

HIPERGLUCEMIA COMO FACTOR DE RIESGO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR AGUDA.

Luz Araujo, Mery Guerra Velásquez, Eduardo Reyna-Villasmil, Jorly Mejia-Montilla, Joel Santos Bolívar, Nadia Reyna-Villasmil.

Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo. Estado Zulia,

Correspondencia: Hospital Central "Dr. Urquinaona". Final Av. El Milagro. Maracaibo, Estado Zulia. Venezuela. Tel: 0416-2605233. E-mail: sippenbauch@gmail.com

Resumen.

El objetivo de la investigación fue identificar la hiperglucemia como factor de riesgo en los pacientes con diagnóstico de enfermedad cerebrovascular aguda. Se realizó una investigación de tipo explicativa, prospectiva y transversal con una muestra intencional no probabilística de 47 pacientes (grupo A) con diagnóstico de enfermedad cerebrovascular aguda que acudieron al Hospital Central "Dr. Urquinaona". También se escogieron pacientes que acudieron a la emergencia con patologías diferentes de enfermedad cerebrovascular (grupo B). Se evaluaron la presencia de hiperglucemia, factores de riesgo y riesgo relativo. La edad promedio de los casos fue de 71.5 ± 15.2 años y la de los controles fue de 65.9 ± 15.3 años. ($p = ns$). Los pacientes del grupo A presentaron una mayor frecuencia de hipertensión e hiperglucemia que los pacientes del grupo B ($p < 0.05$). El resto de los factores de riesgo no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de casos y controles ($p = ns$). La clasificación del riesgo relativo demostró que la hipertensión (RR 1.85, IC 95%, 1.18 – 2.91) y la hiperglucemia (RR 1.75, IC 95%, 1.19 – 2.59) mostraron ser significativos para el enfermedad cerebrovascular aguda. Ninguno de los otros factores demostró tener un valor de riesgo significativo ($p = ns$). Se concluye que la hiperglucemia es un factor de riesgo en los pacientes con diagnóstico de enfermedad cerebrovascular aguda.

Palabras claves: Hiperglucemia. Enfermedad Cerebrovascular aguda. Factor de riesgo.

Abstract.

Hyperglycemia as a risk factor in patients with cerebrovascular disease.

The objective of research was to identify hyperglycemia as a risk factor in patients with diagnosis of acute cerebrovascular disease. An explicative, prospective and transversal research was done with an intentional non-probabilistic sample of 47 patients (group A) with diagnosis of acute cerebrovascular disease that assisted to Hospital Central "Dr. Urquinaona". There were also selected patients who assisted to emergency with different pathologies of acute cerebrovascular disease (group B). Presence of hyperglycemia, risk factors and relative risk were evaluated. Mean age of cases was 71.5 ± 15.2 years-old and in controls was 65.9 ± 15.3 years-old ($p = ns$). Patients in group A presented a higher frequency of hypertension and hyperglycemia than patients in group B ($p < 0.05$). The rest of risk factors did not show significant differences between case and controls ($p = ns$). Relative risk classification showed that hypertension (RR = 1.85; CI 95%, 1.18 - 2.91) and hyperglycemia (RR = 1.75, CI 95%, 1.19 - 2.59) were significant for acute cerebrovascular disease. None of the other factor showed a significant risk value ($p = ns$). It is concluded that hyperglycemia is a risk factor in patients with diagnosis of acute cerebrovascular disease.

Keywords: Hyperglycemia. Acute cerebrovascular disease. Risk factor.

INTRODUCCIÓN.

