

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

***DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA***

**HIPERGLICEMIA E HIPERURICEMIA AL INGRESO COMO FACTOR DE MAL
PRONÓSTICO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD CEREBRO VASCULAR
ISQUÉMICA EN EL HOSPITAL METROPOLITANO, DURANTE EL PERIODO
ENERO 2007 - DICIEMBRE 2016.**

AUTOR: TATIANA FERNANDA MUÑOZ ONTANEDA

DIRECTORA: DRA. ROSA NOEMI TERÁN TERÁN

**DIRECTOR METODOLÓGICO: DR. ROMMEL ESPINOZA DE LOS
MONTEROS.**

QUITO, 2018

DEDICATORIA

Dedicada a mis padres quienes de manera incondicional me ha dado todo su apoyo y fortaleza para afrontar todas las dificultades y desafíos de la vida.

A mis hermanas por entender mi ausencia en ciertos momentos especiales de su vida y de igual forma brindarme todo su amor y apoyo incondicional.

A mis sobrinos por darme su alegría y representar la esperanza de mi vida y de manera especial a mi gran amigo Leonardo que estuvo presente siempre.

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios por regalarme una maravillosa vida, a mis padres por dejar que siguiera el camino que escogí y brindarme todo su amor y comprensión durante este largo camino.

Gracias a mis hermanas por cuidarme y apoyarme en los momentos de salud y enfermedad y nunca pedir nada a cambio.

Agradezco a la Pontificia Universidad Católica, a su coordinadora y mi directora de tesis Dra. Rosa Terán, al Hospital Metropolitano que ha sido mi casa desde que inicie mi vida de médico y todos los docentes que me han trasmitido sus conocimientos con gran paciencia y cariño.

GLOSARIO DE TÉRMINOS

ACM	Arteria cerebral media
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ASA	Asociación americana de stroke
ATP	Adenosina trifosfato
AU	Ácido úrico
BHE	Barrera hematoencefálica
DM	Diabetes mellitus
ECV	Enfermedad cerebro vascular
GI	Glucosa al ingreso
I kB	Inhibidor kappa B
IL	Interleuquina
MCP-1	Proteína quimo atrayente de monocitos.
NFkB	Factor nuclear kB
NIHSS	National institute of Health Stroke Scale
NMDA	Acido N metil D aspártico
ON	Óxido nítrico
RM	Resonancia magnética.
mRM	Rankin modificado
SNA	Sistema nervioso autónomo
NOS	Óxido nítrico sintasa
TC	Tomografía computarizada
TOAST	Trial Org-10172 Acute Stroke Treatment
tPA	Trombólisis intravenosa
TNF	Factor de necrosis tumoral

ÍNDICE DE CONTENIDO

DEDICATORIA	ii
AGRADECIMIENTO	iii
GLOSARIO DE TÉRMINOS	iv
ÍNDICE DE CONTENIDO	v
ÍNDICE DE TABLAS	ix
ÍNDICE DE GRÁFICOS	x
RESUMEN.....	xi
ABSTRACT	xii
CAPÍTULO I.....	1
1.1 INTRODUCCIÓN.....	1
CAPÍTULO II.....	4
2. 1 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	4
2.1.1 DEFINICIÓN DE ENFERMEDAD CEREBRO VASCULAR ISQUÉMICA.....	4
2.1.2 EPIDEMIOLOGÍA	5
2.1.3 CLASIFICACIÓN	6
2.1.4 FISIOPATOLOGÍA.....	7
2.1.4.1 Falla bioenergética celular	8
2.1.4.2 Excitotoxicidad.....	9
2.1.4.3 Estrés oxidativo	9

2.1.4.4	Disfunción de la barrera hematoencefálica	10
2.1.4.5	La penumbra isquémica	11
2.1.4.6	Inflamación post isquémica.....	12
2.1.5	DIAGNÓSTICO	14
2.1.5.1	Cuadro clínico	15
2.1.5.2	Diagnóstico por imagen	15
2.1.6	PRONÓSTICO	17
2.1.6.1	Variables clínicas	17
2.1.6.1.1	Edad.....	17
2.1.6.1.2	Gravedad del ECV isquémico	18
2.1.6.2	Biomarcadores en sangre	19
2.1.6.2.1	Glucosa en ECV isquémico.....	20
2.1.6.2.2	Fisiopatología de la hiperglicemia en el ECV isquémico agudo	20
2.1.6.2.3	Efectos de la hiperglicemia en la respuesta al tratamiento.....	24
2.1.6.2.4	Manejo de la hiperglicemia en ECV isquémico agudo	24
2.1.6.3	Generalidades del ácido úrico en el ECV isquémico	25
2.1.6.3.1	Hiperuricemia como factor pronóstico en ECV isquémico	27
CAPÍTULO III		29
3.1 MATERIALES Y MÉTODOS		29
3.1.1	JUSTIFICACIÓN	29
3.1.2	PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	29
3.1.3	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	30

3.2 OBJETIVOS DEL PROYECTO	30
3.2.1 OBJETIVO GENERAL	30
3.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	30
3.3 METODOLOGÍA	30
3.3.1 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	30
3.3.2 MATRIZ DE VARIABLES	32
3.3.3 UNIVERSO Y MUESTRA	32
3.3.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	33
3.3.5 TIPO DE ESTUDIO	33
3.3.6 PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN.....	34
3.3.7 TÉCNICA DE ANÁLISIS DE DATOS	34
3.3.8 ASPECTOS BIOÉTICOS	35
CAPÍTULO IV	37
4.1 RESULTADOS.....	37
4.1.1 FRECUENCIA DE ANTECEDENTES DE ECV PREVIO, DIABETES MELLITUS E HIPERURICEMIA EN PACIENTES CON ECV ISQUÉMICO	38
4.1.2 PREVALENCIAS GENERAL DEL TIPO ETIOLÓGICO, SEVERIDAD, HIPERGLICEMIA E HIPERURICEMIA EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO	39
4.1.3 RESULTADOS DE PACIENTES CON ECV ISQUÉMICO CON HIPERGLICEMIA	42

4.1.5 HIPERURICEMIA EN PACIENTES CON ECV ISQUÉMICO	46
CAPÍTULO V	49
5.1 DISCUSIÓN.....	49
CAPÍTULO VI	57
6.1 CONCLUSIONES	57
6.2 RECOMENDACIONES	58
6.3 LIMITACIONES	58
BIBLIOGRAFIA	60
ANEXOS	82
ANEXO 1 MATRIZ DE RECOLECCIÓN	82
ANEXO 3 ESCALA DE RANKIN MODIFICADO	84
ANEXO 4 FOTOS	85

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Matriz de variables y codificación	31
Tabla 2. Distribución de pacientes con ECV isquémico según y edad	37
Tabla 3. Pacientes con antecedentes de ECV	38
Tabla 4. Prevalencia de Antecedente de Diabetes Mellitus	38
Tabla 5. Prevalencia de antecedente de Hiperuricemia.....	39
<i>Tabla 6.</i> Pacientes con ECV isquémico según tipo etiológico.....	39
Tabla 7. Severidad de déficit neurológico en pacientes con ECV	40
Tabla 8. Prevalencia de hiperglicemia en ECV isquémico	40
Tabla 9. Frecuencia de hiperuricemia en pacientes.....	41
Tabla 10. Prevalencia de antecedente de DM en pacientes con.....	42
Tabla 11. Relación de tipo etiológico de ECV isquémico según presencia	43
Tabla 12. Relación de mortalidad en pacientes con ECV isquémico.....	45
Tabla 13. Distribución de severidad de pacientes con ECV isquémico según.....	47
Tabla 14. Distribución de funcionalidad del ECV	47
Tabla 15. Relación de tipo etiológico de ECV isquémico	48
Tabla 16. Relación de mortalidad en pacientes con ECV	48

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Prevalencia de hiperglicemia en ECV isquémico	41
Gráfico 3. Distribución según sexo y edad de los pacientes con hiperglicemia	42
Gráfico 4. Distribución de severidad del ECV isquémico según la presencia	43
Gráfico 5. Distribución del déficit funcional de los pacientes con ECV según la presencia ...	44
Gráfico 6. Asociación de glucosa y Escala de NIHSS usando curva ROC.....	45
Gráfico 7. Distribución de hiperuricemia en pacientes con ECV	46

RESUMEN

La enfermedad cerebrovascular en el Ecuador según el INEC 2014 ocupa la tercera causa de muerte y representa una de las primeras causas de discapacidad, por lo tanto, tiene una gran carga en los ámbitos económico, de salud y social. En este estudio el objetivo fue asociar la hiperglicemia e hiperuricemia al ingreso como factores de mal pronóstico en pacientes con ECV isquémico en el Hospital Metropolitano en el periodo Enero 2007 – Diciembre 2016. El tipo de estudio fue descriptivo observacional de corte transversal, incluyó 218 pacientes con ECV isquémico, 117 mujeres y 101 hombres, la edad media fue 69 años, el 66% de ellos eran ≥ 66 años. La prevalencia de hiperglicemia fue de 55,4%, de los cuales el 19.7% tenían el antecedente de DM; la prevalencia de hiperuricemia fue del 11.1%. En el grupo de hiperglicemia esta condición se asoció a mayor gravedad de déficit neurológico, mayor discapacidad funcional y mayor mortalidad. En el grupo de hiperuricemia no se logró establecer esta asociación excepto al analizar el déficit neurológico muy grave.

Palabras claves: enfermedad cerebro vascular isquémica, hiperglicemia, hiperuricemia, severidad, funcionalidad, mortalidad.

ABSTRACT

Cerebrovascular disease in Ecuador according to the INEC 2014 occupies the third cause of death and represents one of the first causes of disability, therefore, it has a great burden in the economic, health and social fields. In this study, the objective was to associate hyperglycemia and hyperuricemia on admission as factors of poor prognosis in patients with ischemic stroke at the Hospital Metropolitano in the period January 2007 - December 2016. The type of study was descriptive observational cross-section, 218 were studied. patients with ischemic stroke, 117 women and 101 men, the average age was 69 years, 66% of them were ≥ 66 years. The prevalence of hyperglycemia was 55.4% of which 19.7% had a history of DM, the prevalence of hyperuricemia was 11.1%. In the hyperglycemia group, this condition was associated with a greater severity of neurological deficit, greater functional disability and higher mortality. In the hyperuricemia group, this association was not established except when analyzing the very serious neurological deficit.

Key words: ischemic cerebrovascular disease, hyperglycemia, hyperuricemia, severity, functionality, mortality.

CAPÍTULO I

1.1 INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cerebrovasculares agudas son trastornos clínicos que se caracterizan por su inicio súbito, y pueden ser secundarias a isquemia o hemorragia del sistema nervioso central. La enfermedad cerebro vascular de tipo isquémica en el que se basará este estudio, se define cuando los síntomas tienen una duración mayor a 24 horas (FARRERAS-ROZMAN, 2012). De este tipo de enfermedad vascular el 80% es de origen embólico (Feigin, y otros, 2010).

En el Ecuador la enfermedad cerebrovascular (ECV) es la tercera causa de muerte y a nivel del mundo occidental representa la primera causa de discapacidad en adultos, de los pacientes afectados por esta patología, el 90% sufren secuelas posteriores al evento, incluyendo incapacidad para realizar actividades de la vida diaria como caminar, asociándose a costos sociosanitarios importantes (Dura Mata, Molleda, Garcia, Mollol, & Calderon, 2011).

El poder predecir de manera temprana la muerte o futura discapacidad luego de presentarse la lesión es de gran interés. Los factores pronósticos que influyen en el resultado final del ECV isquémico incluyen algunas variables que son propias del paciente (edad, comorbilidades) y las relacionadas directamente a las características de la patología como el tamaño de la lesión, el tiempo de evolución, el tipo etiológico o el tratamiento (Kaae, Jovanovic, & Skyhoj, 2011).

Los biomarcadores son medidas objetivas que pueden ser útiles como factores pronósticos, debido a que son estudios fáciles de realizar y en general seguros para el paciente. Pero tiene menos evidencia en el pronóstico del ECV isquémico. En la literatura hay varios estudios que buscan esta asociación, en los que destacan la investigación de marcadores en su mayoría de tipo inflamatorio y metabólico.

Entre los marcadores de tipo metabólico que se han estudiado como factores pronósticos se puede mencionar a la dislipidemia, la hiperuricemia, la hiperglicemia, la deficiencia de ácido fólico entre otros. Este estudio se enfocó en la hiperglicemia e hiperuricemia, alteraciones que se encuentran con frecuencia en la población general y en especial en los pacientes con enfermedades cardiovasculares, afección con alta prevalencia en nuestra población.

En el ECV isquémico encontrar la glucosa elevada es un hallazgo común, además que suele persistir por algún tiempo luego del evento. La hiperglicemia altera la zona penumbra de la lesión, la respuesta inflamatoria y el estrés oxidativo, por lo que los pacientes con este hallazgo pueden tener peores resultados funcionales además de mayor morbilidad y mortalidad en comparación a los pacientes con glucosa normal (Hafez, Coucha, Bruno, Fagan, & Ergul, 2014)

A diferencia de la hiperglicemia, el mecanismo mediante el cual la hiperuricemia puede ser un factor de mal pronóstico en el ECV isquémico no está del todo claro. Hay estudios que reportan con resultados significativos, a la hiperuricemia como factor de riesgo para presentar ictus isquémico e incremento de la mortalidad luego del evento. (Kaur, Khurana, Kaur, & Mohan, 2017). (Weir, Muir, Walters, & Lees, 2003)

Por lo antes expuesto en el objetivo general de este estudio, fue relacionar la hiperglicemia e hiperuricemia al ingreso como factor de mal pronóstico en pacientes con enfermedad cerebro vascular isquémica en el Hospital Metropolitano de Quito, pues estos biomarcadores son seguros, baratos y nos podrían ayudar a tener una mejor visión del pronóstico del paciente.

En los objetivos específicos se estableció la prevalencia de hiperglicemia e hiperuricemia en nuestra población y se identificó la asociación de estas condiciones con la gravedad del evento a través de la escala NIHSS, el nivel de discapacidad funcional con la escala de Rankin modificado y la mortalidad intrahospitalaria.

Para la recolección de la información se utilizó el método estadístico, analítico y sintético; como técnicas se procedió a la investigación bibliográfica para la selección de información teórica, el resumen o paráfrasis, las normas APA sexta edición para citar a cada autor. La obtención de los datos se efectuó mediante una matriz de recolección y posteriormente analizados en el software SPSS 24.

El primer capítulo sobre la introducción hace referencia a cada una de las partes que conforman este estudio, además de una breve revisión de ECV. El segundo capítulo, la revisión bibliográfica trata sobre la definición de algunos autores, epidemiología de la enfermedad, revisión de la fisiopatología con mayor énfasis en el mecanismo por el cual se produce la lesión cerebral, el diagnóstico con sus variables clínicas y de imagen además del pronóstico.

En el tercer capítulo se hace referencia a los métodos, técnicas e instrumentos aplicados en el proceso de investigación para la obtención de los datos. El cuarto capítulo incluye la descripción de los resultados obtenidos; y a continuación se realiza la comparación con otros estudios y análisis de estos, desarrollado en el quinto capítulo. En el sexto capítulo se exponen las conclusiones del trabajo y recomendaciones basadas en los objetivos del estudio, además de indicar las limitaciones de trabajo. Finalmente se colocó la bibliografía de donde se obtuvo la información del tema y anexos.

CAPÍTULO II

2. 1 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1.1 DEFINICIÓN DE ENFERMEDAD CEREBRO VASCULAR ISQUÉMICA

El concepto de enfermedad cerebro vascular (ECV) ha permanecido sin mayores cambios durante varios años la mayoría de autores lo definen como la aparición de una deficiencia neurológica focal de inicio repentino atribuible a una causa vascular causada por la reducción del flujo sanguíneo durante más de 24 horas a diferencia del accidente isquémico transitorio cuya duración es menor a 24 horas (Harrison,2012).

La Organización Mundial de la Salud define como ECV al “ síndrome clínico presumiblemente de origen vascular, que se caracteriza por el desarrollo rápido de signos de afectación neurológica focal, algunas veces global y que duran más de 24 horas o llevan a la muerte” (Gonzales;V 2015, p.1).

La definición más actual se ha publicado en el año 2013 por la asociación americana de stroke (ASA) que define a infarto de cerebro como un término fundamentalmente neuropatológico estudio que es difícil de realizar en la mayoría de los casos. Entonces su concepto se complementa con parámetros clínicos, de imagen y de exclusión definiendo a la enfermedad cerebro vascular isquémica como:

La muerte celular del cerebro, medula espinal o retina atribuible a isquemia, basada en evidencia de patología, de imágenes u otra evidencia objetiva de lesión focal isquémica cerebral, de medula espinal o retiniana en una distribución vascular definida; o evidencia clínica basada en síntomas persistentes mayores a 24 horas o hasta la muerte (Sacco et al., 2013, p7).

Los recientes desarrollos tanto terapéuticos como de prevención y pronóstico del ECV isquémico exigen tener un concepto claro del mismo para poder identificar de forma correcta a esta patología y abarcar el mayor número de pacientes beneficiarios de estas nuevas técnicas, por lo que hay que tomar en cuenta no solo el tiempo de presentación de los síntomas sino también la evidencia en imagen que puede presentarse según las referencias mencionadas inclusive antes de las 24 horas.

2.1.2 EPIDEMIOLOGÍA

En estudios epidemiológicos recientes en los Estados Unidos, se ha determinado que la prevalencia del ECV isquémico es aproximadamente de 1200 pacientes por 100.000 habitantes y a la incidencia de 200 por 100.000 habitantes por año. En Norteamérica las mujeres representaron el 61% de las muertes por ECV. Los pacientes con ECV representan el 50% de todas las hospitalizaciones por enfermedades neurológicas agudas (Borden et al., 2017)(Powers et al., 2018).

En países asiáticos como Japón el ECV es la cuarta causa de muerte después de cáncer, cardiopatía y neumonía, este país cuenta con un registro ASOR que se creó desde 1983, este registro reporta una tasa de recurrencia de ictus de 17,7% para ECV isquémico (Nagata K, 2013).

En América Latina y el Caribe incluyendo el Ecuador, el ECV tanto de tipo isquémico como hemorrágico, representa la tercera causa de muerte (OMS 2014). Sin embargo, son muy pocos los estudios epidemiológicos y los datos con lo que se cuenta para las estadísticas son fundamentalmente registros de egresos hospitalarios. En el 2003 se realizó un metaanálisis que mostro una prevalencia de ECV en Sudamérica de 1,74 a 6.61 por cada 1000 habitantes y una incidencia de 0.35 a 1.83 por cada 1000 habitantes (Saposnik & Del Brutto, 2003) (Licona & Aguilera, 2009).

2.1.3 CLASIFICACIÓN

Así como la adecuada identificación y definición de un paciente con ECV isquémico agudo es de vital importancia, el determinar de forma precisa la causa también debe ser prioridad en la atención de esta enfermedad. La categorización etiológica adecuada va a ser fundamental en la inmediata decisión terapéutica y en la prevención de recurrencias en el futuro, por lo tanto, también afectara el pronóstico del paciente.

En las últimas décadas muchos investigadores han establecido diferentes clasificaciones etiológicas del ECV isquémico pues tiene una etiología muy heterogénea (Sobrino García et al., 2013). Entre las más utilizadas están la clasificación “TOAST sistema que incluye cinco categorías: aterosclerosis de grandes arterias, cardioembólico, oclusión de pequeño vaso, otra etiología determinada y etiología indeterminada”(Adams et al., 1993, p.37).

El registro de Lausanne usa los criterios de TOAST pero modifica principalmente dos condiciones adicionales para considerar como etiología la aterosclerosis de grandes arterias, esta clasificación establece como tal a la “estenosis arterial mayor al 50% en arterias grandes extracraneales o si la estenosis es menor al 50% que cumpla con dos factores de riesgo: edad mayor a 50 años, hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo o hipercolesterolemia” (Bogousslavsky J, Van Melle G, 1988, p.1086). El resto de los criterios son similares a los del TOAST.

A nivel de España la clasificación de mayor uso es la del grupo de estudio de enfermedades cerebrovasculares de la sociedad española de neurología que distingue 5 categorías etiológicas: ictus cardioembólico, aterotrombótico, por afectación de pequeño vaso, de etiología infrecuente y etiología indeterminada (Aborix, Díaz, Pérez-Sempere, & Álvarez Sabin, 2004). En el Ecuador no se ha establecido el uso de una clasificación específica de forma rutinaria en este proyecto se usará la última pues combina las 2 antes mencionadas de forma clara.

Al ECV isquémico también se lo clasifica por su localización Banford (1991) divide a esta patología por afectación de la circulación anterior total o parcial, circulación posterior y lacunar (p.1524). En resumen, el uso de una escala que clasifique de manera adecuada al ECV isquémico es imprescindible al momento de evaluar y tomar decisiones, estas clasificaciones son sencillas y rápidas de aplicar, sin embargo, hay que tomar en cuenta que no sola de la clasificación etiológica depende el tratamiento o el pronóstico del paciente, sino que intervienen otros factores adicionales que serán descritos en el desarrollo del proyecto.

