

# Niveles altos de hemoglobina glicosilada se asocian a hemorragia intracerebral espontánea: Estudio de casos y controles

## *High levels of glycated hemoglobin are associated with spontaneous intracerebral hemorrhage: A case control study*

Jennifer Pérez,<sup>1,2,3</sup> Alex González,<sup>1,2,3</sup> David Galarza Bernita,<sup>2</sup> John A. Cuenca<sup>3,4</sup>

### Resumen

**Introducción:** Existe evidencia de la asociación entre valores de hemoglobina glicosilada (HbA1C) con hemorragia intracerebral espontánea (HICE). Sin embargo, los reportes en pacientes latinoamericanos son escasos.

**Objetivo:** Determinar si HbA1c es factor de riesgo de HICE

**Métodos:** Se realiza un estudio de casos y controles. Los casos fueron pacientes hospitalizados con HICE, los controles fueron pacientes diabéticos ambulatorios del mismo grupo etario. Calculamos la asociación entre factores de riesgo de HICE mediante la regresión logística.

**Resultados:** Se identificaron 45 casos y 45 controles. Los valores de HbA1c en el grupo con HICE (mediana 6.8%, RIQ=5.8–7.5) fueron superiores que los controles (mediana 5.8%, RIQ=5.5–6.2%; P<0.001). La HbA1c fue factor de riesgo asociado con HICE (OR=2.75, 95% IC=1.41-5.41). De los pacientes con HICE, solo el 29% había recibido diagnóstico previo de diabetes. La tasa de mortalidad hospitalaria en los pacientes con HICE fue de 37.8%, siendo 15% en los pacientes con diabetes y 46% en aquellos sin diagnóstico de diabetes.

**Conclusiones:** Valores elevados de HbA1c se asociaron con el desarrollo de HICE. Es necesario mejorar las políticas públicas de detección temprana de diabetes ya que podrían reducir el impacto de hemorragia intracerebral espontánea en la población general.

**Palabras clave:** Hemorragia intracerebral, evento cerebrovascular, factores de riesgo, hemoglobina glicosilada, hiperglicemia, diabetes

### Abstract

**Introduction:** Evidence shows that glycosylated hemoglobin (HbA1C) is associated with spontaneous intracerebral hemorrhage (ICH). However, reports in Latin-American patients are scarce.

**Objective:** To determine if HbA1C is a risk factor for ICH.

**Methods:** A case-control study was carried out. Cases were hospitalized patients with ICH, whereas the controls were diabetic patients within the same age range. Logistics regression was calculated to identify risk factors associated with ICH.

**Results:** A total of 45 cases and 45 controls were included. HbA1C values were higher in the ICH group (median 6.8%, IQR=5.8–7.5) compared to the control group (median 5.8%, IQR=5.5–6.2%; P<0.001). High HbA1C values were identified as a risk factor for ICH (OR=2.75, 95% CI=1.41-5.41). Among the ICH patients, barely 29% had a confirmed previous diagnosis of diabetes. The hospital mortality rate in the ICH patients was 37.8%, while mortality was 15% in the patients with diabetes and 46% in those without a previous diabetes diagnosis.

**Conclusions:** High HbA1C levels were associated with the development of ICH. It is paramount to improve public policies for early detection of diabetes due to the potential to reduce the impact of spontaneous intracerebral hemorrhage in the general population.

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

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 30, N° 3, 2021

<sup>1</sup>Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Guayaquil, Ecuador.

<sup>2</sup>Departamento de Clínica. Servicio de Medicina Interna, Hospital Naval de Guayaquil, Guayaquil, Ecuador.

<sup>3</sup>Medical Research Club, Guayaquil, Ecuador.

<sup>4</sup>Departamento de Cuidados Críticos, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston Texas, Estados Unidos de America.

Correspondencia:

John A. Cuenca, MD.

Department of Critical Care, Unit 112

The University of Texas MD Anderson Cancer Center, 1515 Holcombe Boulevard, Houston, TX 77030

Teléfono: (713) 563 1365

E-mail: jacuenca@mdanderson.org

## Introducción

La hemorragia intracerebral (HIC) es el subtipo de enfermedad cerebrovascular (ECV) más letal, representa aproximadamente el 20% de todos los ictus; además, conlleva a secuelas con discapacidad a largo plazo.<sup>1,2</sup> Los datos de la Global Burden of Disease publicados en 2019 indican que una de cada cuatro personas sufre un ictus durante su vida; de estos, 4.1 millones anuales corresponden al tipo hemorrágico a nivel mundial. La incidencia de las HIC varía según el país y la región. En Estados Unidos se registran anualmente 610.000 casos nuevos y 185.000 casos recurrentes de ECV, de los cuales el 13% es de origen hemorrágico.<sup>3</sup> En Latinoamérica se presenta un alto porcentaje de ECV hemorrágico, 27% con HIC y 15% con hemorragia subaracnoidea.<sup>3-7</sup>