La prevalencia de alteraciones del metabolismo de la glucosa en los pacientes con enfermedad cerebrovascular (ECV) aguda ha sido escasamente estudiada. La diabetes es un factor de riesgo comprobado para la ECV aguda con un incremento del riesgo de dos a tres veces comparado con pacientes no diabéticos. El riesgo atribuible en la población se ubica entre 18 y 54% (Chien et al. 2008). Comparado con la tasa de la población normoglicémica, la alteración de la tolerancia glucosada produce una mayor incidencia de enfermedad cardíaca coronaria, enfermedades cardiovasculares y mortalidad total. Su papel como

papel de riesgo en la mortalidad por ECV esta menos documentada, pero un estudio demostró un incremento en el riesgo de enfermedad isquémica o ataques transitorios isquémicos en pacientes con síndrome metabólico (Lin et al. 2009). También se ha demostrado que la resistencia a la insulina esta asociado independientemente con el riesgo de ECV aún si se ajusta el control glicémico.

El mecanismo de asociación entre las alteraciones en el metabolismo de la glucosa y el incremento en el riesgo de enfermedades cardiovasculares no se ha logrado comprender a plenamente, pero se conoce que la prevalencia de factores de riesgo metabólicos (bajas concentraciones de lipoproteínas de baja

Araujo et al. 2011. Hiperglucemia, factor de riesgo, enfermedad cerebrovascular. MedULA 20: 46-50.

densidad, altas concentraciones de colesterol y presión arterial sistólica) se incrementan de forma proporcional con las concentraciones de glucosa sérica (Sivenius et al. 2004).

La Asociación Americana de Diabetes y la Organización Mundial de la Salud recomiendan el uso de la glicemia en ayunas con o sin la prueba de tolerancia glucosada para el diagnóstico de diabetes mellitus (Lara et al. 2007). Sin embargo, estos criterios asumen que la prueba debe ser realizada cuando el individuo esta sano y en condiciones estables. La respuesta catabólica al estrés eleva las concentraciones de glucosa sérica lo cual produce que la prueba de tolerancia glucosada no sea confiable en estas condiciones para el diagnóstico de diabetes mellitus (Tolonen et al. 2007).

La hiperglucemia esta asociada con la insulinoresistencia, un desorden caracterizado por disfunción endotelial, inflamación vascular, hipertensión, dislipidemia, fibrinólisis anormal y aterosclerosis acelerada (Curb et al. 1995). Además de estos efectos metabólicos y cardiovasculares adversos, las personas con esta condición desarrollan diabetes a una tasa mucho mayor que las personas sin alteraciones. La hiperglucemia durante la fase aguda ocurre en cerca de un tercio de los pacientes sin diagnóstico previo de diabetes y esta asociado con un aumento de la mortalidad (Forette et al. 2002). Aun existen controversias sobre si este aumento en las concentraciones séricas de glucosa en pacientes no diabéticos con ECV es una respuesta a la lesión neurológica o reflejo de una diabetes no diagnosticada (Goldstein et al. 2001). Además, la ECV isquémica comparte muchos factores de riesgo con el infarto agudo del miocardio, ya que dos tercios de los pacientes con infarto agudo del miocardio, sin antecedentes de diabetes fueron diagnosticados en los 3 meses siguientes al evento (Sivenius et al. 2004).

El temprano reconocimiento de los desordenes del metabolismo de la glucosa en los pacientes con ECV es importante debido a que la hiperglucemia durante la fase aguda perjudica la resultante, probablemente reduciendo la posibilidad de recuperación en la zona de penumbra mediada por las altas concentraciones de ácido láctico en el tejido cerebral (Kaarisalio et al. 2006). Todos estos hallazgos sugieren que la hiperglucemia tanto crónica como transitoria está relacionada con el estrés al momento del evento isquémico agudo.

El objetivo de la investigación fue identificar la hiperglucemia como factor de riesgo en los pacientes con diagnóstico de enfermedad cerebrovascular aguda.

METODOLOGÍA.

La investigación de este trabajo fue explicativa, prospectiva y transversal, realizado en el periodo abril del 2009 a diciembre del 2010. La muestra fue de 47 pacientes con diagnóstico de ECV aguda, que acudieron a la emergencia y fueron hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital Central "Dr. Urquinaona". Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, con menos de 24 horas de aparición de la ECV isquémica, con déficit neurológico medible que dure mas de una hora y que persista durante el tiempo de tratamiento sin fluctuaciones clínicas significativas, con estudios de imágenes compatibles con el diagnóstico de ECV aguda compatibles con los síntomas y signos sugestivos de la enfermedad.

