

Hiperglicemia como factor de mal pronóstico del evento cerebrovascular en pacientes no diabéticos

Hyperglycemia as a poor prognostic factor of cerebrovascular events in nondiabetic patients

Hiperglicemia como fator de mau prognóstico do evento cerebrovascular em pacientes não diabéticos

María Fernanda Macías¹, Jenniffer Tituana¹, Zoila Toscano¹

¹ Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Facultad de Ciencias Médicas, Guayaquil, Ecuador.

RESUMEN

Antecedentes: la hiperglicemia de estrés se define como un aumento transitorio de la glucosa durante una injuria fisiológica aguda, que induce a un estado pro-oxidativo y proinflamatorio que causa directa toxicidad neuronal, lo que sucede en los pacientes con evento cerebrovascular. **Objetivos:** determinar si la hiperglicemia actúa como condicionante de mal pronóstico en pacientes no diabéticos con diagnóstico de evento cerebrovascular y su asociación con la mortalidad, días de hospitalización y limitación funcional al egreso hospitalario. **Resultados:** la edad promedio de los pacientes fue 68 años, prevaleció el sexo masculino. Se presentó 22% de mortalidad en el grupo hiperglicémico, edad promedio fue 77 años, la mayoría de sexo masculino; con un promedio de glicemia de 202 mg/dl. La mayoría de los pacientes hiperglicémicos presentaron algún grado de limitación funcional considerable al egreso según la escala de Rankin (2-5). Predominó el evento cerebrovascular de tipo hemorrágico en el grupo hiperglicémico y el de tipo oclusivo en el grupo euglicémico. El promedio de días de hospitalización para ambos grupos fue de 15 días. La hipertensión arterial predominó como antecedente patológico personal. **Conclusión:** la hiperglicemia actúa como factor de mal pronóstico al incrementar la mortalidad y limitación funcional en los pacientes con evento cerebrovascular.

Palabras clave: Hiperglicemia. Accidente Cerebrovascular. Pronóstico.

ABSTRACT

Background: stress hyperglycemia is defined as a transient increase in glucose during an acute physiological injury that induces a pro-oxidative and proinflammatory state that causes direct neuronal toxicity, which occurs in patients with cerebrovascular event. **Objectives:** to determine whether hyperglycemia acts as a determinant of poor prognosis in non-diabetic patients with a diagnosis of cerebrovascular event, and its association with mortality, length of stay in hospital and functional limitation at discharge. **Results:** the mean age of patients was 68, male gender prevailed. We obtained 22% mortality in the hyperglycemic group, mean age was 77, most males, with an average blood sugar of 202 mg/dl. Most hyperglycemic patients showed some degree of functional limitation at discharge according to the Rankin scale (2-5). Hemorrhagic cerebrovascular event in the hyperglycemic group and occlusive type in the euglycemic group were predominant. The average length of hospital stay for both groups was 15 days. Hypertension was the predominant pathological history. **Conclusion:** hyperglycemia acts as a poor prognostic factor since it increases mortality and functional limitation in patients with cerebrovascular event.

Keywords: Hyperglycemia. Stroke. Diagnosis.

RESUMO

Antecedentes: a hiperglicemia de stress define-se como um aumento transitório da glicose durante uma injúria fisiológica aguda, que induz a um estado pro-oxidativo e pro-inflamatório que provoca diretamente toxicidade neuronal, o que acontece nos pacientes com evento cerebrovascular. **Objetivos:** determinar se a hiperglicemia atua com condicionante de mau prognóstico em pacientes não diabéticos com diagnósticos de eventos cerebrovasculares e sua associação com a mortalidade, dias de hospitalização e limitação funcional ao egreso hospitalário. **Resultados:** a idade média dos pacientes foi de 68 anos, prevaleceu o sexo masculino. Houve 22% de mortalidade no grupo hiperglicêmico, idade média de 77 anos, maioria de sexo masculino, com uma média de glicemia de 202mg/dl. A maioria dos pacientes hiperglicêmicos apresentou algum grau de limitação funcional considerável ao egreso segundo a escala de Rankin (2-5). Predominou o evento cerebrovascular do tipo hemorrágico no grupo hiperglicêmico e do tipo oclusivo no grupo euglicêmico. A média de dias de hospitalização para ambos os grupos foi de 15 dias. A hipertensão predominou como antecedente patológico pessoal. **Conclusão:** a hiperglicemia atua como fator de mau prognóstico ao incrementar a mortalidade e limitação funcional nos pacientes com evento cerebrovascular.

