

**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

TEMA:

**ASOCIACIÓN ENTRE VALORES DE HEMOGLOBINA
GLICOSILADA CON DESARROLLO DE HEMORRAGIA
INTRACEREBRAL ESPONTÁNEA EN PACIENTES DE 40-70
AÑOS DEL HOSPITAL NAVAL DE GUAYAQUIL DESDE 2015
AL 2019**

AUTOR (ES):

**GONZÁLEZ ARTEAGA, ALEX AXEL
PÉREZ ORTIZ, JENNIFFER KARINA**

**Trabajo de titulación previo a la obtención del grado de
MÉDICO**

TUTOR:

AYÓN GENKUONG, ANDRÉS

GUAYAQUIL, ECUADOR.

2020.



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

CERTIFICACIÓN

Certificamos que el presente trabajo de titulación, fue realizado en su totalidad por **González Arteaga, Alex Axel y Pérez Ortiz, Jenniffer Karina** como requerimiento para la obtención del Título de **Médico**.

TUTOR

f. _____
Dr. Ayón Genkuong, Andrés Mauricio

DIRECTOR DE LA CARRERA

f. _____
Dr. Aguirre Martínez Juan Luis, Mgs.

Guayaquil, a los 11 días del mes de septiembre del año 2020.



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Nosotros, **González Arteaga, Alex Axel y Pérez Ortiz, Jenniffer Karina**

DECLARAMOS QUE:

El Trabajo de Titulación, **Asociación entre valores de hemoglobina glicosilada con desarrollo de hemorragia intracerebral espontánea en pacientes de 40-70 años del Hospital Naval de Guayaquil desde 2015 al 2019**, previo a la obtención del Título de **MÉDICO**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, nos responsabilizamos del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

Guayaquil, a los 11 días del mes de septiembre del año 2020.

f. _____
González Arteaga, Alex Axel

f. _____
Pérez Ortiz, Jenniffer Karina



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

AUTORIZACIÓN

Nosotros, **González Arteaga, Alex Axel y Pérez Ortiz, Jenniffer Karina**

Autorizamos a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación, **Asociación entre valores de hemoglobina glicosilada con desarrollo de hemorragia intracerebral espontánea en pacientes de 40-70 años del Hospital Naval de Guayaquil desde 2015 al 2019**, cuyo contenido, ideas y criterios son de nuestra exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, a los 11 días del mes de septiembre del año 2020.

f. _____
González Arteaga, Alex Axel

f. _____
Pérez Ortiz, Jenniffer Karina

REPORTE URKUND



Urkund Analysis Result

Analysed Document: TESIS GONZALEZ Y PEREZ P65.docx (D78689677)
Submitted: 9/7/2020 1:39:00 AM
Submitted By: andres.ayon@cu.ucsg.edu.ec
Significance: 0 %

Sources included in the report:

Instances where selected sources appear:

0

González Arteaga, Alex Axel
Pérez Ortiz, Jenniffer Karina

AGRADECIMIENTO

Agradecemos a Dios y a nuestra soberana protectora Virgen del Cisne, por bendecir nuestro camino y a pesar de las dificultades que se pudieron haber presentado a lo largo de este proceso, alimentaron nuestras almas para no decaer ante las mismas y levantarnos de los tropiezos con esperanza. A nuestros padres quienes con esfuerzo y dedicación han procurado que no nos falte nada para cumplir con esta meta. A nuestro amigo John Cuenca Trujillo cuya tutela, paciencia y dedicación fueron indispensables para la elaboración de este trabajo. A nuestra querida Sra. Ruth Briones Vélez por su preocupación, apoyo y consejos, aquella que sirvió como inspiración al momento de elegir el tema del presente trabajo. A todos nuestros familiares y amigos que nos han apoyado en este camino. Por siempre agradecidos con cada una de estas personas que hicieron todo esto posible.

González Arteaga, Alex Axel y Pérez Ortiz, Jenniffer Karina.

DEDICATORIA

A mis padres, Abg. Olimpia Arteaga Briones e Ing. Alex González Gutiérrez, por la dedicación y apoyo brindado durante no solo estos 6 años de carrera, sino durante toda mi vida, procurando que no me falte nada para conseguir esta meta, lo que es y será mi mayor satisfacción es llenarlos de orgullo. A mis hermanos Elian y Samara González Arteaga un motor indispensable para superarme y servirles como ejemplo a seguir. A mi compañera de vida, mi novia Jenniffer Karina Pérez Ortiz, cuyas cualidades únicas me deslumbran día a día y me hacen tenerla como mi principal fuente de admiración, la persona que me hace crecer y mejorar en todos los aspectos de mi vida además me dio la oportunidad de tener una nueva madre en la Abg. Patricia Ortiz Olmedo, quien nunca dejo de darme su mano en las situaciones difíciles. A mi querida abuela Sra. Ruth Briones Vélez por su carisma y apoyo incondicional que no me dejaron decaer ante ningún obstáculo que se pudo presentar. A mis tíos y primos de la familia Arteaga Briones quienes estuvieron siempre dispuestos a ayudarme en cada paso que di durante la carrera, celebrando mis logros y sufriendo mis derrotas. Por último, pero no menos importantes mis grandes amigos y colegas Kevin Chinga, Christian García, Gustavo Garrido y Jorge Márquez, por haberme brindado esa hermandad constante que luego de 6 años sigue teniendo la misma fortaleza de aquellos foráneos que se conocieron en las aulas del pre-universitario de la carrera de medicina en la UCSG.

Alex Axel González Arteaga.

DEDICATORIA

A Dios y a la Santísima Virgen María, por haber permitido que culmine mi carrera y no dejarme sola en los momentos de adversidades, por ser mi faro y guía en mi día a día.

A mis padres, Patricia Ortiz y Julio Pérez, por su amor infinito, por demostrarme que todo se puede lograr con esfuerzo y dedicación. Gracias a mi amada madre por ser mi motor de vida, por enseñarme siempre a ser mejor persona, eres una mujer digna de admirar y mi mayor ejemplo a seguir. A mi padre por creer en mí e inculcarme disciplina y responsabilidad, gracias por tu gran frase que ahora se ha convertido en mi lema de vida “las cosas se las hace bien o sino mejor no se las hace”. Gracias por demostrarme tu amor desde niña y ser tu consentida.

A mi hermana y eterna amiga, Brisette Pérez, por escucharme y aconsejarme, gracias por esas frases de fortaleza que siempre me ayudan a regresar a mi norte. Estoy segura que serás la mejor en todo lo que te propongas.

A mi eterno amor, amigo y compañero de tesis, Alex González Arteaga, por ser mi soporte, enseñarme que el verdadero amor existe. Gracias amor mío por ser el hombre perfecto para mí, aquella persona que es mi 24/7 y que siempre con tu inteligencia, dulzura y entusiasmo buscas el mejor camino para nosotros. Eres y serás el mejor regalo que Dios puso en mi camino.

A la Familia Ortiz y Castillo por brindarme su amor y ser mi luz desde el primer momento de mi vida, estaré eternamente agradecida.

A la Familia González Arteaga por brindarme desde el primer momento cariño sincero y hacerme sentir siempre como en casa. El cariño que les tengo es tan grande que siempre quedaré en deuda con Uds.

A mi Sra. Ruth Briones, por ser la más amorosa del mundo conmigo y querer lo mejor para Alex y para mí. Mi gratitud y amor hacia Ud es infinito, siempre será mi Sra. Ruchita.

Jennifer Karina Pérez Ortiz



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

TRIBUNAL DE SUSTENTACIÓN

f. _____

Dr. Aguirre Martínez, Juan Luis, Mgs

f. _____

Dr. Elías Ordoñez, Christian Enrique

f. _____

OPONENTE



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

CALIFICACIÓN

f. _____

Dr. Ayón Genkuong, Andrés Mauricio
TUTOR

f. _____

Dr. Aguirre Martínez Juan Luis, Mgs
DECANO O DIRECTOR DE CARRERA

f. _____

Dr. Ayón Genkuong, Andrés Mauricio
COORDINADOR DEL ÁREA

f. _____

OPONENTE

ÍNDICE GENERAL.

CAPITULO I.

RESUMEN	XIII
ABSTRACT	XIV
INTRODUCCIÓN	2
JUSTIFICACIÓN	3
HIPÓTESIS	3
OBJETIVOS	4

CAPITULO II.

MARCO TEÓRICO.	5
HEMORRAGIA CEREBRAL ESPONTÁNEA	5
1.1 HEMORRAGIA INTRACEREBRAL (HIC).	5
1.1.1 ETIOLOGÍA DE LA HEMORRAGIA INTRACEREBRAL	7
1.2 HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA (HSA).	7
1.3 DIAGNOSTICO DE ECV HEMORRÁGICO.	8
1.4 TRATAMIENTO DE ECV HEMORRÁGICO.....	9
1.5 PRONÓSTICO.....	10
HEMOGLOBINA GLICOSILADA	11
2.1. VARIABILIDAD DE VALORES DE HbA1c.	12
2.1.1 VARIACIONES BIOLÓGICAS.	12
2.1.2 VARIACIONES PRE- ANALÍTICAS	13
2.1.3 VARIACIONES ANALÍTICAS.....	15
2.2. GLICACIÓN DE OTRAS PROTEÍNAS.	15
2.3. GLICEMIA MEDIA ESTIMADA.	16
2.4 UTILIDAD CLÍNICA DE HbA1c.....	17
2.5. HbA1c COMO PRUEBA DE SEGUIMIENTO.	17
2.6 COMPLICACIONES DE LA HIPERGLICEMIA.....	18
HIPERGLICEMIA Y HEMORRAGIA INTRACEREBRAL ESPONTÁNEA.....	19

CAPITULO III. METODOLOGÍA	20
CAPITULO IV. VARIABLES	24
CAPITULO V. RESULTADOS	26
CAPITULO VI. DISCUSIÓN	28
CAPITULO VII.CONCLUSIONES	31
CAPITULO VIII.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41

ÍNDICE DE TABLAS.

TABLA 1. Descripción de la muestra estudiada.....	32
TABLA 2. Características de los pacientes con Hemorragia Intracerebral.....	33
TABLA 3. Factores de riesgo de Hemorragia Intracerebral Espontánea (variables categóricas).....	34
TABLA 4. Factores de riesgo de Hemorragia Intracerebral Espontánea (variables numéricas)	34
TABLA 5. Desenlaces de los pacientes con hemorragia intracerebral.....	35

ÍNDICE DE GRÁFICOS.

