

## Hemoglobina glicosilada como factor de riesgo en pacientes no diabéticos con ictus isquémico.

Glycosylated hemoglobin as a risk factor in non-diabetic patients with ischemic ictus.

Grecia Parra<sup>1</sup>, Nancy Colmenares<sup>1</sup>, Harold Guevara<sup>2</sup>.

### RESUMEN

La hemoglobina glicosilada (HbA1c) es considerada un mejor indicador de riesgo cardiovascular que la glicemia, para el desarrollo de enfermedades cerebrovasculares. Se analizaron los niveles de HbA1c como factor de riesgo para ictus isquémico en pacientes no diabéticos que ingresaron en un servicio de Medicina Interna. Se realizó una investigación observacional, correlacional y transversal; la muestra 45 pacientes. El grupo etario más frecuente 60 a 69 años (48,9%); 62,2% masculinos; 37,8% refirió ingesta social de alcohol etílico y 55,6% tabaquismo. La comorbilidad más frecuente la hipertensión arterial (73,3%); la media de glicemia basal 113,44mg/dL (76mg/dL-241mg/dL) y HbA1c 5,94%, existiendo correlación positiva y estadísticamente significativa entre ambas. Según la HbA1c 44,4% no eran diabéticos, 22,2% prediabéticos y 33,3% diabéticos. El promedio de la HbA1c entre los pacientes con hiperglicemia fue significativamente mayor que el de aquellos con glicemia normal. Existió asociación estadísticamente significativa entre los niveles de HbA1c y de glicemia, demostrando que los valores de hemoglobina glicosilada promedio se mantuvieron por encima del considerado normal o no diabético y al comparar dichos valores promedios se observaron diferencias significativas. La media de HbA1c de los pacientes con ictus isquémico no diabéticos (5,94% ±0,66) fue significativamente mayor que 5,5%, límite reportado como punto de corte para incrementar el riesgo de mortalidad en no diabéticos, la tasa de recurrencia del ictus y para considerar a la HbA1c como biomarcador predictivo de mortalidad en no diabéticos. Se recomienda proseguir la línea de investigación con estudios prospectivos.

**Palabras clave:** Hemoglobina glicosilada, ictus isquémico, factor de riesgo cardiovascular.

<sup>1</sup>Departamento de Medicina Interna, Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera. Valencia, Estado Carabobo. Venezuela.

<sup>2</sup>Departamento de Salud Pública de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Carabobo. Valencia, Venezuela.

**Autor de correspondencia:** Harold Guevara Rivas

**E-mail:** hguevararivas@gmail.com

**Recibido:** 16-09-19

**Aprobado:** 29-11-19

### ABSTRACT

Glycosylated hemoglobin (HbA1c) is considered a better indicator of cardiovascular risk than glycemia, for the development of cerebrovascular diseases. HbA1c levels were analyzed as a risk factor for ischemic stroke in non-diabetic patients admitted to an Internal Medicine service. An observational, correlational and cross-sectional investigation was carried out; the sample 45 patients. The most frequent age group 60 to 69 years (48.9%); 62.2% male; 37.8% reported social intake of ethyl alcohol and 55.6% smoking. The most frequent comorbidity of arterial hypertension (73.3%); the mean baseline glycemia 113.44mg / dL (76mg / dL-241mg / dL) and HbA1c 5.94%, with a positive and statistically significant correlation between the two. According to HbA1c 44.4% were not diabetic, 22.2% prediabetic and 33.3% diabetic. The average HbA1c among patients with hyperglycemia was significantly higher than those with normal glycemia. There was a statistically significant association between HbA1c and glycemic levels, demonstrating that the average glycosylated hemoglobin values remained above that considered normal or non-diabetic and when comparing these average values significant differences were observed. The mean HbA1c of patients with non-diabetic ischemic stroke (5.94% ± 0.66) was significantly greater than 5.5%, the limit reported as a cut-off point to increase the risk of mortality in non-diabetics, the rate of stroke recurrence and to consider HbA1c as a predictive biomarker of mortality in non-diabetics. It is recommended to continue the line of research with prospective studies

**Key words:** glycosylated hemoglobin, ischemic stroke, cardiovascular risk factor.

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad cerebrovascular (ECV), ictus o accidente cerebrovascular (ACV) es un trastorno transitorio o permanente, en una zona del parénquima encefálico, secundario a una alteración del aporte de oxígeno (1) En general tiene un inicio brusco y las alteraciones neurológicas se deben al compromiso de los vasos que irrigan al cerebro. Puede ser de origen isquémico y hemorrágico, obteniendo así el infarto o isquemia cerebral, la hemorragia cerebral y la hemorragia subaracnoidea (2).

El ictus constituye uno de los trastornos más frecuentes y una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo (1). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el año 2015 representaba la segunda causa de muerte en el mundo, la segunda causa de demencia y la primera causa de discapacidad crónica en el adulto,

Se calcula que 15 millones de personas murieron a causa de enfermedades cardiovasculares, siendo aproximadamente 6 millones de estas muertes las que se debieron a ictus (3). En Venezuela, se estima que es la cuarta causa de muerte según el anuario estadístico realizado por el Ministerio de Salud en 2013, con 11164 muertes por enfermedades cerebrovasculares, representando 7,45% de todas las muertes (4).

Entre los tipos de ictus, 85% son de origen isquémico y 15% de tipo hemorrágico (1). En referencia a la isquemia cerebral, esta es causada por la reducción del flujo sanguíneo durante unos segundos, los síntomas aparecen al instante por la privación neuronal de glucosa y por consiguiente la deficiencia energética es muy rápida; si la interrupción del flujo dura algunos minutos más surgirá entonces el infarto o muerte del tejido encefálico. De otra forma, si se reanuda a muy breve plazo la irrigación, puede haber recuperación plena del tejido y los síntomas serán transitorios (5).