La HIC condiciona un mal pronóstico, cerca del 40% de todos los pacientes fallecen durante el primer mes, la mayoría de ellos en los dos primeros días, y sólo un 20% se recuperan por completo al cabo de meses tras la HIC.<sup>7</sup> Ecuador no es excepción. En un estudio poblacional que evaluó el periodo comprendido entre los años 1991-2015, de un total 1'222.173 de defunciones, la enfermedad cerebrovascular representó la primera causa de mortalidad con 77.897 (6.7%) y fue la única con un patrón incremental en los últimos 25 años.<sup>8</sup>

El estudio INTERSTROKE estableció los factores que se asocian con mayor riesgo de ictus hemorrágico. Entre los principales se encontró la HTA, el tabaquismo, la dieta, el consumo excesivo de alcohol y las drogas.<sup>9,10</sup> Aparte de los factores de riesgo crónicos, ciertos eventos que elevan la presión arterial temporalmente también predisponen al desarrollo de HIC, como el ejercicio vigoroso, actividad sexual, esfuerzo para defecar, tos y los estornudos.<sup>11</sup> La diabetes mellitus (DM) tipo 2 también ha sido identificada como factor de riesgo (OR=2.75, 95% IC=1.04-1.45).<sup>12,13</sup> Hay evidencia de la asociación entre valores elevados de hemoglobina glicosilada (HbA1C) con la incidencia de ECV isquémico.<sup>14,15</sup> Sin embargo, la relación de la HbA1c con HIC no ha sido totalmente establecida en la población latinoamericana. Por tanto, se realiza un estudio de casos y controles, con el propósito de identificar factores de riesgo asociados con el desarrollo de hemorragia intracerebral espontánea HICE.

## Materiales y métodos

Con el objetivo principal de identificar si la HbA1C es un factor asociado con hemorragia intracerebral espontánea (HICE) se realiza un estudio de casos y controles. El objetivo secundario fue describir las características clínicas y los desenlaces de los pacientes con HICE. Se escrutaron las historias clínicas físicas y electrónicas del sistema S.I.S del Hospital Naval de Guayaquil durante el período 2015-2019. El presente estudio cuenta con la aprobación

del departamento de docencia e investigación del Hospital Naval de Guayaquil, Ecuador.

Los casos fueron pacientes de 40-70 años diagnosticados con HICE mediante tomografía axial computarizada (TAC). Se incluyeron pacientes que cuenten en sus historias clínicas con resultados de exámenes de laboratorio de Hb1Ac realizados hasta 5 días posteriores al evento o hasta 3 meses previo al mismo. Para disminuir la variabilidad de valores de HbA1c en HICE se excluyeron del estudio pacientes con diagnóstico de ECV isquémico, hemorragia intracerebral secundaria, ingesta de anticoagulantes o antiagregantes 3 meses previo al evento y con factores que aumenten o disminuyan los niveles de HbA1C (enfermedad renal crónica, déficit de hierro, deficiencia de vitamina b12, esplenectomía, esplenomegalia, hepatopatía crónica, hiperbilirrubinemia, toxicidad por opioides, anemias hemolíticas, transfusiones sanguíneas recientes, hemoglobinopatías, hipertrigliceridemia, artritis reumatoide).<sup>14,16</sup> Para seleccionar el grupo control se tomó una muestra aleatorizada de pacientes diabéticos ambulatorios de 40-70 años dentro del período de 2015-2019, con mínimo 5 años de evolución de la enfermedad y con al menos un control al año. Se excluyeron pacientes con antecedentes de ECV, insuficiencia renal crónica, ni ningún factor mencionado que pueda alterar sus valores de HbA1C.

Recolectamos características clínicas, comorbilidades, y desenlaces. Clasificamos a los pacientes con HICE en dos subgrupos, los que habían recibido un diagnóstico clínico de diabetes previo al cuadro de HICE y aquellos que no tenían un diagnóstico previo de diabetes. Obtuvimos también los informes radiológicos para describir las características del sangrado. Todos los datos fueron extraídos y colocados en una base de datos electrónica segura.

## Análisis estadístico

Para el análisis estadístico, se utilizaron pruebas de estadística descriptiva y de estadística inferencial. Primero, se evaluó la distribución de las variables continuas mediante los métodos de visualización de la data a través de histogramas con curvas de normalidad y la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk. Para las variables con distribución normal utilizamos promedio y desviación estándar como medidas de tendencia central y dispersión, respectivamente. Para las variables de distribución anormal utilizamos mediana y rango intercuartil (RIQ). Utilizamos la prueba T de Student para evaluar diferencias entre los promedios de las variables continuas que tuvieron una distribución normal. La prueba Mann-Whitney U fue usada para evaluar diferencias de las variables continuas anormalmente distribuidas. Para evaluar diferencias entre variables categóricas utilizamos la prueba de Pearson. Determinamos la tasa de mortalidad del grupo con HICE. La tasa de mortalidad fue calculada usando como nume-

rador el número de pacientes fallecidos durante su hospitalización y denominador el número total de pacientes con HICE. Para la evaluación de los factores asociados con el desarrollo de HICE, utilizamos el método de la regresión logística. Para ello, se seleccionaron las variables independientes relevantes que podrían tener una asociación con el desarrollo de HICE ya sea por un efecto biológico o clínico. Obtuvimos valores de odds ratio (OR) entre las variables de interés y la hemorragia intracerebral espontánea. Consideramos como estadísticamente significativo el valor  $P < 0.05$ . 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).