2.1.4 FISIOPATOLOGÍA

La enfermedad cerebro vascular isquémica al presentarse en la gran mayoría de los casos es de tipo focal, en el lugar o sitio en donde se da la isquemia de forma inmediata, hay un arresto del flujo sanguíneo cerebral y en esta área el tejido afectado rápidamente evoluciona a muerte celular, mientras que el tejido periférico que esta alrededor del área lesionada puede caer por debajo de los umbrales funcionales aunque se encuentren transitoriamente por encima del umbral del muerte celular esta zona se denomina área de penumbra y es el potencial tejido recuperable luego de un ECV isquémico lo que le convierte en el objetivo de las terapias de neuro protección (Xing, Arai, Lo, & Hommel, 2012).

El ECV isquémico puede ser causado por un evento trombótico o embólico, hipoperfusión sistémica o trombosis venosa. De manera independiente de la causa, el principal evento es el compromiso del suministro vascular cerebral, se conoce que el tejido del cerebro tiene total dependencia del metabolismo aerobio por lo que es especialmente vulnerable a la isquemia. La neurona debido a su papel en la transmisión de impulsos requiere del aporte constante de glucosa y oxígeno para mantener los gradientes iónicos a través de su membrana por lo que la hipoxia desencadenará lesión celular y muerte (Deb, Sharma, & Hassan, 2010).

La isquemia cerebral es un proceso neuroquímico complejo que tiene varios pasos y se da de manera secuencial, proceso conocido como cascada isquémica teniendo como principales elementos a el efecto de la isquemia a nivel celular que se traduce a hipoperfusión cerebral focal,

la excitotoxicidad, el estrés oxidativo, la disfunción de la barrera hematoencefálica, la lesión microvascular, la activación homeostática, la inflamación postisquémica y muerte celular de neuronas, glías y células endoteliales. A parte de estos fenómenos que se dan durante el tiempo que permanece la obstrucción, también se describe paradójicamente el daño postreperusión y esto llama la atención pues al mejorar la perfusión del vaso se debería restablecer la función normal (R. Brouns & De Deyn, 2009).

En el ECV isquémico el tejido afectado por la isquemia se van a diferenciar en dos partes: el núcleo en donde principalmente hay muerte celular y la zona de penumbra que sería potencialmente recuperable al mejorar la perfusión. En la fisiopatología la etiología y los mecanismos neuroquímicos son procesos complejos que se intentaran resumir a continuación con énfasis en los de tipo neuroquímico por su relación con el tema de estudio.

2.1.4.1 Falla bioenergética celular

El correcto funcionamiento del cerebro depende de la fosforilación oxidativa pues a partir de la misma se obtendrá la producción de energía. La hipoperfusión reduce sustancialmente el aporte de glucosa y oxígeno los cuales son sustratos esenciales para la producción de Adenosina Trifosfato (ATP). Cuando falla este mecanismo hay disfunción de las bombas de transporte de iones y la despolarización de la neurona y la glia, como consecuencia se activan los canales somatodendriticos, los canales de calcio voltaje dependientes y se induce el transporte electrogénico de glutamato a través de los astrocitos despolarizados, además modificarse la recaptación presináptica de los aminoácidos excitadores (glutamato) de tal forma que se acumulan en el espacio extracelular estos aminoácidos (Kanyal, 2015).

Ante la acumulación de aminoácidos excitadores a nivel extracelular la disponibilidad de oxígeno se reduce y da como resultado glucólisis anaeróbica y acumulación de lactato (Nicoli et al., 2003). En resumen, al iniciar la isquemia las neuronas están expuestas a un gran compromiso metabólico que conlleva la sobre activación de los receptores de glutamato, la sobrecarga de calcio, la acidosis y estrés oxidativo.

2.1.4.2 Excitotoxicidad

El cerebro de los mamíferos tiene varias sustancias neurotransmisoras, el glutamato es el más predominante en el sistema nervioso central y es un importante mediador de la plasticidad neuronal, la comunicación intracelular, el crecimiento y la diferenciación. Para estas funciones se han identificado tres subtipos de receptores de glutamato inotrópicos: NMDA, AMPA y receptores de kainato. En el ECV isquémico hay deterioro de la absorción de glutamato por los astrocitos y activación de los receptores de glutamato, a esta activación se la llama excitotoxicidad, lo que desencadena cascadas de señalización que aceleran la muerte neuronal (Naijian y Sheng, 2014).

En la cascada de isquemia temprana hay sobrecarga de calcio por las alteraciones en la homeóstasis iónica lo que desencadena muerte celular. En las regiones de penumbra isquémica las neuronas se someten a despolarizaciones repetitivas llamadas despolarizaciones perinfarto. Estos procesos contribuyen al crecimiento del núcleo del infarto y el bloqueo de estas despolarizaciones con antagonistas del receptor de glutamato reduce el tamaño del infarto. (Candelario-Jalil, 2009).

2.1.4.3 Estrés oxidativo

El estrés oxidativo se da cuando la producción de radicales libres sobrepasa la capacidad de eliminación endógena de las defensas antioxidantes celulares. El óxido nítrico (ON) tiene como sustrato l-arginina por acción de tres tipos de óxido nítrico sintasa (NOS), los NOS tipo I y III se expresan principalmente en el tejido nervioso y células endoteliales, los NOS tipo II en la glia y neutrófilos infiltrantes. La isquemia incrementa la actividad de los NOS I y III, y estos a su vez son nocivos pues el ON se asocia con vasoconstricción, agregación plaquetaria, mayor generación de radicales libres y adhesión de leucocitos en las superficies endoteliales lo que empeora la isquemia. (N. W. Tsai et al., 2014).

Otro radical libre que se genera secundario a isquemia cerebral es el superóxido a través de la xantina oxidasa. A partir del superóxido se forma el peróxido de hidrógeno y siendo la fuente del radical hidroxilo, todos estos radicales son solubles en lípidos y atraviesan con facilidad la membrana celular, este último es el más reactivo y se le atribuye la mayor parte de la lesión tisular (Manzanero, Santoro, & Arumugam, 2013).

Entre el espectro de los efectos celulares de los radicales libres se mencionan la inactivación de enzimas, desnaturalización de proteínas, peroxidación de lípidos, daño al citoesqueleto, al ADN además de la función mitocondrial la cual se ve afectada por la lesión de la membrana mitocondrial interna, el citocromo c se libera en las mitocondria y proporciona un desencadenante para la apoptosis (Sims & Muyderman, 2010).

En la isquemia cerebral hay acumulación de radicales libres como el ON, peróxido de hidrogeno y el radical hidroxilo, todos ellos en cantidades inadecuadas en el cerebro lesionan directamente la neurona o contribuyen indirectamente a la isquemia incrementando la producción de los radicales libres y produciendo estrés oxidativo, cuando el estrés oxidativo moderada puede desencadenar apoptosis si es severo causa la muerte celular.

2.1.4.4 Disfunción de la barrera hematoencefálica

El daño de la lámina basal endotelial inicia dos horas después del evento isquémico seguida de un aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE) debido a la acumulación de bradicininas, trombina, la acción de metaloproteinasa y el estrés oxidativo. (Terasaki et al., 2014). La interrupción en la integridad de la BHE produce la extravasación de moléculas de alto peso molecular seguida por agua que va a conducir a edema vasogénico y si hay extravasación de glóbulos rojos riesgo de transformación hemorrágica además de promover la respuesta inflamatoria post isquémica por migración de células inflamatorias (Arai et al., 2011).

2.1.4.5 La penumbra isquémica

La isquemia cerebral focal se traduce a nivel del territorio irrigado por la arteria afectada, en distintos grados de reducción de flujo sanguíneo cerebral regional. El grado de reducción de flujo va depender de factores hemodinámicos, fundamentalmente de la existencia de circulación colateral eficaz y del mantenimiento de una adecuada presión arterial, ya que en el tejido isquémico, debido a la lesión de las células endoteliales y de las células musculares lisas de la pared arterial como consecuencia de la isquemia, se pierden los mecanismos normales de regulación de la circulación cerebral y la presión de perfusión se hace dependiente de la presión arterial. (Fisher, 2004)

Teniendo en cuenta que existen unos umbrales de flujo a partir de los cuales se van perdiendo las funciones celulares, podemos entender que existirán áreas de tejido sometidas a mayor grado de isquemia, como son aquellas que dependen estrictamente de la arteria afectada, con ausencia total o casi total, así como las zonas más susceptibles, que sufrirán, de manera prácticamente inmediata, la muerte de todas las estirpes celulares. Esta zona se denomina core del infarto y en ella, debido a la carencia de oxígeno y glucosa y a la consiguiente depleción energética, se produce la pérdida de función de membrana y de homeostasis iónica que conduce a la muerte celular. (Hossmann, 1994)

Alrededor de esta zona de infarto y dependiendo de los factores hemodinámicos mencionados, puede existir flujo sanguíneo residual suficiente para mantener la viabilidad celular, aunque no su función normal, durante un tiempo determinado que dependerá de la magnitud de dicha perfusión residual. Esta zona transitoriamente viable, denominada área de penumbra isquémica. (R. Brouns & De Deyn, 2009)

Esta zona transitoriamente viable, denominada área de penumbra isquémica, es susceptible de recuperación si la hipoperfusión y las alteraciones que ésta produce se corrigen y por tanto es la diana de las medidas terapéuticas dirigidas a reducir la lesión y las secuelas tras la isquemia cerebral focal. De continuar la situación de hipoperfusión, las alteraciones bioquímicas que resultan del trastorno de la función celular, denominadas cascada isquémica,

terminarán provocando la pérdida irreversible de la viabilidad celular y causando su muerte. (Worp, D, & Gijn, 2007)

2.1.4.6 Inflamación post isquémica

A la isquemia cerebral le sigue una gran reacción inflamatoria. Los astrocitos, oligodendrocitos, endotelio y pericitos forman una red neurovascular esencial para el requerimiento metabólico de las neuronas, en la isquemia estas células contribuyen a desencadenar la inflamación post isquémica pues producen mediadores de tipo inflamatorio TNF α , IL β , NOS Y MMPs que mejoran la permeabilidad cerebral y exageran edema cerebral la infiltración de leucocitos conllevan el comienzo de la inflamación post isquémica (Shichita, Sakaguchi, Suzuki, & Yoshimura, 2012).

Se han identificado varios mediadores moleculares asociados al daño entre los que se puede mencionar los de origen del ácido nucleico como el DNA mitocondrial, los de tipo lípidos y fosfolípidos como el LDL y PLA2, los mediadores de tipo proteínas como HMGB1, entre otros. Estos mediadores inducen la activación de TLR y otros receptores que promueven la inflamación y más lesión tisular. Las células inflamadas producen citoquinas, quimiocinas y otras sustancias citotóxicas que conducen a la prolongación de la inflamación hasta 7 días tiempo en el cual se da lugar la fase inflamatoria más intensa, posterior a esta reacción en el cerebro inicia con los mecanismos de resolución (Shichita, Ito, & Yoshimura, 2014).

Después de la inflamación post isquémica se lleva a cabo la resolución de la inflamación, los macrófagos infiltrantes se convierten en macrófagos antiinflamatorios que producen factores neurotróficos y limpian los restos necróticos. Los mediadores inflamatorios también estarían implicados en la inducción de macrófagos antiinflamatorios mecanismo que aún se desconoce. Además de los macrófagos antiinflamatorios el proceso de reparación de los tejidos cerebrales

dañados y la regeneración de las células interviene un mecanismo inmunológico que aún no está claramente detallado (Kim et al., 2014).

La lesión necrótica luego de un episodio de isquemia da lugar a una inflamación severa, la inflamación cerebral exagera la disfunción vascular e induce una mayor muerte celular neuronal. La inflamación post isquémica es un proceso esencial en la fisiopatología del ECV isquémico y está relacionado con el pronóstico además a inflamación se considera útil para la eliminación de los desechos causados por la muerte de las células cerebrales (Moskowitz et al., 2010).

2.1.4.7 Lesión por reperfusión cerebral

Durante el ECV isquémico el tejido del cerebro afectado esta privado del flujo sanguíneo lo que produce el daño expuesto anteriormente. La reperfusión entonces al proporcionar oxigenación con la restauración del flujo sanguíneo debería mejorar o disminuir las lesiones causadas en la células, no obstante la reperfusión con frecuencia resulta paradójicamente en una lesión del lecho del tejido afectado, la lesión por reperfusión es un término fisiopatológico que implica mecanismos bioquímicos complejos que pueden aumentar el daño del tejido isquémico (Nour, Scalzo, & Liebeskind, 2012).

En el proceso de reperfusión intervienen mecanismos celulares y moleculares involucrando sistemas inmunológicos, el sistema del complemento, plaquetas y factores de coagulación. Al activarse estos sistemas la muerte celular se puede dar a través de necrosis así como de apoptosis , ambos procesos se relacionan con la liberación de nucleótidos que son señales para promover la fagocitosis en el tejido dañado y por consiguiente una lesión más extensa, en este tipo de lesión adicional también interviene el estrés oxidativo (Saenger & Christenson, 2010) (Kalogeris, P.Baines, Krenz, & J.Korthuis, 2017).

Otros autores dividen a la lesión por reperfusión en tres etapas: la primera la hiperemia reactiva que es la perdida de autorregulación cerebral, incremento de permeabilidad de la

barrera hematoencefálica y elevación aguda del flujo cerebral, la segunda etapa la hipoperfusión que se atribuye a la obstrucción microvascular, la oclusión por el edema y formación de microvellosidades endoteliales, finalmente la tercera etapa el aumento de la permeabilidad paracelular que tiene 2 fases, la primera fase se produce en las primeras 3 a 8 horas luego de la reperfusión y la segunda fase que ocurre 18 a 96 horas después y coincide con el incremento del edema vasogénico y la angiogénesis (Khatri, Mckinney, Swenson, & Janardhan, 2012)(L & X, 2016).

La lesión por reperfusión del tejido cerebral además de lo descrito tiene otras consecuencias se puede considerar como expresión de la lesión la transformación hemorrágica por interrupción de la barrera hematoencefálica por el aumento de la permeabilidad mediado por las metaloproteinasas de la matriz y los mediadores de la función endotelial, el daño de la barrera hematoencefálica se puede demostrar a través de técnicas de imagen como la resonancia magnética (Piccardi et al., 2018).

El retorno del flujo sanguíneo cerebral luego de la revascularización en un proceso isquémico agudo que puede desencadenar una serie de respuestas inflamatorias e inmunológicas lo que activará a las células inflamatorias, incrementando los radicales libres produciendo edema y mayor daño en el lugar de la isquemia, además de alteración de la membrana hematoencefálica con riesgo de conversión a hemorragia, reacción que se dará hasta 96 horas luego de la reperfusión.

2.1.5 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico del ECV isquémico exige el conocimiento de neuroanatomía incluida su irrigación pues fundamentalmente hay una alteración a nivel vascular en la mayoría de los casos. En la evaluación inicial de un ECV isquémico se debe abarcar si es un evento isquémico o se trata de algún otro diagnóstico, luego determinar el territorio afectado y el posible mecanismo que causó el evento. A continuación, se resume la evaluación para llegar al diagnóstico que siempre deberá ser confirmado con un método de imagen.

2.1.5.1 Cuadro clínico

El inicio abrupto de déficits neurológicos focales es el principal signo de alta sospecha de un posible diagnóstico de ECV isquémico, los síntomas de presentación más comunes son la alteración del habla y la debilidad del hemicuerpo. Para el diagnóstico clínico, la historia clínica y el examen físico aportarán datos importantes para la sospecha inicial (Yew & Cheng, 2015). En un estudio comunitario los médicos de emergencia tenían una sensibilidad de 92% para diagnosticar ECV isquémico a partir de los síntomas de la historia clínica y el examen físico (L.B. et al., 2004).

Como se mencionó anteriormente el identificar el territorio afectado es parte del diagnóstico, los síntomas y signos nos dirigirán hacia la determinación la localización del daño vascular, en territorio vascular anterior los síntomas y signos más frecuentes son paresía de brazo y pierna juntos o por separado, alteración del habla, debilidad facial y defecto del campo visual. A diferencia del territorio anterior, el territorio posterior presenta vértigo, disartria, cefalea, ataxia en la marcha o en las extremidades de forma unilateral. Síntomas que deberán ser tomados en cuenta para el diagnóstico diferencial del ECV isquémico (Musuka, Wilton, Traboulsi, & Hill, 2015).

Los síntomas y signos del ECV isquémico están caracterizados por su inicio agudo y son característicos de la enfermedad, no obstante al evaluar un paciente con síntomas atípicos se debe realizar el diagnóstico diferencial con los grandes imitadores de un ECV como la parálisis post ictal con o sin afasia, aura migrañosa, hematoma subdural, déficits funcionales, hipoglucemias situaciones que pueden ser claramente diferenciadas en la mayoría de los casos con un examen de imagen aunque también existen casos de falsos positivos o negativos (Hasan et al., 2018).

2.1.5.2 Diagnóstico por imagen

Luego de la evaluación clínica de un paciente con sospecha de ECV isquémico para poder establecer el diagnóstico definitivo es imperativo realizar un estudio de imagen sea

tomografía cuyo principal papel será la diferencia entre un evento isquémico vs un evento hemorrágico pues los signos de isquemia en TAC dependerán del tiempo de evolución del cuadro clínico, o se puede realizar una resonancia magnética (RM) que tiene más sensibilidad. Solo con la identificación de la lesión isquémica en un estudio de imagen se podrá confirmar el diagnóstico de ECV isquémico.

El diagnóstico por imagen puede realizarse mediante TC o RM, la elección se basa principalmente en que si el lugar en donde es valorado el paciente cuenta con infraestructura y el personal disponible. La TC está en la mayoría de las unidades de referencia disponible las 24 horas, aunque las instituciones que cuentan con los dos tipos de estudio prefieren la RM. Los objetivos de usar imagen son descartar una hemorragia intracraneal, definir la extensión del daño isquémico con diferenciación entre el núcleo del infarto vs penumbra y visualizar el estado del vaso (El-Koussy, Schroth, Brekenfeld, & Arnold, 2014).

Además de los tres objetivos mencionados existe una fuerte evidencia que los métodos de imagen ayudan para determinar la elegibilidad de un paciente a ser sometido a trombólisis intravenosa (tPA), pues al determina la presencia de hemorragia y define la extensión del ECV isquémico siendo el primero contraindicación absoluta para tPA y la extensión de la lesión es una reciente recomendación de no realizar trombólisis si el infarto involucra más de una tercera parte de la arteria cerebral media (ACM) (Tong, Hou, Fiebach, & Wintermark, 2014).

Otros métodos de imagen que se pueden usar, aunque con menor frecuencia por su disponibilidad o efectos colaterales son la angiotomografía, el ultrasonido y las versiones más especializadas de RM. En conclusión, las imágenes son cruciales para determinar que pacientes pueden beneficiarse de trombólisis intravenosa, se ha podido identificar diferencias entre la TC y RM entre ellas, la TC identifica más rápido la oclusión proximal a pesar de esto la RM es el estándar de oro para identificar el núcleo del infarto. Cualquiera que sea el método de imagen su papel en el ECV isquémico es crucial en la orientación de las decisiones terapéuticas (Young & Schaefer, 2016).

2.1.6 PRONÓSTICO

El precisar el pronóstico clínico de los pacientes que cursan un episodio de ECV isquémico en fase aguda puede convertirse en un complejo ejercicio de estimación ya que intervienen algunas variables que se relacionan entre sí y que deben ser consideradas. Además, la misma determinación del pronóstico clínico puede tener resultados o interpretaciones distintas en función a los parámetros utilizados. El presente trabajo se enfoca en las variables de tipo bioquímico.

2.1.6.1 Variables clínicas

Desde el punto de vista clínico los factores pronósticos que se han descrito que tienen importancia en el resultado final del ECV isquémico son: la edad, la gravedad, la etiología, la localización, las comorbilidades, el tiempo y tratamiento que se realizó. De todos estos factores mencionados hay varios estudios que dan más relevancia a unos que a otros, pero la gran mayoría coinciden en que la gravedad del evento al ingreso del paciente es un factor determinante para el pronóstico del paciente a corto y largo plazo.

2.1.6.1.1 Edad

Con relación a la edad como factor pronóstico en Dinamarca se realizó un estudio en donde participaron 26818 pacientes aquí se identificó que los predictores más importantes podrían ser la edad y la gravedad del accidente vascular siendo predictores significativos de mortalidad temprana a los 3 días, 7 días y 30 días, adicionalmente se identificó a la fibrilación auricular y diabetes como factores pronósticos tardíos a los 90 días y 1 año. (Olsen, Andersen, & Andersen, 2011).

En un estudio en Austria cuyo objetivo fue analizar la asociación entre la edad del paciente y el buen resultado funcional después del ECV isquémico en este análisis la edad

surgió como un predictor estadísticamente significativo independientemente de la gravedad del evento, la etiología, el tratamiento y sus factores de riesgo. La probabilidad de un buen resultado fue más alta en el grupo de edad de 18-35 años y va disminuyendo gradualmente entre 3.1% a 4,2% por década (Knoflach et al., 2012).

