

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL

HOSPITAL GENERAL REGIONAL NO 1

CARLOS MAC GREGOR SÁNCHEZ NAVARRO



“HIPERGLUCEMIA PERSISTENTE COMO PREDICTOR DE
MORTALIDAD A CORTO PLAZO EN PACIENTES CON EVC
ISQUEMICO”

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE
MEDICINA INTERNA

QUE PRESENTA:
DR. EDUARDO MORALES TREJO

ASESOR DE TESIS: DRA. MARÍA GABRIELA LICEAGA CRAVIOTTO

MÉXICO, D.F.

Marzo 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dra. Gisele V. Orozco Bisson
Coordinadora Clínica de Educación en Investigación en Salud
Hospital General Regional No1 Carlos Mac Gregor
Instituto Mexicano del Seguro Social

Dra. María Gabriela Liceaga Craviotto.
Asesor de Tesis
Profesor Titular del Curso de Especialización en Medicina Interna
Jefa del Servicio de Medicina Interna
Hospital General Regional No1 Carlos Mac Gregor
Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. Jorge Escobedo de la Peña
Profesor Adjunto del Curso de Especialización en Medicina Interna
Jefa de la Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica
Hospital General Regional No1 Carlos Mac Gregor
Instituto Mexicano del Seguro Social

DEDICATORIA

Le agradezco a Dios por todas las bondades y las bendiciones que ha traído a mi vida. Él es quien me da fortaleza, quien me guía en mi camino día a día. Es Dios quien me bendice al ser un instrumento de sanidad.

A mis padres Pedro y María Concepción, que con su amor, comprensión y paciencia hicieron posible mi carrera en medicina. A mis hermanos (as) Alejandra, Jenny y Jorge, quienes son una fuente constante de apoyo y parte fundamental en mi vida.

A mi esposa Sara, quien con su apoyo desinteresado, amoroso e incondicional me permitió tomar este proyecto, a mi hija Zara quien trae alegría a mi vida y a mi corazón. Las amo. A mi compañero fiel Blessing quien siempre me acompaña en mis horas de estudio.

A mis colegas y compañeros de la residencia por todo lo vivido juntos en estos cuatro años. A mis maestros quienes me han acompañado a lo largo de mi especialidad y han hecho de la medicina interna una experiencia interesante e inolvidable. Gracias por su enseñanza y ejemplo.

Dr. Eduardo Morales Trejo

ÍNDICE	Páginas
1. Resumen	5
2. Marco Teórico	6-13
3. Planteamiento	13
4. Justificación	13
5. Objetivos	14
6. Hipótesis	14
7. Diseño 7.1 Tipo de estudio 7.2 Conocimiento que tienen los investigadores sobre el estudio 7.3 Participación del investigador 7.4 Tiempo en el que suceden los eventos 7.5 Relación que guardan entre sí los datos	14
8. Material y métodos 8.1 Universo del Estudio 8.2 Selección de la Muestra 8.3 Criterios de Selección 8.4 Definición de Variables 8.5 Recursos	15-19
9. Procedimiento	19
10. Validación de Datos	19
11. Presentación de Resultados	19-28
12. Discusión de Resultados	28-30
13. Conclusiones	30-31
14. Consideraciones Éticas	31
15. Cronograma de Actividades	32
16. Referencias Bibliográficas	33-36
17. Anexos 17.1 Consentimiento Informado. 17.2 Hoja de Captura de Datos	37-38

1. RESUMEN.

“Hiperglucemia persistente como predictor de mortalidad a corto plazo en pacientes con EVC isquémico”

Introducción. Los mecanismos de daño a nivel cerebral como consecuencia de la hiperglucemia reactiva aun están siendo dilucidados, es una entidad multifactorial que comprende factores hormonales, endoteliales, y metabólicos.

Objetivo. Medir la relación entre la hiperglucemia persistente y la mortalidad temprana en pacientes con EVC Isquémico de novo.

Metodología. Se realizó un estudio no experimental; de cohorte en el Hospital Regional No 1 “Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro”. Se incluyeron pacientes del Servicio de Medicina Interna con diagnóstico de evento vascular cerebral (EVC) isquémico agudo, a quienes se les realizaron dos determinaciones de glucosa y se les dio seguimiento por 30 días para conocer la mortalidad en los dos diferentes grupos. Los sujetos se clasificaron en aquellos con hiperglucemia persistente y sin hiperglucemia persistente. La variable independiente es la hiperglucemia persistente, la cual se definió como aquella hiperglucemia ≥ 140 mg/dl en dos determinaciones: a su ingreso y a las 24hrs. La variable dependiente fue la mortalidad a 30 días.

Resultados. Se incluyeron un total de 103 pacientes con EVC isquémico agudo de novo. El género femenino predominó con un 60.2% (n=62) contra 39.8% (n=41) hombres. La media de edad fue de 73.27 ± 12.9 años, (mínima de 33 años y máxima de 94 años). Del total de eventos vasculares cerebrales la localización que predominó en un 84%(n=63) fue a nivel de los núcleos de la base. Solamente un 5.3% (n=4) cursaron con conversión hemorrágica. La media de glucosa al ingreso y a las 24 hrs fue de 178.38 mg/dl y 167.49 mg/dl respectivamente. La hiperglucemia persistente se presentó en un 65%, (n=67), mientras que un 35% (n=36) no tuvo hiperglucemia persistente. La mortalidad global a los 30 días del evento isquémico se produjo en el 40.8% (n=42). La mortalidad en el grupo de hiperglucemia persistente se presentó en el 58.2% (n=39) y en aquellos sin hiperglucemia persistente fue de 8.3% (n=3). El riesgo relativo de muerte tras un EVC isquémico con hiperglucemia persistente fue de 6.99 (95% IC, 2.32 – 21.03), con una P significativa ($P \leq 0.001$).

Conclusiones. El impacto de la hiperglucemia sobre el pronóstico en el paciente con EVC Isquémico está en relación directa con la persistencia de la hiperglucemia durante las primeras 24 hrs del evento. La hiperglucemia persistente es un factor que incrementa de forma independiente la mortalidad a los 30 días en pacientes con EVC isquémico. La hiperglucemia persistente puede contribuir a exacerbar el daño endotelial y por ende a ensombrecer el pronóstico del paciente con EVC Isquémico. Los resultados obtenidos realzan el interés sobre los posibles efectos terapéuticos de la insulina en la hiperglucemia persistente asociada al EVC isquémico.

2. MARCO TEÓRICO.

Antecedentes. La prevalencia de la hiperglucemia en los pacientes con un EVC isquémico va de un 20% hasta un 50%, incluso sin un antecedente de intolerancia a los carbohidratos o de diabetes mellitus. Un importante número de estudios clínicos han revelado la asociación entre hiperglucemia aguda y un incremento en la mortalidad así como un pobre pronóstico funcional en pacientes que cursan con un EVC isquémico agudo¹. Varios estudios solo han concentrado su enfoque en los niveles de glucosa a su ingreso, sin tomar en cuenta las determinaciones de glucosa posteriores en pacientes que cursan con un EVC Isquémico agudo. Por lo tanto la dinámica de los niveles de glucosa tras el ingreso hospitalario ha sido poco evaluada como factor pronostico. Dado que la isquemia cerebral es un proceso dinámico (progresivo) dentro de las primeras 24 hrs de la oclusión a nivel cerebral, mediciones de glucosa más estrechas o seriadas serian útiles para esclarecer la asociación entre las concentraciones de glucosa y la afección al tejido cerebral isquémico. Niveles persistentemente elevados de glucosa predicen una extensión del infarto con el consecuente deterioro funcional². Dado que los niveles séricos elevados de glucosa son determinantes para el funcionamiento neuronal, la hiperglucemia es considerada perjudicial a nivel cerebral, al actuar sobre el efecto benéfico de la reperfusión cerebral tras el uso de fibrinolíticos. El efecto deletéreo de la hiperglucemia se ha estudiado en diferentes escenarios como es el caso del incremento en el riesgo de hemorragia intracraneal. No se ha demostrado aun la asociación de hiperglucemia y el incremento en la transformación hemorrágica. Por lo que a este respecto se requieren mayores estudios³. En estudios de animales, la hiperglucemia durante la isquemia cerebral aguda empeora el pronóstico funcional del individuo. En estudios humanos retrospectivos y observacionales la hiperglucemia durante la fase aguda del infarto cerebral, se ha relacionado con peores pronósticos. Estos hallazgos dieron pie a la hipótesis de que la corrección agresiva de la hiperglucemia durante la fase aguda del infarto cerebral, limitaría el daño cerebral y mejoraría el pronóstico clínico del paciente⁴.

Etiopatogenia. Los mecanismos potenciales para el desarrollo de hiperglucemia tras un evento vascular cerebral isquémico, incluyen la respuesta al estrés, que podrían correlacionarse con la severidad de la isquemia, o podría asociarse con una alteración en el

metabolismo de los carbohidratos en los casos con DM preexistente⁵. Capes y colaboradores han reportado un incremento de hasta 3 veces sobre el riesgo de mortalidad asociado a la hiperglucemia. La hiperglucemia llamada “reactiva” puede ser consecuencia de la activación sobre el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, aunque al parecer los mecanismos que condicionan esta respuesta son múltiples. Varios estudios han reportado una correlación entre los niveles séricos de glucosa y la severidad neurológica del EVC y el tamaño del infarto, los cuales también se asocian a un pobre pronóstico⁶. La hiperglucemia es un factor denominador común en pacientes con un evento agudo, en este caso el infarto cerebral. La hiperglucemia reactiva es consecuencia de múltiples mecanismos. Dentro de éstos están: La respuesta inespecífica al estrés agudo; mecanismos autonómicos; mecanismos hormonales; y alteraciones metabólicas como resultado de lesión tisular, que pudiesen enmascarar una diabetes latente subyacente; o que podrían ser el resultado de la activación del eje Hipotalamo-hipófisis-tejido adrenal atribuible al efecto directo de la isquemia cerebral a la pituitaria con el consecuente incremento en el cortisol y las catecolaminas, ambas hormonas contrarreguladoras; así también como consecuencia de la irritación en los centros reguladores de la glucosa a nivel cerebral por la isquemia y el infarto cerebral⁷.

