

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON
FACULTAD DE MEDICINA**

Hospital Universitario

“Dr. José Eleuterio González”



**“VARIABILIDAD GLUCÉMICA COMO FACTOR PRONÓSTICO EN
LOS SUBGRUPOS DE LOS EVENTOS CEREBRALES
ISQUÉMICOS AGUDOS”**

POR

DR. GERSON OFIR RIVERA MIRELES

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

DICIEMBRE 2022

VARIABILIDAD GLUCÉMICA COMO FACTOR PRONÓSTICO EN LOS SUBGRUPOS DE LOS EVENTOS CEREBRALES ISQUÉMICOS AGUDOS

Aprobación de la Tesis:



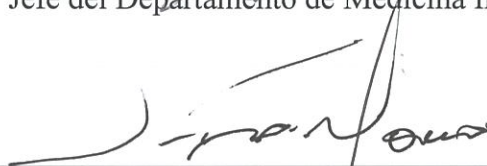
Dr. med. Juan Fernando Góngora Rivera
Director de Tesis



Dr. Leonardo Guadalupe Mancillas Adame
Co Director de Tesis



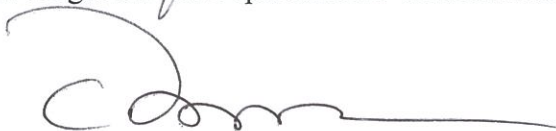
Dr. med. Homero Nández Terreros
Jefe del Departamento de Medicina Interna



Dr. Juan Francisco Moreno Hoyos Abril
Coordinador de Enseñanza del Departamento de Medicina Interna



Dr. med. Juan Fernando Góngora Rivera.
Coordinador de Investigación del Departamento de Medicina Interna



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIA

Agradezco principalmente a mi director de tesis el Dr. Med. Juan Fernando Góngora Rivera por su paciencia y confianza.

Además a mi familia y compañeros de residencia quienes hicieron más noble el pasaje.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I. Resumen.....	7
Capítulo II. Marco teórico.	9
Capítulo III. Objetivos e hipótesis.....	16
Capítulo IV. Material y métodos	18
Capítulo V. Resultados.....	23
Capítulo VI. Discusión	32
Capítulo VII. Conclusión.....	38
Capítulo VIII. Referencias.....	39
Capítulo IX. Resumen autobiográfico.....	46

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Características basales y desenlaces de los pacientes.....	24
Tabla 2. Glucemias y variabilidad glucémica de los pacientes.	25
Tabla 3. Correlación entre NIHSS al egreso, Rankin al egreso y a los 3 meses.	26
Tabla 4. Asociación de NIHSS y variabilidad glucémica con tratamiento hipoglucemiante.	27
Tabla 5. Asociación de NIHSS y variabilidad glucémica con Mortalidad.	27
Tabla 6. Asociación de NIHSS y variabilidad glucémica con pobre desenlace funcional.....	28
Tabla 7. Asociación de variabilidad glucémica con antecedente de Diabetes...	29
Tabla 8. Asociación de variabilidad glucémica, NIHSS, Rankin y tratamiento hipoglucemiante con la etiología del paciente.....	30
Tabla 9. Predictores de pobre desenlace funcional en los pacientes.	31

Capítulo I. Resumen

Introducción: Se ha mostrado que la hiperglicemia al momento del ingreso hospitalario predice pobre pronóstico en pacientes con ECI agudo tratados con fibrinolíticos y más pronunciado en aquellos que no recibieron tratamiento oportuno. El hecho de que tanto la hiperglicemia como la hipoglicemia puedan agravar la lesión neuronal después de un ECI podría explicar los resultados negativos que resultan de la terapia intensiva para la hiperglicemia y la importancia de sugerir otra medida dinámica de medición y control glucémico, como la variabilidad glucémica que podría predecir con mayor precisión el resultado y un apropiado objetivo terapéutico

Objetivo: Demostrar que la variación glucémica en los pacientes con eventos cerebrovasculares agudos influye en el pronóstico en los principales subgrupos durante su estancia hospitalaria, a su egreso y a tres meses posteriores.

Material y método: Estudio longitudinal, observacional y retrospectivo. Análisis de expedientes de los pacientes ingresados bajo el diagnóstico de Evento cerebral isquémico agudo en servicio de Neurología del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González desde el mes de junio del año 2020 al mes de Julio del año 2021. Se analizaron expedientes de los pacientes ingresados bajo el diagnóstico de evento cerebral isquémico agudo en servicio de Neurología del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González desde el mes de junio del año 2020 al mes de Julio del año 2021. Se registraron las glucometrías documentadas en el expediente desde el día del ingreso (servicio de urgencias) y los siguientes tres días de internamiento en el servicio. Se documentó además las escalas de

severidad NIHSS de inicio y al egreso, escala ASCOD y TOAST como clasificación etiológica, tiempo de evolución del evento, antecedentes de enfermedades crónico degenerativas y tipo de terapia antidiabética. Se registró también la escala Rankin modificado a los tres meses del egreso hospitalario.

Resultados: Se incluyeron un total de 169 pacientes, con una media de edad de 60.5 años, la mayoría hombres (57.4%), 52.1% diabéticos. Al egreso y a 3 meses después, 46.2% y 44.4% presentaban un Rankin >2 puntos, como pobre desenlace funcional. La mortalidad fue del 17.2%.

La variabilidad glucémica no se asoció con mortalidad ni fue predictor de pobre desenlace funcional para los pacientes, ni la edad y el sexo. Sin embargo, un mayor puntaje de NIHSS al ingreso (OR 1.34, IC 95% 1.21-1.47), así como una etiología cardioembólica (OR 1.88, IC 95% 1.15-14.61) y ser diabético (OR 1.35, IC 95% 1.16-1.81) se encontró pobre desenlace.