Palavras-chave: Hiperglicemia. Acidente Cerebrovascular. Prognóstico.

Introducción

La desregulación de la glucosa es un evento común en pacientes agudamente enfermos. Esta hiperglicemia de estrés, definida como un aumento transitorio de la glucosa durante una injuria fisiológica aguda, se observa en dos poblaciones bien definidas: una, con diabetes o intolerancia a la glucosa, y otra que desarrolla hiperglicemia como consecuencia de una injuria severa y aumento de las hormonas contrarreguladoras.^{1,2} Los mecanismos a través de los cuales la hiperglicemia sería perjudicial para los pacientes con evento cerebrovascular (ECV) son especulativos, se han planteado las siguientes posibilidades: la acumulación de lactato y la acidosis intracelular en el cerebro isquémico (producida mediante el metabolismo anaeróbico de la glucosa) serían tóxicos,^{3,4} la hiperglicemia podría favorecer la disrupción de la barrera hematoencefálica y aumentar la posibilidad de transformación hemorrágica,⁵ en los pacientes sin antecedentes de diabetes pero con hiperglicemia de estrés es más probable la presencia de "disglucemia",^{6,7} la pérdida de la relajación vascular se asocia con la aparición de focos de infarto y muerte neuronal.^{2,4,5}

Ya se han realizado varios estudios que comparan la mortalidad en pacientes en los cuales se mantuvo la normoglicemia y en los que solo se actuaba en estados de hiperglicemia.^{8,9,10} Efectivamente hubo mayor reducción de mortalidad en el grupo normoglicémico.¹¹ Las interrogantes resueltas por los anteriores estudios revelan que ciertamente existe un decremento en la mortalidad cuando se mantienen niveles normales de glicemia; sin embargo, en nuestro medio no se conoce si la hiperglicemia actúa como condicionante de mal pronóstico en los pacientes con ECV.

El objetivo del estudio es analizar si la hiperglicemia actúa como condicionante de mal pronóstico en los pacientes con ECV no diabéticos, tomando en cuenta valores de glicemia, mortalidad, valoración de la limitación funcional al egreso y días de hospitalización.

Metodología

Estudio de cohorte retrospectivo para el que se obtuvo información en el período comprendido

entre julio a octubre de 2008 en el área de Reanimación de Emergencia del hospital "Luis Vernaza", previa aprobación del Comité de Ética de la institución y la autorización del jefe de Emergencia.

El universo lo constituyeron todos aquellos pacientes que ingresaron con diagnóstico de ECV al área de reanimación, de los cuales se seleccionaron a quienes cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: pacientes con ECV oclusivo o hemorrágico diagnosticados mediante signos clínicos neurológicos tales como: paresias, plejías, parestesias, alteración del lenguaje, afasia, confusión mental y alteración de la conciencia y de la marcha. Mediante signos tomográficos: hipodensidad cortical y subcortical, atenuación del núcleo lenticular, edema cerebral identificado por el borramiento de la región insular y surcos corticales, compresión ventricular, atenuación de contraste corticomedular. Pacientes con cuadro clínico \leq 24 horas de evolución, con valoración de: presión arterial, limitación de la capacidad neurológica y glicemia al ingreso y sin antecedentes personales de enfermedad cerebrovascular.

Se excluyeron del estudio pacientes con los siguientes criterios: antecedentes personales de diabetes mellitus, cuadro clínico mayor a 24 horas de evolución, antecedentes personales de enfermedad cerebro vascular oclusiva o hemorrágica previa al evento actual.