GRÁFICO 1. Histogramas y curvas de normalidad.....	36
GRÁFICO 2. Valores de hemoglobina glicosilada de pacientes con HICE y controles.	37
GRÁFICO 3. Valores de glicemia de pacientes con HICE y controles.	38
GRÁFICO 4. Valores de hemoglobina glicosilada de pacientes sin diagnóstico previo de diabetes y diabéticos.....	39
GRÁFICO 5. Valores de glicemia de pacientes sin diagnóstico previo de diabetes y diabéticos.	40

RESUMEN

Antecedentes: La hemorragia intracerebral (HIC) es considerada la tercera causa incapacitante a nivel mundial. En Latinoamérica, la HIC causa entre 60 a 70 muertes por cada 100.000 habitantes al año. En 2016 según estadísticas del Ministerio de Salud pública del Ecuador, 3.878 de las defunciones fueron por eventos cerebrovasculares, de las cuales 1.406 fueron por HIC. Estudios previos han asociado los niveles altos de hemoglobina glicosilada (HbA1c) con mayor incidencia de HIC. **Objetivo:** Evaluar la relación entre niveles de hemoglobina glicosilada con el desarrollo de hemorragia intracerebral espontánea (HICE). **Metodología:** Se lleva a cabo un estudio relacional, observacional retrospectivo analítico, de pacientes con HICE y un grupo control. Los pacientes acudieron al Hospital Naval de Guayaquil durante el período 2015-2019. **Resultados:** Se obtuvo una muestra de 45 pacientes con HICE y 45 pacientes sin HICE. Se encontró asociación entre valores elevados de HbA1c y presencia de HICE con (OR=2.75, $P<0.001$). Además, se relacionó la hipertensión (OR= 2.69) y el sexo femenino (OR=1.854) con desarrollo de HICE. La tasa de mortalidad hospitalaria fue mayor en el grupo sin diabetes con 46% versus el grupo con diabetes con 15% ($P=0.048$). **Conclusión:** Se encontró una asociación entre valores elevados de HbA1c y presencia de HICE, tanto en pacientes con y sin diagnóstico de diabetes previo al desarrollo del evento.

Palabras Claves: Hemorragia intracerebral, evento cerebrovascular, factores de riesgo, hemoglobina glicosilada, hiperglicemia, diabetes.

ABSTRACT

Background: Intracerebral hemorrhage (ICH) is considered the third disabling cause worldwide. In South America, ICH causes between 60 to 70 cases per 100,000 inhabitants per year. In 2016, Acute Stroke caused 3,878 deaths and 1,406 of these were by ICH in Ecuador. High levels of Glycosylated Hemoglobin (HbA1c) have been associated with a higher incidence of ICH. **Objective:** Evaluate the relationship between Glycosylated Hemoglobin levels and development of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage (SICH). **Methods:** A retrospective, analytical, relational, observational study of patients with SICH and their HbA1c's values versus a control group without SICH and their HbA1c's values admitted in "Hospital Naval de Guayaquil" between 2015-2019. **Results:** We obtained a total of 45 patients with SICH and 45 patients without SICH. We found an association between elevated HbA1c's values and incidence of SICH with (OR = 2.75, P <0.001). In addition, hypertension (OR = 2.69) and female sex (OR = 1.854) were associated with SICH. The mortality was higher in those without diagnosis of diabetes with 46% versus those with diagnosis of diabetes with 15% (P = 0.048). **Conclusion:** There was association between elevated HbA1c's values and occurrence of SICH, in patients with and without diagnosis of diabetes before the hemorrhage.

Keywords: Intracerebral hemorrhage, cerebrovascular event, risk factors, glycosylated hemoglobin, hyperglycemia, diabetes.

INTRODUCCIÓN

La hemorragia intracerebral (HIC), es la segunda causa más frecuente de eventos cerebrovasculares y se considera que la tercera causa incapacitante a nivel mundial, representando alrededor del 10-20% del total, con una mortalidad a 30 días que ronda el 30-50%. En países latinoamericanos se estima una mortalidad por eventos cerebrovasculares hemorrágicos de 60 a 70 casos por 100.000 habitantes cada año (1,2).

Según el Instituto Nacional de Estadística y Censo (INEC) se registró 3.777 muertes en el año 2014 debido a ECV con una tasa que corresponde al 23,17%; ubicándola como, la tercera causa de muerte en el Ecuador en la población general, donde las primeras son las enfermedades isquémicas del corazón y la diabetes mellitus respectivamente. En un estudio retrospectivo desde el año 1991-2015 de un total 1'222.173 de defunciones, la enfermedad cerebrovascular representó la primera causa de mortalidad con 77.897 (6,70%) y es la única con un patrón constante en tendencia en los últimos 25 años (1,3).

Se han asociado niveles altos de HbA1c con mayor incidencia de hemorragia intracerebral, tanto en poblaciones que presentan diabetes como en los que no padecen la misma. El disminuir los valores de HbA1c por debajo de 7 reduce las complicaciones sistémicas causadas por alteraciones de la glucosa. (4,5)

JUSTIFICACIÓN

La presente investigación es de relevancia debido a que la tasa de mortalidad de HIC es altamente significativa, en Ecuador que es un país en vías de desarrollo y debido a la escasez de estudios neuro-epidemiológicos, se desconoce la relación que existe entre la variabilidad de los niveles de hemoglobina glicosilada con HIC. Considerando que el tejido cerebral para el mantenimiento de su actividad metabólica necesita de dos sustratos: glucosa y oxígeno, se quiere establecer cómo repercute los niveles de glicemia en pacientes que han sufrido una HIC y de esta manera orientarnos a la prevención y manejo terapéutico. El estudio se puede realizar debido a que se cuenta con el acceso a las historias clínicas de los pacientes en donde constan los exámenes de laboratorio (valores de HbA1c) necesarios para nuestra investigación. La población de pacientes con HIC es frecuente en Ecuador, por lo tanto, contamos con la muestra necesaria para la investigación. Este estudio podría servir para determinar los valores de HbA1c como marcador en la hemorragia intracraneal.

HIPÓTESIS

Los niveles elevados de hemoglobina glicosilada (HbA1c) están asociados con desarrollo de hemorragia intracerebral espontánea (HICE).

OBJETIVOS

Objetivo general.

Evaluar la relación entre niveles de hemoglobina glicosilada con el desarrollo de hemorragia intracerebral espontánea en pacientes de 40-70 años del Hospital Naval de Guayaquil desde 2015 al 2019.

Objetivos específicos.

1. Determinar los valores de hemoglobina glicosilada en pacientes diagnosticados con hemorragia intracerebral espontánea de 40-70 años del Hospital Naval de Guayaquil desde 2015 al 2019.
2. Establecer factores de riesgo asociados a hemorragia intracerebral espontánea en pacientes de 40-70 años del Hospital Naval de Guayaquil desde 2015 al 2019.
3. Determinar la tasa mortalidad de pacientes con hemorragia intracerebral espontánea de 40-70 años del Hospital Naval de Guayaquil desde 2015 al 2019.

MARCO TEÓRICO.

HEMORRAGIA CEREBRAL ESPONTÁNEA

El accidente cerebrovascular o también conocido como evento cerebrovascular (ECV) se define como una lesión neurológica de cronología aguda que ocurre como consecuencia de un proceso patológico de tipo isquémico o hemorrágico (6).

Las lesiones vasculares isquémicas representan el 80% de los casos, mientras que las hemorrágicas representa aproximadamente el 20% de todos los eventos cerebrovasculares (7).

Los eventos cerebrovasculares de tipo isquémico se caracterizan por la poca perfusión de sangre que llega al tejido cerebral, por ende, al no llegar suficiente cantidad de oxígeno y glucosa al parénquima cerebral este tejido puede morir (6).

De acuerdo a la etiología y las manifestaciones clínicas, los ECV de tipo hemorrágico se dividen en dos subtipos: Hemorragia intraparenquimatosa o hemorragia intracerebral (HIC) y hemorragia subaracnoidea (7).

En la hemorragia intraparenquimatosa el sangrado se encuentra directamente en relación con el parénquima cerebral, mientras que en la hemorragia subaracnoidea el sangrado se encuentra dentro del espacio subaracnoideo. El espacio subaracnoideo se sitúa entre dos capas meníngeas, la aracnoides y piamadre (6).

Los ECV de tipo hemorrágico en relación con los de tipo isquémico producen menos daño tisular (7). No obstante, estos pacientes tienen un mayor riesgo de recurrencia de este tipo de evento (8).

1.1 HEMORRAGIA INTRACEREBRAL (HIC).

La hemorragia intracerebral es la manifestación súbita de la enfermedad progresiva de pequeños vasos, está asociada con una mortalidad del 40% (6,9).

Como se mencionó anteriormente, en este tipo de hemorragia el sangrado se encuentra directamente en relación con el tejido cerebral, a su vez se forma un hematoma que comprime a la sustancia blanca de su alrededor, si se agranda el hematoma ocasiona una zona de edema produciendo desplazamiento de las estructuras adyacentes y aumento de la presión intracraneal (6).

La hemorragia intracerebral se divide según su etiología en dos tipos: primaria y secundaria. El 78 – 88% son de tipo primaria, como consecuencia de la ruptura de las arterias perforantes por debilitamiento de la pared de las arterias (10).

La HIC se produce como consecuencia de hipertensión arterial y angiopatía amiloide (10).

El principal factor de riesgo para hemorragia intracerebral primaria es la hipertensión arterial. Mantener niveles elevados de tensión arterial producen cambios degenerativos en las arterias perforantes incrementando de esta manera el riesgo de ruptura de las mismas. Las arterias perforantes irrigan a los ganglios basales, puente y cerebelo (10).

La causa menos común de HIC primaria es la angiopatía amiloide o congófila (5-10%), condición que se produce por el depósito anormal de proteína beta amiloide en la túnica media (10).

La angiopatía amiloide es la causa más frecuente de hemorragia no hipertensiva en el anciano, está asociada a hemorragia intracerebral en regiones cortico-subcorticales (7,8).

La hemorragia intracerebral de tipo secundaria es causada por una variedad de cambios patológicos o estructurales debido a una patología de base o a factores exógenos (10).

Las malformaciones vasculares como, malformaciones arteriovenosas (MAV), angioma venoso, angioma capilar, constituyen aproximadamente el 10 – 20% de causas de HIC (10).

De etiología menos común: Neoplasia, abuso de alcohol, uso de simpaticomiméticos, coagulopatías, aneurismas micóticos, enfermedad de Moya-Moya, vasculitis, fistula arteriovenosa (10).

1.1.1 ETIOLOGÍA DE LA HEMORRAGIA INTRACEREBRAL (10)

HIC DE ETIOLOGÍA PRIMARIA
<ul style="list-style-type: none">➤ Hipertensión arterial.➤ Angiopatía amiloide.
HIC DE ETIOLOGÍA SECUNDARIA
<ul style="list-style-type: none">➤ Coagulopatias.➤ MAV/AVF (fístula arteriovenosa).➤ Malformación cavernosa.➤ Aneurisma micótico/distal.➤ Trombosis venosa cerebral➤ Enfermedad de Moya-moya.➤ Vasculitis.➤ Uso de drogas como anfetaminas y cocaína.➤ Hemorragia por tumor o metástasis.

Las **manifestaciones clínicas** que presentara el paciente serán de acuerdo a la zona afecta, por ejemplo, si tiene afectación en la región cerebelosa el paciente puede presentar clínica de ataxia, si afecta a la región del putamen y cápsula interna puede provocar signos motores o sensoriales (6).

1.2 HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA (HSA).

Se define como la presencia de sangre en el espacio subaracnoideo o en el sistema ventricular, donde hay líquido cefalorraquídeo (7).

Es más común en mujeres, el 80% se producen entre 40 – 65 años. La causa más frecuente son los traumatismos, sin embargo, la HSA espontánea se producen por ruptura de aneurismas (7).

La hemorragia subaracnoidea a diferencia de la hemorragia intracerebral tiene un comienzo abrupto, la sangre se propaga rápidamente dentro del espacio subaracnoideo causando un aumento de la presión intracraneal (7).