La Asociación Americana del Corazón calcula que anualmente 795000 estadounidenses sufren un primer accidente cerebrovascular (ACV) o una recurrencia y la mayoría se produce en mayores de 65 años (6). En algunos casos, este evento representa el primer signo de que la persona presente otras condiciones de salud como hipertensión, diabetes u otra enfermedad vascular, siendo determinante identificar y controlar los factores de riesgo del ataque cerebral para prevenirlo, pudiéndose definir dos tipos: Los factores de riesgo modificables (hipertensión, diabetes, tabaquismo, sedentarismo, obesidad, entre otros) y los no modificables (edad, sexo, raza, herencia) (7).

El conocimiento de estos factores ha permitido entender los ACV como una entidad de características heterogéneas que requieren de una intervención multifactorial para un manejo adecuado (8). De todo esto se desprende la participación de la diabetes como factor de riesgo predisponente en la ECV y, en consecuencia el valor que debería tener, por ejemplo, que los diabéticos sean conscientes de ello.

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) define la diabetes como una enfermedad metabólica crónica caracterizada por niveles elevados de glucosa en sangre, asociada a una deficiencia absoluta o relativa de la producción de insulina (9) y representa un factor de riesgo importante en el desarrollo del ACV isquémico debido al daño macrovascular y microvascular que genera, encontrándose en 15-33% de los pacientes con ACV (8).

En referencia a la diabetes, la Asociación Americana de Diabetes incluye como criterio diagnóstico la realización de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) (10), la cual representa el porcentaje de esta proteína de los glóbulos rojos que se encuentra unida a moléculas de glucosa y que varía según el nivel de glucosa en sangre. Debido a que los eritrocitos en condiciones normales viven en la circulación un promedio de 120 días, esta prueba nos indica el nivel medio de glucemia durante el tiempo de vida de la célula (11).

El National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), indica que un punto de corte de A1C  $\geq 6,5\%$  detecta un tercio más de pacientes con diabetes sin diagnosticar que una prueba de glucosa en ayuno (10), permitiéndonos tener un adecuado control de la enfermedad, identificar aquellos pacientes con riesgo de desarrollar ECV y realizar los cambios necesarios en la terapéutica (11).

Actualmente, en vista de la frecuencia de pacientes que acuden al servicio de medicina interna de la Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera" presentando ECV de tipo isquémico y su relación con la existencia de factores de riesgo, surge el interés de estudiar los niveles de HbA1c en los mismos, para establecer la importancia de la determinación de la misma como factor de riesgo para ictus isquémicos en pacientes que ingresan a la emergencia de medicina interna de dicha institución.

La determinación de HbA1c es considerada un mejor indicador de riesgo cardiovascular (RCV) que la glucosa en sangre para el desarrollo de ECV. Diversos estudios han evaluado la relación entre los niveles de HbA1c como factor de RCV y el desarrollo de ictus, sin embargo poco se ha estudiado en Venezuela.

En 2012, Hu, Hsieh y col. (12) evaluaron la relación entre los niveles iniciales de glucosa y la mortalidad en pacientes con ACV isquémico agudo y que la asociación variaba según la diabetes mellitus y los niveles de HbA1c. Se estudiaron 1277 pacientes con ictus y se confirmó una asociación significativa entre el nivel inicial de glucosa y la mortalidad en pacientes no diabéticos con ACV isquémico, no siendo así en los diabéticos. El riesgo entre los diabéticos varió según los niveles de HbA1c.

Otro estudio en China, año 2013, concluyó que un nivel de HbA1c mayor al normal que refleje el estado de glucemia antes del ictus, predice de forma independiente la recurrencia del ACV dentro de un año después de la aparición del ACV isquémico agudo no cardioembólico. La HbA1c se recomienda como prueba de rutina en pacientes con ACV isquémico agudo (13).

Similar a los anteriores, Chia-Yu Hsu y col. (14) realizan una investigación titulada predictores de mortalidad a corto y largo plazo en pacientes con ACV isquémico por primera vez, obteniendo que un nivel más alto de glucosa y un nivel más bajo de triglicéridos se asocian significativamente con la mortalidad a largo plazo.

De igual manera, en el 2014 Shuolin Wu y col. (15) evaluaron la asociación entre la HbA1c basal y la mortalidad, un año después del ACV isquémico agudo concluyendo que la elevación de HbA1c (de 5,5%) antes del ACV tiene una tendencia significativa en el aumento del riesgo de mortalidad por cualquier causa a un año. La HbA1c  $\geq 7,2\%$  es un predictor de riesgo independiente para la mortalidad por cualquier causa a un año después de un primer ACV isquémico agudo.

Por otra parte, Gao y col. (16) publicaron que el nivel elevado de HbA1c al ingreso, se asoció negativamente con los resultados funcionales tres meses después del inicio del ACV entre los pacientes que presentaban oclusión de una arteria pequeña.

En ese mismo año, Hjalmarsson y col. (17) investigaron la importancia del control de la glucemia antes del ACV sobre la supervivencia, la gravedad del mismo y el resultado funcional de los pacientes con ictus isquémico agudo. Los resultados sugieren que un control glucémico deficiente (HbA1c basal) antes del ictus es un factor de riesgo independiente para la supervivencia deficiente y un marcador de una mayor gravedad del ACV y un resultado funcional desfavorable a largo plazo.