Las variables identificadas en los pacientes no diabéticos diagnosticados con ECV fueron: sexo, edad, antecedentes patológicos personales relevantes como factores de riesgo para generar un ECV (hipertensión arterial, enfermedad cardíaca valvular o síndrome coronario agudo); estas variables fueron obtenidas mediante la revisión de los expedientes clínicos de los pacientes.

Se utilizó la escala de Rankin (tabla 1) la cual sirve para identificar el grado de dependencia funcional al egreso hospitalario en una escala de seis grados (0-1 sin síntomas y limitación leve, 2-5 limitación considerable).¹⁰

La glicemia se cuantificó mediante la utilización del hemoglucotest (tiras reactivas Accu chek), en las primeras 24 horas luego de ocurrido el evento cerebro vascular.

Tabla 1. Escala de rankin	
0	Sin síntomas.
1	Sin síntomas.
	Capaz de realizar sus actividades y obligaciones habituales.
2	Incapacidad leve, incapaz de realizar algunas de sus actividades previas, pero capaz de velar por sus intereses y asuntos sin ayuda.
3	Incapacidad moderada.
	Síntomas que restringen significativamente su estilo de vida o impiden su subsistencia totalmente autónoma
4	Incapacidad moderadamente severa.
	Síntomas que impiden claramente su subsistencia independiente aunque sin necesidad de atención continua
5	Incapacidad severa.
	Totalmente dependiente, necesitando asistencia constante día y noche.

Fuente: Weimar C, Kurth T, Kraywinkel K, Wagner M, Busse O, Haberl R, Diener H. Assessment of Functioning and Disability after Ischemic Stroke. Stroke. 2002;33:2053-2059¹⁹

La muestra fue clasificada en dos grupos

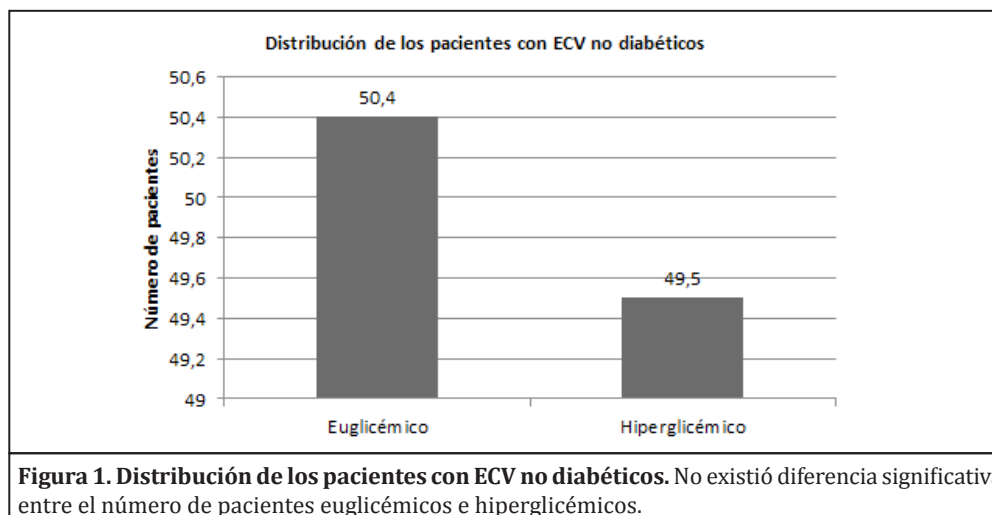
grupo 1: pacientes euglicémicos (6–7 mmol o 108–127 mg/dl)¹¹ y grupo 2: pacientes hiperglicémicos (valores de glicemia mayor a 8 mmol),¹¹ especificada a su vez en moderada (> 8mmol o 160 mg/dl)¹¹ y severa (>12 mmol o 240 mg/dl).¹¹ Cada grupo de los pacientes en estudio a causa de esta enfermedad será relacionado con la mortalidad, días de hospitalización y limitación funcional al egreso hospitalario.

El análisis estadístico se realizó obteniendo porcentajes y la media de cada variable. Se estableció la relación entre los grupos de estudio mediante correlación de Pearson.