Las manifestaciones clínicas serán de acuerdo a la localización del aneurisma y la compresión de estructuras adyacentes (7).

El cuadro clínico en estos pacientes es: Cefalea (lo manifiestan como, el peor dolor de cabeza de su vida), rigidez de nuca, náuseas y vómitos. Menos común son: fotofobia y la letargia. Si el paciente tiene un aumento significativo de la presión intracraneal puede conducir a la afectación del VI par craneal (7).

1.3 DIAGNÓSTICO DE ECV HEMORRÁGICO.

La presentación de un cuadro clínico súbito, caracterizado por cefalea, náuseas o vómitos y disminución del estado de conciencia es subjetivo de ECV isquémico o hemorrágico, por eso la tomografía cerebral (TC) nos ayudara a descartar diagnósticos diferenciales (6,7).

Dentro de los diagnósticos diferenciales puede estar una neoplasia cerebral, pero recordemos que la sintomatología se presentaría de manera crónica, es decir, progresivamente (en meses o incluso años), no es súbito.

Como se mencionó anteriormente, la primera prueba diagnóstica para la detección, es la tomografía cerebral sin contraste. La TC sirve para el diagnóstico y monitoreo de los pacientes hospitalizados (9).

Después de la detección de la HIC, la mayoría de técnicas de neuroimágenes son para identificar la etiología, la angiotomografía es el siguiente estudio de elección para identificar anomalías vasculares (9).

La resonancia magnética (RM) es raro que se utilice como neuroimagen de primera línea para diagnóstico de una HIC (9).

1.4 TRATAMIENTO DE ECV HEMORRÁGICO.

El manejo prehospitalario de la hemorragia intracerebral está orientado al mantenimiento de las vías respiratorias y al traslado inmediato a un centro hospitalario (11).

El diagnóstico y tratamiento es crucial, aproximadamente el 25% de los pacientes presentan un deterioro significativo de su estado de conciencia en el transcurso del traslado desde su casa a un centro hospitalario (10).

Se recomienda que una vez que se realiza el diagnóstico de hemorragia intracerebral, estos pacientes deben ser manejados y monitorizados por una unidad de cuidados intensivos (11).

En la fase aguda de este evento los pacientes pueden requerir como intubación, ventilación mecánica, reversión de la anticoagulación, control de la presión arterial, intervenciones si el paciente maneja un aumento de la presión intracraneal, manejo de las convulsiones, ventriculostomía (11).

El control de la presión arterial es importante, a menudo en estos pacientes se eleva, lo cual puede producir una expansión del hematoma (11).

Se sugiere que a pacientes que manejan valores de tensión arterial entre 150 y 220 mmHg se disminuya progresivamente hasta alcanzar un valor de 140 mmHg. Para los pacientes con valores de tensión arterial > 220 mmHg se sugiere una disminución de estos valores con medicación antihipertensiva de forma intravenosa, el objetivo óptimo es de valores entre 140 a 160 mmHg (11).

La reducción excesiva de la presión arterial puede estar asociada a un aumento de riesgo de ECV isquémico y otras complicaciones (8).

Las medidas básicas ante pacientes con elevación de presión intracerebral son (11):

- Elevación de la cabecera de la cama a 30 grados.
- Sedación leve.

- Uso de solución salina hipertónica y reemplazo de fluidos, los fluidos hipotónicos están contraindicados. Se debe evitar la hipervolemia debido a que puede empeorar el edema cerebral.
- No usar glucocorticoides.
- El manitol intravenoso reduce de manera rápida los niveles de presión intracerebral, la administración inicial es de un bolo de 0,5 a 1g/kg, seguido por infusiones de 0,25 a 0,5g/kg según sea necesario. Esto requiere monitoreo de la osmolaridad sérica cada cuatro a doce horas.

Atención médica.

- Evitar hipertermia, se requiere curva térmica cada 4 horas (11).
- La disfagia es común y es un factor de riesgo para desarrollar neumonía por aspiración. Por eso la prevención incluye un estado inicial de NPO hasta que se evalúe la deglución (11).
- Control de niveles de glicemia. La hiperglucemia después de un ECV se asocia con resultados adversos. También se debe evitar la hipoglucemia (11).
- Las convulsiones son comunes que ocurran por eso se sugiere un breve periodo de profilaxis con medicamentos anticonvulsivos (11)

1.5 PRONÓSTICO.

La mortalidad en 30 días por HIC varía entre 35 – 52%, la mitad de estas muertes ocurren dentro de los dos primeros días. Se sugiere que la hemorragia debida a malformaciones vasculares se asocia con una mortalidad más baja a comparación de las otras etiologías (11).

Factores de mal pronóstico (11):

- Presencia de hemorragia intraventricular.
- HIC profunda o infratentorial.
- Incremento del volumen de la hemorragia.

- Bajo puntaje de escala de Glasgow.
- Mayor edad.
- Deterioro neurológico temprano dentro de las 48 horas posteriores al inicio de la HIC.
- Crecimiento del hematoma.

HEMOGLOBINA GLICOSILADA

El término hemoglobina glicosilada (HbA1c) se refiere a las sustancias formadas por las reacciones bioquímicas que se da entre la hemoglobina y distintos azúcares de la circulación sanguínea, la glicación se refiere a la unión no enzimático de un monosacárido como la glucosa a un grupo amino de una proteína como la hemoglobina (12).

El test de HbA1c refleja el valor aproximado de glucosa en un período de tres meses, es considerado como la mejor herramienta en el control de los valores de glicemia, y con un alto valor predictivo para las complicaciones que aparecen en pacientes que mantienen altos niveles de glucosa en sangre (13).

El eritrocito tiene una vida en la circulación de 120 días aproximadamente, 117 días en los hombres y 106 días en las mujeres, es lo que le da la utilidad a la prueba de Hb1Ac con su período de efectividad de tres meses, en condiciones normales el principal componente del glóbulo rojo es la hemoglobina la cual está formada por dos dímeros de globina. En el adulto corresponde a la HbA con dos cadenas alfas y dos cadenas beta representa el 97% de la hemoglobina total, la HbA2 con dos cadenas alfas y dos cadenas delta con menos del 2 % y la HbF compuesta por dos cadenas alfas y dos cadenas gamma denominada hemoglobina fetal representa menos del 1% (12,14).

El contacto permanente que tiene el eritrocito con otras sustancias, en especial con azúcares como la glucosa, hace que ésta las incorpore a su estructura molecular y por medio de los mecanismos de glicación se subdivide en dos grandes grupos: la HbA1 que corresponde a la hemoglobina que ha

sido fruto de la glicación no-enzimática y la Hb0 (hemoglobina “cero”) que corresponde a la fracción no glicada (12,14).

La HbA1 se denominara como HbA1a, HbA1b y Hba1c dependiendo del azúcar que incorpore en sus diferentes formas, las mismas que son conocidas con hemoglobinas rápidas, ya que son las primeras en eludir los procesos de cromatografía usados para identificarlas, siendo la Hba1c su principal componente al formar parte del 80 % de la HbA1 (12,14).

2.1. VARIABILIDAD DE VALORES DE HbA1c.

La cantidad promedio de HbA1c cambia de forma dinámica e indica la concentración media de glucosa en sangre durante la vida útil de los glóbulos rojos, es decir los valores de hemoglobina glicosilada están influenciados por la supervivencia de los glóbulos rojos, debido a esto sus valores pueden estar falsamente elevados o disminuidos en cualquier condición clínica que altere la vida media de los eritrocitos al aumentar o disminuir la misma, y en condiciones que incrementen o disminuyan el proceso de glicación (12,14).

2.1.1 VARIACIONES BIOLÓGICAS.

Son las variaciones que se dan de acuerdo a la condición de cada individuo pueden ser intraindividual en una misma persona o interindividual entre personas, siendo esta ultima la que se da en la mayoría de los casos. Los valores no son constantes entre los individuos que padecen o no de Diabetes mellitus (DM), a pesar de que sus valores de glucosa en sangre sean similares, a esta condición se la denomina “gap de glicación” que representa la diferencia entre el valor de HbA1c predicho y el valor actual (12).

Se considera a la glicación de la hemoglobina como un proceso no regulado, cuya tasa de formación es directamente proporcional con los valores de glicemia con mínima intervención de otros factores, a pesar de esto se ha demostrado que condiciones anaeróbicas y la presencia de aminoácidos libres pueden influenciar en la formación de HbA1c (12).

Esta variación se puede evidenciar en los grupos étnicos donde los valores serán mayores en las razas blancas y negras hispanas que en las blancas no hispanas porque presentan un aumento en el proceso de glicación o una vida eritrocitaria más larga, los efectos de la edad en los valores Hb1Ac es controversial, aunque la literatura considera que se aumenta 0.1% por década a partir de los 30 años en personas sanas. A pesar de esto se considera que la HbA1c tiene una baja variabilidad biológica (12,14).

2.1.2 VARIACIONES PRE- ANALÍTICAS.

Aquellas variaciones que se dan por condiciones genéticas, hematológicas y factores relacionados con enfermedades. Las variaciones de niveles en estas condiciones se dan por alteraciones en los factores que condicionan los niveles de HbA1c que son (12,14):

1. La HbA1c presente en los reticulocitos cuando salen de la médula ósea.
2. La tasa de glicación en relación al envejecimiento del eritrocito y los niveles de glicemia.
3. La sobrevivencia del glóbulo rojo en la circulación sanguínea.

Por lo que podremos encontrar niveles falsamente elevados o disminuidos en las siguientes condiciones (12,14):

Factores que aumentan HbA1c (12,14)
Enfermedad renal crónica.
Déficit de hierro, deficiencia de vitamina b12.
Alcoholismo.
Esplenectomía.
Hiperbilirrubinemia.
Ingesta crónica de salicilatos (3 a 6 gr/ día).
Toxicidad por opioides.

Factores que disminuyen HbA1c (12,14)
Anemias hemolíticas.
Vitamina C y E en altas dosis (1g/día).
Transfusiones sanguíneas recientes.
Hemoglobinopatías.
Hipertrigliceridemia.
Hepatopatía crónica.
Esplenomegalia.
Artritis reumatoidea.
Antiretrovirales : Rivabirina , dapsona.

En la enfermedad renal crónica disminuyen la eritropoyetina, al disminuir la eritropoyesis, se aumenta la sobrevivencia del eritrocito por consiguiente la HbA1c incrementa, en el alcoholismo esta disminución se da por déficit de producción

de la médula ósea, al igual que en las deficiencias de vitamina B12 y de hierro, lo que suele pasar en las pacientes embarazadas. Las reducciones en los niveles de hemoglobina conllevan al incremento de la fracción glicada, por lo que para poder interpretar de manera adecuado los resultados de HbA1c es importante determinar los niveles de hierro (12,14).

Por otro lado la anemia hemolítica, el tratamiento con eritropoyetina y la repleción de los depósitos de hierro y vitamina B12 aumentan el número de reticulocitos, y conlleva que dichas células estén menos expuestas a la glucosa lo que se traduce en una disminución de los niveles de glicación, dando como resultado una falsa reducción de la HbA1c (12,14).