2.1.6.1.2 Gravedad del ECV isquémico

La gravedad del ECV isquémico es uno de los predictores más fuertes del resultado final de esta patología. La gravedad del ECV es una de las indicaciones para este tratamiento además que está directamente relacionado con el pronóstico. Existe varias escalas validadas para establecer este parámetro entre ellas la escala de NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale), la escala canadiense, la escala de Rankin modificada (mRS), el índice de Barthel (BI) y la escala de impacto de trazo (SIS). En este trabajo se utilizaron la escala de NIHSS y mRS.

El NIHSS es una herramienta bien validada y de confiabilidad comprobada para las evaluaciones iniciales del paciente en fase aguda de ECV isquémico tanto en los departamentos de emergencia, a nivel prehospitalario y hospitalario, es de fácil uso y las personas que usen esta herramienta pueden capacitarse en internet, según su puntuación guía las decisiones de tratamiento y tiene validez pronóstica.

El NIHSS es una escala que cuenta con 15 ítems evalúa nivel de conciencia, los movimientos extraoculares, campos visuales, fuerza, función sensorial, ataxia, lenguaje y negligencia, dependiendo del área afectada dará un valor cuantitativo de hasta 42 puntos. Anexo 2. En el estudio de Adams se demostró que los pacientes que tiene una puntuación mayor a 20 que corresponde a un deterioro neurológico severo tiene un pronóstico malo incluido la muerte, más del 80% de los pacientes con un NIHSS mayor 15 tuvieron un mal desenlace a los 3 meses diferencia de los pacientes con puntuaciones menores de 6 que en su mayoría tiene un buen pronóstico (Saif & Fazal, 2014).

Como se mencionó anteriormente el NIHSS tiene 15 ítems y han sido evaluados de forma retrospectiva, en estos ensayos los datos indican que 11 de los 15 ítems tiene confiabilidad y validez significativa, la escala modifica que tiene 11 ítems también ha sido validada. La escala de NIHSS se correlaciona con los volúmenes del ECV isquémico, además que se demostró que la escala de NIHSS en estudios retrospectivos tiene validez y se puede aplicar a registros médicos para el análisis de los mismos con alto grado de confiabilidad y validez (Kasner, 2006).

El valor del NIHSS es un criterio para enfocar el tratamiento del ECV isquémico agudo, si el paciente al ingreso según las últimas actualizaciones tiene un NIHSS mayor a 4 y menor a 24 es candidato a trombólisis. Los estudios han demostrado que el puntaje de NIHSS al ingreso tiene valor pronostico independientemente del tratamiento, los estudios reportan que un puntaje mayor de 12 junto a la edad fueron predictores de un resultado desfavorable a los tres meses en pacientes con ECV isquémico tratados con terapia intravenosa, solo un punto menos que los descritos en el anterior acápite (Amitrano et al., 2016).

2.1.6.2 Biomarcadores en sangre

Un biomarcador es una característica o sustancia fisiológica medible que marca el riesgo o la manifestación de un proceso en este caso relacionado con ECV. Existen varias categorías de biomarcadores: físicos, de imagen, histológicos, genéticos, los que se pueden medir en suero y los de tipo neuronal (MB & KL, 2009). En este estudio nos enfocamos los biomarcadores en sangre. Hay varios biomarcadores como proBNP, Dimero D, PCR, fibrinógeno, adiponectina que han sido estudiados con el fin de mejorar el diagnostico e inclusive determinar la causa del ECV isquémico (Jickling & Sharp, 2015)(Maestrini et al., 2016)

Sin embargo, en este trabajo los biomarcadores de interés son los relacionados con el pronóstico y su potencial para caracterizar la gravedad clínica, identificando la penumbra isquémica y estimado el riesgo de progresión o empeoramiento. Se han asociado muchos marcadores con este objetivo, pero hay poca información adicional sobre todo de forma individual (Castellanos & Serena, 2007)(Dieplinger et al., 2017)(Katan & Elkind, 2018).

En este estudio se escogió la glucosa y ácido úrico y a lo largo del mismo se determinará si estos biomarcadores pueden agregar un valor adicional a los factores ya conocidos para el pronóstico del ECV isquémico.

2.1.6.2.1 Glucosa en ECV isquémico

Una alta proporción de pacientes que sufren estrés agudo como el ECV o IAM puede desarrollar hiperglicemia, incluso en ausencia de un diagnóstico preexistente de DM (Capes, Hunt, Malmberg, Pathak, & Gerstein, 2001)(Butler, Btaiche, & Alaniz, 2005) (Tuttolomondo et al., 2008). Hay varios estudios que sugieren que este evento no es de carácter benigno y que la hiperglicemia inducida por el estrés se asocia con alto riesgo de mortalidad después de cualquiera de los eventos cardiovasculares mencionados y aparentemente podría ser un factor de riesgo modificable para el daño cerebral (Kostulas, Markaki, Cansu, Masterman, & Kostulas, 2009) (Umpierrez, 2015).

El incremento de la mortalidad tras la hiperglicemia se asociado independientemente de otros factores pronósticos adversos, como la edad avanzada, el tipo y la gravedad del ECV y la no reversibilidad del déficit neurológico

La hiperglicemia en el ECV agudo según algunas fuentes ocurre en el 60% de los casos y en el 12 hasta un 53% de ellos no tiene en diagnóstico previo de DM. Hay varios mecanismos por los que se explicaría la asociación de la hiperglicemia con un mal pronóstico en el ECV entre ellos una función inmune anormal, los trastornos hemodinámicos, además del aumento de la tasa de infección (Martin, Ratan, Reding, & Olsen, 2012) (Zonneveld et al., 2017)

2.1.6.2.2 Fisiopatología de la hiperglicemia en el ECV isquémico agudo

Los pacientes con ECV isquémico graves o fatales pueden desarrollar hiperglicemia debido a una mayor liberación de hormonas de estrés, como el cortisol y la norepinefrina

(Badiger, Akkasaligar, & Narone, 2013). La hiperglicemia puede tener efecto directamente tóxico en el cerebro isquémico esta secundario a el metabolismo cerebral anaeróbico de la glucosa, promueve y acelera la lesión isquémica al mejorar la peroxidación lipídica y la formación de radicales libres y altera la función mitocondrial (Lévigne, Tobalem, Modarressi, & Pittet-Cuénod, 2013). Estos efectos neurotóxicos pueden ser particularmente importantes en la penumbra isquémica donde las neuronas estas lesionadas, pero aún son viables (u Rehman, kumar, Razzaque, kumar, & Ghauri, 2015).

El desarrollo de la acidosis celular en la penumbra isquémica es facilitada por la hiperglicemia en el ECV, lo que promueve el reclutamiento de neuronas potencialmente viables en el infarto (Zsuga et al., 2012). Es probable que los pacientes con hiperglicemia por estrés tengan disglucemia, es decir un nivel de glucosa por encima del rango normal, pero por debajo del umbral para la diabetes o diabetes no diagnosticada cuando no están estresado (Huaman et al., 2015). Estos pacientes por tanto podrían sufrir más daño isquémico en el momento del infarto como resultado de una vasculopatía cerebral subyacente más extensa en comparación con aquellos que no desarrollan hiperglicemia (Billy, 2015).

Por otro lado, la BHE puede ser alterada por la hiperglicemia y promover la conversión del infarto isquémico a uno tipo hemorrágico (Marik & Bellomo, 2013). Hay estudios que reportan que ha mayor nivel de glucosa mayor riesgo de conversión, con un aumento sustancial en el riesgo con niveles mayor a 150 mg/dl aproximadamente (Paciaroni et al., 2009) (Mishiro et al., 2014) (Lee et al., 2018).

La hiperglicemia causa una reducción del 24% en el flujo sanguíneo regional, reducción de la circulación sanguínea en las áreas isquémicas marginales y convierte la penumbra isquémica en infarto (Zhen Wang, Luo, Li, Qiu, & Luo, 2008). El aumento del flujo sanguíneo cerebral inducido por CO₂ disminuye en los diabéticos (Larissa W et al, 2013). La vasodilatación cerebral inducida por CO₂ esta mediada a través de NO y se sabe que los diabéticos tienen una producción de NO endotelial disminuida.

Los aminoácidos excitadores también se afectan por la presencia de hiperglicemia, en especial el glutamato, pues la hiperglicemia induciría muerte neuronal mediante la activación de los receptores postsinápticos de glutamato, en particular los receptores de NMD. Esto conduce a un flujo excesivo de calcio a través de los canales iónicos, lesiones mitocondriales y la muerte celular final (Bever, Vaishnav, Pham, Battey, & Kimberly, 2017).

En pocas palabras la hiperglicemia incrementa la disponibilidad de glutamato y puede inducir la muerte de células mediada por calcio. La hiperglicemia también puede perjudicar la recuperación de calcio durante el periodo de perfusión temprana después de la isquemia cerebral focal, lo que aumenta el calcio intracelular durante un tiempo más prolongado.

Se sabe que la hiperglicemia está asociada con la inflamación y estrés oxidativo. El incremento de glucosa da como resultado una inflamación completa que se refleja en un aumento en la unión del factor nuclear κ B (NF- κ B) y en una disminución de la expresión del inhibidor κ B (I κ B). NF- κ B es un factor de transcripción nuclear que normalmente permanece en el citoplasma en asociación con I κ B.

En respuesta a un estímulo inflamatorio, hay un aumento en el I κ B quinasa alfa y 1 κ B quinasa beta, que fosforilan a I κ B y dan como resultado su ubiquitinación y degradación proteosomal. La degradación de I κ B produce la liberación de NF κ B y su traslocación desde el citoplasma al núcleo, donde estimula la transcripción de citoquinas proinflamatorias. Se ha demostrado que la activación de NF κ B y la generación de superóxido están involucradas en la lesión tisular después de la oclusión de la arteria cerebral media.

La activación de la NF - κ B conduce a un aumento en la producción de citoquinas inflamatorias y quimiocinas, como el factor de necrosis tumoral y la proteína quimioatrayente de monocitos (MCP-1). Esto atrae a los leucocitos hacia el área isquémica.

Los radicales superóxidos pueden causar daño celular directo a través de la peroxidación lipídica, la carbonilación de proteínas y el daño al ADN. El superóxido también neutraliza el NO pues lo convierte en peroxinitrito. Adicionalmente se ha descrito que en los pacientes con

hiperglicemia y ECV desarrollan un edema cerebral más pronunciado probablemente secundario a la disminución de la concentración de las proteínas de la BHE lo afecta su integridad y aumenta su permeabilidad.

A nivel de la hemostasia varios estudios han identificado una variedad de anomalías relacionadas con la hiperglicemia en este campo. Estos estudios han mostrado una hiperactividad plaquetaria indicada por un aumento de la biosíntesis de tromboxano. Asimismo, secundaria a la elevación de IL 6 en la hiperglicemia se a asociado el incremento de las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno y ARNm de fibrinógeno.

En cuanto a los mecanismos moleculares en el ECV y la hiperglicemia la evidencia refiere que, los radicales libres que surgen de fuentes como la xantina oxidasa, la ciclooxigenasa, las células inflamatorias y las mitocondrias y conducen a la muerte celular. Durante la isquemia y la reperfusión, la cadena de transporte de electrones mitocondrial se altera y es una fuente probable de radicales libres, lo que conduce a un aumento de la formación de aniones y radicales superóxidos.

En la reperfusión, la acumulación de células inflamatorias transmitidas por la sangre, como los neutrófilos, monocitos y macrófagos, pueden promover un mayor estrés oxidativo al ADN y la peroxidación lipídica. El aumento de los niveles de ROS puede hacer que el cerebro sea más susceptible al estrés oxidativo debido a que causas como que el cerebro consume una cantidad significativa de oxígeno del cuerpo y un sistema de defensa antioxidante relativamente pobre.

Por todo lo antes expuesto hay varios estudios que asocian a la hiperglicemia con malos resultados a tanto en morbilidad como en mortalidad. En un estudio de China donde asocian hiperglicemia con pobres resultados y según el tipo etiológico, concluyen que la hiperglicemia en pacientes diabéticos incrementa el riesgo de recurrencia e inclusive mortalidad (Pan et al., 2016).

Otro estudio retrospectivo en Taiwan con 484 pacientes relacionaron la hiperglicemia a la admisión, en ayunas y con hemoglobina glicosilada y establecieron la asociación con malos resultados al egreso, siendo el de mayor relevancia la hiperglicemia en ayunas en pacientes con ECV isquémico (Sung et al., 2017).

Al comparar el incremento de mortalidad asociada a la hiperglicemia en pacientes con y sin diabetes mellitus, hay estudios que ratifican el mal pronóstico independientemente del antecedente de DM, reportan un incremento de mortalidad en las dos condiciones. En el caso de los pacientes sin antecedentes de DM algunas investigaciones don mayor valor pronostico a la hiperglicemia 2 h postprandial (HYVARINEN, 2009).Pero al respecto hay mucha variabilidad en otros estudios que usan glucosa en ayunas y a la admisión.

2.1.6.2.3 Efectos de la hiperglicemia en la respuesta al tratamiento

La hiperglicemia también interviene de manera perjudicial en la respuesta de los pacientes que reciben tratamiento con trombólisis incrementando el riesgo de hemorragia y mortalidad(Yoo et al., 2014). Las investigaciones disponibles no han logrado establecer aún los mecanismos exactos por los cuales la hiperglicemia durante un episodio de ECV isquémico agudo puede perjudicar la trombólisis y la reperfusión, probablemente se deba a sus efectos en la hemostasia ya descritos con incremento en el riesgo de hemorragia(Poppe et al., 2009)(Hafez, Coucha, Bruno, Fagan, & Ergul, 2014) (Masrur et al., 2015).

2.1.6.2.4 Manejo de la hiperglicemia en ECV isquémico agudo

La hiperglicemia es perjudicial en el ECV isquémico agudo, entonces, podría ser beneficioso disminuir el nivel de glucosa en sangre lo más pronto posible durante las primeras horas o días posteriores al inicio de evento. Sin embargo, esto sigue siendo controvertido. En la lesión cerebral, el tratamiento intensivo con insulina se asoció con un mayor riesgo de hipoglicemia y sin mejoría en los resultados neurológicos.

Un ensayo clínico del ECV isquémico y tratamiento con insulina intravenosa para la hiperglicemia leve no mostró beneficio. Otro pequeño estudio mostró que el tratamiento con insulina se asoció con una alta incidencia de hipoglucemia y un mayor crecimiento de infarto en pacientes con oclusión arterial persistente en comparación con los controles (Coester, Neumann, & Schmidt, 2009).

Debido a la escasez de evidencia científica para la eficacia del manejo con insulina, existen recomendaciones lineales imitadas para los objetivos de glicemia durante el ECV agudo. Las pautas actuales de American Heart Association/ American Stroke Association (AHA/ASA) recomiendan mantener el nivel de glucosa en sangre en el rango de 140 a 180 mg/dl durante la hospitalización de este tipo de patología.

La guía de European Stroke Organization recomienda reducir la glucosa en sangre con insulina de 180 mg/dl. No se menciona específicamente a nivel de EEUU, ni en las directrices europeas sobre la reducción de la glicemia durante el tratamiento con tPA por el posible beneficio al disminuir el riesgo de hemorragia.

Las necesidades de insulina de cada paciente y la reacción al estrés son individualizadas, aun no hay recomendaciones generales para la dosis de insulina. La dosis utilizada dependerá de los valores de glucosa de los pacientes tomando en cuenta que hay que reducir el riesgo de hipoglucemia.

2.1.6.3 Generalidades del ácido úrico en el ECV isquémico

El ácido úrico es un producto de la actividad de la xantina oxidasa, una enzima relacionada con el estrés oxidativo y la disfunción endotelial (de Oliveira & Burini, 2012). Los pacientes con hiperuricemia tienen riesgo de desarrollar comorbilidades como hipertensión arterial, enfermedad renal crónica, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico e

inclusive desordenes psiquiátricos(Chaudhary, Malhotra, Sowers, & Aroor, 2013) (Q. Li et al., 2017).

La relación entre las enfermedades antes mencionadas se conocen desde finales del siglo XIX y es a partir de la década de 1960, cuando se realizaron muchos estudios epidemiológicos que confirman la relación entre AU y las comorbilidades citadas (Adriana ILIESIU; Alexandru CAMPEANU; Dinu DUSCEAC, 2010) (C. C. Chang et al., 2018).

El AU se sintetiza principalmente en los intestinos, el hígado y en otros tejidos como músculos, los riñones y el endotelio vascular, como producto final de un grupo exógeno de purinas, derivado en gran parte de las proteínas animales (B. S. W. Chang, 2014) (Maiuolo, Oppedisano, Gratteri, Muscoli, & Mollace, 2016). Adicionalmente las células vivas y en apoptosis degradan sus ácidos nucleicos, adenina y guanina en ácido úrico, la principal enzima que interviene en esta conversión es la xantina oxidasa (El Ridi & Tallima, 2017).

La mayoría de la eliminación diaria de ácido úrico se produce a través de los riñones (C. W. Tsai, Lin, Kuo, & Huang, 2017). Los humanos no pueden oxidar el AU a alantoína, que es un compuesto más soluble debido a la falta de enzima uricasa (Lipkowitz, 2012)(Giordano, Karasik, King-Morris, & Asmar, 2015) (F. Li et al., 2018) .

Las funciones del AU son varias entre ellas su acción antioxidante, a nivel renal aproximadamente el 90% de AU se reabsorbe, más de la mitad de la capacidad antioxidante del plasma sanguíneo proviene del AU (Becker, 1993) (Palmer, 1969) (Sautin & Johnson, 2010). El AU cumple su función de antioxidante a nivel celular especialmente de hígado, células endoteliales vasculares, secreciones nasales (Shi, Evans, & Rock, 2003).

La función del AU a nivel endotelial, este puede ejercer funciones fundamentales en la cicatrización de le tejido iniciando el proceso inflamatorio, que es necesario para la reparación del tejido, eliminando los radicales libres de oxígeno y ayudando a la movilización de células endoteliales progenitoras (Sugihara et al., 2015)(Iso & Kurabayashi, 2015)(Nery, Kahlow,

Skare, Tabushi, & Castro, 2015). Además de ser un potente mediador de las respuestas inmunes, hallazgo que se ha evidenciado en estudio con animales (Kool et al., 2008) (Kool et al., 2011).

Se conoce como hiperuricemia a la elevación de los niveles de AU en el hombre por encima de 7 mg/dl y en la mujer 6 mg/dl. La prevalencia a nivel mundial varía según la población estudiada, en los países asiáticos varía la prevalencia desde 4 al 52% siendo Taiwan el país de mayor prevalencia (Qiu et al., 2013) (Takase, 2018). En Europa del oeste la prevalencia ronda el 9 al 16% (Conen, D; Wietlisbach, P; Bovet, 2004). En Sudamérica no hay grandes estudios que reporten prevalencia excepto Brasil y México datos reportados más adelante. En el Ecuador no hay reportes oficiales de la prevalencia de hiperuricemia.

2.1.6.3.1 Hiperuricemia como factor pronóstico en ECV isquémico

El mecanismo mediante el cual puede ser un factor de mal pronóstico en el ECV isquémico, a comparación con la hiperglucemia no es del todo claro. Hay estudios que reportan con resultados significativos a la hiperuricemia como factor de mal pronóstico ECV isquémico agudo e incremento de la mortalidad luego del evento (reddy, 2014) (Kaur, Khurana, Sachdev, & Mohan, 2017) (Kumar Behera, Hui, & Simethy, 2017).

Se ha informado que los pacientes con ECV isquémico agudo tienen niveles de ácido úrico más alto en comparación con los sujetos de control, pero la asociación está bajo observación debido a los factores de confusión, el sesgo y la casualidad inversa. Por lo tanto, la asociación sigue siendo difícil de interpretar. Unos estudios lo asocian como mal pronóstico mientras que otros lo asocian como factor de buen pronóstico (Raf Brouns et al., 2010) (Y. Wang et al., 2014)

En estudio con total de 3098 participantes que evaluó el valor pronóstico de AU en hombres y mujeres con factores de riesgo cardiovascular alto. Después de realizar ajustes en función a la edad, sexo, antecedente de fumador, presión arterial, concluye que los niveles

séricos de ácido úrico son un predictor independiente de muerte (Ioachimescu, Brennan, Hoar, Hazen, & Hoogwerf, 2008).

La literatura menciona como posibles mecanismos del AU en el ECV isquémico que pueden ser deletéreos los siguientes: al daño endotelial y aumento de la permeabilidad a nivel vascular, la muerte celular mediante sistemas xantina oxidasa y ciclooxigenasa. La xantina oxidasa por su parte genera radicales superóxido y especies de oxígeno reactivo esto hace que el cerebro sea más susceptible al estrés oxidativo, y el aumento de estos niveles en ECV se ha correlacionado con el tamaño del infarto, la gravedad y la discapacidad funcional (Koppula, Kaul, Venkateswar Rao, Jyothy, & Munshi, 2013) (Storhaug et al., 2013).