Se excluyeron pacientes con estudios de imágenes que demuestren la presencia de tumor cerebral, edema con compresión de los ventrículos cerebrales, infarto cerebeloso, hemorragia subaracnoidea o hemorragia intracerebral o intraventricular, con enfermedades coexistentes severas o terminales que limiten la expectativa de vida, antecedentes de arritmias ventriculares, infarto agudo del miocardio en las 72 horas previas al inicio del estudio, angina inestable, insuficiencia cardiaca descompensada, condiciones medicas preexistente (enfermedad renal o hepática) y que los familiares o el paciente negaran la autorización para participar en la investigación.

Posterior al diagnóstico clínico y para-clínico del ECV aguda (grupo A) y de realizar todos los procedimientos de emergencia se obtuvo una muestra de 6 ml de sangre venosa de la región antecubital de los pacientes luego de 6 horas de ayuno. A todos los pacientes se les pesó y midió presión arterial después de 10 minutos en posición supina usando un tensiómetro digital. De igual manera se escogieron pacientes que acudieron a la emergencia con patologías diferentes al ECV aguda que fueron seleccionados en forma consecutiva y que fueron considerados como controles (grupo B). Todas las muestras se colocaron en tubos con EDTA y se almacenaron a -20° C para ser enviadas al laboratorio clínico del hospital. Las concentraciones séricas de glucosa se determinaron por el método de la glucosa oxidasa. Posteriormente, se obtuvo el suero posterior a centrifugación a baja revoluciones, a 4° C por una hora. La hiperglucemia se definirá como concentraciones séricas de glicemia superiores de 120 mg/dl.

Los valores se expresan como valores absolutos y relativos. Todos los análisis longitudinales se realizaron como análisis completos usando

Araujo et al. 2011. *Hiperglucemia, factor de riesgo, enfermedad cerebrovascular. MedULA 20: 46-50.* estadística descriptiva y analítica. Para establecer el riesgo relativo se realizó una prueba de regresión logística para evaluar el riesgo relativo de la presencia de hiperglucemia. Los datos se presentan en tablas. Se consideró $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

RESULTADOS.

Se seleccionaron un total de 98 pacientes, de los cuales 47 presentaron ECV aguda (grupo A; casos) y 47 pacientes que fueron seleccionados en forma consecutiva pero con patologías diferentes fueron seleccionados como casos (grupo B).

Tabla 1. Características generales de los grupos.

	UPO A Casos(n = 47)	GRUPO B Controles(n = 47)	n
Edad, años	71.5 ± 15.2	65.9 ± 15.3	ns
Índice de masa corporal, kg/m ²	27.0 ± 4.5	26.3 ± 3.5	ns
Circunferencia de cintura, cm	99.6 ± 13.3	102.2 ± 15.4	ns
Factores de riesgo, n (%)			
Hipertensión	65.9)	17 (36,1)	< 0,05
Fibrilación auricular	10 (21.2)	6 (12.7)	ns
Enfermedad cardíaca coronaria	0.6)	7 (14.8)	ns
Enfermedad cerebrovascular previa	27.6)	7 (14.8)	ns
Hipercolesterolemia	19 (40.4)	23 (48.9)	ns
Habito tabáquico	8 (17.0)	16 (34.0)	ns
hiperglucemia	24 (51.0)	11 (23.4)	< 0,05
Concentraciones de glucosa, mg/dl	135 ± 41	103 ± 34	< 0,05

Las características generales de los casos y los controles se muestran en la tabla 1. La edad promedio de los casos fue de 71.5 ± 15.2 años y la de los controles fue de 65.9 ± 15.3 años. El índice de masa corporal fue de 27.0 ± 4.5 kg/m² para el grupo A y 26.3 ± 3.5 años para el grupo B. La circunferencia de la cintura fue en el grupo de los casos de $99,6 \pm 13,3$ centímetros y para el grupo de los controles de 102.2 ± 15.4 centímetros. Ninguna de estas diferencias fue considerada estadísticamente significativas ($p = ns$).