2.1.3 VARIACIONES ANALÍTICAS.

Estas variaciones se dan por las múltiples variantes de hemoglobina que pueden interferir en la medición de HbA1c. Los distintos factores que pre-analíticos antes mencionados al modificar los resultados de la HbA1c vuelven más compleja la interpretación y su utilidad clínica, sesgando los valores verdaderos de la misma (12,14).

2.2. GLICACIÓN DE OTRAS PROTEÍNAS.

La albúmina glicada y la fructosamina son alternativas útiles en los casos antes mencionados donde se sabe que el paciente puede tener falsos resultados con la HbA1c. Los valores de ambas refleja glucosa de las dos a tres semanas previas por lo que no se considera para como examen de rutina en la analítica clínica a diferencia de la HbA1c (12,14,15).

Pueden estar modificadas en pacientes con enfermedades digestivas perdedoras de proteínas o en pacientes sometidos a diálisis peritoneal. Se consideran una buena opción para los pacientes diabéticos con falla renal crónica debido a que no se modifica ni por la anemia ni por el uso de eritropoyetina. A pesar de esto se recomienda que en las situaciones con

volumen anormal de glóbulos rojos el diagnóstico de la diabetes debe hacerse con criterios de medición de glucosa exclusivamente (12,14,15).

2.3. GLICEMIA MEDIA ESTIMADA.

También conocida como glucemia media trimestral debido a que la HbA1c, expresa el nivel de la glucemia del último trimestre antes de tomar la muestra, se refiere a los resultados de la HbA1c convertida a un nivel promedio de glucosa en la sangre en unidades de medida (mg/ dL) con el propósito de ayudar a los pacientes y a sus médicos a hacer los cambios necesarios en el tratamiento para mejorar su estado de salud. Se utiliza la ecuación $eAG = (28,7 \times HbA1c - 46,7)$ para realizar la conversión (13,14,16).

GLICEMIA MEDIA ESTIMADA (13,16)		
HbA1c	Eag	
%	mg/dl	mmol/l
6	126	7.0
6.5	140	7.8
7	154	8.6
7.5	169	9.4
8	183	10.1
8.5	197	10.9
9	212	11.8
9.5	226	12.6
10	240	13.4
11	269	14.9
12	298	16.5

2.4. UTILIDAD CLÍNICA DE HbA1c.

La HbA1c permite valorar el control glucémico sin necesidad de que el paciente se encuentre en ayunas, es decir la prueba puede realizarse en cualquier momento del día, presenta baja variabilidad biológica, no se altera con el estrés y no presenta inestabilidad de la muestra (12,17).

Un comité internacional de expertos compuesto por miembros de la American Diabetes Association (ADA), International Diabetes Federación (IDF) y European Association for the Study of Diabetes (EASD) desde 2009 recomendó el uso de la HbA1c para el diagnóstico de diabetes con los siguientes valores de corte, con su respectivo significado clínico (14,17):

- **Niveles: menor o igual a 5,6%** = Paciente no diabético.
- **Niveles: entre 5,7% y 6,4%** = Paciente con riesgo aumentado de diabetes o prediabetes.
- **Niveles: mayor o igual a 6,5%** = Paciente compatible con el diagnóstico de diabetes en más en dos ocasiones (14).

2.5. HbA1c COMO PRUEBA DE SEGUIMIENTO.

La actualización de la ADA 2019 recomienda los siguientes valores de HbA1c para el seguimiento de pacientes diabéticos (13) :

Valores <7% (53 mmol / mol) : Para la mayoría de adultos , no para mujeres embarazadas (13).

Valores menos estrictos <8%: Pacientes con antecedentes de hipoglucemia severa, esperanza de vida limitada, complicaciones microvasculares o macrovasculares avanzadas, condiciones comorbidas extensas o diabetes de larga duración (13).

Pacientes donde no se pueden lograr los objetivos pese a la educación para el autocontrol de la diabetes, el debido control de la glicemia y las dosis

efectivas de múltiples agentes reductores de la glucosa, incluida la insulina (13).

Valores más estrictos <6.5%: Pacientes individuales seleccionados si se puede lograr sin llegar a hipoglucemia significativa u otros efectos adversos del tratamiento, pacientes que no se encuentren con uso de varios medicamentos para reducir los niveles de glucosa (13).

Los pacientes en los cuales se puede permitir estos niveles incluyen aquellos con diabetes de corta duración, diabetes tipo 2 tratada solo con cambios del estilo de vida o metformina, larga vida útil o sin enfermedad cardiovascular significativa (13).

2.6 COMPLICACIONES DE LA HIPERGLICEMIA.

A largo plazo la hiperglicemia se asocia con complicaciones macrovasculares afectando corazón y vasos sanguíneos y microvasculares en especial retina, riñones, y nervios (17–19).

Las neuronas utilizan preferentemente la glucosa como fuente energética, pero a diferencia de las células musculares, no pueden realizar la captación episódica de la misma mediante la influencia de la insulina por lo tanto la captación neuronal de glucosa dependerá de su concentración extracelular. Los estados hiperglicémicos crónicos, persistentes y regulares como los ocurridos en la diabetes donde puede haber aumentos de hasta cuatro veces en niveles de glucosa neuronal, conlleva a un inadecuado metabolismo de la glucosa intracelular dando como resultado daño neuronal. a este fenómeno se le conoce como neurotoxicidad de la glucosa (20).

En los pacientes que padecen DM2, la hiperglicemia produce una hiperinsulinemia compensadora, la cual conduce a la acumulación de grasa hepática, dicha esteatosis aumenta la resistencia a la insulina en el musculo esquelético y la formación de glucosa hepática, que se convierte en ciclo constante de producción de insulina compensadora. Estos cambios

metabólicos son los que aumentan el riesgo de padecer afectación vascular como la hipertensión arterial, por reflejo de la disfunción endotelial (18).

HIPERGLICEMIA Y HEMORRAGIA INTRACEREBRAL ESPONTÁNEA

El rol de la hiperglicemia en la etiopatogenia de la hemorragia intracerebral espontánea (HICE) aún es controversial. Un alto porcentaje de pacientes que padezcan un estrés agudo tal como un ictus cerebral o infarto de miocardio pueden desarrollar hiperglicemia, incluso en pacientes que no tienen diagnóstico preexistente de diabetes. Se ha relacionado que pacientes con hemorragia intracerebral y niveles altos de glicemia pueden llegar a presentar un aumento en la mortalidad durante los primeros 28 días, tanto en pacientes diabéticos como en no diabéticos y se recomienda que deben evitarse tanto la hipoglucemia como los niveles muy elevados de glucosa en sangre (21,22).

Se ha demostrado que la hiperglucemia predispone a la transformación de infartos isquémicos a hemorrágicos de manera espontánea (23).

En la literatura se ha descrito varias veces la correlación entre la microangiopatía cerebral, microhemorragias clínicamente silenciosas y hemorragia intracerebral aguda por lo que, la vasculopatía de perforación de arterias cerebrales, microaneurismas o la microangiopatía pueden ser los verdaderos factores de riesgo para HICE en pacientes diabéticos (24).

METODOLOGÍA

Se lleva a cabo un estudio relacional, observacional, retrospectivo y analítico, empleando historias clínicas físicas y electrónicas, del sistema S.I.S, del Hospital Naval de Guayaquil (HOSNAG) de pacientes diagnosticados con hemorragia intracerebral espontánea (HICE) y sus valores de hemoglobina glicosilada (HbA1c) versus un grupo control de pacientes diabéticos que no presentó HICE con sus valores de HbA1c que acudieron al HOSNAG durante el período 2015-2019. Ninguna entidad pública o privada ha participado en el financiamiento de este estudio, el cual ha sido de carácter voluntario y sin fines de lucro, cuenta con la aprobación del departamento de docencia e investigación del Hospital Naval de Guayaquil.

Población de estudio: Con el propósito de identificar potenciales factores de riesgo y protectores asociados con el desarrollo de hemorragia intracerebral espontánea, se estudiaron dos grupos. El primer grupo incluyó pacientes de 40 -70 años con hemorragia intracerebral que acudieron al HOSNAG durante el período 2015-2019. El segundo grupo, compuesto por pacientes diabéticos de 40-70 años que no presentaron ECV, fue utilizado como comparador.

Criterios de inclusión:

- Pacientes de 40-70 años.
- Pacientes con diagnóstico de hemorragia intracerebral espontánea.
- Pacientes que cuenten en sus historias clínicas con resultados de exámenes de laboratorio de Hb1Ac realizados posterior al evento o mínimo 3 meses previo al mismo.
- Pacientes diabéticos de 40-70 años, con un periodo mínimo de 5 años de evolución de la enfermedad, sin antecedentes de ECV, que cuenten en sus historias clínicas con resultados de exámenes de laboratorio de Hb1Ac realizados en su último control anual durante el período 2015-2019.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con diagnóstico de ECV isquémico.
- Paciente con hemorragia intracerebral causada por etiología secundaria.
- Pacientes con factores que aumenten o disminuyan los niveles de HbA1c (**ver sección 2.1.2**).
- Paciente con ingesta de anticoagulantes o antiagregantes 3 meses previo al evento.

Método de recolección de datos:

Se utilizó la base de datos del Hospital Naval de Guayaquil, de donde se obtuvo información clínica de los pacientes con diagnóstico de hemorragia intracerebral espontánea correspondiente al CIE10: I62.9, corroborado mediante TAC, y sus valores de hemoglobina glicosilada, y el grupo control que no presento HICE con sus valores de HBA1c basados en los criterios de inclusión y exclusión que se plantearon en el estudio.

La información recopilada fue almacenada en una base de datos construida en una hoja de cálculo de Microsoft Excel. Debido a que nuestro análisis estadístico fue de tipo relacional, la introducción de los datos tuvo dos tipos de disposiciones en nuestra base, los casos diagnosticados con hemorragia intracerebral y el grupo control que no presentó por columnas y las variables de sus valores de hemoglobina glicosilada por filas.

En los datos obtenidos de pacientes con HICE diagnosticados por TAC y otros métodos diagnósticos complementarios del año 2015-2019 se encontraron 175 pacientes y de los cuales se descarta 45 pacientes por no presentar valores de HbA1c, posterior al evento o con mínimo de 3 meses previo al mismo, 33 pacientes por presentar causa orgánica de sangrado intracerebral espontánea, 31 por tener edades fuera del rango definido para nuestro estudio, 12 por ingerir antiagregantes y/o anticoagulantes con mínimo de tres meses previo al evento, quedando una muestra para nuestro estudio

de 45 pacientes que cumplen todos los criterios inclusión; para el grupo control para comparar los valores de HBA1c en pacientes que presentaron HICE se tomó una muestra aleatorizada de pacientes diabéticos de 40-70 años, con mínimo 5 años de evolución de la enfermedad, que no hayan presentado ECV de ningún tipo, insuficiencia renal crónica, ni ningún factor mencionado que pueda alterar sus valores de HBA1c, con valores de la misma en el período de 2015-2019 con al menos un control al año.

En nuestro estudio se define como elevado en pacientes diabéticos valores de HBA1c mayores o iguales a 6.5 % y en pacientes diagnosticados como no diabéticos hasta el momento de presentar el evento hemorrágico valores mayores a 5.7 %.

