).²⁶ Las conclusiones de ese estudio concuerdan parcialmente con nuestros resultados, en los que nuestro análisis muestra que los pacientes con antecedente de diabetes mellitus tienen asociación significativa estadísticamente con incremento en la mortalidad hospitalaria de 5.1% comparado con pacientes sin diabetes (OR 0.193 IC95% 0.06-0.57, $p = 0.003$). Además, también encontramos asociación significativa estadísticamente entre la hipercolesterolemia al ingreso con incremento en la mortalidad (OR 1.01 IC95% 1.002-1.019, $p = 0.01$); el cálculo de muestra en nuestro análisis no está justificado para estos desenlaces secundarios.²⁷⁻³⁵

Una de las fortalezas de este estudio es que utilizamos un análisis estadístico que permitió controlar para potenciales variables confusoras o modificadores de efecto, como edad, índice de masa corporal, glucosa, creatinina, nitrógeno de la urea, urea, colesterol, triglicéridos y ácido úrico, con lo que se logró una estimación en la que el modelo final arrojó un área bajo la curva de 0.81 (**Figura 1**).

A pesar de los esfuerzos realizados para hacer un diseño de estudio lo más libre de sesgos, podemos encontrar algunas limitantes, por ejemplo, la naturaleza del estudio retrospectivo conlleva *per se* el riesgo de un sesgo de selección, además, se obtuvo toda la información registrada en el

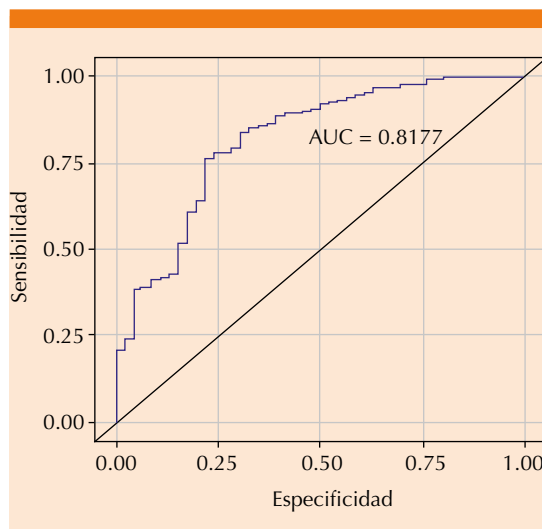


Figura 1. Curva ROC (*receiver operating characteristics*) para el modelo utilizado en la regresión logística. AUC: área bajo la curva.

expediente clínico físico y electrónico, con el sesgo que implica la posible omisión de ciertos datos en el expediente a la hora de la captura de datos. Debido al tipo de estudio, el seguimiento de los pacientes se limitó a los días de estancia intrahospitalaria. Un estudio prospectivo con seguimiento a 30, 60 o 90 días nos hubiese permitido correlacionar daño cognitivo temprano, escalas de funcionalidad y mortalidad a corto y largo plazos. Otra limitante fue que solamente se tomó en cuenta la glucosa al ingreso y medida de manera no estandarizada en cuanto al tiempo y momento de la toma. Tener distintos valores de glucosa nos hubiese permitido comparar si la hiperglucemia al ingreso, en ayuno y la hiperglucemia persistente representan un factor de mal pronóstico en un evento vascular cerebral. El objetivo de este estudio era conocer si había asociación o no entre hiperglucemia al ingreso y mortalidad intrahospitalaria en los pacientes ingresados con diagnóstico de evento vascular cerebral. A pesar de realizar análisis multivariado, no pueden excluirse otras causas que podrían actuar como confusoras y que pudiesen relacio-

Cuadro 3. Análisis multivariado controlando para potenciales confusores

	Razón de momios	Intervalos IC95%	
Hiperglucemia	2.058	0.967	4.38
Edad	0.969	0.944	0.994
Índice de masa corporal	0.932	0.864	1.004
Sexo	0.974	0.453	2.097
Creatinina (mg/dL)	0.952	0.492	1.845
Nitrógeno de la urea (mg/dL)	0.963	0.919	1.009
Colesterol (mg/dL)	1.011	1.002	1.019
Antecedente de hipertensión arterial sistémica	0.586	0.255	1.344
Antecedente de diabetes mellitus	0.193	0.065	0.575
Antecedente de cardiopatía isquémica	0.312	0.096	1.017
Antecedente de fibrilación auricular	0.486	0.154	1.533
Evento vascular cerebral hemorrágico	4.453	1.959	10.123

narse con la mortalidad. Una variable importante a considerar es la fisiopatología propia de cada evento vascular cerebral, así como las afecciones concomitantes (**Cuadro 3**). Las trombofilias, las enfermedades autoinmunitarias y otros estados protrombóticos pueden afectar de manera directa el pronóstico y la mortalidad, siendo un factor confusor para nuestro estudio. Tampoco se analizó en los pacientes que fallecieron si fue causa del propio EVC o por otras causas. Combinar eventos vasculares isquémicos y hemorrágicos y analizarlos en conjunto pudiese ser otra limitante del estudio, porque sus efectos pueden afectar potencialmente la validez externa de los hallazgos.³⁶⁻⁴²