En cambio los autores que postulan al AU como un factor protector, refieren que al establecerse durante en ECV agudo isquémico una cascada compleja de eventos metabólicos que generan ON y radicales libres de oxígeno, el AU al ser uno de los principales antioxidantes acuosos en los seres humanos debería tener un papel protector en pacientes con ECV isquémico (BELLESSERT & MIGNIOT, 1972) (Zhongchao Wang et al., 2016) (Zhang et al., 2016).

CAPÍTULO III

3.1 MATERIALES Y MÉTODOS

3.1.1 JUSTIFICACIÓN

La enfermedad cerebro vascular es una patología de alto impacto tanto a nivel de salud y social, las secuelas y grado funcional del paciente se puede establecer mediante escalas ya validados como NIHSS y Rankin modificado, en este estudio se pretende establecer la relación de hiperglicemia e hiperuricemia como factor de mal pronóstico, debido que estos factores metabólicos al ingreso del paciente podrían reflejar un mal pronóstico, lo que nos dirigiría al manejo posterior del paciente y además contar con un pronóstico más claro para el paciente y sus familiares al egreso. Al tratarse de factores metabólicos que son susceptibles a manejo se podría prevenir estas alteraciones o desarrollar estrategias terapéuticas los cuales deberán ser sujeto de otros estudios.

3.1.2 PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

La enfermedad cerebrovascular y las alteraciones metabólicas como hiperglicemia e hiperuricemia incluidos en este estudio tienen alta prevalencia en la población adulta (Christoper, 2003). Por lo tanto, no es raro encontrar la presencia de hiperglicemia e hiperuricemia en pacientes que han sufrido un episodio de enfermedad cerebro vascular isquémica. Estos factores metabólicos han sido asociados como de mal pronóstico en varios estudios, en donde la mortalidad e incluso el riesgo de que se repita un nuevo evento cerebrovascular isquémico se ve incrementado por la presencia de estos dos factores (Wei JW1, 2010).

La glucosa y ácido úrico son valores de analítica que pueden ser tomados fácilmente sin exponer al paciente a mayor riesgo en el contexto de un ECV isquémico agudo obteniéndose los resultados de manera temprana, sin embargo, nos son tomados en cuenta dentro de la evaluación inicial de esta patología. Si se demuestra la asociación como factor de mal pronóstico estas variables al ser susceptibles de manejo y prevención, ayudaría a tomar medidas terapéuticas y mejorar el pronóstico de un paciente con enfermedad cerebro vascular isquémica.

3.1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Hiperglucemia e hiperuricemia al ingreso son un factor de mal pronóstico en la enfermedad cerebrovascular isquémica en el periodo comprendido entre los años 2007 a 2016 en los pacientes ingresado en el Hospital Metropolitano de la ciudad de Quito?

3.2 OBJETIVOS DEL PROYECTO

3.2.1 OBJETIVO GENERAL

Relacionar la hiperglicemia e hiperuricemia al ingreso como factor de mal pronóstico en pacientes con enfermedad cerebro vascular isquémica.

3.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Asociar la hiperglicemia e hiperuricemia con edad género y gravedad de evento cerebrovascular.
- Identificar la prevalencia de hiperglicemia e hiperuricemia en enfermedad cerebrovascular isquémica.
- Definir si la hiperglicemia e hiperuricemia se asocian a mayor discapacidad en los pacientes con enfermedad cerebro vascular isquémica.
- Categorizar hiperglicemia e hiperuricemia y riesgo de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con enfermedad cerebro vascular isquémica.

3.3 METODOLOGÍA

3.3.1 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Tabla 1. Matriz de variables y codificación

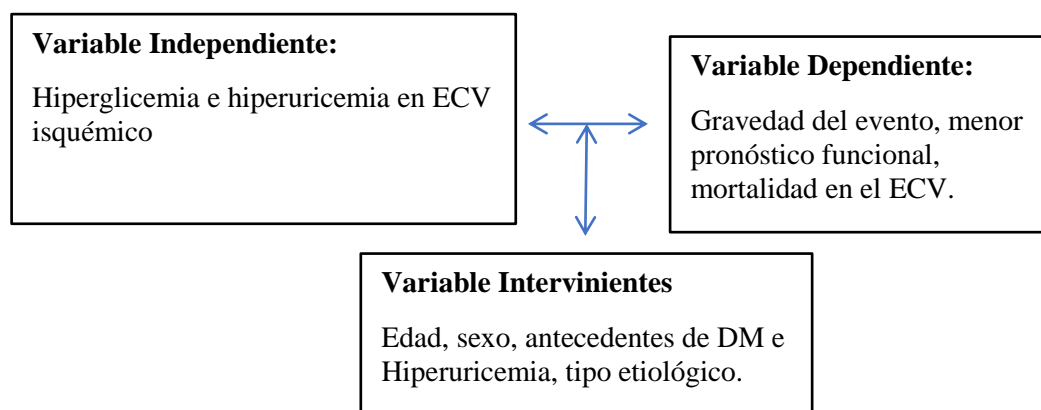
Variable	Definición Conceptual	Dimensión	Escala	Tipo de Variable	Medida estadística
Sexo	Condición orgánica que define al sujeto como mujer u hombre. (OMS 2017)	Fenotipo	Masculino Femenino	Cualitativa nominal dicotómica	Frecuencias absolutas y relativas. Porcentaje
Edad	Tiempo que ha vivido una persona. (OMS 2016)	Número de años cumplidos.	18 a 40 años 41 a 65 años Mayores a 65 años	Cualitativa Categórica	Frecuencias absolutas y relativas Proporciones Porcentaje
Enfermedad cerebrovascular isquémica	Signos de alteración focal (global) de la función cerebral de desarrollo rápido, con síntomas de 24 horas o más de duración. (OMS 2015)	Presencia de ECV isquémica.	Si No	Cualitativa Nominal Dicotómica	Frecuencia absoluta y relativa Porcentaje
Hiperglicemia al ingreso	Valor de glucosa elevada en sangre mayor 110 mg/dl	Mg/dl de glucosa en sangre	< 110 – Normal 110 – 140- elevado >141: muy elevado	Cualitativa Ordinal	Frecuencia absoluta y relativa. Porcentaje
Hiperuricemia	Concentración sérica de uratos mayor a 7 mg/dl. (Disnesh Khanna, 2012)	mg/dl de ácido úrico en sangre	Si No	Cualitativa Nominal Dicotómica	Frecuencia absoluta y relativa. Porcentaje
Mortalidad	Número de muertes dentro de una población determinada. (INEC, 2014)		SI NO	Cualitativa Nominal Dicotómica	Frecuencia absoluta y relativa. Porcentaje
Escala de NISHH	Escala empleada para la valoración de funciones neurológicas		Sin déficit 0 Leve 1-4 Moderado 5 - 15 Grave 16 A 21 Muy Grave 21 A 42	Cualitativa ordinal	Frecuencia absoluta y relativa. Porcentaje

	básicas en la fase aguda del ictus isquémico. (Wityk, 1994)				
Escala de Rankin Modificado	Escala que valora de forma global, el grado de discapacidad física tras un ictus. (Terence J, 2009)		0 Asintomático 1 Muy leve 2 Leve 3 Moderado 4 Moderadamente grave 5 Grave 6 Muerte	Cualitativo ordinal	Frecuencia absoluta y relativa. Porcentaje
Clasificación Etiológica de ictus isquémico	Causa comprobada por estudios de imagen o laboratorio que origina el stroke. (al D. T., 2001)		Cardio embolico Aterotrombotico Indeterminado	Cualitativa Nominal politómica	Frecuencia absoluta y relativa. Porcentaje

Elaborado por: Muñoz T. (2018)

3.3.2 MATRIZ DE VARIABLES

Figura 1. Matriz de Variables



Elaborado por: Muñoz T. (2018)

3.3.3 UNIVERSO Y MUESTRA

Universo de estudio: En este estudio se incluyeron a 244 pacientes que fueron ingresados en el Hospital Metropolitano con diagnóstico de enfermedad cerebro vascular isquémica en el periodo comprendido entre los años 2007 a 2016 según base de datos de estadística.

Muestra de estudio: se utilizó un muestreo no probabilístico por conveniencia, tomando en consideración los criterios de inclusión y exclusión adelante determinados, se excluyeron los pacientes sin datos completos por lo que en total se incluyeron en el estudio 218 pacientes. Utilizó un nivel de confianza de 95%, con un error de 5%, potencia de estudio de 80%.

3.3.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Los criterios de inclusión de este estudio fueron:

- Edad > 18 años.
- Diagnóstico de enfermedad cerebro vascular isquémica confirmado mediante clínica y estudios de imagen TAC o RMN.
- Pacientes con determinación de glucosa al ingreso.
- Pacientes con determinación de ácido úrico a su ingreso

Los criterios de exclusión de este estudio fueron:

- Pacientes menores de 18 años.
- Diagnóstico de ECV no confirmado por imagen
- Datos en historia clínica incompletos.

3.3.5 TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio descriptivo observacional de corte transversal, en base a una medición numérica con su respectivo análisis estadístico que permitió establecer los patrones de comportamiento del fenómeno que se pretendió estudiar.

Se trata de un diseño observacional de corte transversal, dado que los datos de la investigación serán obtenidos en un solo momento, es decir en un tiempo específico y

determinado, analizando la prevalencia de las variables y su interrelación del estudio en un tiempo único.

3.3.6 PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

- Técnica de investigación: Revisión documental.
- Fuente de datos: Historias clínicas digitales.
- Instrumentos a utilizar: se utilizó: Matriz de recolección de datos. (Anexo 1)

De cada paciente se obtuvo datos demográficos generales como edad y sexo. Además, se revisó los resultados al ingreso de los pacientes que tengan glucosa y ácido úrico. Todas las muestras de laboratorio fueron tomadas y procesadas siguiendo los protocolos vigentes del laboratorio de Hospital Metropolitano. Se estableció las escalas según NIHSS y Rankin modificado. (ANEXO 2 y 3) Todos los datos fueron tomados de las historias clínicas y registros de laboratorio, y posteriormente fueron consolidados, se los colocó en una matriz elaborada en Excel, lo que facilitó el análisis estadístico.

3.3.7 TÉCNICA DE ANÁLISIS DE DATOS

La información obtenida durante el estudio se organizó a través del programa Excel 2010, luego fueron ingresadas a la base de datos utilizando programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versión 24. Se comenzó con un análisis descriptivo general de los datos de la muestra obtenida. De esta forma se obtuvo frecuencias y porcentajes de grupos de edad, sexo, severidad y tipos de ECV isquémico, incidencia general de valores elevados de glucosa y ácido úrico en pacientes con diagnóstico de ECV isquémico en el tiempo determinado.

Posteriormente se realizó el cálculo de frecuencias y porcentajes de valores de glucosa y ácido úrico de ECV con respecto al sexo, y a los grupos de edad y en forma específica, la relación de los valores de glucosa y ácido úrico con gravedad a través de escala de NIHSS, funcionalidad a través de escala de Rankin modificado y mortalidad en evento cerebrovascular isquémico.

Luego se puso en práctica el análisis univariable y bivariado de la siguiente manera.

- A. Análisis univariable para las variables cualitativas en la parte descriptiva se obtuvo porcentaje, frecuencia, para las variables nominales y ordinales se las representó en forma de diagrama de barras o gráfico de sectores para las frecuencias absolutas; y se utilizó pasteles para representar frecuencias relativas o proporciones.
- B. Análisis bivariado: se obtuvo la asociación entre las variables correspondientes y su significancia estadística mediante la utilización de Chi 2, para cada una de las variables. Se usará tablas de 2 x 2.

Como una medida del poder estadístico, los resultados obtenidos en el estudio se utilizaron valores $p < 0.05$ e intervalos de confianza de 95%.

3.3.8 ASPECTOS BIOÉTICOS

Los datos obtenidos fueron manejados con confidencialidad.

3.3.8.1 Procedimiento

Mediante la base de datos de estadística del hospital, se realizó la recolección de datos de pacientes con ECV isquémico que ingresaron al Hospital Metropolitano de Quito en el periodo comprendido entre Enero 2007 a Diciembre 2016 que cumplieron con los criterios establecidos.

Esta investigación se llevó a cabo tomando en cuenta las siguientes normas:

- Este estudio fue enviado al Comité de Ética de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador quienes previa revisión lo aprobaron.
- El presente estudio no requirió la realización de consentimiento informado ya que la información fue tomada de fuentes secundarias como la historia clínica de cada paciente de las cuales se obtuvo la información necesaria.
- Veracidad de datos y material bibliográfico.
- Confidencialidad de datos obtenidos.

- Responsabilidad y voluntad en el desarrollo del trabajo.
- El trabajo no atenta contra la moral, pudor y dignidad de los participantes.

3.3.8.2 Obtención de Consentimiento

Al tratarse de estudio de descriptivo observacional de corte transversal no requirió consentimiento informado.

3.3.8.3 Confidencialidad

Se garantizó la confidencialidad de la información obtenida de las historias clínicas y exclusivamente fue empleada para los objetivos de esta investigación.

La información fue presentada en la disertación del trabajo final de tesis de la investigadora.

Se mantendrá los principios de la declaración de Helsinki.

3.3.8.4 Consentimiento de Participación.

Este estudio no requirió de consentimiento de participación.

CAPÍTULO IV

4.1 RESULTADOS

El análisis se efectuó en 218 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y que contaban con la información completa para ingresar las variables de interés. Se utilizó estadística descriptiva para los análisis estadísticos, usando porcentajes y proporciones para las variables cualitativas. Las asociaciones y diferencias en la distribución se calcularon mediante chi cuadrado. Los análisis se llevaron a cabo en el paquete estadístico SPSS 24.

Dentro de la población estudiada (218 pacientes), cabe describir que el 53,6 % fueron de sexo femenino y 46,3 % de sexo masculino. Cuando se analizan los datos por rangos de edad el mayor porcentaje corresponde al rango de más de 65 años como se observa en la siguiente tabla.

Tabla 2. Distribución de pacientes con ECV isquémico según y edad

VARIABLE	FRECUENCIA	PORCENTAJE	
	Femenino	117	53,6
SEXO	Masculino	101	46,3
	18-40 años	11	5
EDAD	41-65 años	63	28,8
	66 años o más	144	66

Fuente: Datos del estudio

Elaborado por: Muñoz T. (2018)

4.1.1 FRECUENCIA DE ANTECEDENTES DE ECV PREVIO, DIABETES MELLITUS E HIPERURICEMIA EN PACIENTES CON ECV ISQUÉMICO

Se observa que del total de la muestra de estudio únicamente 28 pacientes (12.8 %) tenían el antecedente de haber presentado ECV isquémico por dos o más ocasiones.

Tabla 3. Pacientes con antecedentes de ECV

VARIABLE		FRECUENCIA	PORCENTAJE
ECV PREVIO	Si	28	12,8
	No	190	87,2
	Total	218	100

Fuente: Datos del estudio

Elaborado por: Muñoz T. (2018)

Del total del grupo de estudio, 43 pacientes (19.7 %) con diagnóstico de ECV isquémico presentaron el antecedente de diabetes mellitus como se observa en la siguiente tabla.

Tabla 4. Prevalencia de Antecedente de Diabetes Mellitus

		Frecuencia	Porcentaje
DIABETES MELLITUS	Si	43	19.7
	No	175	80.3
	Total	218	100

Fuente: Datos del estudio

Elaborado por: Muñoz T. (2018)

En toda la población de estudio, un porcentaje muy bajo 5 pacientes (2.2%) tenían el antecedente de hiperuricemia.

Tabla 5.Prevalencia de antecedente de Hiperuricemia

		FRECUENCIA	PORCENTAJE
HIPERURICEMIA	Si	5	2,2
	No	213	97,7
	Total	218	100

Fuente: Datos del estudio

Elaborado por: Muñoz T. (2018)

4.1.2 PREVALENCIAS GENERAL DEL TIPO ETIOLÓGICO, SEVERIDAD, HIPERGLICEMIA E HIPERURICEMIA EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

En la población estudiada el 55,9 % de los pacientes tuvo un evento de tipo embólico. No se registró en el estudio eventos isquémicos de etiología indeterminada, como se observa en la siguiente tabla.

Tabla 6.Pacientes con ECV isquémico según tipo etiológico.

		FRECUENCIA	PORCENTAJE
TIPO ETIOLÓGICO DE ECV	TROMBÓTICO	96	44,1
	EMBÓLICO	122	55,9
	INDETERMINADA	0	0
		218	100

Fuente: Datos del estudio

Elaborado por: Muñoz T. (2018)

Un porcentaje muy bajo de pacientes es decir 3 pacientes (1,4 %) no tuvo déficit neurológico, el resto de la población registró algún tipo de déficit neurológico como se observa en la siguiente tabla.

Tabla 7. Severidad de déficit neurológico en pacientes con ECV

SEVERIDAD SEGÚN ESCALA DE NIHSS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Sin déficit	3	1,4
Déficit leve	96	44
Déficit moderado	56	25,6
Déficit grave	37	16,9
Déficit muy grave	26	11,9
Total	218	100

Fuente: Datos del estudio

Elaborado por: Muñoz T. (2018)

En el grupo de investigado 98 individuos (44,6 %) registró valores de glucosa normales (menor a 110 mg/dl), mientras que 120 individuos (55,4%) tuvieron valores de glucosa mayores a 110 mg/dl, como se observa en la siguiente tabla.

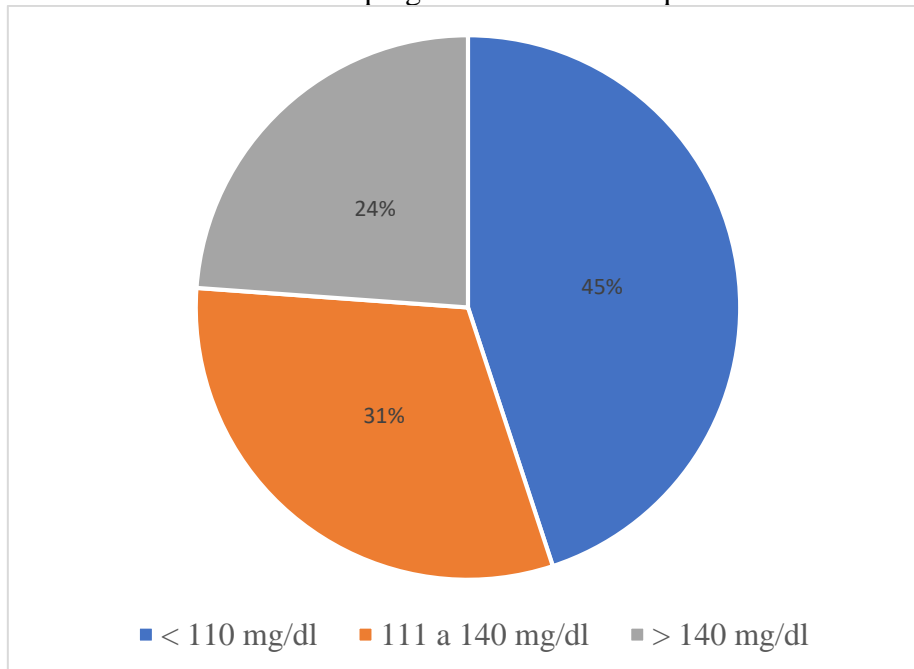
Tabla 8. Prevalencia de hiperglicemia en ECV isquémico

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
VALOR DE GLUCOSA		
≤ 110	98	44,6
111 a 140	68	30,9
>140	52	23,6
Total	218	100

Fuente: Datos del estudio

Elaborado por: Muñoz T. (2018)

Gráfico 1.Prevalencia de hiperglicemia en ECV isquémico



Fuente: Datos del estudio

Elaborado por: Muñoz T. (2018)

En la población estudiada más de tres cuartos de los pacientes (88,9%) no presentaron valores correspondientes a hiperuricemia como se muestra la tabla a continuación.

Tabla 9.Frecuencia de hiperuricemia en pacientes

	FRECUENCIA PORCENTAJE	
HIPERURICEMIA	Si	21 11,1
	No	197 88,9
	Total	218 100

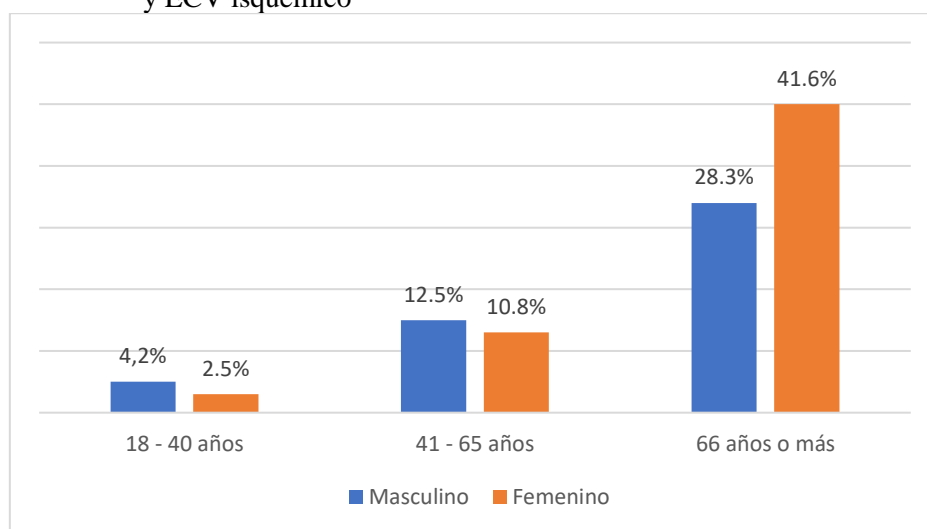
Fuente: Datos del estudio

Elaborado por: Muñoz T. (2018)

4.1.3 RESULTADOS DE PACIENTES CON ECV ISQUÉMICO CON HIPERGLICEMIA

Al relacionar hiperglicemia con edad y sexo se encontró que de un total de 120 pacientes con hiperglicemia y ECV isquémico, la mayoría se ubicó en el rango \geq de 66 años, en la que se destaca el género femenino con un 41,6%.