Hiperglucemia y Daño Cerebral. La hiperglucemia es por tanto considerada como toxica al tejido cerebral. Aunque el mecanismo aun no esta claramente esclarecido, la acumulación de lactato a nivel intracelular, aunada a la acidosis intraneuronal (producto del metabolismo cerebral anaerobio de la glucosa) pueden contribuir a dicho mecanismo⁸. Dicha acidosis intraneuronal podría promover y acelerar el daño isquémico mediante la mejora de la peroxidación lipídica y la formación de radicales libres, permitiendo la acumulación intracelular de calcio con deterioro de la función mitocondrial, y por ende lesión neuronal⁹. Estos efectos neurotóxicos pudiesen ser particularmente importantes en la llamada zona de penumbra isquémica (región extensa de tejido cerebral a la periferia del tejido infartado, en donde las neuronas se encuentran lesionadas, pero aun viables). Ciertamente en modelos animales de infarto cerebral, la hiperglucemia facilita el desarrollo de acidosis celular en la zona de penumbra isquémica, resultando en un volumen infartado mayor, esto comparado con los modelos animales en quienes la hiperglucemia se corrigió con la administración de

insulina. Por lo tanto, la hiperglucemia podría reclutar neuronas potencialmente viables hacia la zona de infarto, resultando en una zona de infarto de mayor volumen¹⁰. Los posibles mecanismos relacionados en el incremento del volumen del infarto cerebral mediado por la hiperglucemia son: Un flujo sanguíneo insuficiente a la zona de penumbra isquémica¹¹; Cambios en el metabolismo cerebral; Incremento del receptor *N*-metil-D-aspartato (NMDA) con el consecuente incremento del calcio al interior neuronal; Aumento del edema local; y mas importante, el incremento en el Estrés Oxidativo y La Inflamación mediada por la glucosa.

Flujo Sanguíneo Insuficiente: La hiperglucemia se ha visto implicada en la reducción de la circulación sanguínea, predominantemente en las zonas marginales a la isquémica después de la oclusión de la arteria cerebral media. Esto sugiere que la penumbra alrededor del área del infarto se convierte en una zona de infarto en la hiperglucemia. Este fenómeno es análogo al defecto en el flujo sanguíneo cerebral en diabéticos. El aumento del flujo sanguíneo cerebral inducido por el CO₂ se reduce en diabéticos. La vasodilatación cerebral inducida por el CO₂ es mediada por Óxido Nítrico (NO), y se sabe que en los pacientes diabéticos la producción de NO endotelial se ve disminuida. Por otra parte, las especies reactivas del oxígeno (ROS) inducidas por la glucosa, puede neutralizar el NO endotelial. La reducción en el flujo sanguíneo cerebral inducido por la hiperglucemia puede ser mediada a través de la neutralización del NO endotelial o por el deterioro de su producción.

Cambios en el Metabolismo Cerebral: El hipometabolismo del foco isquémico se extiende más en la zona de penumbra isquémica de los animales con hiperglucemia en comparación con los animales normoglucémicos. En un estudio en humanos, el hipometabolismo cerebral evaluado mediante tomografía por emisión de positrones (TEP) durante la fase aguda del infarto cerebral, fue más grave en pacientes con concentraciones de glucosa > 120mg/dl¹². El hipometabolismo puede estar relacionado con la acumulación de ácido láctico, que conduce a la disfunción mitocondrial en el tejido isquémico. La hiperglucemia durante la isquemia cerebral lleva a una mayor acumulación de ácido láctico en el tejido isquémico debido a que los niveles de glucosa en los tejidos se agotan durante la isquemia en los estados normoglucémicos. La hiperglucemia puede también afectar directamente la función

mitocondrial en la zona de penumbra isquémica, causando una acidosis intracelular a nivel cerebral. Dicha acidosis cortical conduce al reclutamiento de la zona de penumbra isquémica en la zona del infarto. En otras palabras, aumentando el volumen de la zona infartada de forma irreversible.

Alteración en la Homeostasis del Calcio: Los aminoácidos excitatorios juegan un papel predominante en la muerte neuronal al activar los receptores de glutamato a nivel postsináptico, en especial los receptores NMDA. Esta activación se traduce en un incremento del influjo de calcio a través de dichos canales con lesión mitocondrial y finalmente daño celular irreversible (muerte neuronal). Se ha visto que el incremento en las concentraciones de glutamato tras la isquemia cerebral fue mayor en animales hiperglucémicos que comparados con animales normoglucémicos¹³. Esta diferencia fue marcada en las regiones neocorticales del cerebro y fueron correlacionadas con un incremento de la lesión neuronal. Por lo tanto la hiperglucemia al incrementar la biodisponibilidad del glutamato puede inducir muerte neuronal mediada por el calcio.

Estrés Oxidativo e Inflamación: Un reto con 75gr de glucosa ha demostrado que induce un incremento en la producción de superóxidos por leucocitos en un 140% por encima del valor basal, además de aumentar la expresión del p47phox, una subunidad de la NADPH oxidasa, la enzima que convierte el O₂ molecular a la superóxido radical. El consumo de la glucosa también da lugar a la inflamación global como refleja el aumento en el receptor del factor nuclear kB (NF-kB) y una disminución en la expresión del inhibidor Kappa B (IκB). El receptor del factor nuclear kB (NF-kB) es un factor de transcripción nuclear que en condiciones normales permanece en el citoplasma en asociación con el Inhibidor Kappa B. En respuesta a estímulos inflamatorios hay un incremento en las cinasas Alfa y Beta del IκB, fosforilando al IκB, resultando en su degradación. La degradación del IκB resulta en un incremento en la expresión del NF-kB y su translocación del citoplasma al núcleo, donde estimula la transcripción de las citocinas proinflamatorias. La activación del NF-kB y la generación de superóxidos parece ser que están implicados en el daño tisular tras la oclusión de la arteria cerebral media. La activación del FN-kB lleva a un incremento en la producción de citocinas

pro-inflamatorias y quimiocinas como el factor de necrosis tumoral alfa y la proteína quimio-atrayente de monocitos. Esto atrae leucocitos al área de isquemia. Los radicales superóxido pueden causar daño directo a las células a través de la peroxidación de lípidos, carboxilación de proteínas y daño al ADN. Los superóxidos también neutralizan la producción de NO por el endotelio. El óxido nítrico es esencial para el mantenimiento del flujo sanguíneo en la zona de isquemia cerebral al causar vasodilatación arterial. La ingesta de glucosa también provoca un aumento en otros dos factores de transcripción proinflamatorios: el activador de proteína-1 (AP-1) y la respuesta temprana de crecimiento-1 (Egr-1)¹⁴. AP-1 regula la transcripción de las metaloproteinasas de matriz (MMP), mientras que Egr-1 modula la transcripción del factor tisular (TF). El aumento en el factor tisular (TF) inducido por la glucosa puede activar la vía extrínseca de la coagulación. El inhibidor del activador plasminógeno (PAI-1), un inhibidor de la fibrinólisis, se ve incrementado ante la hiperglucemia. El aumento del Factor Tisular (TF) y en el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) empeora el daño isquémico mediante la promoción de la coagulación en los capilares locales. Por lo tanto, se ha considerado que la hiperglucemia puede aumentar el daño cerebral mediante la interrupción de la microcirculación y al inducir la inflamación y modular los mecanismos tromboticos/fibrinolíticos a nivel cerebral.

Los pacientes con hiperglucemia son relativamente deficientes en insulina. Esto lleva a reducir tanto la captación periférica de glucosa (aumentando la cantidad de glucosa disponible para difundir en el cerebro) y aumento de ácidos grasos libres circulantes. Los ácidos grasos libres pueden perjudicar el tejido cerebral al contrarrestar el efecto vasodilatador dependiente del endotelio. En otras palabras, la hiperglucemia se asocia a disfunción endotelial, otro mecanismo potencial de daño en enfermedades cerebrovasculares.

La hiperglucemia sin lugar a duda pudiese alterar la barrera hematoencefálica y promover la conversión del infarto cerebral en hemorrágico, aunque dicha suposición aun no ha sido comprobada. En relación a lo anteriormente comentado, se ha observado un mayor riesgo de conversión hemorrágica del infarto cerebral, en individuos con niveles

plasmáticos de glucosa elevados a su ingreso hospitalario en quienes recibieron terapia fibrinolítica con activador del plasminógeno tisular recombinante.

La hiperglucemia del estrés puede ser un marcador de la medida de daño isquémico en pacientes con accidente cerebrovascular. Por ejemplo, pacientes con accidentes cerebrovasculares graves o mortales podrían desarrollar hiperglucemia debido a una mayor liberación de "las hormonas del estrés", como cortisol y norepinefrina. De hecho, un análisis de regresión logística de datos de 345 pacientes con EVC Isquémico mostró que la fuerza de la asociación positiva entre la hiperglucemia y la mortalidad disminuyó tras considerar la gravedad del EVC (indicado por la disminución del nivel de conciencia y la puntuación de debilidad al inicio del accidente cerebro vascular)¹⁵. Estudios en animales muestran que la administración de insulina reduce el tamaño del infarto y mejora el pronóstico después del EVC isquémico. Por lo que la hiperglucemia de estrés es de importancia fisiopatológica mayor en pacientes con enfermedad cerebrovascular y por lo tanto, no puede ser considerada simplemente un epifenómeno de la respuesta de estrés ante un evento agudo como el accidente cerebrovascular¹⁶.

Hiperglucemia en pacientes Diabéticos y No Diabéticos. Hay que reconocer que el comportamiento de la hiperglucemia sobre el tejido cerebral isquémico presenta una dinámica diferente en pacientes con diabetes y sin diabetes. Es en este contexto en que se reconoce que los pacientes sin diagnóstico de diabetes que desarrollan la hiperglucemia de estrés es probable que tengan disglucemia (es decir, niveles de glucosa en sangre por encima del rango normal, pero por debajo del umbral para la diabetes) o una diabetes mellitus no diagnosticada. Estos pacientes pueden sufrir mayor daño isquémico en el momento del infarto como resultado además de una amplia vasculopatía cerebral subyacente en comparación con aquellos que no desarrollan hiperglucemia de estrés. Aunque la extensión de la aterosclerosis cerebral en pacientes con y sin la hiperglucemia de estrés no se ha estudiado aun a detalle, la hiperglucemia puede ser un determinante importante de los cambios generados en los vasos sanguíneos cerebrales de los pacientes diabéticos¹⁶.