Es de suma importancia reconocer el efecto que puede tener la hiperglucemia en el pronóstico de pacientes con evento vascular cerebral en nuestra población, a pesar de que en este estudio no encontramos asociación directa de la hiperglucemia con la mortalidad, ya existen escalas validadas para eventos vasculares de tipo isquémico que incluyen a la glucosa como variable.

A pesar de que en nuestro estudio no se encontró una asociación estadística con la

mortalidad en pacientes con hiperglucemia, los datos demuestran tendencia en el análisis ajustado para factores de confusión y diferencia en el análisis comparativo sin ajustes, por lo que futuros estudios con tamaño de muestra mayor, que sean prospectivos, con distribución al azar, enfocándose a la detección y tratamiento oportuno de variables importantes como la hiperglucemia, son necesarios para tener mejor entendimiento de la fisiopatología del evento vascular cerebral y poder enfocar estrategias de tratamiento que optimicen el pronóstico de nuestros pacientes.

CONCLUSIÓN

Nuestro estudio reveló que la hiperglucemia al ingreso no parece estar directamente relacionada con incremento en la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con evento vascular cerebral agudo.

REFERENCIAS

1. Prevención secundaria, diagnóstico, tratamiento y vigilancia de la enfermedad vascular cerebral isquémica México: Secretaría de Salud, 2008.