Gráfico 2. Distribución según sexo y edad de los pacientes con hiperglicemia y ECV isquémico



Fuente: Datos del estudio
Elaborado por: Muñoz T. (2018)

Los pacientes con hiperglicemia en su gran mayoría no presentaron el antecedente de DM (80.2%) versus 19,7% que si tenían el antecedente.

Tabla 10. Prevalencia de antecedente de DM en pacientes con hiperglicemia al ingreso

		ANTECEDENTE DE DIABETES MELLITUS	
		SI N (%)	NO N (%)
VALOR GLUCOSA	111 a 140	13 (5,9)	55 (25,2)
	>140	20 (9,1)	32 (14,6)
Total		33 (19,7)	87 (80,2)

Fuente: Datos del estudio
Elaborado por: Muñoz T. (2018)

Cuando se analizó la relación del ECV según el tipo de etiológico (trombótico, embólico, indeterminado) con hiperglicemia, se encontró que no hubo predominio de hiperglicemia en ninguno de los diferentes tipos etiológicos. No hubo diferencia estadísticamente significativa (p 0.96).

Tabla 11. Relación de tipo etiológico de ECV isquémico según presencia de hiperglicemia

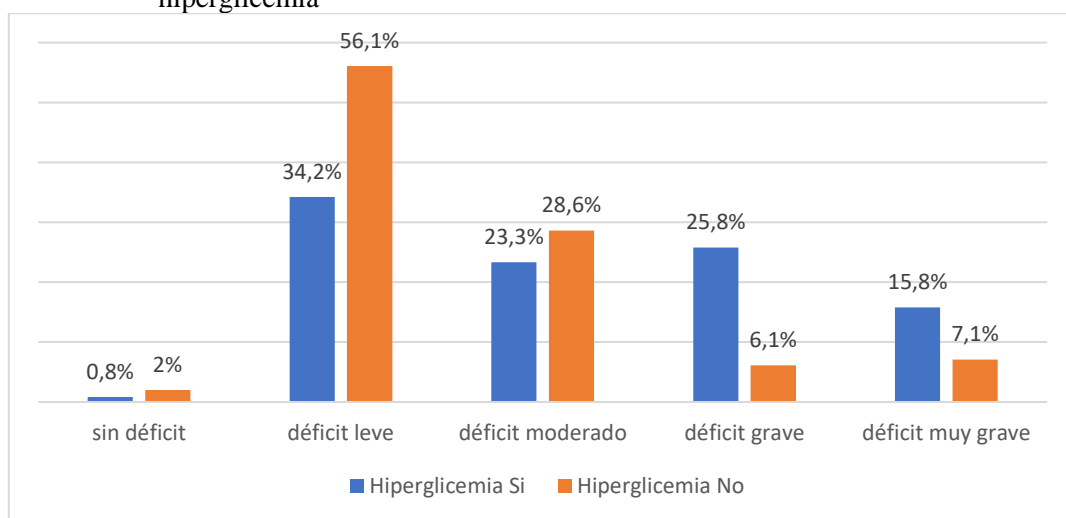
		TIPO ETIOLÓGICO DE ECV			P
		TROMBÓTICO	EMBÓLICO	INDETERMINADO	
HIPERGLICEMI A	Si	53 55,20%	67 54,90%	0 0 %	0,96
	No	43 44,80%	55 45,10%	0 0 %	
	Total	96 100,00%	122 100,00%	0 0%	

Fuente: Datos del estudio

Elaborado por: Muñoz T. (2018)

Entre los pacientes con hiperglicemia 120 individuos en total, al medir el déficit neurológico con la escala de NIHSS al ingreso, se observó que entre los pacientes que presentaron déficit grave y muy grave el 25,8% y 15.8% presentaron hiperglicemia frente a 6,1% y 7.1% de los sujetos que no tenían hiperglicemia, diferencia que fue estadísticamente significativa (p < 0,0001.)

Gráfico 3. Distribución de severidad del ECV isquémico según la presencia hiperglicemia

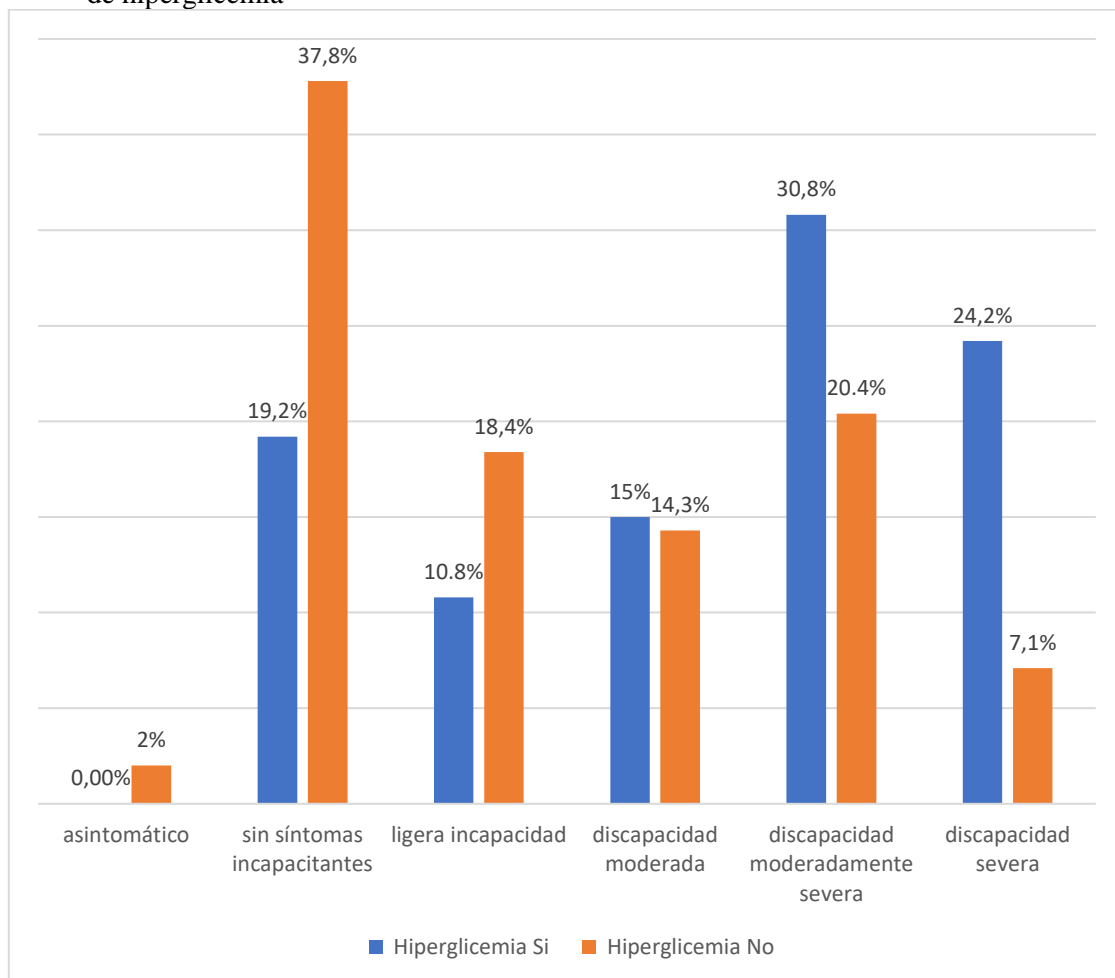


Fuente: Datos del estudio

Elaborado por: Muñoz T. (2018)

En los pacientes con hiperglicemia al medir la funcionalidad con la escala de Rankin Modificado al ingreso se observó que entre los pacientes que presentaron discapacidad moderadamente severa y severa tuvieron hiperglicemia en un 30,8% y 24,2% frente a 20,4% y 7,1% de los pacientes que no tenían hiperglicemia, hubo diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,0003$).

Gráfico 4. Distribución del déficit funcional de los pacientes con ECV según la presencia de hiperglicemia



Fuente: Datos del estudio

Elaborado por: Muñoz T. (2018)

Al relacionar la mortalidad con hiperglicemia se determinó que el 81,2% de los pacientes que fallecieron presentaron hiperglicemia frente al 18,7% que no tuvieron hiperglicemia esta diferencia es estadísticamente significativa ($p < 0,0003$). Cabe mencionar que ninguno de estos pacientes tenía el antecedente de DM.

Tabla 12. Relación de mortalidad en pacientes con ECV isquémico según hiperglicemia

	HIPERGLICEMIA		TOTAL	p
	SI	NO		
FALLECIDO	13	3	16	<0,0003
	81.3%	18.7%	100%	
TOTAL	13	3	16	
	100,00%	100,00%	100,00%	

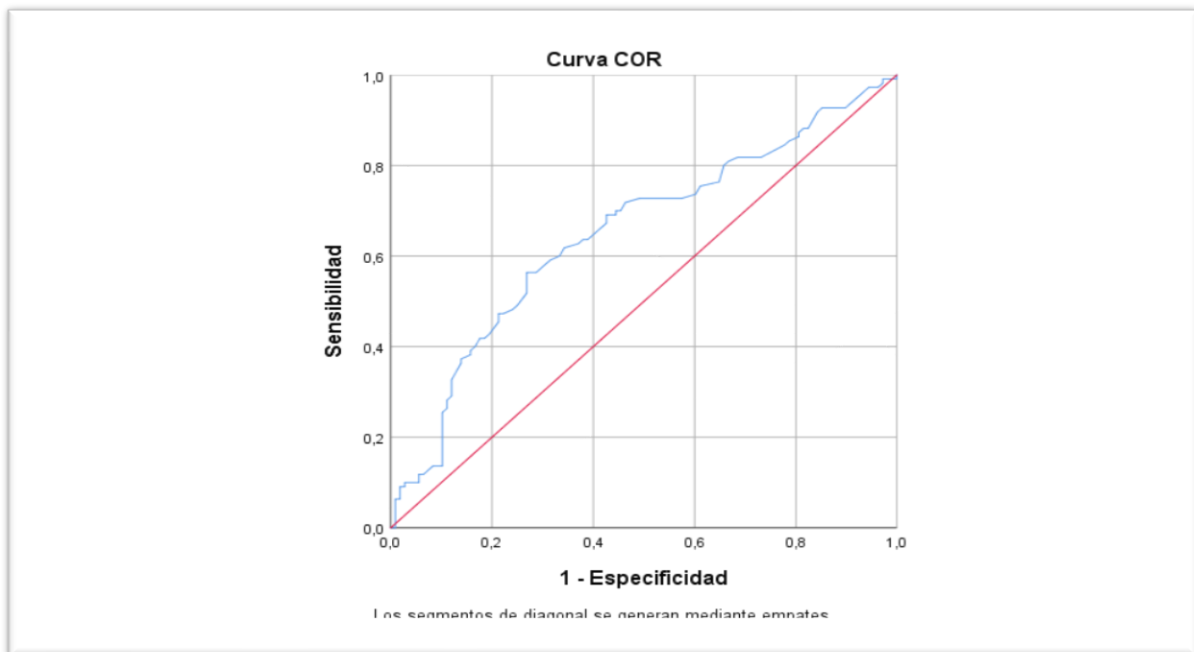
p: nivel de significancia estadística de la diferencia entre grupo

Fuente: Datos del estudio

Elaborado por: Muñoz T. (2018)

Al comparar el rendimiento predictivo de las diferentes medidas de glucosa en relación con las categorías de la escala NIHSS se determinó que valores a partir de 122 mg/dl de glucosa tiene valor predictivo para definir gravedad con asociación estadísticamente significativa $p < 0,0001$ con rangos de intervalo entre 0,57 y 0,72; sin embargo, su sensibilidad y especificidad son bajos.

Gráfico 5. Asociación de glucosa y Escala de NIHSS usando curva ROC



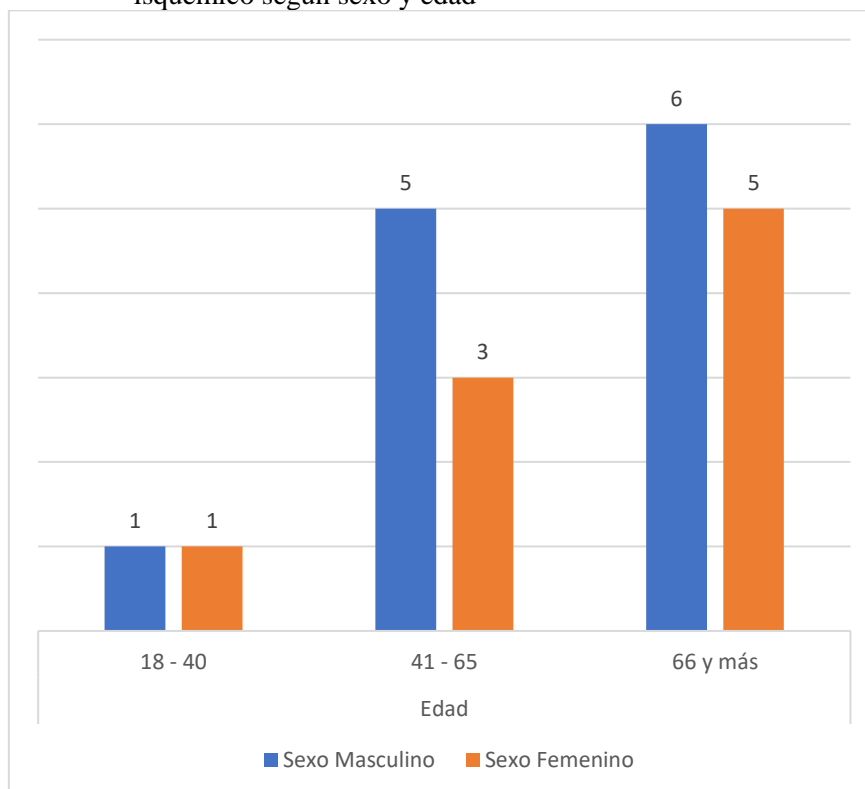
Fuente: Datos del estudio

Elaborado por: Muñoz T. (2018)

4.1.5 HIPERURICEMIA EN PACIENTES CON ECV ISQUÉMICO

Cuando se analizó la distribución por edad y sexo de los pacientes con hiperuricemia, se encontró que alrededor de la mitad (11 pacientes) tenían ≥ 66 años y en este grupo predominó el sexo masculino, la otra mitad se dividieron en los otros dos rangos, como se muestra en el siguiente gráfico.

Gráfico 6. Distribución de hiperuricemia en pacientes con ECV isquémico según sexo y edad



Fuente: Datos del estudio

Elaborado por: Muñoz T. (2018)

De los 21 pacientes que tuvieron hiperuricemia, la mayoría (20 pacientes) tuvieron déficit neurológico de algún grado, de estos el 33,3 % tuvieron déficit muy grave frente 9,8% de los que no tuvieron hiperuricemia, diferencia estadísticamente significativa ($p < 0$)

Tabla 13. Distribución de severidad de pacientes con ECV isquémico según la presencia de hiperuricemia

		HIPERURICEMIA			P
		Si	No	Total	
		N (%)	N (%)	N (%)	
ESCALA DE NIHSS AL INGRESO	Sin déficit	1 4,76%	4 1,00%	5 11,00%	<0.004
	Déficit leve	3 14,20%	94 47,90%	97 44,49%	
	Déficit moderado	6 25,00%	48 24,70%	54 24,77%	
	Déficit grave	4 16,60%	32 16,50%	36 16,51%	
	Déficit muy grave	7 33,3%	19 9,80%	26 11,92%	
	Total	21 (100)	197(100)	218 (100)	

p: nivel de significancia estadística de la diferencia entre grupo

Fuente: Datos del estudio

Elaborado por: Muñoz T. (2018)

Al analizar el nivel de funcionalidad de los 21 pacientes con hiperuricemia el 38,1 % tenían discapacidad severa. Del total de los pacientes con hiperuricemia 28,6% y 38,1% presentaron discapacidad moderadamente severa y severa frente a 25,8% y 13,9 % de los pacientes que no tenían hiperuricemia, sin diferencia estadística (p 0,05).

Tabla 14. Distribución de funcionalidad del ECV isquémico según la presencia de hiperuricemia

		HIPERURICEMIA			P
		Si	No	Total	
		N (%)	N(%)		
ESCALA mRM	Asintomático	0 (0.0%)	2 (1.0%)	2	0,05
	Sin síntomas incapacitantes	1 (4,76)	58 (29,4)	59	
	Ligera incapacidad	4 (10,04)	28 (14,2)	32	
	Discapacidad moderada	2 (9,52)	29 (14,72)	31	
	Discapacidad moderadamente severa	6(28,57)	50 (25,38)	56	
	Discapacidad severa	8 (38)	27 (13,70)	35	
	Total	21	197	218	
		100,00%	100,00%	100,00%	

p: nivel de significancia estadística de la diferencia entre grupo

Fuente: Datos del estudio

Elaborado por: Muñoz T. (2018)

El tipo de etiológico e hiperuricemia no tiene asociación entre estas variables pues, aunque aparentemente el de tipo embólico era mayor ya que duplica el número de los pacientes de tipo trombótico, no hubo diferencia estadísticamente significativa (p 0.26).

Tabla 15. Relación de tipo etiológico de ECV isquémico según presencia de hiperglicemia

		HIPERURICEMIA		Total	P
		Si	No		
TIPO DE ECV	TROMBOTICO	7	91	98	0.26
	EMBOLICO	14	106	120	
	Total	21	197	218	

p: nivel de significancia estadística de la diferencia entre grupo

Fuente: Datos del estudio

Elaborado por: Muñoz T. (2018)

La mortalidad no se asoció significativamente con la presencia de hiperuricemia, de los 16 pacientes fallecidos apenas el 25 % tuvieron esta condición.

Tabla 16. Relación de mortalidad en pacientes con ECV isquémico según hiperuricemia

	HIPERURICEMIA		Total	p
	Si	No		
FALLECIDOS	4	12	16	>0.05
	25%	75%	100%	
Total	4	12	16	

p: nivel de significancia estadística de la diferencia entre grupo

Fuente: Datos del estudio

Elaborado por: Muñoz T. (2018)

CAPÍTULO V

5.1 DISCUSIÓN

El presente estudio fue diseñado para describir la frecuencia de hiperglicemia e hiperuricemia y determinar su asociación como factor de mal pronóstico, al valorar severidad del evento, funcionalidad y mortalidad en 218 pacientes con diagnóstico ECV isquémico admitidos en un hospital privado de la ciudad de Quito, en los cuales a su ingreso se registró valores de glucosa y ácido úrico que incluyo a los pacientes con y sin antecedentes de diabetes mellitus e hiperuricemia.

Entre los datos generales descriptivos del estudio se estableció la edad, esta variable ha sido ya identificada como factor independiente de mal pronóstico en el ECV isquémico. Los resultados en este estudio muestran que la mayoría de los pacientes (66%) estuvieron en el rango de edad ≥ 66 años con un promedio de 69 años similar a lo revisado en un estudio en Austria donde el promedio de edad en pacientes con ECV isquémico reportado fue de 73 años con un rango de entre 63 y 76 años (Knoflach et al., 2012). En un estudio Argentino reportan una edad promedio de 71 años (Rojas et al., 2006). En Ecuador una investigación en Guayaquil refiere similares datos con una edad promedio 68 años (Tituana & Toscano, 2012).

En el Ecuador al igual que en la gran mayoría de países, la población adulta mayor ha ido incrementado, según el último censo 2010 el 6,7% de la población corresponden a adultos mayores con una esperanza de vida de 78 años (INCE; 2010). En este estudio el predominio de pacientes con ECV con esta edad es lo esperado, debido a que según datos de Latinoamérica la incidencia de ECV aumenta un 10% por año después de los 45 años y además que a esta edad presentan mayor prevalencia de los factores de riesgo para esta enfermedad (Minnesota, 2016).