Conclusiones: En nuestro estudio, no se pudo demostrar que la variación glucémica en los pacientes con eventos cerebrovasculares agudos influye en el pronóstico en los principales subgrupos durante su estancia hospitalaria, a su egreso y a tres meses posteriores. De forma aislada, la variabilidad glucémica no fue predictor de pobre desenlace funcional para los pacientes, sin embargo, un mayor puntaje de NIHSS al ingreso, una etiología cardioembólica y ser diabético fueron factores asociados con pobre desempeño funcional a corto plazo.

Palabras claves: evento vascular cerebral, variabilidad glucémica, Rankin modificado, mortalidad.

Capítulo II. Marco teórico.

1. Antecedentes

El evento cerebral isquémico (ECI) es la segunda causa de muerte y la mayor causa de discapacidad a nivel mundial. Esta incidencia es directamente proporcional a la edad de la población. Sin embargo, personas jóvenes han sido afectadas con eventos cerebrales isquémicos en países de mediano y bajo ingreso. (1)

Los eventos cerebrales isquémicos están relacionados a factores de riesgo modificables y no modificables. Dentro de los no modificables destaca, hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, tabaquismo, dislipidemia, inactividad física a los cuales se les ha atribuido el 60% del riesgo. (2)

Los pacientes diabéticos tienen aproximadamente el doble de riesgo de presentar un evento cerebral isquémico en comparación con los no diabéticos. Además, la hiperglicemia está presente en el 30 a 40% de los ECI (3). Sin embargo, el pronóstico desfavorable se ha presentado independientemente del antecedente de diabetes mellitus. (4)

La hiperglicemia es frecuentemente encontrada en ECI tanto en pacientes diabéticos y no diabéticos. La hiperglicemia en ECI ha sido asociada con pobre pronóstico, este fenómeno ha sido estudiado en modelos experimentales, donde la hiperglicemia aumenta la toxicidad cortical, incrementa el volumen de masa encefálica infartada, promueve la inflamación tisular y afecta la vasculatura cerebral. Esto ha permitido la realización de múltiples estudios con el fin de modular las respuestas de la hiperglicemia, así como estrategias terapéuticas y neuroprotectoras. (5)

La hiperglicemia incrementa la producción de especies de oxígeno reactivos a través de la proteína C kinasa y el incremento de producción de NAPDH, las cuales desencadenan la muerte celular. (6)

2. Planteamiento del problema

Se ha mostrado que la hiperglicemia al momento del ingreso hospitalario predice pobre pronóstico en pacientes con ECI agudo tratados con fibrinolíticos y más pronunciado en aquellos que no recibieron tratamiento oportuno. (7)

Tanto los episodios de hiperglicemia como hipoglicemia muestran afección en las funciones cerebrales, a pesar de mantener los rangos de glucosa mediante múltiples series de respuestas hormonales y fisiológicas. (8) Considerando la evidencia acumulada la cual muestra que los episodios de hipoglicemia en contexto de terapia intensiva hipoglicemiante en pacientes críticos están asociada a incremento de la mortalidad. (9)

El hecho de que tanto la hiperglicemia como la hipoglicemia puedan agravar la lesión neuronal después de un ECI podría explicar los resultados negativos que resultan de la terapia intensiva para la hiperglicemia y la importancia de sugerir otra medida dinámica de medición y control glucémico, como la variabilidad glucémica (VG) que podría predecir con mayor precisión el resultado y un apropiado objetivo terapéutico. (10)

Recientemente se ha dirigido la atención a la variabilidad glucémica (VG) la cual tiene en cuenta las constantes fluctuaciones de la glucosa incluidos los episodios de hiperglicemia como de hipoglicemia en el día. (11)

Un estudio en el área de neurocríticos mostro que la VG en desviaciones estándar, el porcentaje de desviación partiendo del rango normal establecido para la glucosa fue significativamente asociado a pobre pronostico funcional a largo plazo en los pacientes con lesión cerebral traumática. (12)

En una revisión de estudios que evaluaban la GV como factor predictor de mortalidad se encontró lo siguiente, “El incremento de la variabilidad glucémica en sangre se asoció a mayor mortalidad” Dossett. et.al; “La variabilidad glucémica es un factor independiente de mortalidad en UCI.” Egi. et.al; “El aumento en la variabilidad glucémica se asoció con una larga estancia hospitalaria y mortalidad en pacientes no críticos”. Méndez. et. Al (10)

Los cambios en los niveles de glucosa en contexto de ECI agudo presentan diferentes implicaciones clínicas con comparado con los cambios que ocurren en disglucemia crónica. (13)

Un reciente estudio identificó que la variabilidad glucémica tanto en grupos euglucémicos como hiperglucémicos durante la etapa aguda del ECI es un significativo predictor de complicaciones cardiovasculares a tres meses después del ECI (14). Lo cual sugiere que la variabilidad glucémica durante la etapa aguda puede elevar el daño oxidativo a nivel de células endoteliales y sinapsis, causando eventualmente pronóstico funcional desfavorable.