Resultados

La muestra seleccionada en este estudio fue de 101 pacientes con ECV, de los cuales 50.49% (n=51) eran euglicémicos y 49.50% (n=50) hiperglicémicos. (figura 1). La edad promedio de los pacientes con ECV fue de 68 años, el sexo masculino fue de 60.4% (n=61) y el femenino de 39.6% (n=40).

Los niveles de glicemia fueron en promedio de: 116 mg/dl para los pacientes con ECV euglicémicos y de 201 mg/dl en los hiperglicémicos, de los cuales el 98% (n=48) y 2% (n=2) registraron hiperglicemia moderada y severa respectivamente.



La mortalidad de los pacientes hiperglicémicos alcanzó un 22%, siendo la edad promedio 77 años, 72.7% de pacientes masculinos y 202 mg/dl de glicemia en promedio. En los pacientes euglicémicos ninguno falleció.

En la limitación funcional al egreso hospitalario según la escala de Rankin se obtuvo: grado 0-1: 52.9% y 46.2%; grado 2-5: 46.9% y 53.8% en euglicémicos e hiperglicémicos respectivamente (figura 2).

El promedio de días de hospitalización fue de 16 y 14 en el grupo euglicémico e hiperglicémico, respectivamente.

El ECV de tipo oclusivo predominó en el grupo

euglicémico con 66.66% a diferencia del tipo hemorrágico que tuvo predominio en el grupo hiperglicémico con 54%. (figura 3).

Se obtuvo 69 casos que corresponde al 68.3% de hipertensión arterial como antecedente patológico personal conocido, y ésta estuvo asociada a insuficiencia renal crónica en dos casos (3%) y a hipercolesterolemia en un caso (1.4%). El 31.7% no refirió antecedente patológico alguno.

Se encontró que existió correlación positiva entre los valores de glicemia y los decesos producidos y la ocurrencia de ECV; siendo significativa estadísticamente. Además, correlación positiva entre ECV y los decesos producidos, significativa estadísticamente (tabla 2).

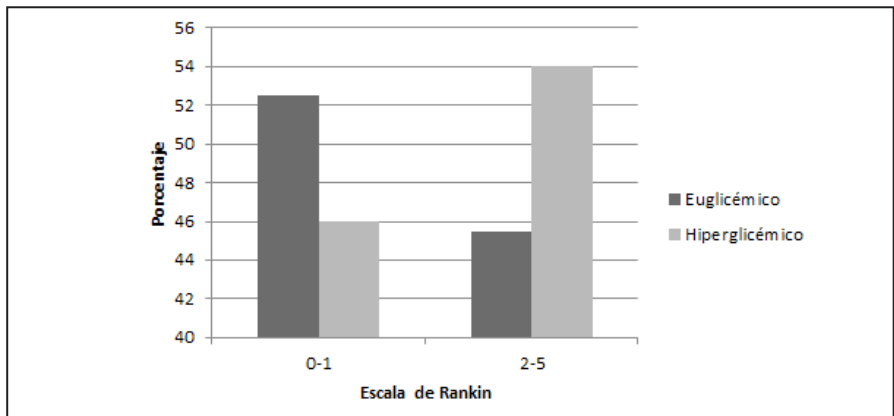


Figura 2. Pacientes no diabéticos con ECV según escala de Rankin
El grupo hiperglicémico prevaleció en el grado de 2-5 de la escala de Rankin; es decir que presentaban síntomas que limitan la subsistencia independiente del individuo.