En el presente trabajo la distribución de nuestra población entre sexo femenino y masculino fue de 56.3 % y 43,7% para cada uno. Los datos de nuestro trabajo se pueden explicar pues según datos del CENSO 2010, de la población en el Ecuador el 50,4% son mujeres y el 49,6% son hombres, estos porcentajes tienen una diferencia mínima porcentual de 6% a favor del sexo femenino en pacientes de ≥ 65 años. Semejante a lo observado en un estudio

estadounidense con un leve predominio del 54% para el sexo femenino y 46% para el masculino (Bravata, Kim, Concato, & Brass, 2003). Lo que contrasta con los datos obtenidos en otro estudio en donde reportan predominio del sexo masculino con un 55% (Marjukka et al, 2009); estos datos sin embargo no tienen amplias diferencias entre un sexo u otro.

En el Ecuador se registra que los pacientes adultos mayores que han sufrido ECV, las mujeres tienen más frecuencia de esta patología con un 6,9% vs 5,6 % correspondientemente así como la mortalidad es más elevada con un 36% para las mujeres vs 29% en los hombres (INEC 2009)(OMS 2014). Datos que estarían de acorde y explicarían el predominio de la edad y sexo femenino en nuestro estudio. Además, que en la mujeres el riesgo de ECV se duplica en los 10 años posteriores a la menopausia (Keteepe-Arachi T, 2017) (Arnao, Acciarresi, Cittadini, & Caso, 2016).

Es interesante observar que el sexo femenino tuvo mayor predominio entre los pacientes con hiperglicemia y ECV isquémico con un 54,9 %, lastimosamente debido a la variabilidad de los valores de glucosa tomados como hiperglicemia no se pudieron encontrar datos similares y que sean comparables a los nuestros. Por otro lado, en la población con hiperuricemia el sexo masculino tuvo una mayor presencia.

La hiperglicemia aguda en el ECV isquémico se puede considerar como una reacción de estrés, que incrementa la producción de hormonas (cortisol, epinefrina) luego de la activación del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal y el SNA, que dará lugar a un aumento de la producción de la glucosa a través de la gluconeogénesis, glucogenólisis, lipólisis y proteólisis (Tuttolomondo, Maida, Maugeri, Iacopino, & Pinto, 2015) (Kruyt, Biessels, Devries, & Roos, 2010). Esta elevación aguda de la glucosa por estrés puede agravar el daño cerebral por mecanismos ya mencionados en la revisión bibliográfica y es un factor independiente de pobres resultados luego del evento (Bruno, Liebeskind, Hao, & Raychev, 2010).

Investigaciones previas han señalado la importancia de los valores altos de glucosa en el resultado final de los pacientes con ECV isquémico agudo. La hiperglicemia en estos pacientes es común ya sea que tengan o no antecedente de diabetes mellitus. El presente estudio

observó que el 54,5 % de la población estudiada presentaron valores de glucosa por encima de 110 mg/dl a su ingreso, lo cual se corresponde a datos mencionados en otros estudios, como el realizado por Ahmed et al., (2010) que usaron cortes de glucosa similares medidos al azar donde se reportó hiperglicemia en el 46,4%.

En Taiwan una investigación cuyo criterio de hiperglicemia fue a partir de 116 mg/dl, reporta el 75% de pacientes con glucosa elevada al ingreso, valor que puede ser explicado por que el 41% de sus pacientes tenían diabetes mellitus (Hu et al., 2012). En el presente estudio al hacer el análisis en subgrupos con valores de glucosa mayor a 140 mg/dl, el 23,8 % de la población estudiada tuvo estas cifras, datos que concuerdan con lo observado por Rehman (2015) en donde el 30% presentaron hiperglicemia con este valor de corte.

La federación internacional de diabetes refiere que el 8,3% de la población mundial padece DM, el estudio CARMELA con población de varias ciudades de Latinoamérica incluido Quito, reportó prevalencia general de DM entre el 9 y 22% rangos de prevalencia que son similares a los de nuestro estudio en el que se encontró que el 19.7% eran diabéticos y 80, 2% no tenían DM (Pramparo et al; 2010)(Vargas-Uricoechea & Casas-Figueroa, 2016).

Al comparar los pacientes sin DM y con DM con hiperglicemia al ingreso, llama la atención que el grupo sin el antecedente duplicó el porcentaje de glucosa elevada en relación con los pacientes que tenían este antecedente, el 39.9 % y 15.1 % respectivamente, lo mismo sucedió en el análisis de subgrupos con valores ≥ 140 mg/dl con porcentajes 14,6% y 9.1% correspondientemente. Lo que nos hace pensar el que la hiperglicemia en el ECV agudo en nuestros pacientes es secundario a una respuesta de estrés más que por el antecedente de una alteración previa de la glucosa.

Inicialmente se pensaba que solo pacientes con DM tenían estos malos resultados, sin embargo, hay varios estudios que identifican el mismo deficiente desenlace en pacientes no diabéticos con hiperglicemia en el momento de su admisión. Weir (1997) realizó un estudio en 750 pacientes con ECV isquémico sin DM y asoció a la hiperglicemia como factor pronóstico independiente de una mayor mortalidad y morbilidad a largo plazo. De igual forma otro estudio

relacionó un pobre resultado en los pacientes con hiperglicemia con y sin DM (Al-Weshahy, El-Sherif, Selim, & Heikal, 2017).

El impacto de la hiperglicemia sobre el pronóstico de ECV isquémico agudo en este estudio fue observado a través de la gravedad (escala de NIHSS), funcionalidad (escala Rankin modificado) y mortalidad. La gravedad es un predictor muy fuerte del resultado final de esta patología y está relacionado directamente con el pronóstico, la severidad del ECV isquémico evaluada con la escala de NIHSS tiene valor pronóstico donde el puntaje mayor de 12 se relaciona con pobres resultados a 3 meses y alteración grave en la funcionalidad (Murillo-Bonilla et al., 2011) (Shrestha, Poudel, Khatiwada, & Thapa, 2015) (Lyden, 2017).

Entre las diferentes categorías de severidad según la escala de NIHSS en esta investigación se observó que, en los pacientes con hiperglicemia el déficit neurológico en las categorías de tipo grave y muy grave es decir puntaje de NIHSS mayor de 16 y mayor de 21 (25,8% y 15,8%) eran más prevalentes, en comparación con los pacientes glucosa normal (6,1% y 7,1%) y se asociaron con resultados fatales intrahospitalarios.

Los hallazgos de este estudio son consistentes con los de Nardi et al. (2011) quienes concluyen que la hiperglicemia (≥ 143 mg/dl) y puntaje de NIHSS mayor a 15 al ingreso tiene buena discriminación para resultados desfavorables y mortalidad a corto plazo.

En los pacientes que sufren ECV isquémico la pérdida de funcionalidad que mantengan luego del evento es fundamental pues incrementa costos sanitarios, sociales y morbilidad (Winstein et al., 2016). En este estudio todos los pacientes con hiperglicemia presentaron algún grado de discapacidad funcional, siendo las de tipo moderadamente severo y severo las de mayor frecuencia 30.8 % y 24,2% frente al 20.4 y 7,1% de los individuos sin hiperglicemia.

Los resultados antes expuestos tienen similitudes con los del análisis del subgrupo del estudio SMART que refiere que hiperglicemia está asociada con escalas de Rankin de 3 a 5 es decir, pobre resultado funcional (Yao et al., 2016). Un estudio argentino también concluye que

hay relación de hiperglicemia y mayor discapacidad funcional, aunque en este caso usa otra escala para valorar la funcionalidad (Ackermann, Cardozo, Martínez, & Popescu, 1999).

Uno de los aspectos más relevantes en cualquier enfermedad es la mortalidad y en el ECV isquémico no es la excepción. En datos de un trabajo cubano la mortalidad registrada fue de 35,8% con mayor predominio en los pacientes sin diabetes (Rodríguez López, Capote Fradera, Salellas Bringuez, & Ballester Pérez, 2011). En un estudio Croata de 630 pacientes (65% no diabéticos y 34,9 % con DM) e hiperglicemia (glucosa ≥ 121 mg/dl) con mortalidad 20%, reportó un riesgo relativo de 1.7 veces mayor mortalidad en los pacientes no diabéticos frente a los diabéticos (Kes, Solter, Supanc, & Demarin, 2007).

Por su parte Gorshtein et al (2018) al estudiar la mortalidad en pacientes con edad (en promedio 78 años) y categorías de glucosa similares a los de nuestro estudio, reportó que no hubo relación con incremento de mortalidad en los pacientes con hiperglicemia de ingreso y DM a comparación de los pacientes con hiperglicemia y sin DM, identifico además que independientemente de tener o no DM, para las categorías de glucosa a partir de elevación leve y moderadamente elevado (≥ 110 mg/dl y ≥ 140 mg/dl) hubo un aumento de riesgo de mortalidad intrahospitalarias 1.8 y 3.1 veces comparado con glucosas normales (Gorshtein et al., 2018).

En este trabajo 16 pacientes (7,3%) fallecieron, de ellos el 81,2% tuvieron hiperglicemia frente al 18,7% que no lo presentaron, el primer grupo de hiperglicemia (111 a 140 mg/dl) y el segundo grupo (≥ 140 mg/dl) representó el 43,7 % y 37.5% de las muertes respectivamente. No se registraron muertes dentro del grupo de pacientes diabéticos. Estos resultados refuerzan nuestro hallazgo que la hiperglicemia aguda en el ECV isquémico es un factor de mal pronóstico sobre todo en pacientes sin antecedentes de DM.

Según un estudio de Umpierrez et al; (2002), indica que la hiperglicemia en pacientes sin el antecedente de DM tiene un aumento de 18.3 veces en la tasa de mortalidad en comparación con un aumento de 2.7 veces al grupo con el antecedente de DM. Otros estudios en relación con hiperglicemia en otras patologías como IAM, neumonía, embolia pulmonar,

sepsis tienen similares resultados, estableciendo la asociación de hiperglicemia con incremento de mortalidad y peores resultados funcionales (MCALISTER et al., 2005)(Falciglia, Freyberg, Almenoff, D'Alessio, & Render, 2009) . Aun no hay explicación acerca de por qué se da estos resultados en los pacientes sin antecedentes de DM.

Según los hallazgos de este estudio la hiperglicemia está asociada directamente a mayor severidad del ECV isquémico, discapacidad funcional y mortalidad por lo que lo que este biomarcador tendría un gran rol como factor de mal pronóstico. En los diferentes estudios la definición de hiperglicemia y las medidas de los resultados varían entre si motivo por el cual los resultados son difíciles de comparar.

En relación con las diferentes definiciones de hiperglicemia a la admisión no hay estudios que comparen el rendimiento predictivo de estos valores y su relación con los resultados neurológicos. Por este motivo se utilizó la curva ROC que permite la comparación del rendimiento predictivo de diferentes medidas glucémicas y proporcionan información sobre la sensibilidad y especificidad, en este estudio el valor que más se acercó a la unidad fue 122 mg/dl, con intervalos estadísticamente significativos, sin embargo, la especificidad y sensibilidad fueron bajas. Este dato puede ser tomado en cuenta en futuros estudios con muestras de mayor tamaño.

El ácido úrico es el segundo biomarcador que se intentó asociar como predictor de mal pronóstico en el ECV isquémico agudo en este estudio. Desde 1960 se ha identificado la relación entre AU y algunas enfermedades cardiovasculares como HTA, obesidad, DM, enfermedad cerebrovascular e insuficiencia cardíaca (Iliesiu et al; 2010) (Fenech, Rajzbaum, Mazighi, & Blacher, 2014) (Wu, Gladden, Ahmed, Ahmed, & Filippatos, 2016).

El AU es el producto de oxidación final del catabolismo de las purinas, el último paso metabólico, la conversión de la hipoxantina en AU está regulada por la enzima xantina oxidoreductasa (XO) y como parte de este proceso, se producen especies reactivas de oxígeno (ROS) (Abou-Elala, 2017)(Mandal & Mount, 2015) (Lima, Martins-Santos, & Chaves, 2015).

En la literatura existe controversia sobre la relevancia de la hiperuricemia en la enfermedad cerebrovascular y la importancia de esta asociación es aún desconocida.

Se ha sugerido varios mecanismos fisiopatológicos de la hiperuricemia y ECV isquémico, como por ejemplo el papel de esta en la disfunción endotelial, el metabolismo oxidativo, la adhesividad y la agregación plaquetaria (Kanbay et al., 2013) (Heitjan & Albert, 2010). Por lo que estudiar si la hiperuricemia tiene un efecto perjudicial sobre la morbilidad y la mortalidad en el ECV isquémico fue uno de los objetivos de este estudio.

En nuestro estudio, la prevalencia de hiperuricemia entre los pacientes de ECV isquémico agudo fue 11.1 %, (21 pacientes), cabe recalcar que entre la población estudiada ningún paciente reportó el antecedente de hiperuricemia. La prevalencia de nuestro trabajo es bajo a comparación de lo reportado en un estudio de India donde más de la mitad de los pacientes (54,9%) presentaron hiperuricemia y en otro estudio más antiguo con 50 pacientes se reportó una prevalencia de 30%.(Bansal, Gupta, Bansal, & Prakash, 1975) (Koppula et al., 2013). No obstante, un revisión sistémica del 2015 reporta una prevalencia de esta patología del 11 y 13% respectivamente en México y Brasil (Smith E & March L, 2015). Lo que estaría más de acorde con la prevalencia encontrada en este estudio.

En la distribución por sexo y edad la mayoría se ubicó en el rango de ≥ 66 años y de ellos su mayoría fueron de sexo masculino, aunque este predominio no fue tan marcado (6 pacientes masculinos vs 5 femeninos). Estos resultados son contradictorios a lo que normalmente se conoce pues en estos rangos de edad tiende a haber mayor presencia de hiperuricemia en el sexo femenino por el papel de los estrógenos en el metabolismo del ácido úrico.

En la literatura como se mencionó anteriormente el papel de la hiperuricemia en ECV es controversial, Amaro et al; encontró asociación en los pacientes con ECV e hiperuricemia con una mayor tasa de una excelente recuperación independientemente del resto de variables estudiadas. De igual forma en España Chamorro et al; (2002) reporta un aumento del 12% de la probabilidad de tener un mejor resultado clínico por cada mg/dl que incrementa sobre 6.

Wang et al., (2014) realizaron un estudio en 1351 pacientes y mostraron que el ácido úrico bajo se correlacionaba con resultados deficientes en ECV isquémico agudo.

Al contrario de la anterior bibliografía citada, un trabajo basado en los datos del estudio PREMIER, en 463 pacientes encontró que las concentraciones bajas de AU (< 4.5 mg/dl) se asociarían modestamente con mejores resultados en el ECV isquémico (Chiquete et al., 2013). Además hay varios estudios que asocian a la hiperuricemia con malos resultados en pacientes con ECV isquémico en cuanto a severidad, funcionalidad e incremento de mortalidad (Weir, Muir, Walters, & Lees, 2003)(Newman, Rahman, Lees, Weir, & Walters, 2006) (Karagiannis et al., 2007)

La hiperuricemia en nuestro estudio en cuanto a funcionalidad y mortalidad no hubo diferencias estadísticamente significativas con los pacientes que no tenían hiperuricemia. Pero en este estudio si se observó que de la población con hiperuricemia y ECV isquémico agudo el 33.3% presentó un déficit muy severo a comparación del 9,8% de los pacientes que no tenía esta condición, sin embargo, en el resto de las categorías de severidad no hubo gran diferencia, lo que no nos da el apoyo consistente para afirmar de manera categórica la hipótesis que la hiperuricemia es un factor de mal pronóstico para ECV isquémico.

Sigue abierta la duda que si el ácido úrico es un factor protector como antioxidante o factor de mal pronóstico como prooxidante. Debido a las características del diseño de estudio. Además del número muy pequeño de pacientes con hiperuricemia no se puede emitir juicio concluyente sobre el papel de la hiperuricemia en el ECV isquémico agudo, sino únicamente describir el análisis de los datos obtenidos.

CAPÍTULO VI

6.1 CONCLUSIONES

- La presente investigación mostró que la hiperglicemia al ingreso en pacientes con ECV isquémico se relaciona con mal pronóstico.
- No se logró demostrar la asociación de hiperuricemia como factor de mal pronóstico.
- Los pacientes con ECV isquémico que presentaron hiperglicemia en nuestro estudio fueron en su mayoría de 66 años o más y predominó el sexo femenino. En el grupo de hiperuricemia tuvo el mismo comportamiento en cuanto a edad con un leve predominio masculino.
- Los pacientes de hiperglicemia tuvieron mayor porcentaje de déficit neurológico grave y muy grave frente a los pacientes con glucosa normal. Al analizar los pacientes con hiperuricemia se encontró esta misma diferencia en los pacientes con déficit muy grave.
- La prevalencia de hiperglicemia en ECV isquémico fue de 55,4% de los cuales el 19.7% tenían el antecedente de DM. En cuanto a la prevalencia de hiperuricemia en esta población fue de 11.1% y ninguno de ellos tenía el antecedente de esta condición.
- Con relación al grado de déficit funcional, los pacientes con hiperglicemia al ingreso tuvieron mayor afectación funcional en relación con los normo glucémicos. El grupo de hiperuricemia no hubo diferencias.
- Se identificó una gran asociación entre hiperglicemia al ingreso y aumento de mortalidad en pacientes con ECV isquémico. En el grupo de hiperuricemia no se logró esta asociación.

6.2 RECOMENDACIONES

- Realizar determinación de glucosa al ingreso en pacientes con ECV al presentarse este evento.
- El valor del ácido úrico en la admisión de paciente debe ser tomado en cuenta sobre todo con el fin de posibles estudios futuros para esclarecer su papel en el ECV isquémico.
- Determinar hemoglobina glicosilada al ingreso en los pacientes con hiperglicemia para establecer el diagnóstico de DM no conocido previamente.
- Mejorar la valoración neurológica en el examen físico por parte de los médicos residente y siempre cuantificar su gravedad con el uso de la escala de NIHSS.
- Realizar una base de datos única en el hospital que cuente con todas las variables demográficas, clínicas, de laboratorio y de imagen.
- Para estudios posteriores se sugiere tomar en cuenta el tratamiento que ha recibido el paciente.

6.3 LIMITACIONES

- El tamaño de la población estudiada puede limitar la interpretación de algunos datos sobre todo en los pacientes con hiperuricemia.
- No se cuenta con muchos estudios en Latinoamérica y fue difícil la comparación de los datos en nuestra población.
- No se estudió pacientes con ECV hemorrágico.

- Debido a que se realizó revisión de historias clínicas no todos los pacientes contaron con el registro de glucosa y ácido úrico lo que hizo que esta población no sea estudiada.
- Al no contar con el registro de hemoglobina glicosilada se desconoce el porcentaje de pacientes que tenían en realidad el antecedente de DM aunque desconocido por el paciente.