Análisis estadístico:

Para el análisis estadístico analítico, se realizaron pruebas de estadística descriptiva y de estadística inferencial. Primero, evaluamos la distribución de las variables continuas. Para ello utilizamos los métodos de visualización de la data a través de histogramas con curvas de normalidad y gráfico Q-Q, así como la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk. Segundo, para las variables con distribución normal usamos promedio y desviación estándar como medidas de tendencia central y dispersión, respectivamente. Para las de distribución anormal utilizamos mediana y rango intercuartil como medidas de tendencia central y de dispersión. Tercero, utilizamos pruebas paramétricas, como la prueba T de Student, para evaluar diferencias entre los promedios de las variables continuas que tuvieron una distribución normal. Por otro lado, pruebas no paramétricas, como la prueba Mann-Whitney U, fueron usadas para evaluar diferencias de las variables continuas anormalmente distribuidas. Cuarto, para evaluar diferencias entre variables categóricas utilizamos la prueba de chi-cuadrado de Pearson. Consideramos como estadísticamente significativo el valor $P < 0.05$.

Para la evaluación de los factores de riesgo y de protección asociados con el desarrollo de hemorragia intracerebral espontánea, utilizamos el método de la

regresión logística. Para ello, se seleccionaron las variables dependientes relevantes que podrían tener una asociación con el desarrollo de HICE ya sea por un efecto biológico o clínico. El modelo predictivo fue evaluado con la prueba de Hosmer-Lemeshow para demostrar asociación entre los eventos observados y las probabilidades predichas en subgrupos de la población estudiada. Finalmente, obtuvimos valores de odds ratio (OR) entre las variables de interés y la hemorragia intracerebral espontánea.

Determinamos la tasa de mortalidad del grupo con HICE. La tasa de mortalidad fue calculada usando como numerador el número de pacientes fallecidos durante su hospitalización y denominador el número total de pacientes con HICE.

Todos los análisis estadísticos y los gráficos fueron realizados usando los programas estadísticos IBM SPSS Statistics para Windows, versión 24 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA) y GraphPad Prism 8 versión 8 (La Jolla, California, USA).

VARIABLES

VARIABLES	DEFINICIÓN	INDICADOR	TIPO		MEDICIÓN
Hemorragia intracerebral	Sangrado que se encuentra en relación directa con el parénquima cerebral o en el espacio subaracnoideo	Tomografía Axial Computarizada (Historia clínica)	Categórica dicotómica	Nominal	Con hemorragia Sin hemorragia
Sexo	Características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres	Datos de filiación (Historia clínica)	Categórica dicotómica	Nominal	Femenino Masculino
Edad	Número de años	Datos de filiación (Historia clínica)	Numérica	Discreta	Número de años
Comorbilidad	Coexistencia de dos o más patologías en un mismo individuo	Historia clínica	Categórica polinómica	Nominal	Hipertensión arterial Antecedentes de ECV isquémico Cardiopatía Tabaquismo Alcoholismo Hipotiroidismo secundario Neoplasia Enfermedad de Alzheimer Enfermedades autoinmunes EPOC

Índice de masa corporal (IMC)	Índice sobre la relación entre el peso y la altura.	Historia clínica	Numérica	Continua	<18.5, 18.5-24.9, 25 -29.9, >30
Glicemia	Concentración de la glucosa libre en sangre, suero o plasma sanguíneo	Exámenes de laboratorio	Numérica	Continua	70-110 mg/ dL
					111-150 mg/ DI
		Historia clínica			151-200 mg/DI
					> 200 mg/dL
Hemoglobina glicosilada	Indicador para evaluar los niveles de glucosa en sangre durante los últimos 3 meses	HbA1c (Biometría Hemática - Historia Clínica)	Numérica	Continua	Menor o igual 5.6%
					5.7% - 6.4%
					6.5% - 7.0%
					7.1% -10.0 %
					Mayor de 10.0%
Mortalidad hospitalaria	Número de muertos en los días hospitalarios	Historia clínica	Numérica	Discreta	Número de muertos
Ingreso a UCI	Requerimiento de atención en Unidad de Cuidados Intensivos	Historia clínica	Categórica dicotómica	Nominal	Si No
Estancia hospitalaria	Número de días en el hospital	Historia clínica	Numérica	Discreta	Días
Estancia en UCI	Número de días en UCI	Historia clínica	Numérica	Discreta	Días

RESULTADOS

La descripción de la muestra usada en nuestro estudio se redacta en la **Tabla 1**, donde se describe a 45 pacientes que presentaron hemorragia intracerebral y 45 pacientes diabéticos sin HICE. En cuanto al sexo en el grupo con HICE el número de pacientes masculino fue de 27 (60%), al igual que en el grupo de pacientes sin HICE con 33 (73%). Con relación a la edad, la mediana fue 60 (RIQ=44.5-66.5) y 64 (RIQ=53-70) años, en el grupo con y sin HICE respectivamente con $P=0.009$. Tanto en los pacientes con HICE (48%) y como en los pacientes sin HICE (64%) el grupo etario más afectado fue el de 61–70 años ($P=0.01$). La comorbilidad más común en ambos grupos fue la hipertensión con 22 (48%) en el grupo con HICE y 21 (46%) ($P=0.833$), seguido de los pacientes con antecedentes de evento cerebrovascular isquémico (ECV) en el grupo con HICE con 10 (22%) y ningún paciente del grupo sin HICE ($P=0.001$); así mismo las cardiopatías solo se presentaron en el grupo con HICE 5 (11%) ($P=0.02$).

En cuanto a las variables continuas, las pruebas de normalidad mostraron que solo el IMC tenía una distribución normal, mientras que la edad, glicemia y HbA1c estuvieron anormalmente distribuidas (ver **Gráfico 1**). El promedio de IMC fue de 27.3 DS (Desviación estándar) \pm 4.1 y 31 DS \pm 3.9 con $P<0.001$, en el grupo con HICE y sin HICE respectivamente. En el grupo con HICE el sobrepeso se presentó de manera más frecuente en 21 (46%) y la obesidad en 28 (62%) en el grupo sin HICE ($P=0.163$).

Los valores de HbA1c en el grupo con HICE con mediana 6.8% (RIQ=5.8–7.5%), fueron superiores en comparación a los pacientes sin HICE 5.8% (RIQ=5.5–6.2%) con ($P<0.001$) (**Gráfico 2**). Los valores de glicemia en los pacientes con HICE se obtuvo una mediana de 135 (RIQ=102.5–181) y en el grupo sin HICE de 115 (RIQ = 107.8–139) ($P=0.164$) que no demuestra una diferencia significativa entre el grupo que desarrollo el evento y el grupo que no tuvo la complicación de hemorragia como se observa en el **Gráfico 3**.

En la **Tabla 2** se describen las características de los pacientes con HICE, la muestra se encuentra dividida en pacientes con y sin diagnóstico de diabetes previo, con incidencia 28% y 71% respectivamente. La mediana de la edad fue de 65 (RIQ=61.5-69.5) y 54 (RIQ= 42-64.5) en el grupo con y sin diagnóstico previo de diabetes respectivamente ($P=0.003$). La comorbilidad más frecuente fue la hipertensión en ambos grupos ($P=0.002$); seguido de los pacientes con antecedentes de ECV isquémico con ($P=0.379$); y como tercera comorbilidad más frecuente fueron las cardiopatías con ($P=0.104$). El promedio de IMC fue de 27.7 ± 3.4 y 27.2 ± 4.4 en el grupo con y sin diagnóstico de diabetes respectivamente con ($P=0.673$).

En los valores de HbA1c encontramos una mediana de 7.1%(6.5–9.1%) y 6.6% (5.5–7.4%) en el grupo con y sin diabetes respectivamente ($P=0.076$) como se observa en el **Gráfico 4**. La mediana de glicemia fue de 197 (RIQ=129.5–221.7) y 114.5 (RIQ =95.7–150) en el grupo con y sin diabetes ($P<0.001$) (**Gráfico 5**).

Las **Tabla 3 y 4** reportan los Odds Ratio (OR) obtenidos en la evaluación de factores asociados con el desarrollo de HICE. Se obtuvieron los siguientes resultados: Edad OR=0.878 (95% CI=0.81-0.94), glicemia OR=1.005 (95%CI=0.988-1.022). Se relacionó la hipertensión con OR= 2.69 (95% CI=0.73-9.86), el sexo femenino con OR=1.854 (95% CI=0.51-6.69) y los valores de HbA1c con OR=2.75 (95% CI=1.41-5.41) con desarrollo de hemorragia intracerebral espontánea.

En la **Tabla 5**, se observan los desenlaces de los pacientes con HICE de los cuales requirieron ingreso a la UCI 5 (38%) del grupo con diabetes y 14 (43%) del grupo sin diabetes ($P=0.745$), con mediana de estancia en UCI en el grupo de diabéticos de 5 (RIQ=3.5-20.5) y en el grupo sin diagnóstico de diabetes de 3 (RIQ= 2–4) ($P=0.026$). La tasa de mortalidad hospitalaria fue de 15% y 46% en el grupo con y sin diabetes respectivamente ($P=0.048$) y el promedio de la estancia hospitalaria en el grupo con diabetes fue de 13 (RIQ= 8.5 - 23) y en el grupo sin diabetes fue de 6 (RIQ = 4.3-10) ($P=0.002$).

DISCUSIÓN

Evidenciar los posibles factores relacionados a hemorragia intracerebral espontánea en nuestra población ecuatoriana es fundamental debido que es la tercera causa de muerte en el país y a nivel mundial es la tercera patología incapacitante; la evidencia científica que se logre obtener brindara sostén para fortalecer el nivel de atención integral de salud. Este estudio logró determinar una asociación entre los valores elevados de HbA1c y la presencia de HICE. Además, los valores de HbA1c fueron el factor que demostró mayor probabilidad de desarrollo de HICE con OR= 2.75. El mayor porcentaje de pacientes con HICE tuvieron valores superiores a 6.5% siendo el grupo con valores de 7.1%-10% el mayormente afecto.

La glicemia no demostró diferencia estadísticamente significativa entre el grupo con HICE y el grupo sin HICE y no se relacionó con desarrollo del evento hemorrágico con OR= 1.005. Sin embargo, del grupo con HICE la diferencia entre aquellos con y sin diagnóstico de diabetes previo si tuvo significancia estadística con un mayor porcentaje en el grupo con valores de glicemia superiores a 200 mg/dL y 70-100 mg/dL, respectivamente. La hipertensión fue la comorbilidad que presento mayor porcentaje en el grupo con HICE y sin HICE, pero en nuestra población no se comportó como factor de riesgo; a pesar de ser una de las causas más comunes de sangrado profundo en pacientes con el mismo rango de edad de nuestra población (25). Tanto la edad como el IMC demostraron ser factores protectores para desarrollo de HICE, lo que va en contra de lo ya establecido y normado como factor de riesgo para desarrollo de ECV. Este efecto podría ser explicado por el pequeño número de pacientes incluidos en nuestro estudio.