En la tabla 1 también se muestra la frecuencia de los factores de riesgo en cada uno de los grupos. Los pacientes del grupo A presentaron una mayor frecuencia de hipertensión (31 casos

comparado con 17 casos; $p < 0.05$) e hiperglucemia (24 casos comparado con 11 casos; $p < 0.05$) que los pacientes del grupo B. El resto de los factores de riesgo no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de casos y controles ($p = ns$).

Los pacientes con diagnóstico de ECV aguda (tabla 1) presentaron concentraciones significativamente más altas (135 ± 41 mg/dl) que los pacientes en el grupo control (103 ± 34 mg/dl; $p < 0.05$).

Con respecto al modelo de regresión lineal para la clasificación del riesgo relativo (tabla 2), se observó que tanto la hipertensión (riesgo relativo 1,85, intervalo de confianza del 95%, 1,18 - 2,91) como la hiperglucemia (riesgo relativo 1,75, intervalo de confianza del 95%, 1,19 - 2,59) mostraron riesgos relativos significativos para el ECV aguda. Ninguno de los otros factores demostró tener un valor de riesgo significativo. Al realizar el cálculo del riesgo relativo por cada 1 mg de aumento de la glicemia por encima del valor de corte de 120 mg/dl, se observa que el riesgo relativo aumenta 0,35 veces.

Tabla 2. Modelo de regresión logística para clasificación del riesgo relativo de enfermedad cerebrovascular.

	Riesgo relativo	Intervalo de confianza del 95%
Edad mayor de 70 años	1,02	0,39 – 2,65
Hipertensión	1,85	1,18 – 2,91
Fibrilación auricular	1,31	0,84 – 2,05
Enfermedad cardíaca coronaria	0,81	0,40 – 1,64
Enfermedad cerebrovascular previa	1,41	0,94 – 2,12
Hipercolesterolemia	0,84	0,55 – 1,27
Habito tabáquico	0,59	0,32 – 1,09
Hiperglucemia	1,75	1,19 – 2,59

DISCUSIÓN.

Los resultados de la investigación demuestran que la presencia de hiperglucemia es un factor de riesgo para la aparición y desarrollo de la ECV. Estudios previos han demostrado el papel potencial de la hiperglucemia asintomática en el riesgo de ECV, siendo la diabetes un factor de riesgo reconocido para la enfermedad (Goldstein et al. 2001). Los resultados de la investigación demostraron que un número importante de pacientes con ECV presentaron hiperglucemia al momento de la admisión en la emergencia (cual es el porcentaje).

La hiperglucemia es común entre los pacientes con ECV aguda sin diagnóstico previo de diabetes, variando entre 6% y 31%, dependiendo de los puntos de corte para medición de la glicemia utilizados en diferentes investigaciones para definir hiperglucemia (Kaarisalo et al. 2006; Matz et al. 2006). Se debe tener en cuenta que la hiperglucemia es muy común en este tipo de pacientes en el periodo agudo de la enfermedad, aun en pacientes sin antecedentes de diabetes.

La prevalencia de hiperglucemia en pacientes con ECV aguda que se encontró en esta investigación (51%) es superior a la observada en investigaciones previas en pacientes con ECV aguda con o sin diagnóstico de diabetes. Por ejemplo, Szcudlik et al. (2001) encontraron que entre 262 pacientes consecutivos con ECV, 36% de ellos tenían algún grado de hiperglucemia (más 140 mg/dl) al momento de la admisión y 25% de ellos alcanzaban los criterios de diabetes de la Organización Mundial de la Salud. Gray et al. (2007) reportaron que mas 50% de los pacientes con ECV tenían concentraciones de glucosa sanguínea mayores de 108 mg/dl al momento del ingreso. Gentile et al (2006) encontraron que el 40% de los pacientes con ECV aguda tenían hiperglucemia (definida como una medición al azar mayor de 130 mg/dl) al momento del ingreso.