BIBLIOGRAFIA

- Aborix, A., Díaz, J., Pérez-Sempere, A., & Álvarez Sabin, J. (2004). Guía oficial para el diagnóstico y tratamiento del ictus. Guías oficiales de la Sociedad Española de Neurología. (Vol. 3).
- Abou-Elela, A. (2017). Epidemiology, pathophysiology, and management of uric acid urolithiasis: A narrative review. *Journal of Advanced Research*, 8(5), 513–527. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2017.04.005>
- Ackermann, A., Cardozo, M., Martínez, R., & Popescu, C. (1999). Valor pronóstico de la Glucemia al ingreso en Accidente Cerebro Vascular, (21).
- Adams, H. ., Adams, H. ., Bendixen, B. ., Bendixen, B. ., Kappelle, L. ., Kappelle, L. ., ... Marsh, E. . (1993). Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, 23(1), 35–41. <https://doi.org/10.1161/01.STR.24.1.35>
- Adriana ILIESIU; Alexandru CAMPEANU; Dinu DUSCEAC. (2010). Serum uric acid and cardiovascular disease. *Maedica*, 5(3), 186–192. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1130/B30528.1>
- Al-Weshahy, A., El-Sherif, R., Selim, K. A. A.-W., & Heikal, A. (2017). Short term outcome of patients with hyperglycemia and acute stroke. *The Egyptian Journal of Critical Care Medicine*, 5(3), 93–98. <https://doi.org/10.1016/j.ejccm.2017.11.003>
- Amitrano, D., Silva, I. R. F. da, Liberato, B. B., Batistella, V., Oliveira, J., Nascimento, O. J. M., ... Nascimento, O. J. M. (2016). Simple prediction model for unfavorable outcome in ischemic stroke after intravenous thrombolytic therapy. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*,

74(12), 986–989. <https://doi.org/10.1590/0004-282x20160152>

Arnao, V., Acciarresi, M., Cittadini, E., & Caso, V. (2016). Stroke incidence, prevalence and mortality in women worldwide. *International Journal of Stroke*, 11(3), 287–301. <https://doi.org/10.1177/1747493016632245>

Badiger, S., Akkasaligar, P. T., & Narone, U. (2013). Hyperglycemia and Stroke. *International Journal of Stroke Research*, 1(1), 1–6. <https://doi.org/10.5923/j.stroke.20130101.01>

Bansal, B. C., Gupta, R. R., Bansal, M. R., & Prakash, C. (1975). Serum lipids and uric acid relationship in ischemic thrombotic cerebrovascular disease. *Stroke*, 6(3), 304–307. <https://doi.org/10.1161/01.STR.6.3.304>

Becker, B. F. (1993). Towards the physiological function of uric acid. *Free Radical Biology and Medicine*, 14(6), 615–631. [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(93\)90143-I](https://doi.org/10.1016/0891-5849(93)90143-I)

BELLESSERT, B., & MIGNIOT, C. (1972). Étude Comparative Des Mouvements Sédimentaires Dans Quelques Estuaires. *La Houille Blanche*, 78(8), 695–702. <https://doi.org/10.1126/science.aaf5481>

Bevers, M. B., Vaishnav, N. H., Pham, L., Battey, T. W. K., & Kimberly, W. T. (2017). Hyperglycemia is associated with more severe cytotoxic injury after stroke. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 37(7), 2577–2583. <https://doi.org/10.1177/0271678X16671730>

Billy, G. G. (2015). NIH Public Access, 6(9), 790–795. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2014.02.014.Lumbar>

- Bogousslavsky J, Van Melle G, R. F. (1988). The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. *Stroke*, 19, 1083–1099.
- Borden, W. B., Bravata, D. M., Dai, S., Gillespie, C., Hailpern, S. M., Heit, J. A., ... Judith, H. (2017). Heart Disease and Stroke Statistics—2013 Update: *Circulation.*, 127(1), 498. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31828124ad.Heart>
- Bravata, D. M., Kim, N., Concato, J., & Brass, L. M. (2003). Hyperglycaemia in patients with acute ischaemic stroke: how often do we screen for undiagnosed diabetes? *Qjm*, 96(7), 491–497. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcg087>
- Brouns, R., & De Deyn, P. P. (2009). The complexity of neurobiological processes in acute ischemic stroke. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 111(6), 483–495. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2009.04.001>
- Brouns, R., Wauters, A., Van De Vijver, G., De Surgeloose, D., Sheorajpanday, R., & De Deyn, P. P. (2010). Decrease in uric acid in acute ischemic stroke correlates with stroke severity, evolution and outcome. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 48(3), 383–390. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2010.065>
- Bruno, A., Liebeskind, D., Hao, Q., & Raychev, R. (2010). Diabetes mellitus, acute hyperglycemia, and ischemic stroke. *Current Treatment Options in Neurology*, 12(6), 492–503. <https://doi.org/10.1007/s11940-010-0093-6>
- Butler, S. O., Btaiche, I. F., & Alaniz, C. (2005). Relationship between hyperglycemia and infection in critically ill patients. *Pharmacotherapy*, 25(7), 963–976. <https://doi.org/10.1592/phco.2005.25.7.963>

- Candelario-Jalil, E. (2009). Injury and repair mechanisms in ischemic stroke: considerations for the development of novel neurotherapeutics. *Curr Opin Investig Drugs*, 10(7), 644–654. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19579170>
- Capes, S. E., Hunt, D., Malmberg, K., Pathak, P., & Gerstein, H. C. (2001). Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: A systematic overview. *Stroke*, 32(10), 2426–2432. <https://doi.org/10.1161/hs1001.096194>
- Castellanos, M., & Serena, J. (2007). Applicability of biomarkers in ischemic stroke. *Cerebrovascular Diseases*, 24(SUPPL. 1), 7–15. <https://doi.org/10.1159/000107374>
- Chang, B. S. W. (2014). Ancient insights into uric acid metabolism in primates. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(10), 3657–3658. <https://doi.org/10.1073/pnas.1401037111>
- Chang, C. C., Wu, C. H., Liu, L. K., Chou, R. H., Kuo, C. S., Huang, P. H., ... Lin, S. J. (2018). Association between serum uric acid and cardiovascular risk in nonhypertensive and nondiabetic individuals: The Taiwan I-Lan Longitudinal Aging Study. *Scientific Reports*, 8(1), 1–6. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22997-0>
- Chaudhary, K., Malhotra, K., Sowers, J., & Aroor, A. (2013). Uric acid-key ingredient in the recipe for cardiorenal metabolic syndrome. *CardioRenal Medicine*, 3(3), 208–220. <https://doi.org/10.1159/000355405>
- Chiquete, E., Ruiz-Sandoval, J. L., Murillo-Bonilla, L. M., Arauz, A., Orozco-Valera, D. R., Ochoa-Guzmán, A., ... Cantú-Brito, C. (2013). Serum uric acid and outcome after acute ischemic stroke: Premier study. *Cerebrovascular Diseases*, 35(2), 168–174. <https://doi.org/10.1159/000346603>
- Coester, A., Neumann, C. R., & Schmidt, M. I. (2009). Intensive Insulin Therapy in Severe

Traumatic Brain Injury: A Randomized Trial. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*, 68(4), 1. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e3181c9afc2>

Conen, D; Wietlisbach, P;Bovet, F. (2004). Prevalence of hyperuricemia and relation of serum uric acid with cardiovascular risk factors in a developing country. *BMC Public Health*, 4, 1–9. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-4-9>

de Oliveira, E., & Burini, R. (2012). Plasma Uric Acid Concentration: Causes and Consequences. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 4(12), 1–7.

Deb, P., Sharma, S., & Hassan, K. M. (2010). Pathophysiologic mechanisms of acute ischemic stroke: An overview with emphasis on therapeutic significance beyond thrombolysis. *Pathophysiology*, 17(3), 197–218. <https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2009.12.001>

Dieplinger, B., Bocksrucker, C., Egger, M., Eggers, C., Haltmayer, M., & Mueller, T. (2017). Prognostic value of inflammatory and cardiovascular biomarkers for prediction of 90-day all-cause mortality after acute ischemic stroke-results from the Linz stroke unit study. *Clinical Chemistry*, 63(6), 1101–1109. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2016.269969>

El-Koussy, M., Schroth, G., Brekenfeld, C., & Arnold, M. (2014). Imaging of acute ischemic stroke. *European Neurology*, 72(5–6), 309–316. <https://doi.org/10.1159/000362719>

El Ridi, R., & Tallima, H. (2017). Physiological functions and pathogenic potential of uric acid: A review. *Journal of Advanced Research*, 8(5), 487–493. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2017.03.003>

Falciglia, M., Freyberg, R. W., Almenoff, P. L., D'Alessio, D. A., & Render, M. L. (2009). Hyperglycemia-related mortality in critically ill patients varies with admission diagnosis.

Critical Care Medicine, 37(12), 3001–3009.
<https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181b083f7>

Fenech, G., Rajzbaum, G., Mazighi, M., & Blacher, J. (2014). Serum uric acid and cardiovascular risk: State of the art and perspectives. *Joint Bone Spine*, 81(5), 392–397.
<https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2014.01.008>

FINLAY A. MCALISTER, MD, MSC, F., SUMIT R. MAJUMDAR, MD, MPH, F., SANDRA BLITZ, M., BRIAN H. ROWE, MD, MSC, C., JACQUES ROMNEY, MD, MSC, F., & THOMAS J. MARRIE, MD, F. (2005). The Relation Between Hyperglycemia Admitted to the Hospital With and Outcomes in 2,471 Patients Community-Acquired Pneumonia. *Diabetes Care*, 28(5), 810–815. <https://doi.org/10.1007/BF00306269>

Fisher, M. (2004). The ischemic penumbra: Identification, evolution and treatment concepts. *Cerebrovascular Diseases*, 17(SUPPL. 1), 1–6. <https://doi.org/10.1159/000074790>

Giordano, C., Karasik, O., King-Morris, K., & Asmar, A. (2015). Uric Acid as a Marker of Kidney Disease: Review of the Current Literature. *Disease Markers*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/382918>

Gorshtein, A., Shimon, I., Shochat, T., Amitai, O., & Akirov, A. (2018). Long-term outcomes in older patients with hyperglycemia on admission for ischemic stroke. *European Journal of Internal Medicine*, 47, 49–54. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2017.09.037>

Hafez, S., Coucha, M., Bruno, A., Fagan, S. C., & Ergul, A. (2014). *NIH Public Access*, 5(4), 706–721. <https://doi.org/10.1007/s12975-014-0336-z>.Hyperglycemia

Hasan, T. F., Rabinstein, A. A., Middlebrooks, E. H., Haranhalli, N., Silliman, S. L., Meschia,

- J. F., & Tawk, R. G. (2018). Diagnosis and Management of Acute Ischemic Stroke. *Mayo Clinic Proceedings*, 93(4), 523–538. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.02.013>
- Heitjan, D. F., & Albert, D. A. (2010). *NIH Public Access*, 61(7), 885–892. <https://doi.org/10.1002/art.24612.Hyperuricemia>
- Hossmann, K. -A. (1994). Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. *Annals of Neurology*, 36(4), 557–565. <https://doi.org/10.1002/ana.410360404>
- Hu, G. C., Hsieh, S. F., Chen, Y. M., Hsu, H. H., Hu, Y. N., & Chien, K. L. (2012). Relationship of initial glucose level and all-cause death in patients with ischaemic stroke: The roles of diabetes mellitus and glycated hemoglobin level. *European Journal of Neurology*, 19(6), 884–891. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03647.x>
- Huaman, M. A., Fiske, C. T., Jones, T. F., Warkentin, J., Shepherd, B. E., Maruri, F., & Sterling, T. R. (2015). *HHS Public Access*, 143(5), 951–959. <https://doi.org/10.1017/S0950268814002131.Tuberculosis>
- HYVARINEN, M. et al. (2009). Comparison between fasting and 2-h glucose criteria. *Diabetes Care*, 32(2). <https://doi.org/10.2337/dc08-1411>.
- Ii, P. (2017). Universidad complutense de madrid.
- Ioachimescu, A. G., Brennan, D. M., Hoar, B. M., Hazen, S. L., & Hoogwerf, B. J. (2008). Serum uric acid is an independent predictor of all-cause mortality in patients at high risk of cardiovascular disease: A Preventive Cardiology Information System (PreCIS) database cohort study. *Arthritis and Rheumatism*, 58(2), 623–630. <https://doi.org/10.1002/art.23121>

- Iso, T., & Kurabayashi, M. (2015). Extremely low levels of serum uric acid are associated with endothelial dysfunction in humans. *Circulation Journal*, 79(5), 978–980. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-15-0232>
- Jickling, G. C., & Sharp, F. R. (2015). Biomarker panels in ischemic stroke. *Stroke*, 46(3), 915–920. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.005604>
- Kalogeris, T., P.Baines, C., Krenz, M., & J.Korthuis, R. (2017). Ischemia/Reperfusion. *Comprehensive Physiology*, 7(1), 113–170. <https://doi.org/10.1002/cphy.c160006.Ischemia/Reperfusion>
- Kanbay, M., Segal, M., Afsar, B., Kang, D. H., Rodriguez-Iturbe, B., & Johnson, R. J. (2013). The role of uric acid in the pathogenesis of human cardiovascular disease. *Heart*, 99(11), 759–766. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2012-302535>
- Kanyal, N. (2015). The Science of Ischemic Stroke: Pathophysiology & Pharmacological Treatment. *International Journal of Pharma Research & Review*, 4(10), 65–84. Retrieved from <http://www.riroij.com/open-access/the-science-of-ischemic-stroke-pathophysiology-pharmacological-treatment-.pdf>
- Karagiannis, A., Mikhailidis, D. P., Tziomalos, K., Sileli, M., Savvatianos, S., Kakafika, A., ... Athyros, V. G. (2007). Serum Uric Acid as an Independent Predictor of Early Death After Acute Stroke. *Circulation Journal*, 71(7), 1120–1127. <https://doi.org/10.1253/circj.71.1120>
- Kasner, S. E. (2006). Clinical interpretation and use of stroke scales. *Lancet Neurology*, 5(7), 603–612. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70495-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70495-1)
- Katan, M., & Elkind, M. S. (2018). The potential role of blood biomarkers in patients with ischemic stroke. *Clinical and Translational Neuroscience*, 2(1), 2514183X1876805.

<https://doi.org/10.1177/2514183X18768050>

Kaur, I., Khurana, A., Sachdev, J. K., & Mohan, G. (2017). Evaluation of serum uric acid in acute ischaemic stroke. *International Journal of Advances in Medicine Int J Adv Med*, 44(1), 60–65. <https://doi.org/10.18203/2349-3933.ijam20170036>

Kes, V., Solter, V., Supanc, V., & Demarin, V. (2007). Impact of hyperglycemia on ischemic stroke mortality in diabetic and non-diabetic patients. *Annals of Saudi Medicine*, 27(October), 352–355. Retrieved from <http://ukpmc.ac.uk/abstract/MED/17921684>

Khatri, R., Mckinney, A. M., Swenson, B., & Janardhan, V. (2012). and Hemorrhagic Transformation in Acute Ischemic Stroke.

Knoflach, M., Matosevic, B., Rucker, M., Furtner, M., Mair, A., Wille, G., ... Willeit, J. (2012). Functional recovery after ischemic stroke - A matter of age: Data from the Austrian Stroke Unit Registry. *Neurology*, 78(4), 279–285. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31824367ab>

Kool, M., Soullié, T., van Nimwegen, M., Willart, M. A. M., Muskens, F., Jung, S., ... Lambrecht, B. N. (2008). Alum adjuvant boosts adaptive immunity by inducing uric acid and activating inflammatory dendritic cells. *The Journal of Experimental Medicine*, 205(4), 869–882. <https://doi.org/10.1084/jem.20071087>

Kool, M., Willart, M. A. M., van Nimwegen, M., Bergen, I., Pouliot, P., Virchow, J. C., ... Lambrecht, B. N. (2011). An Unexpected Role for Uric Acid as an Inducer of T Helper 2 Cell Immunity to Inhaled Antigens and Inflammatory Mediator of Allergic Asthma. *Immunity*, 34(4), 527–540. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2011.03.015>

Koppula, R., Kaul, S., Venkateswar Rao, A., Jyothy, A., & Munshi, A. (2013). Association of serum uric acid level with ischemic stroke, stroke subtypes and clinical outcome.

Neurology Asia, 18(4), 349–354.

Kostulas, N., Markaki, I., Cansu, H., Masterman, T., & Kostulas, V. (2009). Hyperglycaemia in acute ischaemic stroke is associated with an increased 5-year mortality. *Age and Ageing*, 38(5), 590–594. <https://doi.org/10.1093/ageing/afp120>

Kruyt, N. D., Biessels, G. J., Devries, J. H., & Roos, Y. B. (2010). Hyperglycemia in acute ischemic stroke: Pathophysiology and clinical management. *Nature Reviews Neurology*, 6(3), 145–155. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2009.231>

Kumar Behera, B., Hui, K., & Simethy, R. (2017). Serum uric acid level in acute ischemic stroke in eastern India. *International Journal of Research in Medical Sciences* Behera BK et Al. *Int J Res Med Sci*, 5(6), 2353–2357. <https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20172057>

L.B., M., L.D., L., A.C., M., M.A., S., P.J., L., D.A., M., & J.M.H., R. (2004). A population-based study of acute stroke and TIA diagnosis. *Neurology*, 62(6), 895–900. Retrieved from <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L38435775%5Cnhttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=00283878&id=doi:&atitle=A+populationbased+study+of+acute+stroke+and+TIA+diagnosis&stitle=Neurology&title=Neurology&volu>

L, L., & X, W. (2016). Ischemia-reperfusion Injury in the Brain: Mechanisms and Potential Therapeutic Strategies. *Biochemistry & Pharmacology: Open Access*, 5(4). <https://doi.org/10.4172/2167-0501.1000213>

Lee, S. J., Hwang, Y. H., Hong, J. M., Choi, J. W., Yoon, B. S., Kang, D. H., ... Lee, J. S. (2018). Impact of varying levels of hyperglycemia on clinicoradiographic outcomes after endovascular reperfusion treatment. *Scientific Reports*, 8(1), 1–9.

<https://doi.org/10.1038/s41598-018-28175-6>

Lévigne, D., Tobalem, M., Modarressi, A., & Pittet-Cuénod, B. (2013). Hyperglycemia increases susceptibility to ischemic necrosis. *BioMed Research International*, 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/490964>

Li, F., Guo, H., Zou, J., Chen, W., Lu, Y., Zhang, X., ... Ye, Z. (2018). Urinary excretion of uric acid is negatively associated with albuminuria in patients with chronic kidney disease: A cross-sectional study. *BMC Nephrology*, 19(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12882-018-0892-7>

Li, Q., Li, X., Kwong, J. S. W., Chen, H., Sun, X., Tian, H., & Li, S. (2017). Diagnosis and treatment for hyperuricaemia and gout: A protocol for a systematic review of clinical practice guidelines and consensus statements. *BMJ Open*, 7(6). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-014928>

Licona, T., & Aguilera, M. (2009). Perfil clínico epidemiológico de pacientes con accidente cerebrovascular en el instituto de seguridad social. *Rev Med Hondur*, 77(3), 104–106.

Lima, W. G., Martins-Santos, M. E. S., & Chaves, V. E. (2015). Uric acid as a modulator of glucose and lipid metabolism. *Biochimie*, 116, 17–23. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2015.06.025>

Lipkowitz, M. S. (2012). Regulation of uric acid excretion by the kidney. *Current Rheumatology Reports*, 14(2), 179–188. <https://doi.org/10.1007/s11926-012-0240-z>

Lyden, P. (2017). Using the National Institutes of Health Stroke Scale. *Stroke* (Vol. 48). <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.015434>

- Maestrini, I., Ducroquet, A., Moulin, S., Leys, D., Cordonnier, C., & Bordet, R. (2016). Blood biomarkers in the early stage of cerebral ischemia. *Revue Neurologique*, 172(3), 198–219. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2016.02.003>
- Maiuolo, J., Oppedisano, F., Gratteri, S., Muscoli, C., & Mollace, V. (2016). Regulation of uric acid metabolism and excretion. *International Journal of Cardiology*, 213, 8–14. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.08.109>
- Mandal, A. K., & Mount, D. B. (2015). The Molecular Physiology of Uric Acid Homeostasis. *Annual Review of Physiology*, 77(1), 323–345. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021113-170343>
- Manzanero, S., Santro, T., & Arumugam, T. V. (2013). Neuronal oxidative stress in acute ischemic stroke: Sources and contribution to cell injury. *Neurochemistry International*, 62(5), 712–718. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2012.11.009>
- Marik, P. E., & Bellomo, R. (2013). Stress hyperglycemia: an essential survival response! V I E W P O I N T. *Critical Care*, 17, 305. Retrieved from <http://ccforum.com/content/17/2/305>
- Martin, R. J., Ratan, R. R., Reding, M. J., & Olsen, T. S. (2012). Higher blood glucose within the normal range is associated with more severe strokes. *Stroke Research and Treatment*, 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/659610>
- Masrur, S., Cox, M., Bhatt, D. L., Smith, E. E., Ellrodt, G., Fonarow, G. C., & Schwamm, L. (2015). Association of acute and chronic hyperglycemia with acute ischemic stroke outcomes post-thrombolysis: Findings from get with the guidelines-stroke. *Journal of the American Heart Association*, 4(10). <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002193>

MB, M., & KL, F. (2009). NIH Public Access. *Biomarker Med*, 3(4), 363–383.
<https://doi.org/10.2217/bmm.09.30.Molecular>

Minnesota, R. (2016). *Epidemiología de la Enfermedad Cerebrovascular en Latinoamérica*, 13, 2003–2004. Retrieved from <http://revecuatneurol.com/wp-content/uploads/2016/03/Epidemiología-de-la-Enfermedad-Cerebrovascular-en-Latinoamérica.pdf>

Mishiro, K., Imai, T., Sugitani, S., Kitashoji, A., Suzuki, Y., Takagi, T., ... Hara, H. (2014). Diabetes mellitus aggravates hemorrhagic transformation after ischemic stroke via mitochondrial defects leading to endothelial apoptosis. *PLoS ONE*, 9(8).
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103818>

Murillo-Bonilla, L. M., Lizola-Hernández, J., Lepe-Cameros, L., Ruiz-Sandoval, J. L., Chiquete, E., León-Jiménez, C., ... Cantú-Brito, C. (2011). Factores predictivos de discapacidad funcional y muerte a 30 días en sujetos con infarto cerebral agudo: Resultados del Registro Nacional Mexicano de Enfermedad Vascular Cerebral (Estudio RENAMEVASC). *Revista Mexicana de Neurociencia*, 12(2), 68–75.