2. Cantú-Brito C, Ruiz-Sandoval JL, Chiquete E, Arauz A, León-Jiménez C, Murillo-Bonilla LM, Villarreal-Careaga J, Barinagarrementeria F, Fernández JA, Torres B, Rodríguez-Leyva I, Rangel-Guerra R. Factores de riesgo, causas y pronóstico de los tipos de enfermedad vascular cerebral en México: Estudio RENAMEVASC. *Rev Mex Neuroci* 2011;12:224-234.
3. Claro Lahera Yanetsy, Martínez Licea Ariadna, Viamonte Torres Laudelia. Factores de riesgo en la enfermedad cerebrovascular. *CCM [Internet]*. 2013 Sep [citado 2018 Jun 11];17(3):353-356. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812013000300012&lng=es.
4. Marulaiah SK, Reddy MP, Basavegowda M, Ramaswamy P, Adarsh LS. Admission hyperglycemia an independent predictor of outcome in acute ischemic stroke: A longitudinal study from a tertiary care hospital in South India. *Niger J Clin Pract* 2017;20:573-80.
5. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, Moran AE, et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2014 Jan 18;383(9913):245-54. DOI: 10.1016/s0140-6736(13)61953-4.
6. Frómeta Guerra A, Álvarez Aliaga A, Sánchez Figueredo SA, Fonseca Muñoz JC, Quesada Vázquez A. Factores de riesgos de la enfermedad cerebrovascular aguda. *Habana ciencias médicas [Internet]*. 2010 Nov [citado 2018 Jun 11];9(4):534-544. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2010000400013&lng=es.
7. Pinto A, Antonino & Di R, Domenico & Fernandez P, Licata G. (2004). Cerebrovascular risk factors and clinical classification of strokes. *Semin Vasc Med* 2004;4:287-303. DOI: 10.1055/s-2004-861497.
8. Sang Joon A, Tae Jung K, Byung-Woo Y. Epidemiology, risk factors, and clinical features of intracerebral hemorrhage. *J Stroke* 2017 Jan;19(1):3-10. doi: 10.5853/jos.2016.00864.
9. Baird TA, Parsons MW, Phan T, Butcher KS, Desmond PM, Tress BM, Colman PG, Chambers BR, Davis SM. Persistent poststroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome. *Stroke* 2003;34:2208-14. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000085087.41330.FF>.
10. Jørgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Stroke in patients with diabetes. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 1994;25:1977-1984. doi.org/10.1161/01.STR.25.10.1977.
11. Snarska KK, Bachórzewska-Gajewska H, Kapica-Topczewska K, Drozdowski W, Choraży M, Kułakowska A, Małyszko J. Hyperglycemia and diabetes have different impacts on outcome of ischemic and hemorrhagic stroke. *Arch Med Sci AMS* 2017;13(1):100-108. doi.org/10.5114/aoms.2016.61009.
12. Goyal N, Tsivgoulis G, Pandhi A, Dillard K, Katsanos AH, et al. Admission hyperglycemia and outcomes in large vessel occlusion strokes treated with mechanical thrombectomy. *J Neuro Intervent Surg* 2017. doi:10.1136/neurintsurg-2017-012993.
13. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients a systematic overview. *Stroke* 2001;32:2426-32. DOI: 10.1161/hs1001.096194.
14. Zhang S, An Q, Wang T, Gao S, Zhou G. Autophagy-and MMP-2/9-mediated reduction and redistribution of ZO-1 contribute to hyperglycemia-increased blood-brain barrier permeability during early reperfusion in stroke. *Neuroscience* 2018 Mar 7. pii: S0306-4522(18)30160-X.
15. Desilles JP, Syvannarath V, Ollivier V, Journé C, Delbosc S, et al. Exacerbation of thrombo inflammation by hyperglycemia precipitates cerebral infarct growth and hemorrhagic transformation. *Stroke* 2017;48:1932-194. doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.017080.
16. Osei E, Den Hertog HM, Berkhemer OA, Fransen PS, et al. Increased admission and fasting glucose are associated with unfavorable short-term outcome after intra-arterial treatment of ischemic stroke in the MR CLEAN pretrial cohort. *J Neurol Sci* 2016 Dec 15;371:1-5. DOI: 10.1016/j.jns.2016.10.003.
17. Marulaiah SK, Reddy MP, Basavegowda M, Ramaswamy P, Adarsh LS. Admission hyperglycemia an independent predictor of outcome in acute ischemic stroke: A longitudinal study from a tertiary care hospital in South India. *Niger J Clin Pract* 2017;20:573-80.
18. Ernaga L, Hernández M, Ollero GA, Martínez de Esteban J, Iriarte B, Gállego G. Valor pronóstico de la glucemia en urgencias y la hemoglobina glucosilada en pacientes que han sufrido un accidente cerebrovascular agudo. *Med Clin (Barc)* 2017. doi.org/10.1016/j.medcli.2016.12.029.
19. Tsivgoulis G, Goyal N, Mikulik R, Sharm, VK, Katsanos AH, Zand R, Zompola, C. Eligibility for mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: A phase IV multi-center screening log registry. *J Neurol Sci* 2016;371:96-99. doi: 10.1016/j.jns.2016.10.018.
20. Nair SS, Sylaja PN, Sreedharan SE, Sarma, S. Maintenance of Normoglycemia May Improve Outcome in Acute Ischemic Stroke. *Ann Indian Acad Neurol* 2017;20(2):122-126. <http://doi.org/10.4103/0972-2327.194301>.
21. Rodríguez Salgado. Mortalidad intrahospitalaria por enfermedades cerebrovasculares en las principales instituciones públicas de la Salud de México. *Boletín CONAMED-OPS*. 2016.
22. Andersen KK, Olsen TS, Dehlendorff C, Kammersgaard LP. Hemorrhagic and ischemic strokes compared: stroke severity, mortality, and risk factors. *Stroke*. 2009 Jun;40(6):2068-72. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.540112. Epub 2009 Apr 9.
23. Sung J, Chen C, Hsieh Y, Chen Y, Wu H, Chan L, Hu C, Hu H, Chiou H, Chi N. Comparison of random glucose intake, fasting glucose and glycosylated hemoglobin in the prediction of the neurological outcome of acute ischemic stroke: a retrospective study. *Peer J* 2017;5:e2948 <https://doi.org/10.7717/peerj.2948>.
24. Fuentes B, Castillo J, San José B, Leira R, Serena J, Vivancos J, Dávalos A, Gil NA, Egido J, Díez Tejedor E. The prognostic