Por su parte, Roquer y col. (18) en 2015 estudiaron el efecto combinado de la HbA1c y los primeros valores de medición de la glucosa en la predicción de la mortalidad a los tres meses, teniendo que la determinación de HbA1c combinada con el primer valor medido de glucosa es útil para estratificar el riesgo de mortalidad en pacientes con ictus isquémico.

En 2016, Mohammad y col. (19) evaluaron el valor pronóstico de la HbA1c en la mortalidad y morbilidad en pacientes diabéticos y no diabéticos con ictus isquémico agudo; concluyendo que en pacientes no diabéticos, se observó una correlación significativa entre la HbA1c y mortalidad a los 90 días del ictus ( $p = 0,002$ ).

Ernaga y col. (20) realizaron un estudio para evaluar el efecto de la glucemia y la HbA1c en urgencias en la mortalidad de pacientes con ACV y ver si esa relación depende de la presencia de la diabetes, observándose que 28,2% presentaban diabetes, siendo mayor la mortalidad en pacientes con glucemia al ingreso  $\geq 140$  mg/dL. Esta relación no se confirmó en pacientes diabéticos, pero sí en no diabéticos. Concluyendo que los pacientes no diabéticos con HbA1c al ingreso en rango de prediabetes (5,7-6,4%) presentaron mayor mortalidad.

La hemoglobina (Hb) glicosilada o glicohemoglobina, más conocida con la sigla HbA1c, Hb A1C o simplemente A1C, tradicionalmente mal denominada Hb glicosada o glucosilada, de acuerdo con la definición de la International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) es un término genérico que se refiere a un grupo de sustancias que se forman a partir de reacciones bioquímicas entre la hemoglobina A (HbA) y algunos azúcares presentes en la circulación sanguínea. (21)

Si se considera que la Hb de los seres humanos adultos normales, está compuesta por tres fracciones llamadas: hemoglobina A (HbA), hemoglobina A2 y hemoglobina F. La HbA es la más abundante de todas, representando aproximadamente el 97%. A través de reacciones bioquímicas, parte de esta HbA se puede combinar con azúcares, convirtiéndose en glicohemoglobina

o glicohemoglobina (HbA1). Dependiendo del azúcar que incorpore, se obtienen las diferentes subfracciones conocidas como hemoglobinas menores o rápidas (HbA1a, HbA1b y HbA1c), por ser las que primero eluden en los procesos de cromatografía usados para identificarlas (22).

La HbA1c es la más abundante de los componentes menores de la Hb en los eritrocitos humanos (aproximadamente 80% de la HbA1). De manera que, se puede definir como la condensación de la glucosa en la porción N-terminal (grupo valina terminal) de la cadena beta de la Hb A, siendo por tanto, su denominación química N-1-desoxifructosil-beta-Hb; de tal forma que el organismo se encuentra expuesto a la modificación de su Hb por la adición de residuos de glucosa: a mayor glicemia, mayor adición de glucosa a la Hb. (23) En tal sentido, esta reacción conocida desde hace muchos años, recibe el nombre de reacción de Maillard, glicosilación no enzimática o más recientemente, glicación (24).

En la actualidad, para la Sociedad Americana de Diabetes (ADA) las denominaciones "Test A1c" o "A1c" son las recomendadas por facilitar la comunicación con los pacientes. Así mismo, la prueba debe llevarse a cabo utilizando un método certificado por el National Glycohemoglobin Standardization Program (Programa Nacional para la Normalización de la Glicohemoglobina) y normalizado o extrapolable al del Diabetes Control and Complications Trial (Estudio del Control de la Diabetes y sus Complicaciones). Además, la HbA1c tiene varias ventajas sobre la glucosa plasmática en ayunas, como una mayor comodidad ya que el ayuno no es necesario, una mayor estabilidad preanalítica y menos perturbaciones durante los periodos de estrés y de enfermedad.

La A1C es una prueba de sangre que proporciona información sobre los niveles promedio de glucosa en la sangre de una persona, en los últimos 3 meses. Existe una relación entre los niveles de HbA1c y los niveles medios de glucosa plasmática, los cuales han sido aprobados por la Sociedad Americana de Diabetes y la Asociación Estadounidense de Química Clínica según los estándares de atención médica en diabetes 2016 (11).

A1c % (mmol/mol)	Glucosa media plasmática (mg/dL) / (mmol/mol)
6 (42)	126 (100-152)* / 7,0
7 (53)	154 (123-185) / 8,6
8 (64)	183 (147-217) / 10,2
9 (75)	212 (170-249) / 11,8
10 (86)	240 (193-282) / 13,4
11 (97)	269 (217-314) / 14,9
12 (108)	298 (240-347) / 16,5

\*Entre paréntesis el rango de glicemia media estimada.

De igual manera, la ADA la recomienda como prueba de valor diagnóstico para la diabetes y es también utilizada con frecuencia para el control e investigación de la misma.

(25) A partir de esto, se han definido puntos de corte para la HbA1c: Nivel no diabético:  $\leq 5,6\%$ ; en la práctica descarta el diagnóstico de diabetes; Nivel prediabético (riesgo aumentado de diabetes o prediabetes): entre 5,7% y 6,4%; Nivel diabético:  $\geq 6,5\%$ , que es compatible con el diagnóstico de diabetes.

A pesar que no se tienen cifras actuales de esta situación en Venezuela, se ha evidenciado el incremento del número de pacientes con ictus, por lo que surge la importancia de documentar los niveles de HbA1c como factor de riesgo en pacientes no diabéticos con ictus isquémico, que esta sea tomada en cuenta como herramienta predictiva y como factor de RCV.