Nuestros resultados son similares a los demostrados en estándares internacionales de estudios previos. Walid Saliba 2019, et al examinó la asociación de diabetes y HbA1c con el riesgo de desarrollar hemorragia intracerebral con una cohorte de 297.486 diabéticos y 1'167.585 no diabéticos, donde la incidencia de HICE fue de 78% y 29% por 100.000 personas al año en pacientes diabéticos y no diabéticos, respectivamente. Del

grupo de diabéticos aquellos con valores de HbA1c de 6.5% presentaron un riesgo más bajo de padecer hemorragia intracerebral y aquellos con HbA1c de 6.5%-6.7%, tuvieron un riesgo similar al de grupo no diabéticos. Esto sugiere que un pobre control de la diabetes incrementa el riesgo de HICE (4).

Mitsios 2018, et al en su revisión sistemática, que incluye estudios que presenten relaciones de riesgo ajustadas (HR) o razones de riesgo (RR, riesgo relativo) para la asociación entre niveles de HbA1c y riesgo de evento cerebrovascular (isquémico, hemorrágico). Este estudio redacta que no se encontró asociación entre los rangos establecidos para pacientes no diabéticos de HbA1c <5,7% y rango para pre-diabetes mellitus 5,7% - 6,5% con el riesgo de presentar evento cerebrovascular por primera vez. Sin embargo, si se presentó asociación de aumento de riesgo de presentar evento cerebrovascular por primera vez en pacientes con valores en el rango de diabéticos > 6.5 % (26).

La diferencia en nuestro estudio de la incidencia de HICE entre diabéticos y no diabéticos en comparación a los resultados de estudios previos puede deberse a la falta de diagnóstico oportuno en el grupo categorizado como “sin diagnóstico previo de diabetes”, lo que resultó ser una limitación de la población estudiada.

La diferencia de los valores de HbA1c entre los pacientes con y sin diagnóstico previo de diabetes que presentaron HICE no fue significativa, el mayor porcentaje de pacientes en ambos grupos presentaron valores superiores a 6.5%. De los cuales el grupo con valores de 7.1–10% presento el mayor porcentaje de pacientes con 5 (38.5%) y 10 (31.3%) en diabéticos y no diabéticos respectivamente. Marion Boulanger 2016 et al, concluye en su meta análisis, de 19 estudios de casos y controles que involucro 3.397 pacientes con HIC y 5.747 sin HIC, que podría existir una modesta asociación entre hemorragia intracerebral y diabetes mellitus con OR= 1.23 (95% CI=1.04–1.45) (27).

Se sugieren varios mecanismos que relacionan la hiperglicemia con la presencia de hemorragia intracerebral, uno de los principales es la alteración de la función endotelial, causada por el metabolismo anormal de la glucosa,

afectando en consecuencia a los pequeños vasos cerebrales, por lo que mantener niveles elevados de glucosa en sangre de manera constante da como resultado cambios degenerativos en las paredes de estos pequeños vasos, que pueden conllevar a hemorragia intracerebral (25).

La tasa de mortalidad mostró una diferencia significativa entre los pacientes con y sin diagnóstico de diabetes con 2 (15.4%) y 15 (46.9%), lo cual puede estar asociado a un nulo control de la enfermedad en los pacientes sin diagnóstico previo de diabetes, al no tener un diagnóstico definitivo de la misma.

La significancia estadística en nuestro estudio nos lleva a una correlación positiva entre valores elevados de HbA1c y presencia de hemorragia intracerebral espontánea, pese a esto al ser un estudio unicéntrico y contar con una muestra pequeña, no se puede apresurar a concluir la efectividad pronóstica de valores elevados de HbA1c en hemorragia intracerebral.

Una de las principales limitantes de nuestro estudio, es el análisis de una población cautiva, las distintas variables que pueden alterar los valores de laboratorio por lo que se definió en los criterios de exclusión todos aquellos factores que alteren de alguna manera los valores de HbA1c para evitar sesgo en los analíticos, pese a ser unicéntrico nuestro estudio muestra resultados similares a los estandarizados en estudios previos que siguen la misma temática de investigación. Al tratarse de comorbilidades frecuentes en nuestra población, sería de gran utilidad estudios con mayor número de pacientes siguiendo la misma temática de investigación para establecer un marcador de control definitivo para evitar posibles complicaciones a nivel cerebrovascular.

CONCLUSIONES

En el presente estudio se observó una asociación entre valores elevados de HbA1c y presencia de hemorragia intracerebral espontánea (HICE), tanto en pacientes con y sin diagnóstico de diabetes previo al desarrollo del evento. Se estableció como principal factor de riesgo para desarrollo de HICE a los valores elevados de HbA1c. La tasa de mortalidad hospitalaria fue significativamente mayor en el grupo sin diagnóstico de diabetes previo versus el grupo con diagnóstico de diabetes previo. Debido a que nuestros resultados tuvieron significancia estadística, podrían ser extrapolados a la población general. Los hallazgos obtenidos en nuestro estudio, se podrían atribuir a una carencia en el diagnóstico oportuno de la diabetes, junto al escaso control que tiene la población debido a que es una enfermedad silente hasta cuando se presentan las primeras complicaciones. Es decir que los valores elevados de HbA1c en estos pacientes podrían estar relacionados al diagnóstico tardío de diabetes, por consiguiente, un nulo control de la enfermedad. Por lo que es necesario insistir en detección y diagnóstico temprano de diabetes, junto a un correcto manejo y control para así mitigar el riesgo de desarrollo de HICE en la población general.

Anexos.

Tabla 1. Descripción de la muestra estudiada.

VARIABLE	HEMORRAGIA INTRACEREBRAL ESPONTÁNEA N= 45		SIN HEMORRAGIA INTRACEREBRAL ESPONTÁNEA N= 45		Valor P
Sexo					
Masculino	27	60%	33	73%	0.18
Femenino	18	40%	12	27%	
Edad	60	(44.5- 66.5)*	64	(53.0 - 70.0)*	0.009
40-50 años	15	33.3%	9	20%	0.011
51-60 años	8	17.8%	7	15.6%	
61-70 años	22	48.9%	29	64.4%	
Comorbilidades					
Hipertensión arterial	22	48.9%	21	46.6%	0.833
Antecedentes de ECV					
isquémico	10	22.2%	0	-	0.001
Cardiopatía	5	11.1%	0	-	0.021
Tabaquismo	3	6.7%	0	-	0.078
Alcoholismo	3	6.7%	0	-	0.078
Hipotiroidismo secundario	2	4.4%	2	4.4%	0.1
Neoplasia	2	4.4%	1	2.2%	0.557
Enfermedad de Alzheimer	2	4.4%	0	-	0.153
Enfermedades autoinmunes	2	4.4%	0	-	0.153
EPOC	1	2.2%	0	-	0.315
IMC	27.3	DS ± 4.1	31.0	DS ± 3.9	<0.001
Bajo peso	1	2.2%	0	-	0.016
Peso normal	11	24.4%	3	6.7%	
Sobrepeso	21	46.7%	14	31.1%	
Obesidad	12	26.7%	28	62.2%	
Glicemia	135.0	(102.5 – 181.0)*	115.0	(107.8 – 139.0)*	0.164
70 – 110 mg/dl	14	31.1%	15	33.3%	0.193
111-150 mg/dl	15	33.3%	24	53.3%	
151-200 mg/dl	8	17.8%	5	11.1%	
Mayor de 200 mg/dl	8	17.8%	1	2.2%	
HbA1c	6.8	(5.8 – 7.5)*	5.8	(5.5 – 6.2)*	<0.001
Menor o igual 5.6%	10	22.2%	17	37.8%	<0.001
5.7% - 6.4%	6	13.3%	23	51.1%	
6.5% - 7.0%	12	26.7%	2	4.4%	
7.1% - 10.0%	15	33.3%	3	6.7%	
Mayor de 10.0%	2	4.4%	0	-	

*RIQ: Rango Intercuartil. IMC: Índice de masa corporal. DS: Desviación Estándar. HbA1C: Hemoglobina glicosilada.

Tabla 2. Características de los pacientes con Hemorragia Intracerebral.

VARIABLE	DIAGNÓSTICO PREVIO DE DIABETES N= 13		SIN DIAGNÓSTICO PREVIO DE DIABETES N= 32		Valor P
Sexo					
Masculino	8	61.5%	19	59.4%	0.893
Femenino	5	38.5%	13	40.6%	
Edad	65	(61.5- 69.5)*	54	(42.0 - 64.5)*	0.003
40-50 años	2	15.4%	13	40.6%	0.008
51-60 años	0	-	8	25.0%	
61-70 años	11	84.6%	11	34.4%	
Comorbilidades					
Hipertensión arterial	11	84.6%	11	34.4%	0.002
Antecedentes de ECV					
isquémico	4	30.8%	6	18.8%	0.379
Cardiopatía	3	23.0%	2	6.3%	0.104
Tabaquismo	0	-	3	9.4%	0.253
Alcoholismo	1	7.7%	2	6.3%	0.860
Hipotiroidismo secundario	1	7.7%	1	3.1%	0.500
Neoplasia	0	-	2	6.3%	0.356
Enfermedad de Alzheimer	0	-	2	6.3%	0.356
Enfermedades autoinmunes	0	-	2	6.3%	0.356
EPOC	1	7.7%	0	-	0.113
IMC	27.7	DS ± 3.4	27.2	DS ± 4.4	0.673
Bajo peso	0	-	1	3.1%	0.322
Peso normal	4	30.8%	7	21.9%	
Sobrepeso	4	30.8%	17	53.1%	
Obesidad	5	38.5%	7	21.9%	
Glicemia	197.0	(129.5 – 221.7)*	114.5	(95.7 – 150.0)*	<0.001
70 – 110 mg/dl	1	7.7%	13	40.6%	0.002
111-150 mg/dl	3	23.1%	12	37.5%	
151-200 mg/dl	3	23.1%	5	15.6%	
Mayor de 200 mg/dl	6	46.2%	2	6.3%	
HbA1c	7.1	(6.5 – 9.1)*	6.6	(5.5 – 7.4)*	0.076
Menor o igual 5.6%	1	7.7%	9	28.1%	0.118
5.7% - 6.4%	1	7.7%	5	15.6%	
6.5% - 7.0%	4	30.8%	8	25.0%	
7.1% - 10.0%	5	38.5%	10	31.3%	
Mayor de 10.0%	2	15.4%	0	-	

*RIQ: Rango Intercuartil. IMC: Índice de masa corporal. DS: Desviación Estándar. HbA1C: Hemoglobina glicosilada.