Las alteraciones cognitivas post ECI son unas de las mayores complicaciones expresadas por los sobrevivientes a ECI. El control glucémico ha recibido atención considerable con respecto a las complicaciones cognitivas que conlleva posterior al ECI. Está establecido que el pobre control de hiperglicemia e hipoglicemia está relacionado con el pronóstico cognitivo de diabéticos y no diabéticos. (15)

Las guías de práctica clínica para el manejo temprano de pacientes con evento cerebral isquémico agudo recomiendan tratar los episodios de hiperglicemia con rango de metas intrahospitalarias de 140-180 mg/dl. La terapia con insulina deberá establecerse en cuanto el nivel de glucemia supere los 180 mg/dl. Además de tratar los episodios de hipoglicemia. (16)

El uso de agonistas de GLP 1 se ha asociado a disminuir la variabilidad glucémica en comparación con uso convencional de insulina humana. Además de reducción de volumen de área infartada y estrés oxidativo en modelos animales. (17)

El uso de glargina 300u/ml tiene potencial de disminuir la variabilidad glucémica en especial la nocturna, evitando episodios severos de hipoglicemia. (18)

3. Justificación

Con respecto a lo antecedentes se ha evidenciado que la variabilidad glucémica tiene repercusiones en el pronóstico funcional posterior a evento cerebral isquémico, se pretende contribuir a la justificación de control de la variabilidad glucémica, además de evidenciarla en cada uno de los subgrupos con fin de establecer medidas adecuadas e individualizadas por cada uno de ellos.

Capítulo III. Objetivos e hipótesis

Objetivo primario

Demostrar que la variación glucémica en los pacientes con eventos cerebrovasculares agudos influye en el pronóstico en los principales subgrupos durante su estancia hospitalaria, a su egreso y a tres meses posteriores.

Objetivo secundario

Implementar dentro del abordaje de los eventos cerebrovasculares, la monitorización continua de la variación glucémica con el fin de mejorar el pronóstico.

Describir la variación glucémica en población diabética y no diabético con infarto cerebral isquémico.

Reportar de acuerdo a las principales etiologías, cuál de ellas se ha relacionado con mayor deterioro de acuerdo a la variabilidad glucémica.

Describir las terapias antidiabéticas utilizadas en los pacientes y cual de ellas presenta mayor variabilidad.

Hipótesis

Hipótesis verdadera

La variabilidad glucémica influye en el pronóstico funcional a corto y largo plazo en los subgrupos de los eventos cerebrales isquémicos

Hipótesis alterna

La variación glucémica influye en el pronóstico funcional a corto y largo plazo en los eventos vasculares isquémicos agudos

Hipótesis nula.

La variación glucémica no influye en el pronóstico a corto y largo plazo de los eventos cerebrovasculares isquémicos agudos.

Capítulo IV. Material y métodos

Diseño del estudio.

Estudio Retrospectivo, Longitudinal, Observacional

Material y Métodos.

“Análisis de expedientes de los pacientes ingresados bajo el diagnóstico de evento cerebral isquémico agudo en servicio de Neurología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González desde el mes de junio del año 2020 al mes de Julio del año 2021.

Se registrará las glucometrías documentadas en el expediente desde el día del ingreso (servicio de urgencias) y los siguientes tres días de internamiento en el servicio.

Las glucometrías deberán ser documentadas cada 8 horas por cada día de internamiento, se registrará la variabilidad glucémica mediante desviación estándar de cada día y posteriormente una media del internamiento. Esta información será recabada en una base de datos además de formulario escrito para al finalizar realizar el análisis estadístico.

Se documentará además las escalas de severidad NIHSS de inicio y al egreso, escala ASCOD y TOAST como clasificación etiológica, tipo de

terapia fibrinolítica, tiempo de evolución del evento, antecedentes de enfermedades crónico degenerativas y tipo de terapia antiabética.

Posteriormente se registrará la escala Rankin modificado a los tres meses del egreso hospitalario.

Criterios de Inclusión.

- ✓ Pacientes de sexo masculino y femenino, de 18 a 90 años
- ✓ Diagnóstico de evento cerebral isquémico agudo (< 48 horas)
- ✓ Estudio de imagen TAC simple o RMN donde evidencie el EVC isquémico.
- ✓ Pacientes ingresados por servicio de Neurología para monitorización glucémica

Criterios de Exclusión.

- Evento vascular cerebral de clase hemorrágico
- Pacientes que no cuenten con registro de glucemias en el expediente clínico.
- Pacientes con Cetoacidosis diabética
- Pacientes con Estado Hiperglucémico, Hiperosmolar
- Pacientes menores de 18 años o mayores de 90 años
- Pacientes que no se comuniquen en idioma español.

Análisis Estadístico

Se realizó un cálculo de tamaño de muestra de acuerdo a los subgrupos etiológicos a estudiar los cuales se dividirán en 4 (aterotrombótico, cardioembólico, lacunar y otros) por medio de una fórmula de diferencia de dos proporciones, considerando una incidencia de disfuncionalidad en pacientes con EVC sin variabilidad glucémica del 30%, y un aumento hasta el 50% en pacientes con variabilidad glucémica, un poder de 80% y un nivel de significancia a dos colas de 0.05 ⁽¹⁵⁾. Cálculo de n establecido de 90 pacientes.

DIFERENCIA DE DOS PROPORCIONES				
	$n = \frac{(p_1q_1 + p_2q_2)(K)}{(p_1 - p_2)^2}$			
valor P1	0.3	0.21		n = 90.85
valor Q1	0.7		0.04	
valor P2	0.5	0.25		
valor Q2	0.5			
valor K	7.9			

p1= Proporción esperada de la variable de interes en grupo 1.

p2= Proporción esperada de la variable de interes en grupo 2.

q1= 1-p1 (complementario, sujetos que no tienen la variable de estudio)

q2= 1-p2 (complementario, sujetos que no tienen la variable de estudio)

K= Constante K determinada por valores de $z\alpha$ y $z\beta$.

Interpretación de la información.

En la estadística descriptiva se reportarán frecuencias y porcentajes para variables categóricas (aterotrombótico, cardioembólico, lacunar y otros). Para las variables cuantitativas se reportarán medidas de tendencia central y dispersión (media/mediana; desviación estándar/rango intercuartil), previa valoración de la distribución de las variables por medio de la prueba de Kolmogórov-Smirnov.