Efecto de la Insulina sobre el Tejido Isquémico. En modelos animales se ha demostrado el efecto de la terapia con insulina sobre el tejido isquémico, tanto en la isquemia global como en la isquemia focal, esto lo hace al reducir la lesión neuronal ante la isquemia. Se ha llegado a considerar como neuroprotector. Más allá de reducir los niveles de glucosa y con esto reducir el daño neuronal por la isquemia, se le ha atribuido propiedades benéficas per se. En modelos de isquemia animal, la insulina reduce la necrosis neuronal, al administrarse directamente en los ventrículos laterales. Una propiedad atribuida en modelos in vivo e in vitro atribuida a la insulina es la actividad anti-inflamatoria. Se ha visto que la insulina suprime varios factores de transcripción pro-inflamatoria como el receptor del factor nuclear kB (NF-kB), el activador de proteína-1 (AP-1) y la respuesta temprana de crecimiento-1 (Egr-1)¹⁷. Además la insulina suprime la generación de especies reactivas de oxígeno, suprime la expresión del p47phox, una subunidad de la NADPH oxidasa, la enzima que convierte el O₂ molecular a la superóxido radical así como la reducción en las concentraciones plasmáticas de moléculas de adhesión intracelular.

Mortalidad en el EVC. La mortalidad temprana (30 días) como consecuencia del EVC ha ido en decremento. Estudios previos muestran una disminución en la incidencia de muerte temprana asociada a EVC Isquémico por género; para hombres con disminución de un 23% a un 14% y para mujeres de un 21% a un 20%. Un estudio del Departamento de Veteranos de EUA, con una cohorte de 34, 866 pacientes con EVC isquémico, reportó una mortalidad del 8.2% a los 30 días del EVC Isquémico¹⁸. De Jong y colaboradores reportaron una incidencia similar (10% de mortalidad a los 30 días) en 998 pacientes con EVC Isquémico de novo¹⁹. Rothwell y colaboradores reportaron un 17.2% de eventos fatales debidos a EVC Isquémico en el estudio OCSF de 1981 a 1984 y 17.8% de mortalidad en el estudio OXVASC del 2002 al 2004²⁰. Un estudio mas reciente no mostro diferencias en cuanto al genero (13% en hombres y 15% en mujeres p=0.51). Estas tasas se observan en países industrializados, admitidos en centros de tercer nivel. Hasta ahora no se cuentan con estudios en países en desarrollo como lo es México.

Son varios los factores identificados que influyen sobre la mortalidad temprana asociada a EVC Isquémico de novo. Dentro de los que se encuentran con mayor frecuencia reportados en la literatura se encuentra edad y la severidad del EVC Isquémico. La edad reportada en el estudio Framingham del primer EVC Isquémico es de 69 a 76 años de edad en hombres y 69 a 81 años en mujeres²¹. El estudio no evalúa la influencia que ejerce la edad sobre la mortalidad a 30 días, aunque un estudio previo de Framingham mostró que la edad avanzada en pacientes con un EVC Isquémico se asociaba de forma independiente con una alta mortalidad a 30 días. Un estudio reconoció a otros factores asociados con una alta mortalidad a 30 días en pacientes con EVC, como la diabetes y los subtipos del EVC Isquémico ²². Otro factor ya reconocido como predictor de mortalidad temprana es la severidad del EVC isquémico en relación al nivel de conciencia.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

1. ¿Es la hiperglucemia persistente un factor predictor independiente de mortalidad a corto plazo en pacientes con EVC Isquémico de novo?

4. JUSTIFICACIÓN.

Se desconoce el efecto real de la hiperglucemia sobre la sobrevida tras un mes de presentar un evento vascular cerebral de tipo isquémico en nuestro país, sin embargo, el EVC Isquémico es una causa importante de morbi-mortalidad y discapacidad funcional en nuestro país. Los mecanismos potenciales de daño a nivel cerebral como consecuencia de la hiperglucemia reactiva o de estrés aun están siendo dilucidados, y se cree que es una entidad multifactorial que comprende tanto factores hormonales, endoteliales, y metabólicos. El determinar si la hiperglucemia persistente que se desarrolla dentro de las primeras 24 hrs del evento vascular cerebral isquémico afecta de forma directa a la sobrevida, es crucial, tomando a consideración que en muchas ocasiones, está en nuestras manos la oportunidad de emplear medidas correctivas de dicha hiperglucemia como lo es al emplear tratamiento insulínico intensivo en dicha población. El impacto en la supervivencia, que conllevaría conocer el efecto real de la hiperglucemia persistente sobre el tejido cerebral isquémico en fase aguda es muy grande. Tomando en consideración que en países de primer mundo, la tasa de mortalidad temprana va desde un 13% a un 23%, es de esperarse que en nuestro país, ésta proporción se vea

aumentada, por lo que establecer predictores de mortalidad temprana ayudaría a reducir la creciente mortalidad que la entidad causa. Los mecanismos responsables de daño sobre el tejido cerebral isquémico como consecuencias de la hiperglucemia son múltiples, y aun queda sin responderse la duda de que si la hiperglucemia persistente durante la fase aguda podría ser considerada como un predictor de mortalidad a corto plazo. De conocerse dicha hipótesis se podrían elaborar estrategias con la finalidad de reducir la incidencia de mortalidad temprana en pacientes con EVC, en todos los pacientes hospitalizados. La elaboración de estrategias que resulten del presente estudio permitirían mejorar la supervivencia de pacientes que de por sí sufren múltiples comorbilidades que comprometen su integridad física.

5. OBJETIVO.

Medir la relación entre la hiperglucemia persistente y la mortalidad temprana (30 días) en pacientes con EVC Isquémico de novo.

6. HIPÓTESIS.

La hiperglucemia persistente se asocia con un incremento en la mortalidad temprana (30 días) en pacientes con EVC Isquémico de novo.

7. DISEÑO.

7.1. Tipo de Estudio.

a) Estudio de Seguimiento o de Cohorte.

7.2. Conocimiento que tienen los investigadores de los factores del estudio.

a) Abierto.

7.3. Participación del investigador.

a) Observacional.

7.4. Tiempo en que suceden los eventos.

a) Prospectivo.

7.5. Relación que guardan entre sí los datos.

a) Longitudinal.

8. MATERIAL Y MÉTODO.

8.1. Universo de estudio.

Todos los pacientes que ingresaron al Servicio de Medicina Interna del HGR No1 IMSS en el periodo comprendido entre el 1º septiembre del 2011 al 15 de enero del 2012, con diagnóstico de EVC isquémico agudo, independientemente de sus cifras de glucosa.

8.2. Selección de la muestra.

8.2.1 Tamaño.

Se incluyeron todos los pacientes que ingresaron al Servicio de Medicina Interna en el periodo mencionado anteriormente, con diagnóstico de EVC isquémico de primera vez.

8.2.2 Grupo de estudio.

A. Constó de un grupo de pacientes con EVC isquémico e hiperglucemia persistente y otro más sin hiperglucemia persistente.

8.3. Criterios de selección.

8.3.1. Criterios de Inclusión.

- Todo paciente que ingresó al servicio de Medicina Interna del HGR No 1 IMSS, con diagnóstico de EVC isquémico agudo de novo.
- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes con hiperglucemia persistente, definida por hiperglucemia mayor o igual a 140mg/dl a su ingreso y a las 24 hrs de su ingreso.
- Pacientes sin hiperglucemia persistente.
- Pacientes que aceptaron su participación en el estudio mediante su autorización en la carta de consentimiento informado.
- Pacientes a quienes se les contactó por vía telefónica a los 30 días de su ingreso para determinar su condición.

8.3.2. Criterios de Exclusión.

- Pacientes con enfermedad multiinfarto.
- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes que no aceptaron firmar el consentimiento informado.

8.3.3 Criterios de Eliminación.

- Pacientes con hojas de recolección de datos incompletas.
- Pacientes que fallecieron antes de las primeras 24 hrs de su ingreso hospitalario.
- Pacientes en quienes no se logró el seguimiento a los 30 días.
- Aquellos a quienes no se les realizó la segunda determinación de glucemia capilar.

8.4. Definición y Operacionalización de variables

Tanto la variable dependiente, la independiente y las variables de confusión se muestran en la Tabla 1.

8.4.1 Independiente.

A. Hiperglucemia persistente. La cual se definió como aquella hiperglucemia (>140mg/dl) en dos determinaciones: a su admisión y a las 24hrs de su ingreso.

8.4.2. Dependientes.

A. Mortalidad a 30 días del paciente con EVC Isquémico agudo de novo.

Tabla 1. Variable	Definición y Operacionalización	Escala	Indicador
Hiperglucemia Persistente	Se considerara cuando se encuentre con glucemias capilares mayores o igual a 140mg/dl a su ingreso y a las 24 hrs.	Ordinal	< de 140mg/dl ≥ de 140mg/dl
Condición a los 30 días	Muerte a los 30 días de presentar EVC isquémico	Cuantitativa Nominal	Si/No
Edad	Tiempo desde el nacimiento hasta la fecha actual	De razón	Años cumplidos
Género	Determinado por el fenotipo	Nominal	Hombre Mujer
Peso	Volumen corporal.	Cuantitativa	Peso en Kilogramos
Talla	Longitud corporal desde la planta de los pies al vértice craneal	Cuantitativa	Altura en Metros.
IMC	Relación que guarda un individuo entre el	Cuantitativa	Kg/Talla ² .

	peso y la talla al cuadrado.		
Tabaquismo	Estado de dependencia al consumo de tabaco.	Cualitativa Nominal	Actual, Historia, Nunca
Alcoholismo	Estado de dependencia al consumo de alcohol.	Cualitativa Nominal	Actual, Historia, Nunca
Inmovilización.	Limitación del movimiento ya sea por condición Osteoarticular (fracturas) o condición neurológica (hemiplejia, cuadriplejia o monoplejia).	Cualitativa Nominal	Si/No.
Diabetes Mellitus.	Glucemia en ayuno \geq a 126mg/dl en dos o mas determinaciones	Cualitativa Nominal	Si/No
Hipertensión Arterial Sistémica.	TA en 2 o mas determinaciones \geq 140/90 mmHg.	Cualitativa Nominal	Si/No
Obesidad	IMC mayor a 30 kg/m ²	Cualitativa Nominal	Si/No
Fibrilación Auricular	Arritmia supraventricular con QRS estrecho.	Cualitativa Nominal	Si/No
Estados Hipercoagulables	Condición congénita por deficiencia o resistencia de los factores anticoagulantes endógenos.	Cualitativa Nominal	Si/No
Válvulas Protésicas	Implante del Aparato Valvular Cardiaco	Cualitativa Nominal	Si/No
Tratamiento Antiagregante Previo	Tratamiento antiagregante actual	Cualitativa Nominal	Si/No
Trombo Intraventricular	Formación de un coagulo intracavitario.	Cualitativa Nominal	Si/No.
Enfermedad Carotídea	Condición de aterosclerosis en el territorio carotídeo.	Cualitativa Nominal	Si/No.
Cardiopatía Reumática	Condición degenerativa de las válvulas cardiacas asociada a infección por S. Piogenes.	Cualitativa Nominal	Si/No.