Musuka, T. D., Wilton, S. B., Traboulsi, M., & Hill, M. D. (2015). Diagnosis and management of acute ischemic stroke: speed is critical. *Canadian Medical Association Journal*, 187(12), 887–893. <https://doi.org/10.1503/cmaj.140355>

Nery, R. A., Kahlow, B. S., Skare, T. L., Tabushi, F. I., & Castro, A. do A. e. (2015). Uric Acid and Tissue Repair. *ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)*, 28(4), 290–292. https://doi.org/10.1207/s15516709cog0301_4

Newman, E. J., Rahman, F. S., Lees, K. R., Weir, C. J., & Walters, M. R. (2006). Elevated serum urate concentration independently predicts poor outcome following stroke in

- patients with diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 22(1), 79–82. <https://doi.org/10.1002/dmrr.585>
- Nicoli, F., Lefur, Y., Denis, B., Ranjeva, J. P., Confort-Gouny, S., & Cozzone, P. J. (2003). Metabolic Counterpart of Decreased Apparent Diffusion Coefficient During Hyperacute Ischemic Stroke: A Brain Proton Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging Study. *Stroke*, 34(7), e82–e87. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000078659.43423.0A>
- Nour, M., Scalzo, F., & Liebeskind, D. S. (2012). Ischemia-Reperfusion Injury in Stroke. *Interventional Neurology*, 1(3–4), 185–199. <https://doi.org/10.1159/000353125>
- Olsen, T. S., Andersen, Z. J., & Andersen, K. K. (2011). Age trajectories of stroke case fatality: Leveling off at the highest ages. *Epidemiology*, 22(3), 432–436. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3182117b3d>
- Paciaroni, M., Agnelli, G., Caso, V., Corea, F., Ageno, W., Alberti, A., ... Silvestrelli, G. (2009). Acute hyperglycemia and early hemorrhagic transformation in ischemic stroke. *Cerebrovascular Diseases*, 28(2), 119–123. <https://doi.org/10.1159/000223436>
- Palmer, C. M. (1969). a Composite Rating of Algae Tolerating Organic Pollution. *Journal of Phycology*, 5(1), 78–82. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8817.1969.tb02581.x>
- Pan, Y., Wang, Y., Li, H., Gaisano, H. Y., Wang, Y., & He, Y. (2016). Association of diabetes and prognosis of minor stroke and its subtypes: A prospective observational study. *PLoS ONE*, 11(4), 1–12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153178>
- Piccardi, B., Arba, F., Nesi, M., Palumbo, V., Nencini, P., Giusti, B., ... Inzitari, D. (2018). Reperfusion Injury after ischemic Stroke Study (RISKS): single-centre (Florence, Italy),

prospective observational protocol study. *BMJ Open*, 8(5), e021183.
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-021183>

Poppe, A. Y., Majumdar, S. R., Jeerakathil, T., Ghali, W., Buchan, A. M., Hill, M. D., & Investigators, C. A. for S. E. S. (2009). Admission hyperglycemia predicts a worse outcome in stroke patients treated with intravenous thrombolysis. *Diabetes Care*.32(4):617-22, (1), 1–13.

Powers, W. J., Rabinstein, A. A., Ackerson, T., Adeoye, O. M., Bambakidis, N. C., Becker, K., ... Tirschwell, D. L. (2018). 2018 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* (Vol. 49).
<https://doi.org/10.1161/STR.000000000000158>

Qiu, L., Cheng, X. Q., Wu, J., Liu, J. T., Xu, T., Ding, H. T., ... Zhu, G. J. (2013). Prevalence of hyperuricemia and its related risk factors in healthy adults from Northern and Northeastern Chinese provinces. *BMC Public Health*, 13(1), 1.
<https://doi.org/10.3233/978-1-60750-023-0-180>

reddy. (2014). Prognostic Significance of Uric Acid Serum Concentration in Patients With Acute Ischemic Stroke. *International Journal of Stroke Research*, 2(1), 6–14.
<https://doi.org/10.1161/hs0402.105927>

Revisión, A. DE, boissonnet Mtsac, carlos, & scHarGrodsKy, H. (2010). las principales conclusiones del estudio carMela y de los subestudios / palmira pramparo y col Evaluación del riesgo cardiovascular en siete ciudades de Latinoamérica: las principales conclusiones del estudio CARMELA y de los subestudios. Retrieved from <http://www.interamericanheart.org/images/CARMELAoverviewSPA.pdf>

- Rodríguez López, A., Capote Fradera, A., Salellas Bringuez, J., & Ballester Pérez, A. (2011). Efecto de la hiperglucemia en la mortalidad hospitalaria del infarto cerebral. *Revista Archivo Médico de Camagüey*, 15(3), 504–515. Retrieved from http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552011000300008&lang=pt%0Ahttp://scielo.sld.cu/pdf/amc/v15n3/amc080311.pdf
- Rojas, J. I., Zurru, M. C., Patrucco, L., Romano, M., Riccio, P. M., & Cristiano, E. (2006). Registro de enfermedad cerebrovascular isquémica. *Medicina*, 66(6), 547–551. <https://doi.org/10.1007/s00271-010-0225-5>
- Sacco, R. L., Kasner, S. E., Broderick, J. P., Caplan, L. R., Connors, J. J., Culebras, A., ... Vinters, H. V. (2013). An updated definition of stroke for the 21st century: A statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke*, 44(7), 2064–2089. <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e318296aeca>
- Saenger, A. K., & Christenson, R. H. (2010). Stroke biomarkers: Progress and challenges for diagnosis, prognosis, differentiation, and treatment. *Clinical Chemistry*, 56(1), 21–33. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2009.133801>
- Saif, S., & Fazal, N. (2014). Association Between Nih Stroke Scale Score and Functional Outcome in Acute Ischemic Stroke. *NIH Stroke Scale Score*, 64(4), 585–590.
- Saposnik, G., & Del Brutto, O. H. (2003). Stroke in South America: A systematic review of incidence, prevalence, and stroke subtypes. *Stroke*, 34(9), 2103–2107. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000088063.74250.DB>
- Sautin, Y. Y., & Johnson, R. J. (2010). *NIH Public Access*, 27(6), 608–619. <https://doi.org/10.1080/15257770802138558.URIC>

- Shi, Y., Evans, J. E., & Rock, K. L. (2003). Apoptotic_cell_MSU_Nat2003. *Nature*, 425(6957), 516–521. <https://doi.org/10.1038/nature01991>
- Shichita, T., Ito, M., & Yoshimura, A. (2014). Post-ischemic inflammation regulates neural damage and protection. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 8(October), 1–8. <https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00319>
- Shichita, T., Sakaguchi, R., Suzuki, M., & Yoshimura, A. (2012). Post-ischemic inflammation in the brain. *Frontiers in Immunology*, 3(MAY), 1–7. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00132>
- Shrestha, S., Poudel, R. S., Khatiwada, D., & Thapa, L. (2015). Stroke subtype, age, and baseline NIHSS score predict ischemic stroke outcomes at 3 months: A preliminary study from central Nepal. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*, 8, 443–448. <https://doi.org/10.2147/JMDH.S90554>
- Sims, N. R., & Muyderman, H. (2010). Mitochondria, oxidative metabolism and cell death in stroke. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, 1802(1), 80–91. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2009.09.003>
- Smith E, & March L. (2015). Global Prevalence of Hyperuricemia: A Systematic Review of Population-Based Epidemiological Studies - ACR Meeting Abstracts. *Arthritis Rheumatol*, 67(suppl 10). Retrieved from <https://acrabstracts.org/abstract/global-prevalence-of-hyperuricemia-a-systematic-review-of-population-based-epidemiological-studies/>
- Sobrino García, P., García Pastor, A., García Arratibel, A., Vicente Peracho, G., Rodríguez Cruz, P. M., Pérez Sánchez, J. R., ... Gil Núñez, A. (2013). Clasificación etiológica del ictus isquémico: Comparación entre la nueva clasificación A-S-C-O y la clasificación del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. *Neurología*, 28(7), 417–424. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2012.07.005>

Storhaug, H. M., Norvik, J. V., Toft, I., Eriksen, B. O., Løchen, M. L., Zykova, S., ... Jenssen, T. (2013). Uric acid is a risk factor for ischemic stroke and all-cause mortality in the general population: A gender specific analysis from The Tromsø Study. *BMC Cardiovascular Disorders*, 13. <https://doi.org/10.1186/1471-2261-13-115>

Sugihara, S., Hisatome, I., Kuwabara, M., Niwa, K., Maharani, N., Kato, M., Yamamoto, K. (2015). Depletion of Uric Acid Due to SLC22A12 (URAT1) Loss-of-Function Mutation Causes Endothelial Dysfunction in Hypouricemia. *Circulation Journal*, 79(5), 1125–1132. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-14-1267>

Sung, J.-Y., Chen, C.-I., Hsieh, Y.-C., Chen, Y.-R., Wu, H.-C., Chan, L., ... Chi, N.-F. (2017). Comparison of admission random glucose, fasting glucose, and glycated hemoglobin in predicting the neurological outcome of acute ischemic stroke: a retrospective study. *PeerJ*, 5, e2948. <https://doi.org/10.7717/peerj.2948>

Takase, H. (2018). HYPERTENSION , RISK FACTORS AND TREATMENT Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article-abstract/39/suppl_1/ehy563.P3800/5081989 by guest on 11 September 2018. *European Heart Journal*, 39(1), 3800.

Terasaki, Y., Liu, Y., Hayakawa, K., Pham, L. D., Lo, E. H., Ji, X., & Arai, K. (2014). Mechanisms of neurovascular dysfunction in acute ischemic brain. *Current Medicinal Chemistry*, 21(18), 2035–2042. <https://doi.org/10.2174/0929867321666131228223400>

Tituana, J., & Toscano, Z. (2012). Hiperglicemia como factor de mal pronóstico del evento cerebrovascular en pacientes no diabéticos.

Tong, E., Hou, Q., Fiebach, J. B., & Wintermark, M. (2014). The role of imaging in acute

ischemic stroke. *Neurosurg Focus*, 36(January), 1–17.
<https://doi.org/10.3171/2013.10.FOCUS13396>

Tsai, C. W., Lin, S. Y., Kuo, C. C., & Huang, C. C. (2017). Serum uric acid and progression of kidney disease: A longitudinal analysis and mini-review. *PLoS ONE*, 12(1), 1–16.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170393>

Tsai, N. W., Chang, Y. T., Huang, C. R., Lin, Y. J., Lin, W. C., Cheng, B. C., ... Lu, C. H. (2014). Association between oxidative stress and outcome in different subtypes of acute ischemic stroke. *BioMed Research International*, 2014.
<https://doi.org/10.1155/2014/256879>

Tuttolomondo, A., Maida, C., Maugeri, R., Iacopino, G., & Pinto, A. (2015). Relationship between diabetes and ischemic stroke: Analysis of diabetes-related risk factors for stroke and of specific patterns of stroke associated with diabetes mellitus. *Diabetes and Metabolism Journal*, 6(5). <https://doi.org/10.4172/2155-6156.1000544>

Tuttolomondo, A., Pinto, A., Salemi, G., Di Raimondo, D., Di Sciacca, R., Fernandez, P., ... Licata, G. (2008). Diabetic and non-diabetic subjects with ischemic stroke: Differences, subtype distribution and outcome. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 18(2), 152–157. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2007.02.003>

u Rehman, A., kumar, A., Razzaque, S., kumar, A., & Ghauri, M. I. (2015). Stress induced hyperglycemia in stroke patients. *Pakistan Journal of Neurological Sciences (PJNS)*, 10(2), 9–12.

Umpierrez, G. et al. (2015). Hyperglycemia: An Independent Marker of In-Hospital, 87(November), 978–982. Retrieved from 7

- Vargas-Uricoechea, H., & Casas-Figueroa, L. Á. (2016). Epidemiology of diabetes mellitus in South America: The experience of Colombia. *Clinica e Investigacion En Arteriosclerosis*, 28(5), 245–256. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2015.12.002>
- W, L. (2013). Boletín ENHER 07/1988. *Diabetes Journal*, 62, 2899. <https://doi.org/10.2337/db12-1159>.
- Wang, Y., Wu, H., Jia, Q., Liu, G., Liu, L., Pu, Y., ... Wang, Y. (2014). Decreased uric acid levels correlate with poor outcomes in acute ischemic stroke patients, but not in cerebral hemorrhage patients. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 23(3), 469–475. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.04.007>
- Wang, Z., Lin, Y., Liu, Y., Chen, Y., Wang, B., Li, C., ... Zhao, W. (2016). Serum Uric Acid Levels and Outcomes After Acute Ischemic Stroke. *Molecular Neurobiology*, 53(3), 1753–1759. <https://doi.org/10.1007/s12035-015-9134-1>
- Wang, Z., Luo, W., Li, P., Qiu, J., & Luo, Q. (2008). Acute hyperglycemia compromises cerebral blood flow following cortical spreading depression in rats monitored by laser speckle imaging. *Journal of Biomedical Optics*, 13(6), 064023. <https://doi.org/10.1117/1.3041710>
- Wazen, R. M., Kuroda, S., Nishio, C., Sellin, K., Brunski, J. B., & Nanci, A. (2014). NIH Public Access, 8(9), 1385–1395. <https://doi.org/10.2217/nnm.12.167>.Gene
- Weir, C. J., Muir, S. W., Walters, M. R., & Lees, K. R. (2003). Serum urate as an independent predictor of poor outcome and future vascular events after acute stroke. *Stroke*, 34(8), 1951–1956. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000081983.34771.D2>

- Winstein, C. J., Stein, J., Arena, R., Bates, B., Cherney, L. R., Cramer, S. C., ... Zorowitz, R. D. (2016). Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* (Vol. 47). <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000098>
- Worp, H. B. Van Der, D. P., & Gijn, J. Van. (2007). Acute Ischemic Stroke. *The New England Journal of Medicine*.
- Wu, A. H., Gladden, J. D., Ahmed, M., Ahmed, A., & Filippatos, G. (2016). Relation of serum uric acid to cardiovascular disease. *International Journal of Cardiology*, 213, 4–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.08.110>
- Xing, C., Arai, K., Lo, E. H., & Hommel, M. (2012). Pathophysiologic cascades in ischemic stroke. *International Journal of Stroke*, 7(5), 378–385. <https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2012.00839.x>
- Yao, M., Ni, J., Zhou, L., Peng, B., Zhu, Y., & Cui, L. (2016). Elevated fasting blood glucose is predictive of poor outcome in non-diabetic stroke patients: A sub-group analysis of SMART. *PLoS ONE*, 11(8), 1–10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160674>
- Yew, K. S., & Cheng, E. M. (2015). Diagnosis of acute stroke. *American Family Physician*, 91(8), 528–536. <https://doi.org/http://www.aafp.org/afp/2015/0415/p528.html>. Accessed September 16,2016
- Yoo, D. S., Chang, J., Kim, J. T., Choi, M. J., Choi, J., Choi, K. H., ... Cho, K. H. (2014). Various blood glucose parameters that indicate hyperglycemia after intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke could predict worse outcome. *PLoS ONE*, 9(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094364>
- Young, J. Y., & Schaefer, P. W. (2016). Acute ischemic stroke imaging: a practical approach

for diagnosis and triage. *International Journal of Cardiovascular Imaging*, 32(1), 19–33.
<https://doi.org/10.1007/s10554-015-0757-0>

Zhang, X., Huang, Z.-C., Lu, T.-S., You, S.-J., Cao, Y.-J., & Liu, C.-F. (2016). Prognostic Significance of Uric Acid Levels in Ischemic Stroke Patients. *Neurotoxicity Research*, 29(1), 10–20. <https://doi.org/10.1007/s12640-015-9561-9>

Zonneveld, T. P., Nederkoorn, P. J., Westendorp, W. F., Brouwer, M. C., Van De Beek, Di., & Kruyt, N. D. (2017). Hyperglycemia predicts poststroke infections in acute ischemic stroke. *Neurology*, 88(15), 1415–1421. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003811>

Zsuga, J., Gesztelyi, R., Kemeny-Beke, A., Fekete, K., Mihalka, L., Adrienn, S. M., ... Bereczki, D. (2012). Different effect of hyperglycemia on stroke outcome in non-diabetic and diabetic patients — a cohort study. *Neurological Research*, 34(1), 72–79. <https://doi.org/10.1179/1743132811Y.0000000062>

ANEXOS

ANEXO 1 MATRIZ DE RECOLECCIÓN

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR					
HOSPITAL METROPOLITANO					
MATRIZ DE RECOLECCION DE DATOS PARA TESIS DE GRADO					
ENFERMEDAD CEREBRO VASCULAR ISQUÉMICA					
HC:		EDAD		SEXO	
		TALLA		PESO	
TIPO		TROMBOTICO		EMBOLICO	OTROS
COMORBILIDADES		DIABETES MELLITUS			
		HIPERURICEMIA			
	ANTIAGREGANTES (especifique)				
	OTROS:				
LABORATORIO		AC. URICO INGRESO		GLUCOSA INGRESO	
NIHSS		INGRESO			
RANKIN MODIFICADO		INGRESO			
MUERTE					

ANEXO 2 ESCALA DE NIHSS

Escala NIHSS: <i>National Institute of Health Stroke Scale.</i>		Fechas/hora:								
1a. Nivel de conciencia	Alerta	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Somnolencia	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Obnubilación	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Coma	3	3	3	3	3	3	3	3	3
1b. Nivel de conciencia Preguntas verbales ¿En qué mes vivimos? ¿Qué edad tiene?	Ambas respuestas son correctas	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Una respuesta correcta	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Ninguna respuesta correcta	2	2	2	2	2	2	2	2	2
1c. Nivel de conciencia. Órdenes motoras 1. Cierre los ojos, después ábralos. 2. Cierre la mano, después ábrala.	Ambas respuestas son correctas	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Una respuesta correcta	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Ninguna respuesta correcta	2	2	2	2	2	2	2	2	2
2. Mirada conjugada (voluntariamente o reflejos óculocefálicos, no permitidos óculovestibulares) Si lesión de un nervio periférico: 1 punto.	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Paresia parcial de la mirada Paresia total o desviación forzada	1 2	1 2	1 2	1 2	1 2	1 2	1 2	1 2	1 2
3. Campos visuales (confrontación) Si ceguera bilateral de cualquier causa: 3 puntos. Si extinción visual: 1 punto	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Hemianopsia parcial	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Hemianopsia completa	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Ceguera bilateral	3	3	3	3	3	3	3	3	3
4. Paresia facial	Normal.	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Paresia leve (asimetría al sonreír.)	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Parálisis total de músc. facial inferior	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Parálisis total de músc. facial superior e inferior.	3	3	3	3	3	3	3	3	3
5. Paresia de extremidades superiores (ES) Se explora 1ª la ES no parética Debe levantar el brazo extendido a 45° (decúbito) ó a 90° (sentado). No se evalúa la fuerza distal Se puntúa cada lado por separado. El 9 no se contabiliza en el cómputo global.	Mantiene la posición 10°.	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Claudica en menos de 10° sin llegar a tocar la cama.	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Claudica y toca la cama en menos de 10°.	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Hay movimiento pero no vence gravedad.	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	Parálisis completa.	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	Extremidad amputada o inmovilizada	9	9	9	9	9	9	9	9	9
6. Paresia de extremidades inferiores (EI) Se explora 1ª la EI no patética. Debe levantar la pierna extendida y mantener a 30°. Se puntúa cada lado por separado. El 9 no se contabiliza en el cómputo global.	Mantiene la posición 5°.	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Claudica en menos de 5° sin llegar a tocar la cama.	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Claudica y toca la cama en menos de 5°.	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Hay movimiento pero no vence gravedad.	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	Parálisis completa.	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	Extremidad amputada o inmovilizada.	9	9	9	9	9	9	9	9	9
7. Ataxia de las extremidades. Dedo-nariz y talón-rodilla. Si déficit motor que impida medir disimetría: 0 pt.	Normal.	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Ataxia en una extremidad.	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Ataxia en dos extremidades.	2	2	2	2	2	2	2	2	2
8. Sensibilidad. Si obnubilado evaluar la retirada al estímulo doloroso. Si déficit bilateral o coma: 2 puntos.	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Leve o moderada hipoestesia.	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Anestesia.	2	2	2	2	2	2	2	2	2
9. Lenguaje. Si coma: 3 puntos. Si intubación o anartria: explorar por escritura.	Normal.	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Afasia leve o moderada.	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Afasia grave, no posible entenderse.	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Afasia global o en coma	3	3	3	3	3	3	3	3	3
10. Disartria. Si afasia: 3 puntos	Normal.	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Leve, se le puede entender.	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Grave, ininteligible o anartria.	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Intubado. No puntúa.	9	9	9	9	9	9	9	9	9
11. Extinción-Negligencia-Inatención. Si coma: 2 puntos.	Normal.	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Inatención/extinción en una modalidad Inatención/extinción en más de una modalidad.	1 2	1 2	1 2	1 2	1 2	1 2	1 2	1 2	1 2
TOTAL										

ANEXO 3 ESCALA DE RANKIN MODIFICADO

Escala de Rankin modificado

0	Asintomático
1	Discapacidad no significativa a pesar de los síntomas; capaz de llevar a cabo todas las tareas y actividades habituales.
2	Discapacidad leve; incapaz de llevar a cabo todas sus actividades anteriores, pero capaz de cuidar de sus propios asuntos sin ayuda
3	Discapacidad moderada; requiere alguna asistencia, pero es capaz de andar sin ayuda
4	Discapacidad moderadamente severa; incapaz de andar y de atender satisfactoriamente sus necesidades corporales sin ayuda.
5	Discapacidad severa; confinamiento en la cama, incontinencia y requerimiento de cuidados y atenciones constantes.
6	Exitus.

ANEXO 4 FOTOS