Se planteó como objetivo analizar los niveles de HbA1c como factor de riesgo para ictus isquémico en pacientes no diabéticos que ingresaron en el servicio de Medicina Interna de la Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera". De igual manera caracterizar la muestra según edad, sexo, comorbilidades y hábitos patobiográficos, determinar los valores de HbA1c y de glicemia basal; relacionar los niveles de HbA1c con la glicemia basal, asociar los niveles de HbA1c con la presencia de diabetes mellitus y; establecer el papel de la HbA1c como un factor de riesgo para el desarrollo de ictus isquémico en pacientes no diabéticos.

## MATERIALES Y MÉTODOS

La presente investigación fue de tipo observacional, correlacional y de corte transversal. La población estuvo constituida por los pacientes que acudieron a la emergencia de Medicina Interna de la Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera", en el periodo Abril 2018 hasta abril 2019, previa autorización del paciente, mediante un consentimiento informado y cumpliendo con las normas de las buenas prácticas clínicas establecidas por la Organización Mundial de la Salud para los trabajos de investigación en seres humanos.

La muestra fue no probabilística, intencional siendo constituida por 45 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años, cualquier sexo, no diabéticos, que ingresaron a la emergencia de medicina interna con el diagnóstico de ictus isquémico; siendo considerados como criterios de exclusión, aquellos pacientes con hemoglobinopatías (anemia ferropénica, anemia hemolítica), diabéticos y aquel que no autorizara su participación en el proyecto.

En referencia al método y técnicas de recolección de información se utilizó la observación no participante, siendo el instrumento una ficha elaborada por el investigador; en la cual se registraron los datos personales del paciente, antecedentes patobiográficos, comorbilidades y resultados de los niveles de glicemia basal y HbA1c.

En cuanto a las cifras de glicemia basal, se obtuvieron de las pruebas realizadas al momento del ingreso, al mismo

tiempo, para obtener los valores de HbA1c se siguió el siguiente procedimiento: para la obtención de la muestra, previas normas de asepsia y antisepsia, se extrajeron mediante una jeringa estéril descartable, 2 mL mínimo de sangre venosa en región braquial, la cual se almacenó en un tubo de ensayo morado para ser llevada al laboratorio y procesada en el Equipo NycoCard, mediante la técnica de cromatografía líquida de alta eficiencia, basada en la capacidad del ácido fenilborónico en solución alcalina de unirse con grupos cis-diol presentes en la HbA1c.

De tal forma que, fue necesario hemolizar la muestra, luego se mezcló con la fase móvil (buffer con pH y carga definida) y se inyectó alta presión a través de una columna, pasó por un sistema de separación compuesto por un prefiltro y una columna que contenía la fase estacionaria. Las diferentes moléculas de hemoglobina interactúan con la fase estacionaria, eluyendo las diferentes fracciones de manera separada, en términos de tiempo. Posteriormente, cada pico de elución corresponde a una proteína diferente que puede ser cuantificada, obteniéndose así el valor de la HbA1c, siendo el valor de referencia normal entre 4,0% y 5,6% en personas no diabéticas.

Una vez recolectada la información se almacenó en una base de datos computarizada, del programa Microsoft® Excel, y fue procesada con el paquete estadístico PAST 3. (17) Se corroboró el ajuste de las variables cuantitativas a la distribución normal con la prueba de Kolmogorov-Smirnov, por lo cual se describen con su promedio  $\pm$  desviación estándar ( $\bar{X} \pm DE$ ). Las comparaciones de proporciones con la prueba Z y el coeficiente de correlación de Pearson (R) para relacionar los niveles de HbA1c con los de glicemia basal. Se buscó asociación entre las variables cualitativas mediante el test Chi-cuadrado de Pearson. Para comparar las medias de HbA1c entre los pacientes con glicemia normal e hiperglicemia se empleó la prueba t de Student para muestras independientes y para comparar los promedios de HbA1c entre los pacientes no diabéticos, prediabéticos y diabéticos, se utilizó el análisis de varianza de un factor (ANOVA) con la prueba posthoc de Scheffé. Para todos los test se asumió un nivel de significancia de  $P < 0,05$ .

## RESULTADOS

Se estudió una muestra de 45 pacientes que ingresaron a la emergencia de medicina interna con el diagnóstico de ictus isquémico, siendo el grupo etario más frecuente de 60 a 69 años, 48,9 % (22) seguido de 50 a 59 años, 20 % (9); la edad promedio 67,38 años  $\pm 9,96$ , con valor mínimo 50 años y máximo 96 años. 62,2 % (28) eran sexo masculino y 37,8 % (17) mujeres, con predominio estadísticamente significativo de los varones (Tabla 1:  $Z = 2,11$ ;  $P = 0,02$ ). 37,8 % (17) refirió ingesta social de alcohol étílico, 11,1 % (5) toman licor hasta la embriaguez. 55,6 % (25) refirió tabaquismo; de ellos, 88 % (22) fuman cigarrillo y 12% (3) fuman tabaco, 52 % (13) fuma 1 a 9 cigarrillos o tabacos/día, 40% (10) fuman de 10 a 20 cigarrillos/día y 8 % (2) entre 21 y 30 cigarrillos diarios.

Las comorbilidades más frecuentes fueron la hipertensión arterial (HTA) 73,3% (33), la Enfermedad Renal Crónica (ERC) 17,8 % (8) y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) 11,1% (5), teniendo relevancia estadística el predominio de la HTA ( $Z = 4,22$ ;  $P = 0,00$ ). 30,3 % (10) de los hipertensos no tenían su patología controlada mientras 69,7 %, 23 hipertensos, estaban controlados ( $Z = 2,95$ ;  $P = 0,001$ ). 50 % (4) de los nefróticas crónicas tenían ERC Grado 2 y el otro 50 % se ubicaba en el Grado 3 de ERC, ninguno requería diálisis.