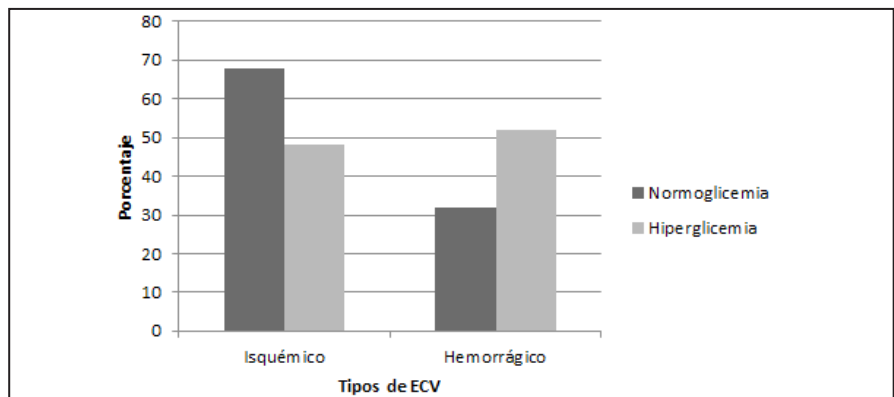


Figura 3. Porcentaje de pacientes con normo e hiperglicemia de acuerdo al tipo de ECV. Gran porcentaje de los pacientes hiperglicémicos desarrollaron ECV de tipo hemorrágico.

Tabla 2. Correlación de Pearson y significancia estadística (bilateral)

n=101		Glicemia	Fallecimiento	Tipo de disfunción	Hipertensión arterial	Accidente cerebrovascular	Grado de limitación funcional	Días de hospitalización
Glicemia	Correlación de Pearson	1	.284**	.005	.116	.260**	-.006	-.161
	Significancia estadística (bilateral)		.004	.959	.250	.009	.955	.107
Fallecimiento	Correlación de Pearson	.284*	1	-.360*	.170	.262*	-.363*	-.393*
	Significancia estadística	.004		.000	.090	.008	.000	.000
Tipo de disfunción	Correlación de Pearson	.005	-.360*	1	.073	-.044	.806*	.177
	Significancia estadística	.959	.000		.467	.665	.000	.077
Hipertensión arterial	Correlación de Pearson	.116	.170	.073	1	.047	.100	.061
	Significancia estadística	.250	.090	.467		.638	.319	.542
Accidente cerebrovascular	Correlación de Pearson	.260*	.262**	-.044	.047	1	.037	.088
	Significancia estadística	.009	.008	.665	.638		.710	.384
Grado de limitación funcional	Correlación de Pearson	-.006	-.363*	.806**	.100	.037	1	.258*
	Significancia estadística	.955	.000	.000	.319	.710		.009
Días de hospitalización	Correlación de Pearson	-.161	-.393*	.177	.061	.088	.258*	1
	Significancia estadística	.107	.000	.077	.542	.384	.009	

* La correlación es significativa al nivel 0.01 (bilateral).

Discusión

Las enfermedades cerebrovasculares constituyen la tercera causa de muerte y primera de discapacidad en el mundo, han sido consideradas una epidemia en el siglo XXI. La distribución por edades obtenida en este estudio se corresponde con la tendencia observada en otros trabajos, los cuales reportan que el número de pacientes con ECV se duplica con cada década que pase después de los 55 años. Sobre todo para personas mayores de 65 años, estando en relación directa a mayor edad, mayor incidencia de ECV.^{12,13,14} En este ensayo se obtuvo como promedio de edad 68 años. En concordancia con este trabajo, la mayoría de

los estudios internacionales reportan un predominio masculino de la afección cerebrovascular, lo cual se atribuye a la protección hormonal en la mujer. Es menos frecuente en el sexo femenino, probable protección de los estrógenos antes de la menopausia.^{12,13} El presente estudio tiene prevalencia de 60.4% para sexo masculino lo cual es respaldado con los resultados encontrados en otros artículos.

Aproximadamente el 98% de los pacientes con ECV hiperglicémicos se ubicó dentro de niveles de 160 a 240mg/dl de glicemia (moderada). Estudios experimentales y clínicos han demostrado una relación directa entre hiperglicemia y mal

pronóstico luego del ictus lo que sugiere que exagera el daño cerebral. Sin embargo, esta asociación no es sinónimo de causalidad y es probable que la hiperglicemia observada en los casos más severos sea simplemente reactiva al daño cerebral preexistente y favorecida por la liberación excesiva de cortisol y norepinefrina (hiperglicemia de estrés).¹⁵