Tabla 3. Factores de riesgo de Hemorragia Intracerebral Espontánea *

Variable	HEMORRAGIA INTRACEREBRAL ESPONTÁNEA	SIN HEMORRAGIA INTRACEREBRAL ESPONTÁNEA	OR [95% CI]
Masculino	27	33	1.00 (referencia)
Femenino	18	12	1.854 [0.51-6.69]
Hipertensión	22	21	2.69 [0.73-9.86]

*Variables categóricas con valores absolutos

Tabla 4. Factores de riesgo de Hemorragia Intracerebral Espontánea *

Variable	HEMORRAGIA INTRACEREBRAL ESPONTÁNEA	SIN HEMORRAGIA INTRACEREBRAL ESPONTÁNEA	OR [95% CI]
Edad	60	64	0.878 [0.81-0.94]
IMC	27.7	30.8	0.718 [0.61-0.85]
Glicemia	135	115	1.005 [0.988-1.022]
HbA1C	6.8	5.8	2.75 [1.41-5.41]

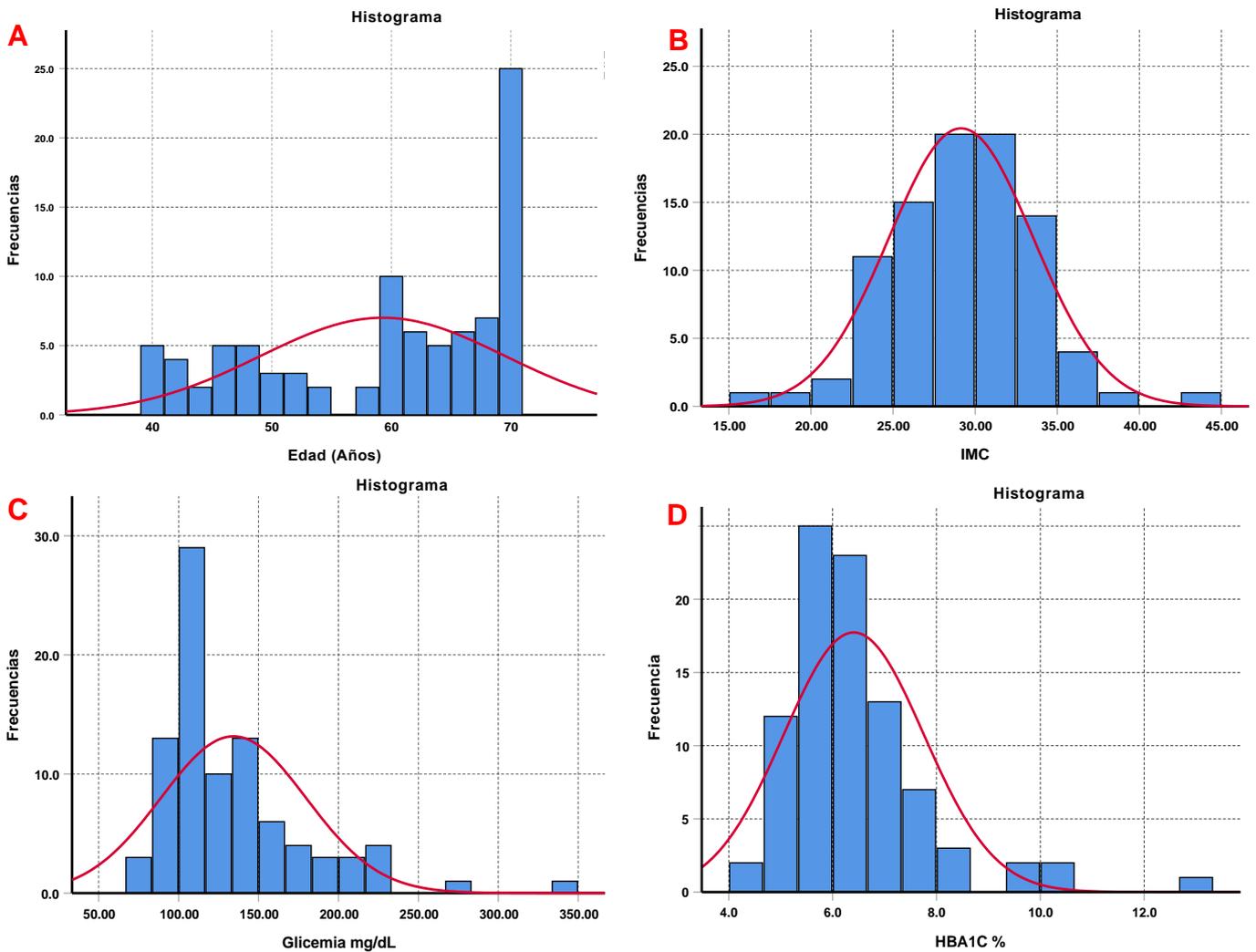
*Variables numéricas con valores de medidas de tendencia central. IMC: Índice de masa corporal. HbA1C: Hemoglobina glicosilada.

Tabla 5. Desenlaces de los pacientes con hemorragia intracerebral.

VARIABLE	CON DIAGNÓSTICO DE DIABETES PREVIO N= 13		SIN DIAGNÓSTICO DE DIABETES PREVIO N= 32		Valor P
	Ingreso a UCI	5	38.5%	14	
Estancia hospitalaria en días	13	(8.5 - 23.0)*	6	(4.3 - 10.0)*	0.002
Estancia en UCI en días	5	(3.5 -20.5)*	3	(2.0 – 4.0)*	0.026
Mortalidad hospitalaria	2	15.4%	15	46.9%	0.048

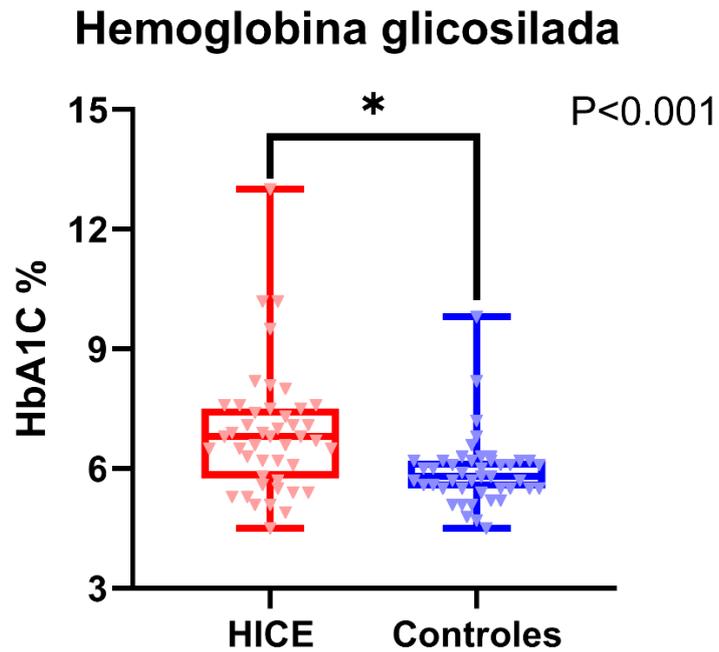
*RIQ: Rango Intercuartil. UCI: Unidad de cuidados intensivos.

Gráfico 1. Histogramas y curvas de normalidad.



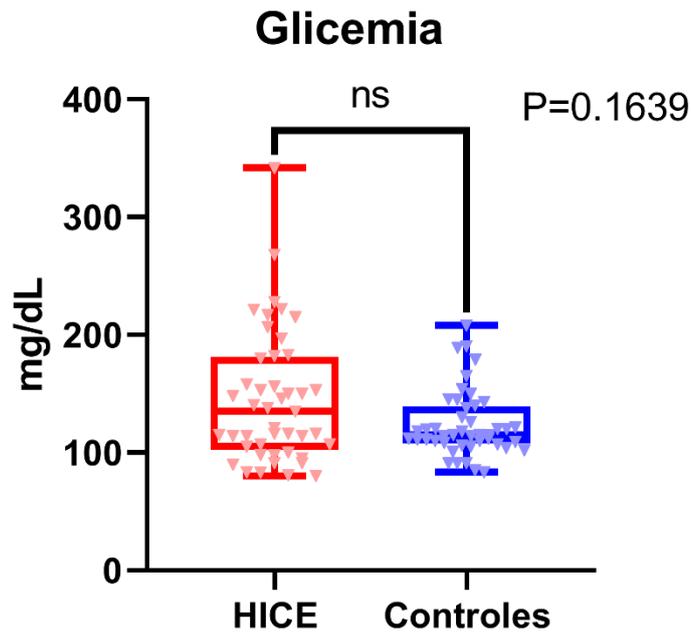
Distribución de variables continuas a través de histogramas de frecuencias. La línea roja gráfica la curva de distribución. **A:** Edad en años. **B:** Índice de masa corporal (IMC). **C:** Glicemia **D:** Hemoglobina glicosilada (Hb1AC). De acuerdo a los histogramas con curva de normalidad, se observa que solo la variable IMC tiene una distribución normal.

Gráfico 2. Valores de hemoglobina glicosilada de pacientes con HICE y controles.



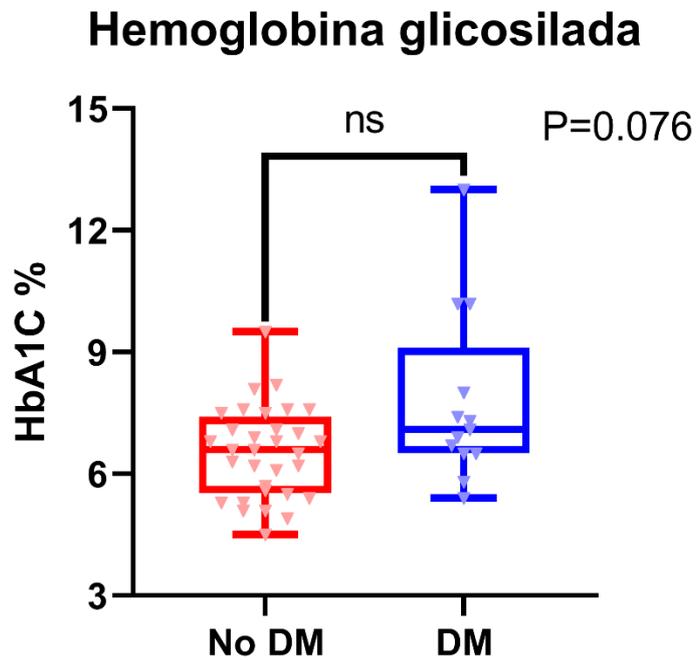
HbA1C: hemoglobina glicosilada. HICE: Hemorragia intracerebral espontánea. * La diferencia entre los valores de HbA1C de los pacientes con HICE y controles fue evaluada con la prueba Mann-Whitney U que demostró una diferencia estadísticamente significativa ($P<0.001$).

Gráfico 3. Valores de glicemia de pacientes con HICE y controles.



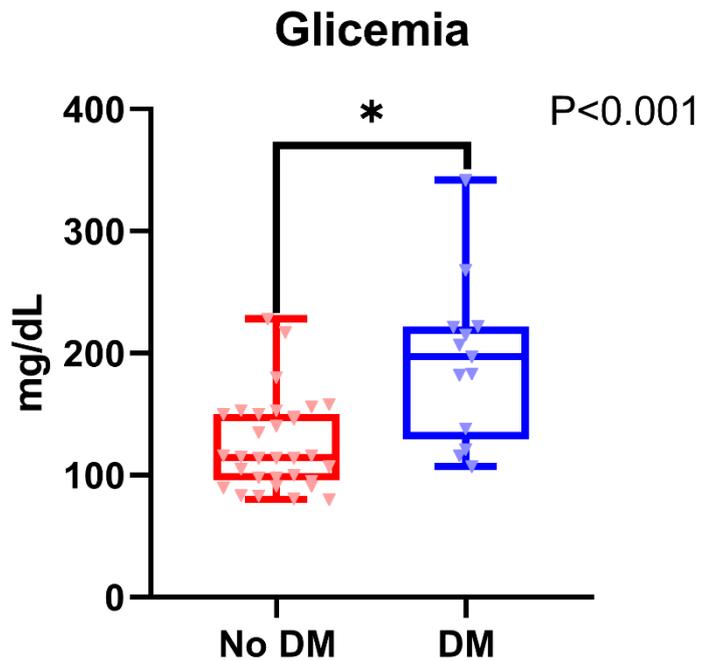
HICE: Hemorragia intracerebral espontánea. ns: La diferencia entre los valores de glicemia entre los pacientes sin diagnóstico previo de diabetes y aquellos que ya tenían diagnóstico de diabetes fue evaluada con la prueba Mann-Whitney U que no demostró una diferencia estadísticamente significativa ($P=0.1639$).