**Tabla 1.** Distribución según edad, sexo, hábitos patobiográficos y comorbilidades.

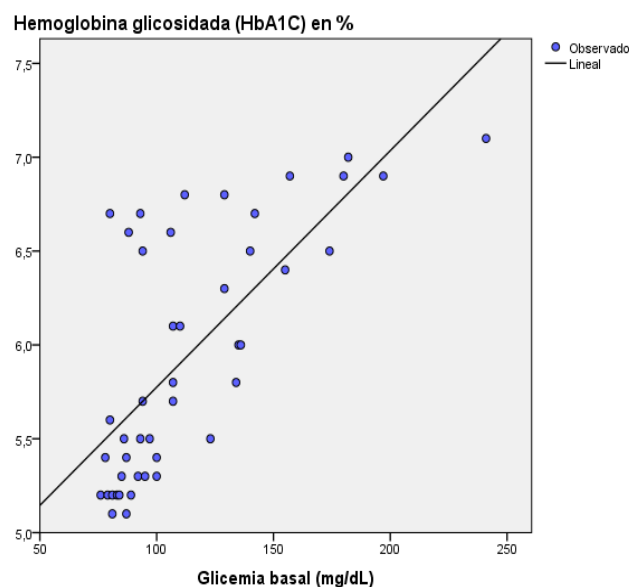
Grupos etarios (años)	Frecuencia	Porcentaje
50 a 59	9	20,0
60 a 69	22	48,9
70 a 79	8	17,8
80 a 89	4	8,9
90 a 94	2	4,4
<b>Sexo</b>		
Masculino	28	62,2
Femenino	17	37,8
<b>Ingesta de alcohol etílico</b>		
Niega	15	33,3
Ocasional	8	17,8
Social	17	37,8
Hasta la embriaguez	5	11,1
<b>Tabaquismo</b>		
Sí	25	55,6
No	20	44,4
Total	45	100,0
<b>Comorbilidades</b>		
Hipertensión arterial	33	73,3
Enfermedad renal crónica	8	17,8
EPOC	5	11,1
Hipotiroidismo	4	8,9
Hiperplasia prostática benigna	2	4,4
Cirrosis hepática	2	4,4
Artritis reumatoidea	1	2,2
Psoriasis	1	2,2
Hipertiroidismo	1	2,2

\*Un paciente pudo tener más de una comorbilidad asociada

En la Tabla 2 se resumen los estadísticos descriptivos de las variables cuantitativas, los pacientes tuvieron promedio 31,17 años  $\pm$  9,47 años de ingesta de alcohol etílico, 25,32 años  $\pm$ 11,27 años fumando, glicemia basal 113,44  $\pm$ 37,11 mg/dL, HbA1c 5,94 %  $\pm$ 0,66 %.

**Tabla 2.** Estadísticos descriptivos de las variables cuantitativas

Variable	n	Mín.	Máx.	Media	Desviación estándar
Edad (años)	45	50	94	67,38	$\pm$ 9,96
Ingesta de alcohol (años)	30	15	50	31,17	$\pm$ 9,47
Tabaquismo (años)	25	7	45	25,32	$\pm$ 11,27
Glicemia basal (mg/dL)	45	76	241	113,44	$\pm$ 37,11
HbA1c en %	45	5,1	7,1	5,94	$\pm$ 0,66



$R = 0,713$ ;  $P = 0,00$

**Figura 1.** Correlación entre los valores de glicemia y HbA1c.

Se evidenció una correlación positiva media y estadísticamente significativa entre los valores de glicemia y HbA1c (Figura 1:  $R = 0,713$ ;  $P = 0,00$ ). 35,6 % (16 pacientes) presentaron hiperglicemia y 64,4 % (29) niveles de glicemia normal. Según los valores de HbA1c 44,4 % (20) no eran diabéticos, 22,2 % (10) eran prediabéticos y 33,3 % (15) eran diabéticos (Tabla 3).

**Tabla 3.** Distribución según niveles de glicemia y de HbA1c.

Niveles de glicemia	Frecuencia	Porcentaje
Glicemia normal	29	64,4
Hiperglicemia	16	35,6
<b>Niveles de HbA1c</b>		
No diabético: $\leq$ 5,6%	20	44,4
Prediabético: entre 5,7% y 6,4%	10	22,2
Diabético: $\geq$ 6,5%	15	33,3
Total	45	100,0

Existió asociación estadísticamente significativa entre los niveles de HbA1c y los niveles de glicemia de los pacientes con ictus isquémico (Tabla 4:  $\chi^2 = 15,39$ ; 2 grados de libertad;  $P = 0,00$ ).

**Tabla 4.** Asociación entre los niveles de HbA1c y los de glicemia

		Nivel de glicemia		Total	
		Glicemia normal	Hiper glicemia		
Nivel de HbA1C	No diabético	n	19	1	20
		%	95%	5%	100%
	Prediabético	n	5	5	10
		%	50%	50%	100%
	Diabético	n	5	10	15
		%	33,3%	66,7%	100%
Total		n	29	16	45
		%	64,4%	35,6%	100%

$\chi^2 = 15,39$ ; 2 grados de libertad;  $P = 0,00$ .