Se compararán variables categóricas por medio de la prueba de Chi cuadrado de Pearson o test exacto de Fisher. Para las variables cuantitativas se compararán grupos por medio de la prueba de T-student y/o U de Mann Whitney para grupos independientes. Se calcularán las razones de momios (odds ratio, OR) para identificar variables pronósticas.

Se considerará un valor de $p < 0.05$ y un intervalo de confianza al 95% como estadísticamente significativo. Se utilizará el paquete estadístico SPSS versión 25.

Consentimiento Informado

El consentimiento informado será establecido de forma verbal, el cual se obtendrá al momento de realizar llamada telefónica para la clasificación funcional en base a escala de Rankin modificado, con previa explicación evitando los tecnicismos sobre la información que se pretende obtener, la confidencialidad implementada y los beneficios a la sociedad que éste conllevará.

Mecanismos de protección para población vulnerable.

En el estudio se evitará el uso de expedientes de menores de edad que no tengan la capacidad de decidir sobre la información. Pacientes con discapacidad funcional o intelectual se designará a el familiar o cuidador principal como responsable del consentimiento verbal.

Capítulo V. Resultados

Se incluyeron un total de 169 pacientes, con una media de edad de 60.5 años, la mayoría hombres (57.4%). En la tabla se resumen sus características basales y desenlaces. El 52.1% vivía con diabetes mellitus.

La mediana de NIHSS al ingreso y egreso fue de 8 y 5 puntos.

Al egreso y a 3 meses después, 46.2% y 44.4% respectivamente, presentaban un Rankin >2 puntos, como pobre desenlace funcional.

La mayoría fueron infartos aterotrombóticos (33.7%) seguidos de los lacunares (32%). Dos sextas partes requirieron algún esquema hipoglucemiante.

La mortalidad fue del 17.2%.

Tabla 1. Características basales y desenlaces de los pacientes.

Variable	n=169(%)
Edad	60.5 ± 13.9
Sexo	
Femenino	72 (42.6%)
Masculino	97 (57.4%)
Diabetes mellitus	88 (52.1%)
Hipertensión arterial	109 (64.5%)
Tiempo de evolución	
≤12 horas	64 (37.9%)
13-24 horas	69 (40.8%)
>24 horas	36 (21.3%)
NIHSS al ingreso	8 (4-12)
NIHSS al egreso	5 (3-10)
Puntaje Rankin al egreso	2 (1-4)
Rankin al egreso >2	78 (46.2%)
Puntaje Rankin a 3 meses	2 (1-2)
Rankin a 3 meses >2	75 (44.4%)
Etiología (TOAST)	-
Aterotrombótico	57 (33.7%)
Cardioembólico	27 (16%)
Indeterminado	21 (12.4%)
Lacunar	54 (32%)
Otra etiología	10 (5.9%)
Tratamiento hipoglucemiante	-
Esquema basal	6 (3.6%)
Esquema basal + bolo	10 (5.9%)
Esquema correctivo	97 (57.4%)
Ninguno	56 (33.1%)
Trombolización	28 (16.6%)
Muerte	29 (17.2%)

En la tabla 2 se resumen los niveles de glucemia en cada medición, así como la variabilidad en cada día y global.

Tabla 2. Glucemias y variabilidad glucémica de los pacientes.

Variable	Mediana (RIQ)
Glucemias	
Urgencias	131 (105-201)
Día 1-M	126 (100-173)
Día 1-V	126 (100-169)
Día 1-N	122 (103-155)
Día 2-M	121 (100-154)
Día 2-V	121 (104-161)
Día 2-N	120 (103-140)
Día 3-M	121 (99-140)
Día 3-V	121 (103-156)
Día 3-N	120 (102-154)
Variabilidad global	25.7 (16.2-48.5)
Variabilidad día 1	18.6 (10.4-36.6)
Variabilidad día 2	18.3 (9.7-32.6)
Variabilidad día 3	15.4 (8.4-30.6)

No encontramos una correlación entre las variabilidades glucémicas con el NIHSS al egreso, y el desempeño funcional por Rankin (tabla 3).

Tabla 3. Correlación entre NIHSS al egreso, Rankin al egreso y a los 3 meses.

		NIHSS egreso	Rankin egreso	Rankin 3 meses
Global	rho	-0.039	0.019	0.104
	p	0.615	0.804	0.177
Dia 1	rho	0.075	0.145	0.15
	p	0.333	0.06	0.051
Día 2	rho	-0.139	-0.086	0.017
	p	0.073	0.266	0.826
Dia 3	rho	-0.062	0.001	0.071
	p	0.423	0.994	0.359

Haber recibido tratamiento hipoglucemiante se asoció con mayor variabilidad glucémica en cada día medido (tabla 4).

Tabla 4. Asociación de NIHSS y variabilidad glucémica con tratamiento hipoglucemiante.

Variable	Recibir tratamiento hipoglucemiante		p
	Sí	No	
NIHSS al egreso	5 (2-9)	6 (3-15)	0.045
Variabilidad glucémica	32.7 (20.1-56)	17.6 (13.2-28)	<0.001
Variabilidad día 1	23.3 (12.3-43.4)	13.6 (7-20.8)	<0.001
Variabilidad día 2	21.2 (11.5-38.8)	13.2 (7.5-24.4)	0.001
Variabilidad día 3	19 (10.3-34.9)	12.4 (7-20.9)	0.002

El NIHSS al egreso fue mayor en pacientes fallecidos (15 vs. 4, p <0.001), la variabilidad glucémica no se relacionó con mortalidad (tabla 5).