Cardiomiopatía Dilatada.	Miocardopatía caracterizada por crecimiento del ventrículo izquierdo, derecho o ambos.	Cualitativa Nominal	Si/No.
Anemia de Células Falciformes	Anemia hemolítica causada por alteración en una de las cadenas de globina de la hemoglobina.	Cualitativa Nominal	Si/No.
Prolapso de Válvula Mitral.	Enfermedad valvular en posición mitral por exceso o redundancia del tejido de la válvula. antecedente	Cualitativa Nominal	Si/No.
Estenosis Aórtica.	Enfermedad valvular en posición aórtica caracterizada por obstrucción del infundíbulo.	Cualitativa Nominal	Si/No
Abuso de Simpaticomiméticos	Condición por uso de fármacos o drogas con propiedades agonistas sobre el sistema nervioso simpático.	Cualitativa Nominal	Si/No
Territorio Cerebral Afectado	Sitio anatomico del cerebro comprometido	Cualitativa Nominal	Cortical. Hemisférico Núcleos de B. Infratentorial
Conversión Hemorrágica	Transformación del territorio isquémico en hemorrágico	Cualitativa Nominal	Si/No

8.5. Recursos.

8.5. 1. Recursos Humanos.

Investigador: Dr. Eduardo Morales Trejo RMI

Actividad Asignada: Búsqueda bibliográfica, elaboración del protocolo, recopilación de información, captura de datos, análisis de resultados y elaboración del informe final.

Número de horas por semana en los meses de captura de datos: 11 horas.

Investigadores: Dra. Gabriela Liceaga Craviotto. Dr. Jorge Escobedo de la Peña.

Actividad Asignada: Revisiones y correcciones al protocolo de investigación.

8.5.2. Recursos materiales.

Tabla 2.	Recursos Materiales	Cantidad	Costo
	<i>Hojas para impresión</i>	<i>250 Hojas</i>	250 pesos
	<i>Bolígrafo</i>	<i>1 caja</i>	20 pesos
	<i>Tarjeta de Teléfono</i>	<i>5 tarjetas</i>	250 pesos

9. PROCEDIMIENTO.

De todos los pacientes que ingresaron en el Servicio de Medicina Interna del HGR No 1 en el periodo comprendido entre el 1 de septiembre del 2011 y el 15 de enero del 2012 se obtuvo información de la hoja de captura de datos que se muestra en el Anexo 2. Los datos se obtuvieron directamente del expediente del paciente (ya sea hoja de enfermería u hoja de laboratorios), de la concentración de glucosa plasmática o capilar a su ingreso y dentro de las primeras 24 hrs de su ingreso. Los demás datos se recolectaron del expediente clínico (antecedentes y factores de riesgo para EVC). Posteriormente se realizó enlace vía telefónica a los pacientes una vez cumplidos los 30 días de su egreso hospitalario para conocer la mortalidad.

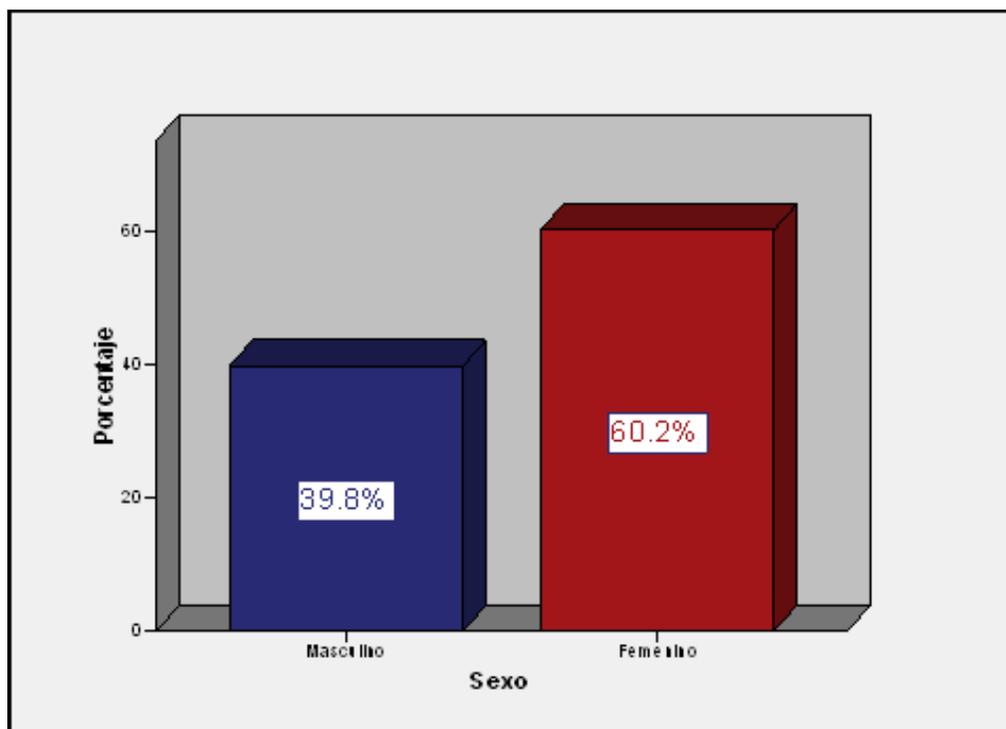
10. VALIDACIÓN DE DATOS.

Se utilizaron tablas de contingencia, pruebas de chi-cuadrado y análisis bivariado. Los datos cuantitativos se expresaron como promedio \pm DE; los datos cualitativos se expresaron como número de sujetos y porcentajes. Se utilizó un modelo de regresión logística no condicional. La significancia estadística se estableció con $P < 0.05$.

11. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS.

11.1 Datos Demográficos.

Se incluyeron un total de 103 pacientes. De los cuales el género femenino predominó con un 60.2% (n=62) contra un 39.8% (n=41) de hombres. La media de edad fue de 73.27 ± 12.9 años, con una mediana y una moda de 75 y 80 años respectivamente, siendo la edad mínima de 33 años y la edad máxima de 94 años.

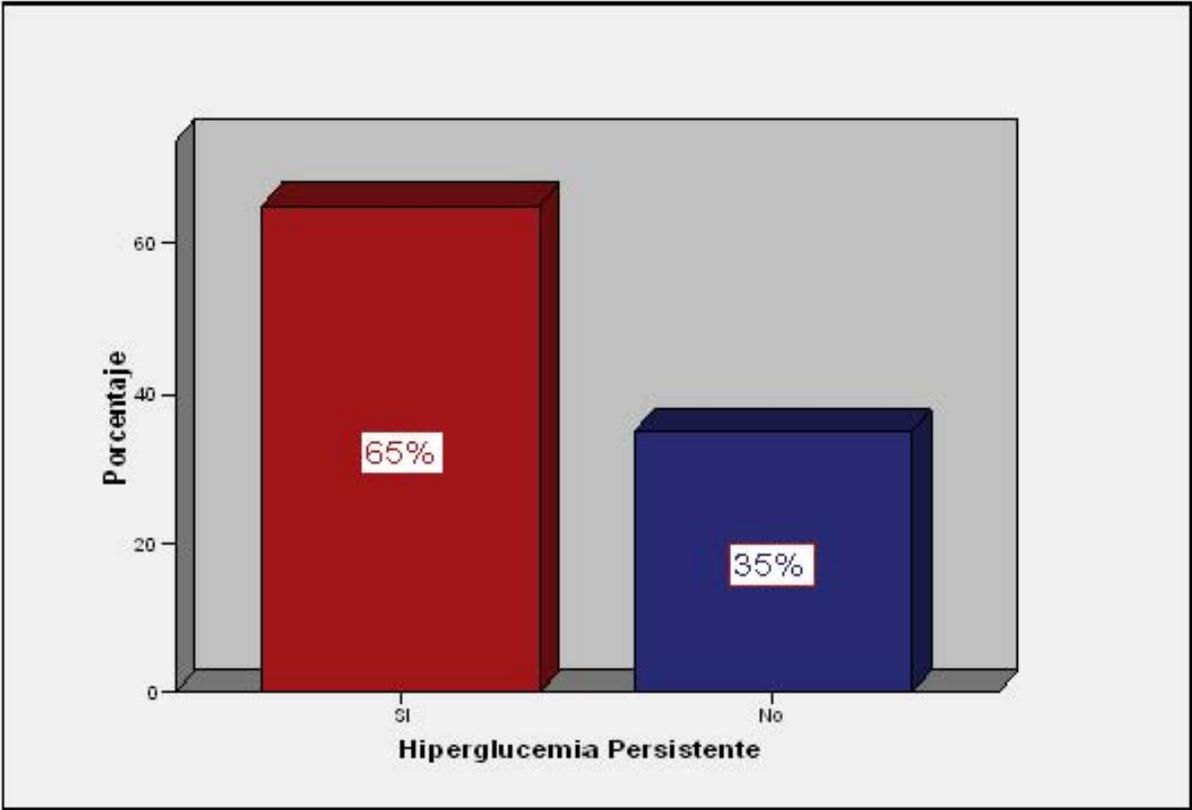


11.2 Monitoreo Glucémico.

Se obtuvo la glucosa a su ingreso y a las 24 hrs de cada paciente con EVC isquémico. La media de glucosa al ingreso fue de 178.38 mg/dl, con una mediana y una moda de 150mg/dl y 140 mg/dl respectivamente. La media de glucosa a las 24 hrs de su ingreso fue de 167.49 mg/dl, con una mediana de 148 mg/dl y una moda de 140 mg/dl Tabla 3.