- value of capillary glucose levels in acute stroke the GLyce-mia In Acute Stroke (GLIAS) study. *Stroke* 2009;40:562-568.
25. Hu GC, Hsieh SF, Chen YM, et al. Relationship of initial glucose level and all-cause death in patients with ischaemic stroke: the roles of diabetes mellitus and glycated hemoglobin level. *Eur J Neurol* 2012; 19(6):884-891.
26. Tuomilehto J, Rastenyte D, Jousilahti P, Sarti C, Vartiainen E. Diabetes mellitus as a risk factor for death from stroke. Prospective study of the middle-aged Finnish population. *Stroke* 1996 Feb;27(2):210-5. DOI: 10.1161/01.str.27.2.210
27. Barber PA, Darby DG, Desmond PM, Gerraty RP, Yang Q, Li T, Jolley D, Donnan GA, Tress BM, Davis SM. Identification of major ischemic change. Diffusion-weighted imaging versus computed tomography. *Stroke* 1999 Oct;30(10):2059-65. DOI: 10.1161/01.str.30.10.2059.
28. Perry J, Sivilotti M, Bullard M, Sutherland J, Lee J, Mackey D, Wells G. Sensitivity of computed tomography performed within six hours of onset of headache for diagnosis of subarachnoid haemorrhage: prospective cohort study. *BMJ* 2011;343:d4277. <https://doi.org/10.1136/bmj.d4277>.
29. Tziomalos K, Dimitriou P, Bouziana SD, Spanou M, Kostaki S, Angelopoulou SM, et al. Stress hyperglycemia and acute ischemic stroke in-hospital outcome. *Metabolism* 2017;67:99-105. doi: 10.1016/j.metabol.2016.11.011.
30. Fuentes B, Sanz-Cuesta BE, Gutiérrez-Fernández M, Martínez-Sánchez P, Lisbona A, et al. Glycemia in acute stroke II investigators for the Stroke Project of the Spanish Cerebrovascular Diseases Study Group. *Eur J Neurol* 2017;24:1091-1098. doi:10.1111/ene.13354
31. Tejedor D, Del Brutto O, Álvarez-Sabín J, Clasificación de las enfermedades cerebrovasculares. Sociedad Iberoamericana de Enfermedades Cerebrovasculares. *Rev Neurología* 2001;33(5):455-464. <https://www.researchgate.net/deref/http%3A%2F%2Fdx.doi.org%2F10.33588%2Frrn.3305.2001246>.
32. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, Dai S, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2014;129:e28. doi: 10.1161/01.cir.0000441139.02102.80.
33. Gentile NT, Seftchick MW, Huynh T, Kruus LK, Gaughan J. Decreased mortality by normalizing blood glucose after acute ischemic stroke. *Acad Emerg Med* 2006;13:174-80. DOI: 10.1197/j.aem.2005.08.009.
34. Yong M, Kaste M. Dynamic of hyperglycemia as a predictor of stroke outcome in the ECASS-II trial. *Stroke* 2008;39:2749-55. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.514307.
35. Lindsberg PJ, Roine RO. Hyperglycemia in acute stroke. *Stroke* 2004;35:363-4. DOI: 10.1161/01.STR.0000115297.92132.84.
36. Kimura K, Sakamoto Y, Iguchi Y, Shibasaki K, Aoki J, Sakai K, Uemura J. Admission hyperglycemia and serial infarct volume after t-PA therapy in patients with and without early recanalization. *J Neurol Sci* 2011; 307:55-9. doi: 10.1016/j.jns.2011.05.017.
37. Uyttenboogaart M, Koch MW, Stewart RE, Vroomen PC, Luijckx GJ, De Keyser J. Moderate hyperglycaemia is associated with favourable outcome in acute lacunar stroke. *Brain* 2007;130(Pt 6):1626-30. DOI: 10.1093/brain/awm087.
38. Lin J, Weng Y, Li M, Mo Y, Zhao J. Hydration prevents chronic hyperglycaemic patients from neurological deterioration post-ischaemic stroke. *Acta Neurol Scand* 2018 Jun;137(6):557-565. doi: 10.1111/ane.12900. Epub 2018 Jan 23.
39. Zhou YD, Yuan HW, Ji RJ, Luo BY. Correlation of stress hyperglycemia after ischemic stroke with early vascular cognitive impairment. 2017 Dec 20;39(6):749-755. doi: 10.3881/j.issn.1000-503X.2017.06.003.
40. Allport L, Baird T, Butcher K, Macgregor L, Prosser J, Colman P, Davis S. Frequency and temporal profile of poststroke hyperglycemia using continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2006;29:1839-1844. DOI: 10.2337/dc06-0204.
41. Lawton TM, Vates GE. Subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* 2017;377:257-66. DOI: 10.1056/NEJMc1605827.
42. Song EC, Chu K, Jeong SW, et al. Hyperglycemia exacerbates brain edema and perihematomal cell death after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2003;34(9):2215-2220. doi: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000088060.83709.2C>.