El promedio de la HbA1c entre los pacientes con hiperglicemia ( $6,51\% \pm 0,47$ ) fue significativamente mayor que aquellos con glicemia normal ( $5,63\% \pm 0,53$ ), siendo  $T = 5,51$  y  $P = 0,00$  (Tabla 5).

**Tabla 5.** Comparación de medias de HbA1c entre los pacientes con glicemia normal y con hiperglicemia y entre los pacientes con ictus no diabéticos, prediabéticos y diabéticos según la HbA1c

Variable	Grupo	$\bar{X} \pm DE$	T	P
HbA1c (%)	Glicemia normal (n=29)	$5,63 \pm 0,53$	5,51	0,00*
	Hiperglicemia (n = 16)	$6,51 \pm 0,47$		
Variable	Grupo	$\bar{X} \pm DE$	F (ANOVA)	P
HbA1c (%)	No diabéticos (n = 20)	$5,32 \pm 0,15$	255,11	0,00*
	Prediabéticos (n = 10)	$5,99 \pm 0,24$		
	Diabéticos (n = 15)	$6,75 \pm 0,19$		

Prueba posthoc de Scheffé: No diabéticos vs Prediabéticos  $P = 0,00^*$

Prueba posthoc de Scheffé: No diabéticos vs Diabéticos  $P = 0,00^*$

Prueba posthoc de Scheffé: Diabéticos vs Prediabéticos  $P = 0,00^*$

$\bar{X} \pm DE$ : Media  $\pm$  Desviación estándar

\*Estadísticamente significativo

De igual manera, al comparar los promedios de HbA1c entre los pacientes no diabéticos, prediabéticos y diabéticos según el resultado de la HbA1c, se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas con el ANOVA (Tabla 5:  $F = 255,11$ ;  $P = 0,00$ ), corroborándose dichas diferencias entre las medias de todos los grupos con la prueba posthoc de Scheffé ( $P = 0,00$ ).

El promedio de HbA1c de los pacientes con ictus isquémico no diabéticos ( $5,94\% \pm 0,66$ ) fue significativamente mayor que el valor de  $5,5\%$ , límite reportado por otros autores como punto de corte para incrementar el riesgo de mortalidad en no diabéticos, la tasa de recurrencia del ictus y para considerar a la HbA1c como biomarcador predictivo de mortalidad en no diabéticos (Tabla 6:  $T = 4,55$ ;  $P = 0,00$ ).

**Tabla 6.** Comparación de la HbA1c con al valor de referencia por publicaciones previas

Variable	$\bar{X} \pm DE$ (%)	Valor de referencia (%)	T	P
HbA1c (%)	$5,63 \pm 0,53$	5,5	4,55	0,00*

$\bar{X} \pm DE$ : Media  $\pm$  Desviación estándar

\*Estadísticamente significativo

## DISCUSIÓN

Es importante considerar los factores de riesgo asociados al desarrollo de la ECV, ya que identificarlos permite implementar medidas de control para evitar la aparición de la misma o prevenir su recurrencia. En el presente estudio se obtuvo que el grupo etario más frecuente correspondió a la sexta década de la vida, esto coincide con Matthias C, Codas M, González V (26), en donde la edad media de pacientes que sufrieron un evento cardiovascular fue 67,6 años; no correspondiendo así, para la variable género, en la cual el sexo femenino alcanzó 51,06%, a diferencia del resultado obtenido en este estudio, en el que el sexo masculino obtuvo 62,2% con un predominio estadísticamente significativo.

Sobre el tema, los autores Wu S y otros (13), señalan que según las características clínicas estudiadas en sus pacientes, el sexo masculino tuvo una preponderancia por encima del femenino 59,3% y que la frecuencia de ingesta de alcohol severa (hasta la embriaguez) de igual forma, se asemeja con lo obtenido en esta investigación. Asimismo, al analizar los datos de los pacientes con tabaquismo, se observó que estuvo presente en 55,6% de los casos, con una media 25,32 años en el tiempo de consumo; al respecto, cabe citar el estudio de Bonilla NP y otros (27), donde se mostró un tiempo de evolución 27,7 años en promedio, pero con una frecuencia menor de los casos 32,8%.

En el mismo orden de ideas, entre las comorbilidades asociadas, la más frecuente, la HTA con una relevancia estadística 73,3%, en este sentido, los datos de Bonilla NP y otros (27) revelan que la frecuencia de casos corresponde a 78,6%, siendo similar a datos de América Latina y de hispanos en Estados Unidos. Corroboran a la HTA como uno de los factores de riesgo "clásicos" más importante para desarrollo de ECV y resalta la importancia de su tratamiento para prevenir la ocurrencia de ECV.

Al mismo tiempo, otra de las comorbilidades consideradas más frecuente y que ha sido reconocida como un factor de riesgo esencial para la aparición o recurrencia de ictus, es la Diabetes,

por lo que esta investigación se basó en el estudio de pacientes no diabéticos con ictus isquémico, para exponer la importancia de la determinación de la HbA1c, como un marcador importante para control metabólico en dichos pacientes; de forma que se pudiese evaluar en un mayor tiempo los valores de glucosa en sangre y tuviesen conocimiento oportuno de la enfermedad, para evitar sus complicaciones vasculares como el ictus. Se obtuvo que el valor promedio de HbA1c 5,94%, el cual sea considerado por la ADA como un nivel prediabético entre 5,7% y 6,4%; con mayor riesgo de presentar diabetes o ser prediabético (25).