Este estudio reporta mayor mortalidad en el sexo masculino y en pacientes mayores de 70 años al igual que otras investigaciones.¹⁶ Pero en otros estudios no se han encontrado diferencias en cuanto al sexo.¹⁷ Existen estudios que indican que la hiperglicemia triplica el riesgo de muerte en pacientes no diabéticos, lo que coincide con el presente estudio en el cual la mortalidad alcanzó 22% en el grupo hiperglicémico, al contrario del euglicémico que obtuvo el 0%.¹⁵

No existió diferencia significativa en el promedio de la estancia hospitalaria en ambos grupos, por lo cual basados en los resultados, no se considera como marcador de mal pronóstico en este estudio, puesto que se debe considerar que existen múltiples factores que aumentan la estancia hospitalaria como inmunodepresión, infecciones nosocomiales, enfermedades previas, entre otras.

La limitación funcional al egreso de los pacientes fue valorada con la escala de Rankin (RS) dividida en 6 grados.¹⁸ Más de la mitad de los pacientes en el grado 0-1 fueron euglicémicos, es decir, no presentaban síntomas de incapacidad importante; al contrario del grupo hiperglicémico, que prevalecieron en el grado de 2-5; es decir que presentaban síntomas que limitan la subsistencia independiente del individuo. La relación de la valoración mediante la escala del Rankin con el pronóstico de los pacientes con ECV da a notar que los que se ubican en el grupo de 0-1 tienen mayor probabilidad de recuperar la totalidad de sus funciones neurológicas con terapias físicas posterior al egreso; y los que tienen puntuaciones ≥ 2 son portadores de incapacidades que pueden llevar al individuo a depender totalmente de otra persona, sin favorecer al buen pronóstico del paciente después del egreso.^{19,20,21}

El antecedente patológico personal conocido que prevaleció en la muestra seleccionada fue en aproximadamente 70% la hipertensión arterial

que es una de las patologías que se asocia con la presentación de ECV.¹³

En el presente estudio gran porcentaje de los pacientes hiperglicémicos desarrollaron ECV de tipo hemorrágico; esto se explica al relacionar el aumento del nivel de glicemia con el riesgo de transformación hemorrágica, debido a la lesión endotelial producida en el tejido cerebral. Otros estudios que investigaron la asociación entre los niveles de glicemia y el tipo de ECV concluyeron que por cada 100 mg/dl de aumento de los niveles de glicemia el riesgo de sangrado aumenta 1.75 veces;¹⁵ ésto explica el porcentaje alcanzado por los pacientes con ECV de tipo hemorrágico en el presente estudio.

Se concluye que la hiperglicemia actúa como factor de mal pronóstico al aumentar de manera considerable la mortalidad en pacientes con ECV y provocar un mayor porcentaje de limitación funcional. Sin embargo, la estancia hospitalaria no presentó diferencia significativa entre los dos grupos, por lo cual no se la considera como factor de mal pronóstico del ECV.

Referencias bibliográficas

1. Smith Wade S, Claiborne J, English Joey D, Johnston Claiborne S. Enfermedades Cerebrovasculares. En: Kasper, Braunwald, et al. Harrison Principios de Medicina Interna Cap. 364. 17ª edición. México. Mc Graw Hill. 2006. p. 2606-2615.
2. Kaarisalo MM, Raiha I, Arve S, Lehtonen A. Impaired glucose tolerance as a risk factor for stroke in a cohort of noninstitutionalised people aged 70 years. *Age Ageing* 2006 Nov; 35(16):592-6.
3. Uyttenboogaart M, Koch M, Stewart R, Vroomen P, Luijckx G-J, De Keyser J. Moderate hyperglycaemia is associated with favourable outcome in acute lacunar stroke. *Brain*. 2007;130:1626-1630.
4. Van den Berghe G, Wilmer A, Milants I, Wouters PJ, Bouckaert B, Bruyninckx F, Schetz M. Intensive Insulin Therapy in Mixed Medical/Surgical. *Intensive Care Units. Benefit versus Harm. Diabetes*. 2006 Nov; 55(11):3151-9.
5. Ellger B, Debaveye Y, Vanhorebeek I, Langouche L, Giuletti A, Van Etten E, Herijgers P, Mathieu C, Vander Berghe. Survival benefits of intensive insulin therapy in critical illness: impact of maintaining normoglycemia versus glycemia-independent actions of insulin. *Diabetes*. 2006 April; 55(4):1096-105.
6. Batty G, Kivimäki M, Smith G, Marmot M, Shipley M. Post-challenge blood glucose concentration and stroke mortality rates in non-diabetic men in London: 38-year follow-up of the original Whitehall prospective cohort study. *Diabetología*. 2008 Jul; 51(7):1123-1126.
7. Lawlor D, Fraser A, Ebrahim S, Smith G. Independent Associations of Fasting Insulin, Glucose, and Glycated Haemoglobin with Stroke and Coronary Heart Disease in Older Women. *PLoS medicine*. 2007; Journal pmed. 2007 Aug 28; 4:1396-1404.