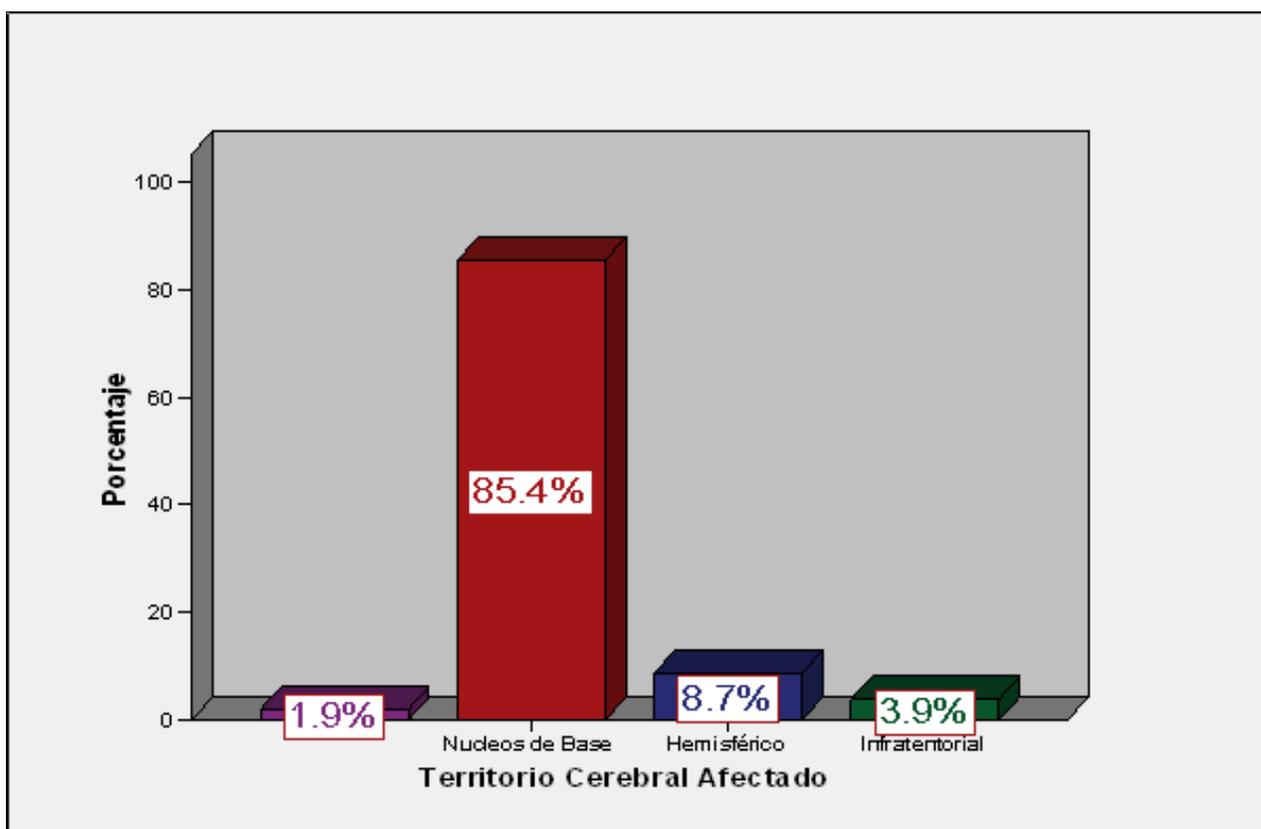
Tabla 3. Glucosa	N	Media	Mínimo	Máximo
Glucosa al Ingreso	103	178.38	78	845
Glucosa a las 24hrs	103	167.49	79	422

La hiperglucemia persistente se presentó en un 65%, (67 pacientes), mientras que un 35% (36 pacientes) no tuvo hiperglucemia persistente.



11.3 Territorios Vasculares Afectados.

Del total de eventos vasculares cerebrales, la localización que predominó en un 85.4% (88 pacientes) fue a nivel de los núcleos de la base. La localización hemisférica se presentó en un 8.7% (9 pacientes). La presentación infratentorial fue del 3.9% (4 pacientes) El infarto cortical se produjo solamente en un 1.9% (2 pacientes). Del total de pacientes con EVC isquémico solo el 6.8% de los pacientes (n=7) cursaron con conversión hemorrágica.

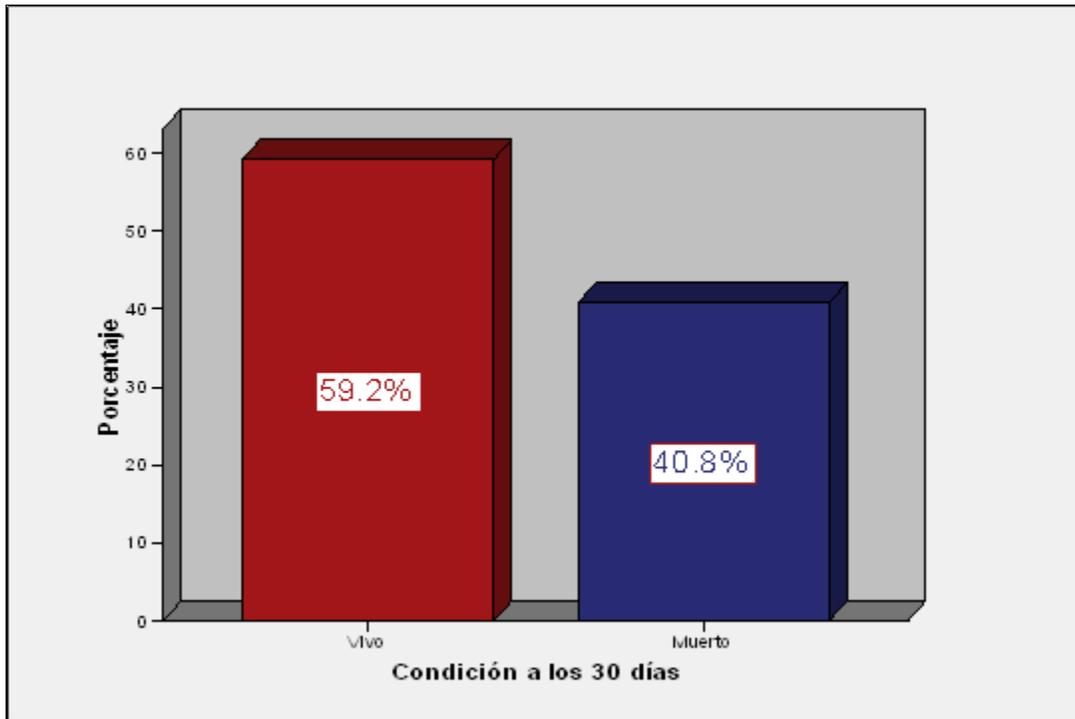


Otras comorbilidades implicadas en el presente estudio como la diabetes mellitus se presentó en un 47.6%, la obesidad en un 60.2%, la hipertensión arterial sistémica en un 80.6%, la fibrilación auricular en un 25.2% y la inmovilidad en un 32%. En la tabla 4 se observan las características tanto demográficas como clínicas de los pacientes estudiados con EVC isquémico agudo de novo.

Tabla 4. CARACTERÍSTICAS BASALES		N= 103
Edad, años		73.27 (\pm 12.9)
Género, %		
Hombres		41 (39.8%)
Mujeres		62 (60.2%)
Territorio Cerebral Afectado, %		
Cortical.		2 (1.9%)
Núcleos de la Base.		88 (85.4%)
Hemisférico.		9 (8.7%)
Infratentorial.		4 (3.9%)
Conversión Hemorrágica, %		7 (6.8%)
DM tipo 2, %		49 (47.6%)
Fibrilación Auricular, %		26 (25.2%)
Inmovilidad, %		33 (32%)
Obesidad, %		62 (60.2%)
HAS, %		83 (80.6%)
Cardiopatía Dilatada, %		12 (11.7%)
Estenosis Aórtica, %		3 (2.9%)
Enfermedad Carotidea, %		10 (9.7%)
Cardiopatía Reumática, %		7 (6.8%)
Tratamiento Antiagregante Previo, %		62 (60.2%)
Anticoagulación, %		9 (8.7%)
Hiperglucemia Persistente, %		67 (65%)
Sin Hiperglucemia Persistente, %		36 (35%)
Condición a los 30 días, %		
Vivo		61 (59.2%)
Muerto		42 (40.8%)

11.4. Mortalidad Global.

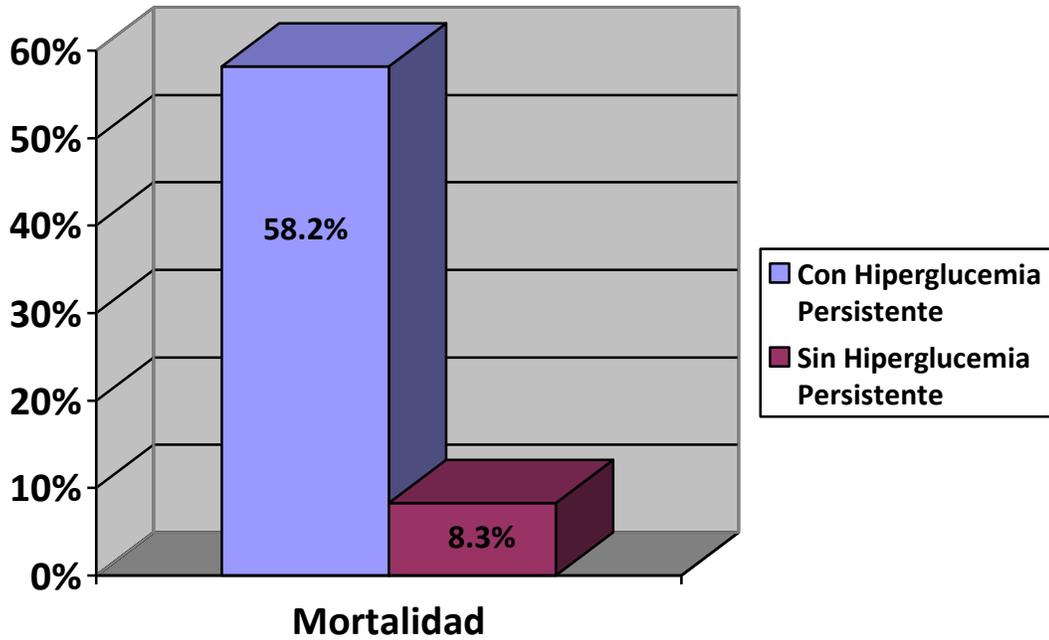
La mortalidad global a los 30 días del evento isquémico se produjo en el 40.8% (42 casos), con una sobrevivida del 59.2%.