Cabe citar, el estudio de Hjalmarsson y col. (17), donde los resultados sugieren que un control glucémico deficiente (HbA1c basal) antes del ictus es un factor de riesgo independiente para la supervivencia deficiente, un marcador de mayor gravedad del ictus y un resultado funcional desfavorable a largo plazo. De igual manera Wu S y otros (13) concluyen que un nivel de HbA1c mayor al normal, predice de forma independiente la recurrencia del ACV dentro de un año después de la aparición del ACV isquémico agudo no cardioembólico.

En esta investigación, no solo se tomó en cuenta el valor de HbA1c al momento del ingreso, sino también el valor inicial de glucosa plasmática, obteniéndose una correlación positiva media y estadísticamente significativa entre ambos, teniendo 35,6% de los pacientes presentaron hiperglicemia, con un valor promedio 113,44 mg/dl de glicemia basal y esto probablemente aumentó el riesgo de desarrollar una ECV; asimismo, un aporte similar lo presentaron Roquer y col. (18), quienes señalaron que la determinación de HbA1c combinada con el primer valor medido de glucosa es útil para estratificar el riesgo de mortalidad en pacientes con ictus isquémico.

Se consiguió que el promedio de HbA1c entre los pacientes con hiperglicemia fue significativamente mayor que el de aquellos con glicemia normal, resultando que 44,4% no eran diabéticos, 22,2% eran prediabéticos y 33,3% eran diabéticos, por lo que al no ser pacientes con diagnóstico previo al ictus, ni haber tenido un manejo adecuado de sus niveles de glucosa, aumenta la posibilidad de recurrencia y mortalidad posterior al primer ictus, contrastando esto con los hallazgos de Mohammad y col. (19) en donde concluyen que en los pacientes no diabéticos se observó una correlación significativa entre la HbA1c y la mortalidad.

La media de HbA1c de los pacientes con ictus isquémico no diabéticos (5,94%  $\pm$  0,66) fue significativamente mayor que el valor de 5,5%, límite reportado por otros autores, como punto de corte para incrementar el riesgo de mortalidad en no diabéticos (15,20), la tasa de recurrencia del ictus (13) y para considerar a la HbA1c como biomarcador predictivo de mortalidad en no diabéticos (19).

Se concluye que fue más frecuente la aparición de ictus isquémico en pacientes masculinos, durante la sexta década de la vida, fumadores, siendo la comorbilidad más frecuente

asociada la HTA. Se observó una mayor frecuencia de hiperglicemia, que de glicemia normal. Existió una asociación estadísticamente significativa entre los niveles de HbA1c y de glicemia de los pacientes no diabéticos con ictus, demostrándose que los valores de HbA1c promedio se mantuvieron por encima del considerado normal o no diabético.

Al comparar los promedios de HbA1c entre los pacientes no diabéticos, prediabéticos y diabéticos, se observaron diferencias significativas.

Finalmente, se obtuvo que la media de HbA1c en pacientes no diabéticos, tuvo valores que se asocian a un mayor riesgo de mortalidad y recurrencia del ictus; además, que se debe considerar como un biomarcador predictivo de mortalidad.

Se recomienda: a) La identificación oportuna de los factores de riesgo modificables y no modificables en los pacientes evaluados; b) manejo adecuado y acciones orientadas para evitar la aparición de complicaciones agudas y crónicas; c) se sugiere el uso de la determinación de HbA1c como indicador de riesgo cardiovascular en pacientes no diabéticos; d) considerar los valores de HbA1c como un indicador predictivo de la evolución clínica en pacientes con ictus; e) realizar nuevas investigaciones que evalúen la capacidad de la HbA1c como biomarcador de morbilidad y mortalidad en pacientes con ictus; f) hacer seguimientos de los estudios de forma longitudinal y prospectiva durante los siguientes 3 meses, 6 meses y al año de la aparición del ictus.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Garcia N, Masjuan J. Enfermedad Cerebrovascular. En: Saban J. Control global del riesgo cardiometabólico Vol. 1. Madrid: Ediciones Díaz Santos, 2012; p. 797-806.
2. Fernández M, Bonardo P. Enfermedad Cerebrovascular. En: Micheli F, Fernández M. Neurología. 2ª ed. Montevideo, Uruguay: Editorial Médica Panamericana; 2010, pp. 39-68.
3. World Health Organization 2017. Source: Global Health Observatory. Las 10 principales causas de defunción. Actualización Enero 2017. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/es/> [Consulta: Octubre 2017]
4. Ministerio del Poder Popular para la Salud. Anuario de Mortalidad 2013. Caracas – Venezuela. Diciembre 2015 [Documento en Línea]. Disponible en: <https://www.ovsalud.org/descargas/publicaciones/documentos-oficiales/Anuario-Mortalidad-2013.pdf> [Consulta: Octubre 2017]
5. Smith W, English J, Clairborne S. Enfermedades Cerebrovasculares. En: Fauci AS, Braunwald E, Kasper D, Hauser SL, Longo DL, et al, editores. Harrison principios de medicina interna. Vol. 2, 17ª ed. México: McGraw-Hill; 2009. p. 2513-2536.
6. Centro de Información Cardiovascular del Texas Heart Institute. Accidente Cerebrovascular. [Documento en línea]. Actualización Agosto 2016. Disponible en: [http://www.texasheart.org/HIC/Topics\\_Esp/Cond/strok\\_sp.cfm](http://www.texasheart.org/HIC/Topics_Esp/Cond/strok_sp.cfm) [Consulta: Octubre 2017]