Tabla 5. Asociación de NIHSS y variabilidad glucémica con Mortalidad.

Variable	Defunción		p
	Sí	No	
NIHSS al egreso	15 (10-20)	4 (2-7)	<0.001
Trombólisis	5 (17.2%)	23 (16.4%)	0.915
Variabilidad glucémica global	25.2 (17.6-47.3)	26 (16-48.7)	0.692
Variabilidad día 1	18.7 (12.6-57.6)	18.3 (9.4-33.2)	0.203
Variabilidad día 2	17.5 (8.7-28.3)	18.8 (10-34.1)	0.534
Variabilidad día 3	18 (8.5-39.2)	15.1 (8.3-29.1)	0.4

La variabilidad glucémica no se asoció con la presencia de un puntaje de Rankin adverso (tabla 6).

Tabla 6. Asociación de NIHSS y variabilidad glucémica con pobre desenlace funcional.

Variable	Puntaje de Rankin al egreso		p	Puntaje de Rankin a 3 meses		p
	<2 puntos	>2puntos		<2 puntos	≥2 puntos	
Variabilidad día 1	20.5 (11.7-39.2)	18.1 (9.2-32)	0.942	20.8 (13.5-40.1)	17.7 (8.8-34)	0.306
Variabilidad día 2	17.8 (8.4-32.7)	19.6 (10-32.3)	0.27	19.6 (10.6-32.5)	18.1 (9.4-32.7)	0.17
Variabilidad día 3	15.4 (8.3-31.1)	15.6 (8.5-30.1)	0.461	17.4 (8.5-31.9)	14.4 (8.3-29.4)	0.999
Variabilidad glucémica global	25.8 (17-44.9)	24.6 (16-49.5)	0.811	27.9 (17.7-49.5)	24.1 (15.3-48.1)	0.5

Los pacientes diabéticos presentaron mayor variabilidad glucémica durante el estudio (tabla 7).

Tabla 7. Asociación de variabilidad glucémica con antecedente de diabetes.

Variable	Diabetes (88)		p
	Sí	No	
Variabilidad día 1	25.7 (15-50.8)	13.5 (7.7-25.3)	<0.001
Variabilidad día 2	25.4 (13.6-43.6)	13.5 (7.6-25.1)	<0.001
Variabilidad día 3	19.5 (10.2-36.3)	12.7 (7.6-23.2)	0.003
Variabilidad glucémica global	36.7 (22.3-58)	18.6 (12.6-28)	<0.001

La variabilidad glucémica no fue diferente de acuerdo con la etiología. No hubo diferencias por etiología de puntajes de NIHSS y Rankin, pero hubo menor uso de tratamientos hipoglucemiantes en pacientes con eventos cerebrales vasculares de otra etiología, y mayores en pacientes con infarto lacunar (tabla 8).

Tabla 8. Asociación de variabilidad glucémica, NIHSS, Rankin y tratamiento hipoglucemiante con la etiología del paciente.

Variable	Aterotrombótico	Cardioembólico	Indeterminado	Lacunar	Otra etiología	P
Variabilidad día 1	22.9 (11.5-37.1)	15.5 (8.6-51)	16.3 (7-26.5)	21.2 (11.9-38.9)	16.4 (7.6-39.4)	0.477
Variabilidad día 2	21.3 (11.3-43.4)	20.2 (11.6-32.9)	11.5 (6.2-30)	20 (9.1-32.2)	17.1 (9.8-22.1)	0.241
Variabilidad día 3	18 (10.1-35.2)	16.2 (8.3-31.2)	11.5 (6.8-23.9)	14.4 (9.6-32)	12.2 (5.9-27.7)	0.347
Variabilidad glucémica global	32.1 (17.6-54.2)	29.1 (17.7-47.8)	19.9 (12.9-33.8)	24.1 (16.1-51.5)	21.7 (14.4-36.8)	0.303
NIHSS al egreso	6 (4-10)	5 (3-16)	7 (4-16)	4 (2-8)	5 (2-9)	0.31
Puntaje Rankin al egreso	2 (1-4)	2 (1-3)	3 (1-4)	2 (1-3)	3 (1-3)	0.788
Rankin al egreso >2	28 (49.1%)	11 (40.7%)	11 (52.4%)	6 (60%)	78 (46.2%)	0.689
Puntaje Rankin a 3 meses	2 (1-5)	2 (1-5)	3 (1-5)	1 (1-4)	5 (1-6)	0.5
Rankin a 3 meses >2	26 (45.6%)	12 (44.4%)	11 (52.4%)	20 (37%)	6 (60%)	0.601
Tratamiento hipoglucemiante	-	-	-	-	-	0.032
Sí	33 (57.9%)	18 (66.7%)	14 (66.7%)	44 (81.5%)	4 (40%)	
No	24 (42.1%)	9 (33.3%)	7 (33.3%)	10 (18.5%)	6 (60%)	

La variabilidad glucémica no fue predictor de pobre desenlace funcional para los pacientes, ni la edad o el sexo. Sin embargo, un mayor puntaje de NIHSS al ingreso (OR 1.34, IC 95% 1.21-1.47), así como una etiología cardioembólica (OR 1.88, IC 95% 1.15-14.61) y ser diabético (OR 1.35, IC 95% 1.16-1.81) (tabla 9).

Tabla 9. Predictores de pobre desenlace funcional en los pacientes.