La prevalencia de hiperglucemia que se encontró en la presente investigación también fue superior a la reportada en investigaciones previas en pacientes con ECV sin antecedentes de DM. Por ejemplo, Butcher et al. (2009) encontraron que 45% de los pacientes con ECV no diabéticos presentaron valores de glicemia mayores de 120 mg/dl al momento del ingreso. En forma similar, Kerman et al. (2005) encontraron que 53% de los pacientes con ECV sin diagnóstico previo de diabetes tenían valores de hemoglobina glicosilada mayor del 10%.

Es de hacer notar que no todos los pacientes con hiperglucemia al momento de la hospitalización por ECV son diabéticos. Los pacientes con enfermedades agudas severas pueden tener

elevación en las concentraciones de glucosa sérica, y este fenómeno es especialmente complejo en pacientes hospitalizados con enfermedades incapacitantes. Por ejemplo, si un paciente con alteraciones basales del metabolismo de la glucosa es incapaz de caminar, esta disminución de la actividad puede convertir una alteración de la prueba de tolerancia glucosada en diabetes. De esta forma, un paciente con una ECV aguda puede hacer hiperglucemia tanto por el estrés fisiológico como por alteraciones de la capacidad para hacer ejercicio. Sin importar la causa de la hiperglucemia, los pacientes se pueden beneficiar de los estudios de pesquisa de la diabetes, ya que es un factor de riesgo para ECV recurrente, infarto del miocardio y muerte, su identificación temprana puede llevar a reducción de sus efectos tardíos.

El desarrollo de la ECV ocurre un poco más temprano en los sujetos con diabetes que en los sujetos sin alteraciones de la prueba de tolerancia glucosada. Parece que los procesos ateroscleróticos en los vasos cerebrales causados por la hiperglucemia son mayores en los diabéticos que en los sujetos con alteraciones del metabolismo de la glucosa. La asociación entre hiperglucemia y ECV puede ser subestimada debido a otras causas de muerte, particularmente por aquellas debidas a enfermedad cardiaca coronaria (Curb et al. 1995), la cual generalmente ocurre mas temprano en la vida y tiene una mayor frecuencia que las defunciones secundarias (Gillum et al. 2000), y también comparte algunos factores de riesgo.

En el análisis de regresión logística, los antecedentes de hipertensión y la presencia de hiperglucemia se asociaron en forma independiente a la presencia de ECV. Esto podría implicar que los resultados de la medición de glucosa sérica influenciara el estado de inflamación o las reacciones asociadas al estrés (Kes et al. 2007). Varios estudios han demostrado la importancia de la detección temprana de la diabetes y el control de las concentraciones sanguíneas de glucosa y otros factores de riesgo cuidadosamente (Tuomilehto et al. 2009).

La hiperglucemia entre los pacientes con ECV es importante debido a que, en ocasiones, puede ser un factor de riesgo modificable para evitar la aparición o recurrencia de la enfermedad. En investigaciones con animales la hiperglucemia (definida en forma variable como al azar o en ayunas) esta asociada con un incremento en el riesgo de mortalidad y detrimento de la función neurológica a los 3 meses (Bruno et al. 1999; Kes et al. 2007) pero estos efectos podrían estar delimitados a pacientes con lesiones no lacunares (Bruno et al. 1999). La

Araujo et al. 2011. Hiperglucemia, factor de riesgo, enfermedad cerebrovascular. MedULA 20: 46-50.

evidencia que la hiperglucemia también puede ser modificada proviene de investigaciones en pacientes con otras condiciones, pero es probable asumir que esos hallazgos puedan ser generalizados. Grandes estudios clínicos en pacientes con alteración de la tolerancia glucosada e hiperglucemia han demostrado que se puede mejorar la glicemia, se pueden atenuar los factores de riesgo cardiovasculares y se puede prevenir la diabetes modificando el estilo de vida o utilizando medicamentos (Orchard et al. 2005; Tuomilehto et al. 2009).