7. American Stroke Association. Ataque Cerebral Prevención. 2016. [Documento en línea]. Disponible en: [https://www.strokeassociation.org/idc/groups/stroke-public/@wcm/@hcm/@sta/documents/downloadable/ucm\\_310739.pdf](https://www.strokeassociation.org/idc/groups/stroke-public/@wcm/@hcm/@sta/documents/downloadable/ucm_310739.pdf) [Consultado: Octubre 2017]
8. Celis JI, Hernández DL, King LM. Factores de riesgo para enfermedad cerebrovascular. Guía Neurológica 8: Enfermedad Cerebrovascular. Capítulo 3. Colombia. p. 31-44.
9. Organización Panamericana de la Salud. Enfermedades no transmisibles y salud mental: Diabetes. Actualización Noviembre 2016 Disponible en: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=6715%3A2012-diabetes&catid=4475%3Adiabetes-content2&Itemid=39446&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=6715%3A2012-diabetes&catid=4475%3Adiabetes-content2&Itemid=39446&lang=es) [Consulta: Octubre 2017]
10. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2017. [Documento en línea] Disponible en: [http://care.diabetesjournals.org/content/diacare/suppl/2016/12/15/40.Supplement\\_1.DC1/DC\\_40\\_S1\\_final.pdf](http://care.diabetesjournals.org/content/diacare/suppl/2016/12/15/40.Supplement_1.DC1/DC_40_S1_final.pdf) [Consulta: Octubre 2017]
11. Campuzano-Maya G, La Torre-Sierra G. La HbA1C en el diagnóstico y en el manejo de la Diabetes. Medicina & Laboratorio 2010; 16:211-241.
12. Hu GC, Hsieh SF, Chen YM, Hsu HH, Hu YN, Chien KL. Relación del nivel de glucosa inicial y la muerte por todas las causas en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico: el papel de la diabetes mellitus y el nivel de hemoglobina glicosilada. European Journal of Neurology 2012;19(6):884-891.
13. Wu S, Shi Y, Wang C, Jia Q, Zhan N, Zhao X, et al. La hemoglobina glicosilada predice de forma independiente la recurrencia del ictus dentro de un año después de que se produjera un ictus agudo no cardioembólico por primera vez en un estudio de cohortes chino. PLOS ONE 2013; 8(11):1-13.
14. Hsu CY, Hu GC, Chen YM, Chen CH, Hu YN. Predictores de mortalidad a corto y largo plazo en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico por primera vez. Australasian Journal on Ageing 2013; 32(4):229-232.
15. Wu S, Wang C, Jia Q, Liu G, Hoff K, Wang X, et al. La HbA1c se asocia con una mayor mortalidad por todas las causas en el primer año después del accidente cerebrovascular isquémico agudo. Neurological Research 2014; 36(5):444-452.
16. Gao Y, Jiang L, Wang H, Yu C, Wang W, Liu S, et al. Asociación entre los niveles elevados de hemoglobina A1c y los resultados de los pacientes con oclusión de arterias pequeñas: un estudio hospitalario PLOS ONE 2016; 11(8):e0160223.
17. Hjalmarsson C, Manhem K, Bokemark L, Andersson B. El rol del control glicémico antes del accidente cerebrovascular sobre la gravedad y el resultado del accidente cerebrovascular isquémico agudo. Stroke Research and Treatment 2014; 694569:1-6.
18. Roquer J, Giralt-Steinhauer E, Cerdá G, Rodríguez-Campello A, Cuadrado-Godia E, Jiménez-Conde J, et al. Valor de hemoglobina glicosilada combinada con niveles iniciales de glucosa para evaluar el riesgo de mortalidad en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico. Cerebrovascular Diseases 2015; 40(4-5):244-250.
19. Shafa M, Ebrahimi H, Iranmanesh F, Sasaie M. Valor pronóstico de la HbA1c en la mortalidad y la morbilidad en pacientes diabéticos y no diabéticos con ictus isquémico agudo. Iran J Neurol. 2016; 15(4):209-213.
20. Ernaga A, Hernández MC, Ollero MD, Martínez JP, Iriarte A, Gallego J. Valor Pronóstico de la glicemia en urgencias y la hemoglobina glicosilada en pacientes que han sufrido accidente cerebrovascular agudo. Medicina Clínica 2017; 149(1):17-23.
21. Jeppsson JO, Kobold U, Barr J, Finke A, Hoelzel W, Hoshino T, et al. Método de referencia para la medición de HBA1C en sangre humana. Clin Chem Lab Med 2002; 40(1):78-89.
22. Bracho M, Stepenka V, Sindas M, Rivas Y, Bozo M, Durán A. Hemoglobina glicosilada o Hemoglobina glicada ¿Cuál de las dos? Saber 2015; 27(4):521-529.
23. Pérez I, Rodríguez F, Díaz E, Cabrera R. Mitos y realidad de la hemoglobina glicosilada. Medicina Interna de México 2009; 25(3):202-209.
24. Escribano J, Michán A. Glucohemoglobina A1c. del 7 al 53. Diabetes práctica 2013; 4(4):145-192.
25. Barquilla A, Mediavilla JJ, Comas JM, Seguí M, Carramiñana F, Zaballos FJ. Recomendaciones de la Sociedad Americana de Diabetes para el manejo de la diabetes mellitus. Medicina de Familia SEMERGEN 2010; 36(7):386-391.
26. Matthias C, Cudas M, González V. Factores de Riesgo Cardiovascular en Accidente Cerebrovascular. Revista Virtual de Posgrado 2016; 1(1):28-46.
27. Bonilla NP, Oliveros H, Proaños J, Espinel B, Álvarez C, Duran C, et al. Estudio de frecuencia de los factores de riesgo asociados al desarrollo de enfermedad cerebrovascular isquémica no embólica en un hospital de tercer nivel. Acta Neurológica Colombiana 2014; 30(3):149-155..