Variable	OR (IC 95%)	p
Variabilidad glucémica día 1	1.005 (0.98-1.02)	0.55
NIHSS al ingreso	1.34 (1.21-1.47)	<0.001
Edad	1.02 (0.99-1.06)	0.088
Sexo masculino	1.88 (0.82-4.32)	0.133
Etiología cardioembólica	4.1 (1.15-14.61)	0.029
Diabetes	1.37 (1.16-1.87)	0.024

Capítulo VI. Discusión

La hiperglucemia posterior al ECI es un fenómeno común en el contexto agudo del ECI y se ha considerado un predictor independiente de malos resultados clínicos tanto en el EC isquémico como en el hemorrágico (21-26).

Por lo tanto, se esperaría que el tratamiento intensivo de la hiperglucemia mejorara los resultados clínicos. A pesar del gran interés y entusiasmo inicial, los ensayos clínicos controlados aleatorizados no confirmaron la seguridad y eficacia de tales enfoques de tratamiento (27,28).

Por el contrario, los protocolos agresivos con infusiones de insulina intravenosa aumentaron significativamente el riesgo de hipoglucemia, que se ha relacionado con resultados funcionales adversos en pacientes con ictus isquémico agudo (29).

Sin embargo, al centrarnos estrictamente en la hiperglucemia y la hipoglucemia, se pudo pasar por alto otra variable, como la variabilidad glucémica, que se define como el grado de fluctuación de los valores de

glucosa a lo largo del tiempo (30), y engloba de una manera más amplia el comportamiento de las glucemias. De hecho, la variabilidad glucémica se ha correlacionado con una mayor mortalidad riesgo en pacientes críticamente enfermos, incluso cuando los valores medios de glucosa están dentro de los límites normales (31,32).

La variabilidad glucémica se ha pasado por alto constantemente en estudios de tipo ensayo clínico relevantes, aunque puede ser una razón clave por la que el control glucémico intensivo no ha podido demostrar un beneficio clínico significativo en pacientes en estado crítico. pacientes con accidente cerebrovascular (33,34).

En los últimos años, ha habido un interés creciente con respecto al papel de la variabilidad glucémica en los resultados del accidente cerebrovascular en varios estudios observacionales (35-41). Por lo anterior, el objetivo de estudio de nuestro interés que llevó a la formulación de este estudio fue demostrar que la variación glucémica en los pacientes con eventos cerebrovasculares agudos influye en el pronóstico en los principales subgrupos durante su estancia hospitalaria, a su egreso y a tres meses posteriores.

Evaluamos en nuestro estudio a un total de 169 pacientes, con una media de 60.5 años, la mayoría hombres (57.4% y 52.1% diabéticos. Tras realizar un análisis de correlación de las variabilidades glucémicas diarias, así como de una global, no se encontró una asociación significativa de éstas con los puntajes de NIHSS que presentaron los pacientes al egreso, ni con el desempeño funcional.

Han existido diversos estudios que han evaluado los tratamientos hipoglucemiantes con la variabilidad (29). En nuestro estudio, los pacientes que recibieron algún tratamiento de cualquier tipo presentaron mayor variabilidad glucémica a lo largo de su estancia. Podría ser que un tratamiento hipoglucemiante se asoció con disminuciones más importantes de los niveles de glucemia en los pacientes, o que la observación de niveles de glucemia elevados en ciertos pacientes podría haber influido en la toma de decisiones clínicas. Sin embargo, esto resulta muy interesante, ya que se ha documentado que los tratamientos agresivos se asocian con mayor riesgo de hipoglucemias (29).

Esto resulta de una diferencia con otro tipo de poblaciones. Se ha visto que los pacientes que son tratados agresivamente para la corrección de hiperglicemia se asocian con una disminución de la mortalidad, menor tiempo de uso de ventilador, menores infecciones hematógenas y menor

polineuropatía diabética, en la unidad de cuidados intensivos (42), aunque los resultados distan de otros estudios similares (43).

Aunque algunos estudios han mostrado que una disminución agresiva de la hiperglicemia en EVC agudo es relativamente seguro (44,45), en nuestro estudio, no se pudieron realizar comparaciones entre los diferentes tratamientos hipoglucemiantes, debido a la menor muestra disponible de pacientes que recibieron esquemas basales, lo cual sería de gran interés continuar evaluando posteriormente, por los resultados controversiales que han estado reportados por diversos autores.

De acuerdo con nuestros datos, la variabilidad glucémica no se asoció con puntajes de pobre desempeño funcional a 3 meses de seguimiento, ni se asoció con la etiología de los pacientes, ni las características al ingreso, aunque se demostró que los pacientes diabéticos presentaron mayor variabilidad glucémica. Interesantemente, se documentó un mayor uso de tratamientos hipoglucemiantes en pacientes con EVC de etiología lacunar.

Encontramos que el NIHSS al egreso fue mayor en pacientes fallecidos, aunque la variabilidad glucémica no se relacionó con mortalidad. Tras realizar un análisis multivariado para identificar factores predictores de

pobre desempeño funcional a corto plazo, documentamos que la variabilidad glucémica por sí sola no influyó en el desenlace de los pacientes, aunque un mayor puntaje de NIHSS al ingreso fue un factor importante. Por otra parte, los pacientes con etiología cardioembólica fue otro factor determinante, así como el diagnóstico de diabetes. De este modo, aunque la diabetes sea un factor asociado con mayor variabilidad glucémica, la variabilidad glucémica no influye mucho sobre los desenlaces de los pacientes, y podría deberse a otro tipo de predisposición o condiciones preexistentes en el paciente que podrían tornar en un peor desempeño funcional a los próximos meses del egreso.

Un estudio observacional prospectivo en pacientes con diabetes tipo 1 no confirmó ninguna relación entre la variabilidad glucémica a corto plazo y las complicaciones microvasculares, sin embargo, se encontró que la variabilidad glucémica estaba significativamente relacionada con la presencia de neuropatía periférica y era un predictor dudoso de su incidencia, lo que sugiere que el sistema nervioso puede ser vulnerable a la variabilidad glucémica (46).