11.5 Hiperglucemia Persistente y El Pronóstico.

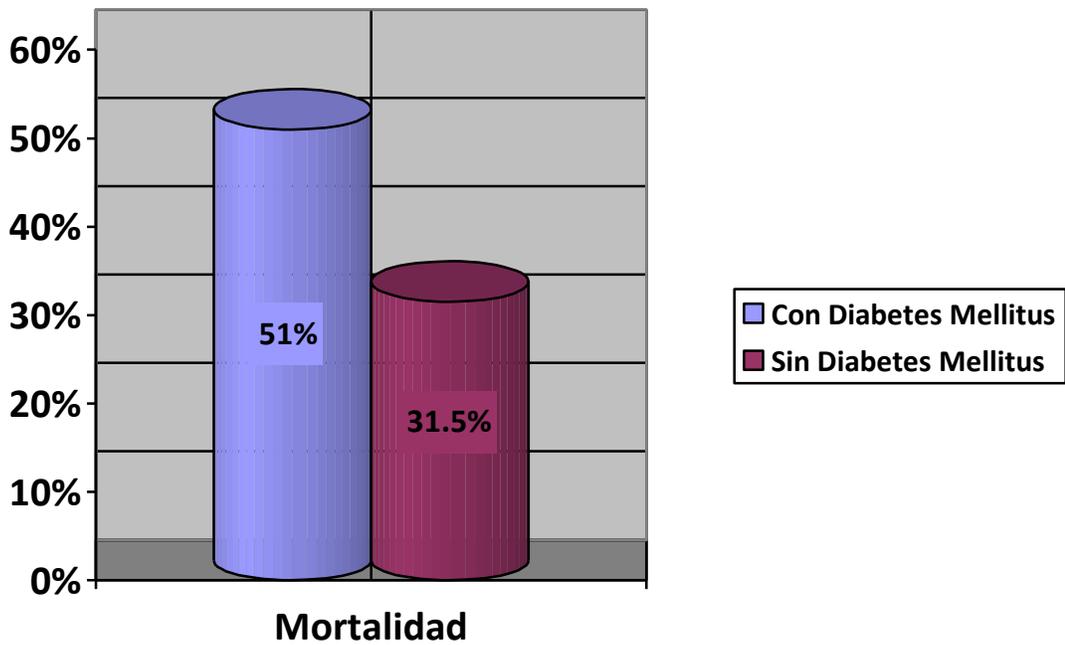
La mortalidad en el grupo de hiperglucemia persistente (HP), se presentó en el 58.2% (39 casos). La mortalidad en el grupo sin hiperglucemia persistente se presentó en el 8.3% (3 casos). El riesgo relativo de muerte tras un EVC isquémico con hiperglucemia persistente fue de 6.99 (95% IC, 2.32 – 21.03), con una P significativa ($P \leq 0.001$).

	Tabla de contingencia		
	Condición a los 30 días		
	Vivo	Muerto	Total
<i>Con Hiperglucemia Persistente</i>	28 (41.8%)	39 (58.2%)	67 (65%)
<i>Sin Hiperglucemia Persistente</i>	33 (91.7%)	3 (8.3%)	36 (35%)
Total	61 (59.2%)	42 (40.8%)	103 (100%)

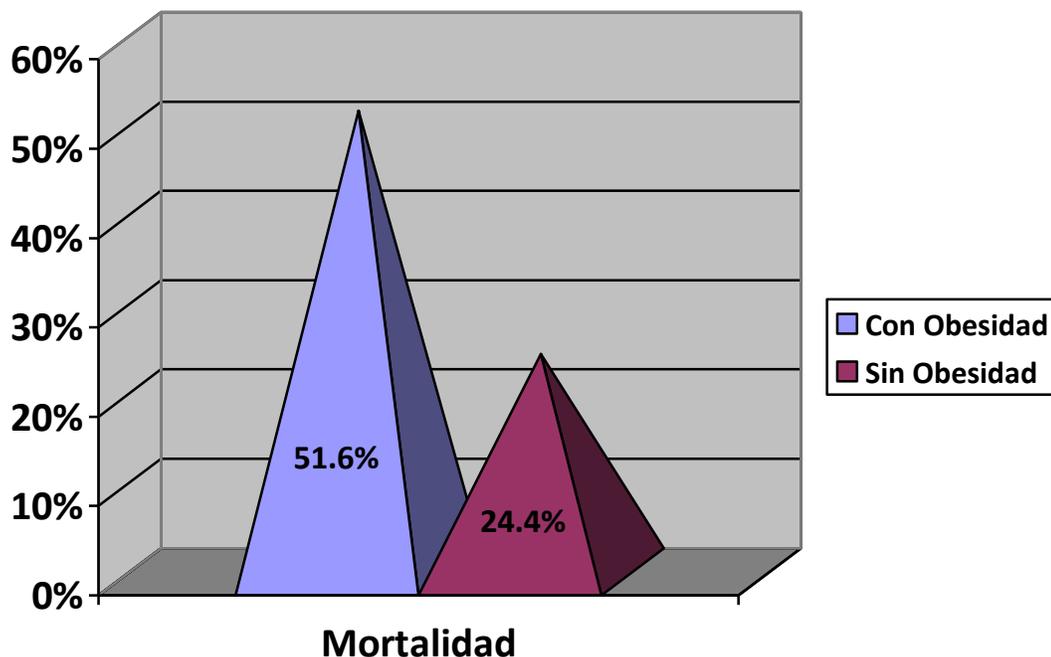


11.6 Otros factores pronósticos.

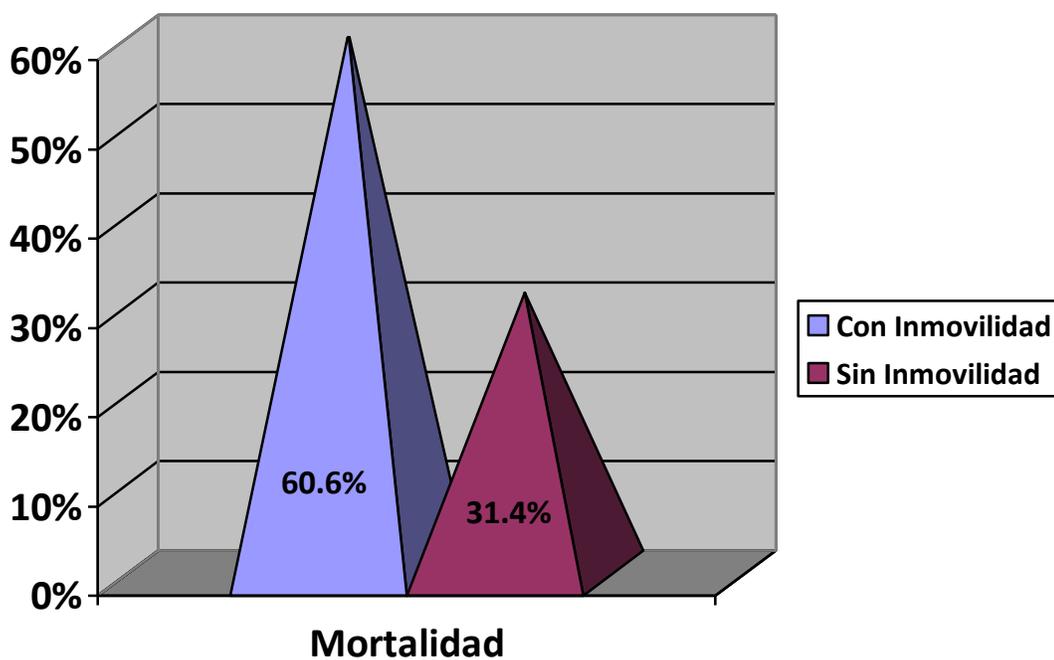
La mortalidad global a los 30 días del evento isquémico se produjo en el 40.8% (42 casos), con una supervivencia del 59.2%. El riesgo relativo de muerte tras un EVC isquémico con diabetes mellitus fue de 1.62 (95% CI, 1.00 – 2.62), con una P significativa (P=0.035).



El riesgo relativo de muerte tras un EVC isquémico con obesidad fue de 2.12 (95% CI, 1.17 – 3.82), con una P significativa (P=0.005).



El riesgo relativo de muerte tras un EVC isquémico con inmovilidad fue de 1.93 (95% CI, 1.24 – 3.00), con una P significativa (P=0.005).



El riesgo relativo de muerte tras un EVC isquémico con hipertensión arterial sistémica fue de 1.78 (95% CI, 0.80 – 3.95); P=0.087. El riesgo relativo de muerte tras un EVC isquémico con fibrilación auricular fue de 1.48 (95% CI, 0.93 – 2.35); P=0.091.

Otras variables como cardiopatías, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, valvulopatías, tratamiento antiagregante, enfermedad carotídea, tratamiento anticoagulante y coagulopatías no tuvieron relación alguna con la mortalidad. La correlación del resto de las variables con la mortalidad a 30 días del EVC se muestra en la tabla 5.