8. Myint PK, Sinha S, Wareham NJ, Bingham SA, Luben RN, Welch AA, Khaw KT. Glycated hemoglobin and risk of stroke in people without known diabetes in the European Prospective Investigation into Cancer (EPIC)-Norfolk prospective population study: a threshold relationship? *Stroke*. 2007 Feb;38(2):271-5.
9. Le Roith D. Beta-cell dysfunction and insulin resistance in type 2 diabetes: Role of metabolic and genetic abnormalities. *American Journal of Medicine*. 2006;113:3-11.
10. Pollock BE, Brown RD Jr. Use of modified Rankin Scale to assess outcome after arteriovenous malformation radiosurgery. *Neurology*. 2006 Nov 14; 67(9):1630-4.
11. The expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2004 Jan;27(1):5-10.
12. Ruibal L, Durán G, González V. Tratamiento de la enfermedad cerebrovascular en su fase aguda. *Rev. Cubana Med*. 2003;42(2):35-38.
13. Cherkásova L, Diaz N, Guevara I. Estudio de factores de riesgo de la enfermedad cerebrovascular en el Policlínico Docente "Doctor Carlos J. Finlay". *Rev Cubana Med Gen Integr [online]* 2004;20(1).
14. González A, Campillo R. Morbimortalidad por enfermedad cerebrovascular de tipo isquémica. *Rev. cubana med. Gen Integr [online]* 2007;23(4).
15. Del Brutto O. Neuroprotección no Farmacológica en el Manejo de Pacientes con Ictus Agudo. *Revista ecuatoriana de Neurología*. 2003; 12:3.
16. Álvarez-Aliaga A, Rodríguez-Blanco L, Quesada-Vázquez A, López C. Factores de riesgo en la Enfermedad Cerebrovascular aguda Hipertensiva. *Rev. cubana med*. 2006 Oct-Dic; 45(4): 33-35.
17. García de Lucas MD, Casa Fernández de Tejerina JM, Cara García M. Enfermedad Cerebrovascular aguda en área sanitaria Norte de Córdoba. *Rev. Neurol*. 2007; 44 (2): 68-74.
18. Thanvi B, Treadwell S, Robinson T, Posgrad Med J. 2008 Aug; 84 (994): Early neurological deterioration in acute ischaemic stroke: predictors, mechanisms and management. 412-417.
19. Weimar C, Kurth T, Kraywinkel K, Wagner M, Busse O, Haberl R, Diener H. Assessment of Functioning and Disability after Ischemic Stroke. *Stroke*. 2002;33:2053-2059.
20. Newman G, Bang H, Hussain S, Togle J. Association of diabetes, homocysteine, and HDL with cognition and disability after stroke. *Neurology*. 2007 Nov 27; 69:2054-2062.
21. Díaz-Tapia V, Gana J, Sobarzo M, Jaramillo-Muñoz A, Illanes-Diez S. Estudio sobre la calidad de vida en pacientes con accidente vascular cerebral isquémico. *Rev Neurol*. 2008;46(11):652-655.