En nuestro estudio, las complicaciones de la diabetes no fueron objeto de estudio, pero podríamos especular que en pacientes con EVC, los desenlaces serían más propiamente por la evolución de su diabetes o su

pobre condición basal, más que sus antecedentes de variabilidad glucémica durante su estancia hospitalaria.

Tres estudios retrospectivos analizaron la variabilidad glucémica como predictor de mortalidad en la unidad de cuidados intensivos de adultos (47-49) y concluyeron que la variabilidad glucémica fue un predictor significativo de mortalidad independientemente de la gravedad de la enfermedad. Un análisis de subgrupos de pacientes con diabetes no mostró relación con la supervivencia en contraste con los pacientes sin diabetes (48). Estos resultados pueden sugerir que los pacientes con diabetes se adaptan a los niveles fluctuantes de glucosa, haciéndolos menos devastadores, lo cual podría relacionarse con los hallazgos que fueron documentados en nuestros pacientes.

Capítulo VII. Conclusión

En nuestro estudio, no se pudo demostrar que la variación glucémica en los pacientes con eventos cerebrovasculares agudos influye en el pronóstico en los principales subgrupos durante su estancia hospitalaria, a su egreso y a tres meses posteriores.

Por sí sola, la variabilidad glucémica no fue predictor de pobre desenlace funcional para los pacientes. Sin embargo, un mayor puntaje de NIHSS al ingreso, una etiología cardioembólica y ser diabético fueron factores asociados con pobre desempeño funcional a corto plazo.

Capítulo VIII. Referencias

1. Katan, M., & Luft, A. (2018). Global Burden of Stroke. *Seminars in Neurology*, 38(02), 208–211. doi:10.1055/s-0038-1649503
2. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet* 2016; 388:761.
3. Luitse MJ, Biessels GJ, Rutten GE, Kappelle LJ. Diabetes, hyperglycaemia, and acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol* 2012; 11:261.
4. Pulsinelli WA, Levy DE, Sigsbee B, Scherer P, Plum F. Increased damage after ischemic stroke in patients with hyperglycemia with or without established diabetes mellitus. *Am J Med.* 1983;74(4):540– 4
5. Kruyt ND, Biessels GJ, Devries JH, Roos YB. Hyperglycemia in acute ischemic stroke: pathophysiology and clinical management. *Nat Rev Neurol.* 2010;6(3):145–55.
6. Suh SW, Shin BS, Ma H, Van Hoecke M, Brennan AM, Yenari MA, et al. Glucose and NADPH oxidase drive neuronal superoxide formation in stroke. *Ann Neurol.* 2008;64(6):654–63.
7. Alvarez-Sabin J, Molina CA, Montaner J, Arenillas JF, Huertas R, Ribo M, et al. Effects of admission hyperglycemia on stroke outcome in reperfused tissue plasminogen activator-treated patients. *Stroke J Cereb Circ.* 2003;34(5):1235–41.

8. Sprague JE, Arbelaez AM. Glucose counterregulatory responses to hypoglycemia. *Pediatr Endocrinol Rev: PER*. 2011;9(1):463–73. quiz 74-5
9. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart GK, Taori G, et al. Hypoglycemia and outcome in critically ill patients. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(3):217–24.
10. González-Moreno, E. I., Cámara-Lemarroy, C. R., González-González, J. G., & Góngora-Rivera, F. (2014). Glycemic Variability and Acute Ischemic Stroke: The Missing Link? *Translational Stroke Research*, 5(6), 638–646. doi:10.1007/s12975-014-0365-7
11. Monnier L, Colette C. Glycemic variability: should we and can we prevent it? *Diabetes Care*. 2008;31 Suppl 2:S150–4.
12. Matsushima K, Peng M, Velasco C, Schaefer E, Diaz-Arrastia R, Frankel H. Glucose variability negatively impacts long-term functional outcome in patients with traumatic brain injury. *J Crit Care*. 2012;27(2):125–31.
13. Yoon JE, Sunwoo JS, Kim JS, et al. Poststroke glycemic variability increased recurrent cardiovascular events in diabetic patients. *J Diabetes Complications*. 2017;31(2):390-394
14. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, et al. The interaction of chronic and acute glycemia with mortality in critically ill patients with diabetes. *Crit Care Med*. 2011;39(1): 105-111
15. Crane PK, Walker R, Hubbard RA, et al. Glucose levels and risk of dementia. *N Engl J Med*. 2013;369(6): 540-548.
16. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Jr., et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for

- healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(3): 870-947.
- 17.. McCall AL, Cox DJ, Brodows R, Crean J, Johns D, Kovatchev B. Reduced daily risk of glycemic variability: comparison of exenatide with insulin glargine. *Diabetes Technol Ther*. 2009;11(6):339–44.
 18. Steintraesser A, Schmidt R, Bergmann K, Dahmen R, Becker RH. Investigational new insulin glargine 300 U/ml has the same metabolism as insulin glargine 100 U/ml. *Diabetes Obes Metab*. 2014
 19. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association: Consensus statement on inpatient glucose control. *Endocr Pract* 15:353–369, 2009
 20. Liu, F., Tsang, R. C., Zhou, J., Zhou, M., Zha, F., Long, J., & Wang, Y. (2020). Relationship of Barthel Index and its Short Form with the Modified Rankin Scale in acute stroke patients. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 29(9), 105033.
 21. Baird TA, Parsons MW, Phan T, et al. Persistent poststroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome. *Stroke* 2003; 34: 2208–2214.
 22. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, et al. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 2001; 32: 2426–2432.
 23. Kazui S, Minematsu K, Yamamoto H, et al. Predisposing factors to enlargement of spontaneous intracerebral hematoma. *Stroke* 1997; 28: 2370–2375.