Tabla 5. CARACTERÍSTICAS GENERALES	CONDICIÓN A LOS 30 DÍAS		RR	95% IC	P
	VIVO	MUERTO			
Género, %			1.03	(0.64 – 1.65)	P = 0.535
Hombres	24 (58.5%)	17 (41.5%)			
Mujeres	37 (59.7%)	25 (40.3%)			
Hiperglucemia Persistente, %	26 (41.8%)	39 (58.2%)	6.99	(2.32 – 21.03)	P ≤ 0.001
Territorio Cerebral					
Cortical.	2 (100%)	0 (0%)			
Núcleos de B.	54 (61.4%)	34 (38.6%)			
Hemisférico.	2 (22.2%)	7 (77.8%)			
Infratentorial.	3 (75%)	1 (25%)			
DM tipo 2, %	24 (49%)	25 (51%)	1.62	(1.00 – 2.62)	P = 0.035
FA, %	12 (46.2%)	14 (53.8%)	1.48	(0.93 – 2.35)	P = 0.091
Inmovilidad, %	13 (39.4%)	20 (60.6%)	1.93	(1.24 – 3.00)	P = 0.005
Obesidad, %	30 (48.4%)	32 (51.6%)	2.12	(1.17 – 3.82)	P = 0.005
HAS, %	46 (55.4%)	37 (44.6%)	1.78	(0.80 – 3.95)	P = 0.087
Válvula Protésica, %	1 (50%)	1 (50%)	1.23	(0.30 – 5.02)	P = 0.652
Estenosis Aórtica, %	1 (33.3%)	2 (66.7%)	1.67	(0.72 – 3.84)	P = 0.362
Enfermedad Carotídea, %	6 (60%)	4 (40%)	0.98	(0.44 – 2.17)	P = 0.618
Cardiopatía Reumática, %	3 (42.9%)	4 (57.1%)	1.44	(0.73 – 2.87)	P = 0.299
Tto Antiagregante Previo, %	34 (54.8%)	28 (45.2%)	1.32	(0.80 – 2.19)	P = 0.182
Anticoagulación, %	6 (66.7%)	3 (33.3%)	0.80	(0.31 – 2.09)	P = 0.460

11.7 Modelo de regresión logística bimodal.

La participación independiente tanto de la edad, el género, la hiperglucemia persistente, la diabetes mellitus, la obesidad y la inmovilidad en la ocurrencia de la mortalidad temprana en pacientes con EVC isquémico se establece mediante el modelo de regresión logística no condicional, estimando la razón de momios con intervalos de confianza de 95%. En el Cuadro I se identifica que la Mortalidad a 30 días se asocia con la edad, la hiperglucemia persistente y la inmovilidad. En la columna de la izquierda se presentan los estimadores de la razón de momios con sus intervalos de confianza de 95%.

Cuadro I. Modelo de Regresión Logística Binaria.			
	Razón de Momios	IC 95%	P
Grupo de Edad (Años)			
≤ 64	---	---	0.009
65-80	13.86	2.50– 76.79	0.003
≥ 81	1.89	0.56 – 6.34	0.305
Sexo			
Hombres	0.84	0.27 – 2.65	0.767
Mujeres	---	---	---
Hiperglucemia Persistente	20.11	4.60 – 87.99	≤ 0.001
Diabetes Mellitus	1.41	0.39 – 5.04	0.601
Obesidad	1.19	0.31 – 4.64	0.798
Inmovilidad	3.50	1.11 – 11.07	0.033

12. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

El presente estudio demuestra el impacto de la hiperglucemia sobre el pronóstico del EVC Isquémico, dependiendo de si la hiperglucemia se perpetúa durante las primeras 24 hrs. El efecto determinante de la hiperglucemia es mayor si ésta se presenta a su ingreso y a las primeras 24 hrs. Es decir, un paciente con EVC Isquémico agudo más hiperglucemia persistente tiene mayor riesgo de mortalidad a 30 días en comparación con alguien sin hiperglucemia persistente.

Un estudio previo demostró la asociación entre hiperglucemia persistente y la expansión del infarto cerebral. Con los recientes avances en los estudios de medicina nuclear como la

resonancia magnética se ha demostrado la correlación entre la pérdida del tejido cerebral de la zona de penumbra isquémica con el grado de hiperglucemia²³. Otro estudio que documenta el efecto deletéreo de la hiperglucemia persistente sobre el pronóstico en pacientes con EVC isquémico consistió en el monitoreo continuo de glucosa por 72 hrs pudiéndose evidenciar que la expansión del infarto cerebral es mayor en pacientes con hiperglucemia persistente demostrando que la hiperglucemia persistente es uno de los verdaderos determinantes de la progresión del infarto cerebral, así como del pronóstico².

Otro estudio demostró que las determinaciones seriadas del perfil glucémico constituyen un indicador más robusto tanto de la evolución clínica, como del pronóstico en comparación con una sola determinación de glucosa³. En el actual estudio se pudo determinar la asociación entre hiperglucemia persistente y la mortalidad a 30 días como factor pronóstico independiente.

Un estudio demostró la asociación entre la hiperglucemia producto del estrés con un incremento de hasta 3 veces más de riesgo de mortalidad a 30 días comparado con pacientes sin hiperglucemia¹⁶. En el actual estudio se observa que los pacientes con hiperglucemia persistente tienen 20 veces más riesgo de mortalidad (RM=20.11, IC 95% = 4.60 – 88.00), mientras que aquellos con inmovilidad tienen 3 veces más riesgo de mortalidad (RM=3.50, IC 95% = 1.11 – 11.07). La edad fue otro determinante en el pronóstico, demostrándose que el grupo de edad de entre 65-80 años tienen 13 veces más riesgo de mortalidad (RM=13.86, IC 95% = 2.50 – 76.80). Demostrándose que la diabetes mellitus por sí sola no contribuye al incremento en la mortalidad en este grupo de estudio, sino que es la propia hiperglucemia persistente quien confiere el mayor riesgo de mortalidad, independientemente de su condición de diabetes o no diabetes.

Esta observación traduce el papel negativo que juega la hiperglucemia persistente sobre la zona de penumbra isquémica, probablemente al acelerar el reclutamiento del tejido isquémico hacia la necrosis tisular cerebral en un paciente con un accidente cerebrovascular. Los niveles elevados de glucosa inducen al metabolismo anaerobio y a la producción de

radicales libres de oxígeno, originando una peroxidación directa a la membrana lipídica así como lisis celular en la zona de penumbra isquémica. Sin embargo, puede causar daño cerebral indirecto al detonar la cascada proinflamatoria intracelular.

El presente estudio tiene limitaciones. Una de ellas consiste en definir la hiperglucemia. Para lo cual se optó en lugar de tomar una sola determinación, por una serie de mediciones del estado glucémico (a su ingreso y a las 24 horas), definido como hiperglucemia persistente. El usar cualquier cifra de corte para definir la hiperglucemia sería arbitrario, sin embargo se prefirió ser congruentes con estudios similares. Dado el valor en la evidencia de la asociación entre hiperglucemia persistente y mortalidad a 30 días, se requieren estudios clínicos sobre terapia insulínica intensiva con la finalidad de normalizar la glucosa en este grupo de estudio. El estudio GIST fue un ensayo clínico cuyo objetivo era determinar si el mantenimiento del estado euglucémico en la fase aguda del EVC isquémico mejoraría el pronóstico de aquellos pacientes con infusión de insulina; aunque requiere de un mayor número de participantes para demostrar el efecto que tiene el control glucémico sobre el pronóstico en el EVC isquémico²⁴. El estudio THIS a través del control glucémico agresivo no mostró mejoría significativa sobre el pronóstico en pacientes con EVC isquémico²⁵.

La administración de insulina de acción rápida para la corrección de la hiperglucemia en los pacientes con EVC isquémico quedó a consideración del médico tratante, por lo que la dosis de insulina administrada pudo haber aminorado el impacto de la hiperglucemia tras la admisión y a las 24 hrs. Sin embargo, la hiperglucemia persistente ha mostrado ser un fenómeno frecuente durante el evento vascular agudo, incluso a pesar de haberse instaurado la terapia insulínica. Por lo tanto se requieren de controles glucémicos más estrictos, como por ejemplo mediante la infusión continua de insulina para alcanzar rápidamente valores de normoglucemia en pacientes con EVC isquémico agudo.

13. CONCLUSIONES.

En conclusión, el impacto de la hiperglucemia sobre el pronóstico en el paciente con EVC Isquémico esta en relación directa con la persistencia de la hiperglucemia durante las

primeras 24 hrs. La hiperglucemia persistente en pacientes con EVC Isquémico se asocia con mayor mortalidad a los 30 días. La hiperglucemia persistente a través de varios mecanismos bioquímicos puede contribuir a exacerbar y acelerar el daño endotelial y por ende a ensombrecer el pronóstico del paciente con EVC Isquémico. El restablecimiento de la normoglucemia tan pronto sea posible, debe de ser alentado, aunque evidencia concluyente de la reducción del riesgo de mortalidad con esta medida aun esta en debate. Los resultados obtenidos realzan el interés sobre los posibles efectos terapéuticos de la insulina en la hiperglucemia persistente asociada al EVC isquémico, e incluso de mejorar la eficacia del tratamiento trombolítico.

14. CONSIDERACIONES ÉTICAS.

No se contempló realizar maniobra alguna que pudo poner en riesgo al paciente. El proyecto fue aprobado por el Comité Local de Investigación del HGR CMGSN. Se siguieron las leyes y normas tanto nacionales como internacionales para investigación clínica y aplicada en humanos: Ley de General de Salud, artículos 20, 100, 103 y pertinentes; (Todos los procedimientos estuvieron de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I, investigación sin riesgo.) y declaración de Helsinki revisada, código de Nuremberg.

15. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

Actividades	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sept	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb
	2011												2012	
Búsqueda de la Literatura		■	■	■										
Redacción del Manuscrito				■	■	■	■							
Recolección de datos								■	■	■	■	■	■	■
Vaciado de Datos.												■	■	■
Análisis de Datos													■	■
Redacción Informe Final														■

16. BIBLIOGRAFÍA.

- 1.- Yong M, Kaste M. Dynamic of hyperglycemia as a predictor of stroke outcome in the ECASS-II Trial. *Stroke*. 2008;39:2749-2755.
- 2.- 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;34:2208-2214.
- 3.- Bruno A, Biller J, Adams HP, Clarke WR, Woolson RF, Williams LS, Hansen MD. Acute blood glucose level and outcome from ischemic stroke. *Neurology*. 1999;52:280-284.
- 4.- Bruno A, Kent TA, Coull BM, Shankar RR, Saha C, Becker KJ, Kissela BM, Williams LS. Treatment of hyperglycemia in ischemic stroke. *Stroke*. 2008;39:384-389.
- 5.- Tracey F, Stout RW. Hyperglycemia in the acute phase of stroke and stress response. *Stroke*. 1994;25:424-425.
- 6.- Christensen H, Boysen G. Blood glucose increase early after stroke onset: a study of serial measurements of blood glucose in acute stroke. *Eur J Neurol*. 2002;9:297-301.
- 7.- Garg R, Chaudhuri A, Munschauer F, Dandona P. Hyperglycemia, insulin, and acute ischemic stroke. A mechanistic justification for a trial of insulin infusion therapy. *Stroke*. 2006;37:267-273.
- 8.- Levine SR, Welch KM, Helpert JA, Chopp M, Bruce R, Selwa J, Smith MB. Prolonged deterioration of ischemic brain energy metabolism and acidosis associated with hyperglycemia: human cerebral infarction studied by serial ³¹P NMR spectroscopy. *Ann Neurol*. 1988;23:416-418.

- 9.- Nurmi A, Lindsberg PJ, Koistinaho M, Zhang W, Juettler E, Karjalainen-Lindsberg ML, Weih F, Frank N, Schwaninger M, Koistinaho J. Nuclear factor-kappaB contributes to infarction after permanent focal ischemia. *Stroke*. 2004;35:987–991.
- 10.- Anderson RE, Tan WK, Martin HS, Meyer FB. Effects of glucose and PaO₂ modulation on cortical intracellular acidosis, NADH redox state, and infarction in the ischemic penumbra. *Stroke*. 1999;30:160–170.
- 11.- Duckrow RB, Beard DC, Brennan RW. Regional cerebral blood flow decreases during hyperglycemia. *Ann Neurol*. 1985;17:267–272.
- 12.- Kushner M, Nencini P, Reivich M, Rango M, Jamieson D, Fazekas F, Zimmerman R, Chawluk J, Alavi A, Alves W. Relation of hyperglycemia early in ischemic brain infarction to cerebral anatomy, metabolism, and clinical outcome. *Ann Neurol*. 1990;28:129–135.
- 13.- Li PA, Shuaib A, Miyashita H, He QP, Siesjo BK, Warner DS. Hyperglycemia enhances extracellular glutamate accumulation in rats subjected to forebrain ischemia. *Stroke*. 2000;31:183–192.
- 14.- Aljada A, Ghanim H, Mohanty P, Syed T, Bandyopadhyay A, Dandona P. Glucose intake induces an increase in activator protein 1 and early growth response 1 binding activities, in the expression of tissue factor and matrix metalloproteinase in mononuclear cells, and in plasma tissue factor and matrix metalloproteinase concentrations. *Am J Clin Nutr*. 2004;80:51–57.
- 15.- Czlonkowska A, Ryglewicz D, Lechowicz W. Basic analytical parameters as the predictive factors for 30-day case fatality rate in stroke. *Acta Neurol Scand*. 1997;95:121–124.

- 16.- Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in diabetic and non diabetic patients: a systemic overview. *Stroke*. 2001;32:2426-2432.
- 17.- Aljada A, Ghanim H, Mohanty P, Kapur N, Dandona P. Insulin inhibits the pro-inflammatory transcription factor early growth response gene-1 (EGR)-1 expression in mononuclear cells (MNC) and reduces plasma tissue factor (TF) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:1419–1422.
- 18.- Collins TC, Petersen NJ, Menke TJ, Soucek J, Foster W, Ashton CM. Short-term, intermediate-term, and long-term mortality in patients hospitalized for stroke. *J Clin Epidemiol*. 2003;56:81–75.
- 19.- De Jong G, van Raak L, Kessels F, Lodder J. Stroke subtype and mortality. a follow-up study in 998 patients with a first cerebral infarct. *J Clin Epidemiol*. 2003;56:262–8.
- 20.- Rothwell PM, Coull AJ, Giles MF, Howard SC, Silver LE, Bull LM, et al. Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study). *Lancet*. 2004;363:1925–33.
- 21.- Carandang R, Seshadri S, Beiser A, Kelly-Hayes M, Kase CS, Kannel WB, Wolf PA. Trends in incidence, lifetime risk, severity, and 30-day mortality of stroke over the past 50 years. *JAMA*. 2006;296:2939–46.
- 22.- Yang YB, Møllergård P, Kristián T, Kristiánova V, Siesjö BK. Influence of acid-base changes on the intracellular calcium concentration of neurons in primary culture. *Exp Brain Res*. 1994;101:265–271.

23.- Parsons MW, Barber PA, Desmond PM, Baird TA, Darby DG, Byrnes G, Tress BM, Davis SM. Acute hyperglycemia adversely affects stroke outcome: a magnetic resonance imaging and spectroscopy study. *Ann Neurol.* 2002;52:20-28.

24.- Scott JF, Robinson GM, French JM, O'Connell JE, Albert KG, Gray CS. Glucose potassium insulin infusions in the treatment of acute stroke patients with mild to moderate hyperglycemia: the Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST). *Stroke.* 1999;30:793-799.

25.- Bruno A, Kent TA, Coull BM, Shankar RR, Saha C, Becker KJ, Kissela BM, Williams LS. Treatment of Hyperglycemia In Ischemic Stroke (THIS): A Randomized Pilot Trial. *Stroke.* 2008;39:384-389.

17.1 Anexo 1. Consentimiento Informado

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HGR No 1 "DR. CARLOS MCGREGOR SÁNCHEZ NAVARRO"

Carta de Consentimiento Informado para Participación en Protocolos de Investigación Clínica

México, D.F., ____ de _____ del 2011.

Por medio de la presente acepto participar en el protocolo de investigación titulado:

"Hiperglucemia Persistente como Predictor de Mortalidad a Corto Plazo en el EVC Isquémico de Novo"

Registrado ante el Comité Local de Investigación o la CNIC con el número:

Se me ha explicado que mi participación consistirá en: Toma de glucemia capilar al ingreso a hospitalización y a las 24 hrs tras el ingreso así como entrevista telefónica a los 30 días del evento isquémico.

El suscrito _____, con número de seguridad social _____, en pleno uso de mis facultades y en el ejercicio de mi capacidad legal, DECLARO lo siguiente:

1. Expreso mi libre voluntad para ingresar al HGR No. 1 Carlos McGregor Sánchez Navarro, aceptando cumplir con la Normatividad establecida en la Ley del Seguro Social y sus Reglamentos.
2. El Investigador me ha proporcionado la información completa sobre el proceso de evaluación de mortalidad a corto plazo en el EVC Isquémico secundario a la hiperglucemia persistente, así como la toma de muestras (al ingreso y a las 24 hrs) necesarias para la evaluación general, la cual fue realizada en forma amplia, precisa y suficiente, con un lenguaje CLARO Y SENCILLO, haciéndome saber las opciones, posibles riesgos y complicaciones relacionadas.
3. El Investigador Responsable se ha comprometido a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación.
4. Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el Instituto.
5. El Investigador Responsable me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial.
6. Ante la información proporcionada sobre la participación, en el proyecto de investigación expreso mi CONSENTIMIENTO ESPONTÁNEO Y LIBRE DE COACCIÓN alguna, para que se realicen los procedimientos requeridos para la toma de muestras y evaluaciones requeridas.

Nombre y firma del paciente

Nombre, Firma y Matrícula del Investigador Responsable.

Testigos

17.2 Anexo 2. Hoja de captura de datos.



Hiperglucemia Persistente como Pronóstico de Mortalidad Temprana en Pacientes con EVC Isquémico Agudo de Novo. Hoja de Captura de Datos

Nombre del paciente				
No.	Cédula	Edad	Sexo	Teléfono
Fecha ingreso hospital		Fecha ingreso MI	Fecha egreso MI	Vivo/muerto
FACTORES DE RIESGO				
Tabaquismo	Estados Hipercoagulables	Diabetes Mellitus	Prolapso de la Válvula Mitral	Tratamiento Antiagregante previo
Alcoholismo	Inmovilidad	Cardiomiopatía Dilatada	Estenosis Aórtica	Trombo Intraventricular
Fibrilación Auricular	Obesidad	Sx Antifosfolipido	Trombosis de Vena Cerebral	Enfermedad Carotídea
Abuso de Simpaticomiméticos	Hipertensión Arterial	Válvulas Cardiacas Protésicas	Anemia de Células Falciformes	Cardiopatía Reumática
Territorio Cerebral Afectado:				
Cortical _____ Núcleos de la Base _____ Hemisférico _____ Infratentorial _____				
Conversión Hemorrágica:				
Si _____ No _____				
Glucemia a su ingreso:				
Glucemia a las 24hrs de ingreso:				
Hiperglucemia Persistente:				

Notas: _____

Claves:

- * Tabaquismo: 1: actual; 2: historia; 3: nunca.
- * Alcoholismo: 1: actual; 2: historia; 3: nunca.
- * Fibrilación Auricular: 1: Si; 2 No.
- * Abuso de Simpaticomiméticos: 1: Si; 2 No.
- * Estados Hipercoagulables: 1: Si; 2 No.
- * Cardiomiopatía Dilatada: 1: Si; 2 No.
- * Prolapso de la válvula mitral: 1: Si; 2 No.
- * Estenosis Aórtica: 1: Si; 2 No.
- * Trombo Intraventricular: 1: Si; 2 No.
- * Sx Antifosfolípido: 1: Si; 2 No.
- * Trombosis Venosa Central: 1: Si; 2 No.
- * Anemia de Células Falciformes: 1: Si; 2 No.
- * Enfermedad Carotídea: 1: Si; 2 No.
- * Cardiopatía reumática: 1: Si; 2 No.
- * Válvulas Protésicas: 1: Si; 2 No.

- * Inmovilización: 1: Si; 2 No.
- * Hipertensión: 1: Si; 2 No.
- * Diabetes Mellitus: 1: Si; 2 No.
- * Sx Antifosfolipido: 1: Si; 2 No.
- * Válvulas Cardiacas Protésicas: 1: Si; 2 No.
- * Obesidad: 1: Si; 2 No.
- * Hiperglucemia Persistente: 1: Si; 2 No.