Gráfico 4. Valores de hemoglobina glicosilada de pacientes sin diagnóstico previo de diabetes y diabéticos.



HbA1C: hemoglobina glicosilada. DM: Diabetes Mellitus. ns: La diferencia entre los valores de HbA1C entre los pacientes sin diagnóstico previo de diabetes y aquellos que ya tenían diagnóstico de diabetes fue evaluada con la prueba Mann-Whitney U que no demostró una diferencia estadísticamente significativa ($P=0.076$).

Gráfico 5. Valores de glicemia de pacientes sin diagnóstico previo de diabetes y diabéticos.



DM: Diabetes Mellitus. * La diferencia entre los valores de glicemia entre los pacientes sin diagnóstico previo de diabetes y aquellos que ya tenían diagnóstico de diabetes fue evaluada con la prueba Mann-Whitney U que demostró una diferencia estadísticamente significativa ($P<0.001$).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moreno-Zambrano D, Santamaría D, Ludeña C, Barco A, Vásquez D, Santibáñez-Vásquez R. Enfermedad Cerebrovascular en el Ecuador: Análisis de los Últimos 25 Años de Mortalidad, Realidad Actual y Recomendaciones. :4.
2. Sieira PI, Esparragosa I, Valentí R, Martínez-Vila E. Enfermedades cerebrovasculares. Hemorragia cerebral. Med - Programa Form Médica Contin Acreditado. enero de 2019;12(70):4075-84.
3. Enfermedades cerebrovasculares. Hemorragia cerebral - ScienceDirect [Internet]. [citado 30 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541219300010>
4. Saliba W, Barnett-Griness O, Gronich N, Molad J, Naftali J, Rennert G, et al. Association of Diabetes and Glycated Hemoglobin With the Risk of Intracerebral Hemorrhage: A Population-Based Cohort Study. Diabetes Care. abril de 2019;42(4):682-8.
5. Pérez García AR, García Monter A, Sosa Acosta EF, Padrón Valdés F. Factores pronósticos de mortalidad por hemorragia intracerebral en el periodo agudo. Rev Cuba Med Mil. septiembre de 2015;44(3):277-88.
6. Caplan L. Etiology, classification, and epidemiology of stroke.
7. Centro Técnico de Oposiciones (Madrid). Manual CTO de medicina y cirugía. Neurología y neurocirugía. Madrid: CTO; 2014.
8. Biffi A, Anderson CD, Battey TWK, Ayres AM, Greenberg SM, Viswanathan A, et al. Association Between Blood Pressure Control and Risk of Recurrent Intracerebral Hemorrhage. JAMA. 1 de septiembre de 2015;314(9):904.
9. Rindler RS, Allen JW, Barrow JW, Pradilla G, Barrow DL. Neuroimaging of Intracerebral Hemorrhage. Neurosurgery. 28 de febrero de 2020;nyaa029.
10. Gross BA, Jankowitz BT, Friedlander RM. Cerebral Intraparenchymal Hemorrhage: A Review. JAMA. 2 de abril de 2019;321(13):1295.
11. Spontaneous intracerebral hemorrhage: Treatment and prognosis - UpToDate [Internet]. [citado 30 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/spontaneous-intracerebral-hemorrhage-treatment-and-prognosis>
12. De'Marziani G, Elbert AE. HEMOGLOBINA GLICADA (HbA1c). UTILIDAD Y LIMITACIONES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA. . ISSN. :19.

13. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: *Standards of Medical Care in Diabetes—2019*. *Diabetes Care*. enero de 2019;42(Supplement 1):S61-70.
14. Campuzano-Maya G, Latorre-Sierra G. La HbA1c en el diagnóstico y en el manejo de la diabetes. 2010;31.
15. Gebhart SSP, Wheaton RN, Mullins RE, Austin GE. A Comparison of Home Glucose Monitoring With Determinations of Hemoglobin A1c, Total Glycated. :5.
16. Brateanu A, Russo-Alvarez G, Nielsen C. Starting insulin in patients with type 2 diabetes: An individualized approach. *Cleve Clin J Med*. 1 de agosto de 2015;82(8):513-9.
17. Tabares DRG, Martínez LF, Baños LIP, Hernández CR, Castillo LNJ. Hemoglobina glucosilada para el diagnóstico de diabetes mellitus en exámenes médicos preventivos. :13.
18. Gimeno Orna JA. Complicaciones macrovasculares de la diabetes. Evaluación del riesgo cardiovascular y objetivos terapéuticos. Estrategias de prevención y tratamiento. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado*. septiembre de 2016;12(17):947-57.
19. Pérez-Pevida B, Llaveró M, Gargallo J, Escalada J. Complicaciones microvasculares de la diabetes. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado*. septiembre de 2016;12(17):958-70.
20. Tomlinson DR, Gardiner NJ. Glucose neurotoxicity. *Nat Rev Neurosci*. enero de 2008;9(1):36-45.
21. Escudero Augusto D, Marqués Álvarez L, Taboada Costa F. Actualización en hemorragia cerebral espontánea. *Med Intensiva*. agosto de 2008;32(6):282-95.
22. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress Hyperglycemia and Prognosis of Stroke in Nondiabetic and Diabetic Patients: A Systematic Overview. *Stroke*. octubre de 2001;32(10):2426-32.
23. Demchuk AM, Morgenstern LB, Krieger DW, Linda Chi T, Hu W, Wein TH, et al. Serum Glucose Level and Diabetes Predict Tissue Plasminogen Activator–Related Intracerebral Hemorrhage in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. enero de 1999;30(1):34-9.
24. Herzig R, Vlachová I, Mareš J, Gabryš M, Šaňák D, Školoudík D, et al. Occurrence of diabetes mellitus in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Acta Diabetol*. 13 de noviembre de 2007;44(4):201-7.
25. Jin C, Li G, Rexrode KM, Gurol ME, Yuan X, Hui Y, et al. Prospective Study of Fasting Blood Glucose and Intracerebral Hemorrhagic Risk. *Stroke*. enero de 2018;49(1):27-33.

26. Mitsios JP, Ekinci EI, Mitsios GP, Churilov L, Thijs V. Relationship Between Glycated Hemoglobin and Stroke Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 5 de junio de 2018 [citado 3 de agosto de 2020];7(11). Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.117.007858>
27. Boulanger M, Poon MTC, Wild SH, Al-Shahi Salman R. Association between diabetes mellitus and the occurrence and outcome of intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 30 de agosto de 2016;87(9):870-8.



DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **González Arteaga, Alex Axel**, con C.C: # **1313379750** autor del trabajo de titulación: **Asociación entre valores de hemoglobina glicosilada con desarrollo de hemorragia intracerebral espontánea en pacientes de 40-70 años del Hospital Naval de Guayaquil desde 2015 al 2019** previo a la obtención del título de **Médico** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, 11 de septiembre del 2020.

f. _____

Nombre: **González Arteaga, Alex Axel**

C.C: **1313379750**



DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **Pérez Ortiz, Jenniffer Karina**, con C.C: # **0929732782** autora del trabajo de titulación: **Asociación entre valores de hemoglobina glicosilada con desarrollo de hemorragia intracerebral espontánea en pacientes de 40-70 años del Hospital Naval de Guayaquil desde 2015 al 2019**, previo a la obtención del título de **Médica** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, 11 de septiembre del 2020.

f. _____

Nombre: **Pérez Ortiz, Jenniffer Karina**

C.C: **0929732782**



REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN

TÍTULO Y SUBTÍTULO:	Asociación entre valores de hemoglobina glicosilada con desarrollo de hemorragia intracerebral espontánea en pacientes de 40-70 años del Hospital Naval de Guayaquil desde 2015 al 2019		
AUTOR(ES)	González Arteaga, Alex Axel; Pérez Ortiz, Jenniffer Karina		
REVISOR(ES)/TUTOR(ES)	Ayón Genkuong, Andrés Mauricio		
INSTITUCIÓN:	Universidad Católica de Santiago de Guayaquil		
FACULTAD:	Facultad de Ciencias Médicas		
CARRERA:	Medicina		
TÍTULO OBTENIDO:	Médico		
FECHA DE PUBLICACIÓN:	11 de septiembre del 2020.	No. DE PÁGINAS:	43
ÁREAS TEMÁTICAS:	Medicina Interna, Neurología, Neurocirugía, Endocrinología		
PALABRAS CLAVES/ KEYWORDS:	Hemorragia intracerebral – Evento cerebrovascular - Factores de riesgo – Hemoglobina glicosilada – Hiperglicemia- Diabetes		
RESUMEN:	<p>Antecedentes: La hemorragia intracerebral (HIC) es considerada la tercera causa incapacitante a nivel mundial. En Latinoamérica, la HIC causa entre 60 a 70 muertes por cada 100.000 habitantes al año. En 2016 según estadísticas del Ministerio de Salud pública del Ecuador, 3.878 de las defunciones fueron por eventos cerebrovasculares, de las cuales 1.406 fueron por HIC. Estudios previos han asociado los niveles altos de hemoglobina glicosilada (HbA1c) con mayor incidencia de HIC. Objetivo: Evaluar la relación entre niveles de hemoglobina glicosilada con el desarrollo de hemorragia intracerebral espontánea (HICE). Metodología: Se lleva a cabo un estudio relacional, observacional retrospectivo analítico, de pacientes con HICE y un grupo control. Los pacientes acudieron al Hospital Naval de Guayaquil durante el periodo 2015-2019. Resultados: Se obtuvo una muestra de 45 pacientes con HICE y 45 pacientes sin HICE. Se encontró asociación entre valores elevados de HbA1c y presencia de HICE con (OR=2.75, P<0.001). Además, se relacionó la hipertensión (OR= 2.69) y el sexo femenino (OR=1.854) con desarrollo de HICE. La tasa de mortalidad hospitalaria fue mayor en el grupo sin diabetes con 46% versus el grupo con diabetes con 15% (P=0.048). Conclusión: Se encontró una asociación entre valores elevados de HbA1c y presencia de HICE, tanto en pacientes con y sin diagnóstico de diabetes previo al desarrollo del evento.</p>		
ADJUNTO PDF:	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	
CONTACTO CON AUTOR/ES:	Teléfono: +593980015723 +593939930803	E-mail: gonzalezarteagaalex@gmail.com jennifferperezoz@gmail.com	
CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN (COORDINADOR DEL PROCESO UTE)::	Nombre: Ayón Genkuong, Andrés Mauricio		
	Teléfono: +593997572784		
	E-mail: andres.ayon@cu.ucsg.edu.ec		
SECCIÓN PARA USO DE BIBLIOTECA			
Nº. DE REGISTRO (en base a datos):			
Nº. DE CLASIFICACIÓN:			
DIRECCIÓN URL (tesis en la web):			