24. Kimura K, Iguchi Y, Inoue T, et al. Hyperglycemia independently increases the risk of early death in acute spontaneous intracerebral hemorrhage. *J Neurol Sci* 2007; 255: 90–4.
25. Piironen K, Putaala J, Rosso C, et al. Glucose and acute stroke. *Stroke* 2012; 43: 898–902.
26. Tsvigoulis G, Katsanos AH, Mavridis D, et al. Association of baseline hyperglycemia with outcomes of patients with and without diabetes with acute ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: a propensity score-matched analysis from the SITS-ISTR registry. *Diabetes* 2019; 68: 1861–1869.
27. Bellolio MF, Gilmore RM, Ganti L. Insulin for glycaemic control in acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2014: Cd005346.
28. Johnston KC, Bruno A, Pauls Q, et al. Intensive vs standard treatment of hyperglycemia and functional outcome in patients with acute ischemic stroke: the SHINE Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 322: 326–335
29. Ntaios G, Egli M, Faouzi M, et al. J-shaped association between serum glucose and functional outcome in acute ischemic stroke. *Stroke* 2010; 41: 2366–2370.
30. Monnier L, Colette C, Owens DR. Glycemic variability: the third component of the dysglycemia in diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2008; 2: 1094–1100.
31. Krinsley JS. Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med* 2008; 36: 3008–3013.

32. Hermanides J, Vriesendorp TM, Bosman RJ, et al. Glucose variability is associated with intensive care unit mortality. *Crit Care Med* 2010; 38: 838–842.
33. Camara-Lemarroy C. Glucose and stroke: what about glycemic variability? *J Neurologic Sci* 2017; 373: 242–243.
34. Gonzalez-Moreno EI, Camara-Lemarroy CR, Gonzalez-Gonzalez JG, et al. Glycemic variability and acute ischemic stroke: the missing link. *Transl Stroke Res* 2014; 5: 638–646.
35. Hui J, Zhang J, Mao X, et al. The initial glycemic variability is associated with early neurological deterioration in diabetic patients with acute ischemic stroke. *Neurol Sci* 2018; 39: 1571–1577.
36. Kim JT, Lee SY, Yoo DS, et al. Clinical implications of serial glucose measurements in acute ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis. *Sci Rep* 2018; 8: 11761.
37. Kim YS, Kim C, Jung KH, et al. Range of glucose as a glycemic variability and 3-month outcome in diabetic patients with acute ischemic stroke. *PLoS ONE* 2017; 12: e0183894.
38. Lim JS, Kim C, Oh MS, et al. Effects of glycemic variability and hyperglycemia in acute ischemic stroke on post-stroke cognitive impairments. *J Diabetes Complications* 2018; 32: 682–687.
39. Shimoyama T, Kimura K, Uemura J, et al. Post stroke dysglycemia and acute infarct volume growth: a study using continuous glucose monitoring. *Eur Neurol* 2016; 76: 167–174.

40. Wada S, Yoshimura S, Inoue M, et al. Outcome prediction in acute stroke patients by continuous glucose monitoring. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e008744..
41. Yoon JE, Sunwoo JS, Kim JS, et al. Poststroke glycemc variability increased recurrent cardiovascular events in diabetic patients. *J Diabetes Complications* 2017; 31: 390–394.
42. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1359–67.
43. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med*. 2006;354(5):449–61.
44. Walters MR, Weir CJ, Lees KR. A randomised, controlled pilot study to investigate the potential benefit of intervention with insulin in hyperglycaemic acute ischaemic stroke patients. *Cerebrovasc Dis*. 2006;22(2-3):116–22. Basel, Switzerland.
45. Bruno A, Kent TA, Coull BM, Shankar RR, Saha C, Becker KJ, et al. Treatment of hyperglycemia in ischemic stroke (THIS): a randomized pilot trial. *Stroke J Cereb Circ*. 2008;39(2):384–9.
46. Bragd J, Adamson U, Backlund LB, Lins PE, Moberg E, Oskarsson P. Can glycaemic variability, as calculated from blood glucose selfmonitoring, predict the development of complications in type 1 diabetes over a decade? *Diabetes Metab*. 2008;34(6 Pt 1):612–6.

47. Dossett LA, Cao H, Mowery NT, Dortch MJ, Morris Jr JM, May AK. Blood glucose variability is associated with mortality in the surgical intensive care unit. *Am Surg.* 2008;74(8):679–85.
48. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart G. Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. *Anesthesiology.* 2006;105(2):244–52.
49. Krinsley JS. Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2008;36(11):3008– 13.

Capítulo XI. Resumen autobiográfico

Gerson Ofir Rivera Mireles

Candidato para el Grado de
Especialidad en Medicina Interna

Tesis: VARIABILIDAD GLUCEMICA COMO FACTOR PRONOSTICO EN LOS
SUBGRUPOS DE LOS EVENTOS CEREBRALES ISQUEMICOS AGUDOS.

Campo de estudios: Ciencias de la Salud.

Biografía.

Nacido en Monterrey, Nuevo León, el 20 de febrero de 1993.

Educación. Agosto 2010 inició carrera de Medico Cirujano Partero en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León, finalizando en julio de 2016.

Servicio Social. En área de primer contacto del Hospital Metropolitano. “Dr. Bernardo Sepúlveda” julio 2017

Diplomado en Nutrición Clínica y Obesidad en la Facultad de Nutrición y Salud Publica, UANL, septiembre 2018.

En marzo 2019 inició estudio de posgrado en el programa de Especialización en Medicina Interna del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”