CONCLUSIÓN.

Se concluye que la hiperglucemia es un factor de riesgo en los pacientes con diagnóstico de enfermedad cerebrovascular aguda.

REFERENCIAS.

Bruno A, Biller J, Adams H et al. 1999. Acute blood glucose level and outcome from ischemic stroke. Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. *Neurology* 52:280-284.

Butcher K, Beaulieu C. 2009. Physiological clocks in acute ischaemic stroke: the search continues. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80: 941.

Chien K, Hsu H, Su T et al. 2008. Fasting and postchallenge hyperglycemia and risk of cardiovascular disease in Chinese: the Chin-Shan Community Cardiovascular Cohort study. *Am Heart J* 156:996-1002.

Curb J, Rodriguez B, Burchfiel C et al. 1995. Sudden death, impaired glucose tolerance, and diabetes in Japanese American men. *Circulation* 91:2591-2595.

Forette F, Seux M, Staessen J et al. 2002. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med* 162:2046-2052.

Gentile N, Seftchick M, Huynh T et al. 2006. Decreased mortality by normalizing blood glucose after acute ischemic stroke. *Acad Emerg Med* 13:174-180.

Gillum R, Mussolino M, Madans J. 2000. Diabetes mellitus, coronary heart disease incidence, and death from all causes in African American and European American women: The NHANES I epidemiologic follow-up study. *J Clin Epidemiol* 53:511-518.

Goldstein L, Adams R, Becker K et al. 2001. Primary prevention of ischemic stroke: A statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Circulation* 103:163-182.

Gray C, Hildreth A, Sandercock P et al. 2007. Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK). *Lancet Neurol* 6:397-406.

Kaarisalo M, Räihä I, Arve S et al. 2006. Impaired glucose tolerance as a risk factor for stroke in a cohort of non-institutionalized people aged 70 years. *Age Ageing* 35:592-596.

Kernan W, Viscoli C, Inzucchi S et al. 2005. Prevalence of abnormal glucose tolerance following a transient ischemic attack or ischemic stroke. *Arch Intern Med* 165:227-233.

Kes V, Solter V, Supanc V et al. 2007. Impact of hyperglycemia on ischemic stroke mortality in diabetic and non-diabetic patients. *Ann Saudi Med* 27:352-355.

Lara C, Ponce de Leon S, Focerrada H et al. 2007. Diabetes or impaired glucose tolerance: does the label matter? *Diabetes Care* 30:3029-3030.

Lin L, Chen G, Zou X et al. 2009. Diabetes, pre-diabetes and associated risks on Minnesota code-indicated major electrocardiogram abnormality among Chinese: a cross-sectional diabetic study in Fujian province, southeast China. *Obes Rev* 10:420-430.

Matz K, Keresztes K, Tatschl C et al. 2006. Disorders of glucose metabolism in acute stroke patients: an underrecognized problem. *Diabetes Care* 29:792-797.

Orchard T, Temprosa M, Goldberg R et al. 2005. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann Intern Med* 142:611-619.

Sivenius J, Tuomilehto J, Immonen-Räihä P et al. 2004. Continuous 15-year decrease in incidence and mortality of stroke in Finland: the FINSTROKE study. *Stroke* 35:420-425.

Szczudlik A, Slowik A, Turaj W et al. 2001. Transient hyperglycemia in ischemic stroke patients. *J Neurol Sci* 189:105-111.

Tolonen H, Salomaa V, Torppa J et al. 2007. The validation of the Finnish Hospital Discharge Register and Causes of Death Register data on stroke diagnoses. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 14:380-385.

Tuomilehto J, Rastenyte D, Jousilahti P et al. 1996. Diabetes mellitus as a risk factor for death from stroke. Prospective study of the middle-aged Finnish population. *Stroke* 27:210-215.

Recibido: 30 mayo 2011. Aceptado: 15 junio 2011.