## Resultados

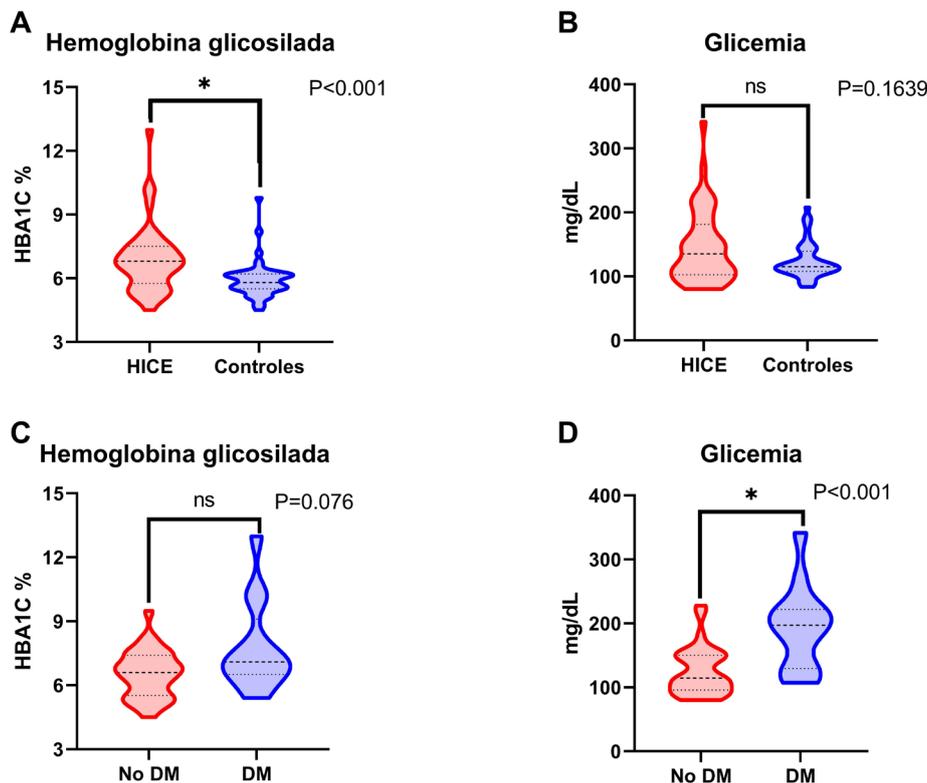
### Descripción de los grupos

Se identificaron 175 pacientes, de los cuales se descartan 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 espontáneo, 31 por tener edades fuera del rango definido para nuestro estudio, y 12 por ingerir

antiagregantes y/o anticoagulantes con mínimo de tres meses previo al evento y 9 porque no contaron con TAC, ni el informe que confirmen diagnóstico de HICE en su historia clínica.

Se describen 45 casos y 45 controles, en su mayoría masculinos tanto en los casos como en los controles, 27 (60%) y 33 (73%), respectivamente. El grupo etario más afectado fue el de 61–70 años con 22 (48%) casos y 29 (64%) controles. La comorbilidad más común fue hipertensión con 22 (48%) y 21 (46%), seguido de antecedentes de ECV isquémico 10 (22%) y ningún paciente del grupo control. Según el índice de masa corporal (IMC), la mayoría de los casos tenía sobrepeso en 21 (46%), mientras que 28 (62%) de los controles eran obesos. El Gráfico 1 muestra la comparación de los niveles de HbA1C y glicemia en los grupos estudiados. Los valores de HbA1C en el grupo con HICE, mediana 6.8% (RIQ=5.8–7.5%), fueron superiores en comparación a los controles, mediana 5.8% (RIQ=5.5–6.2%;  $P < 0.001$ ). No hubo diferencias en los valores de glicemia entre los grupos estudiados, en los pacientes con HICE se obtuvo una mediana de 135 (RIQ=102.5–181) y en el grupo control de 115 (RIQ= 107.8–139;  $P = 0.164$ ). Las características de la población estudiada están reportadas en la Tabla 1.

**Gráfico 1.** Diagrama de violín de valores de hemoglobina glicosilada y glicemia.



HbA1C: hemoglobina glicosilada. HICE: Hemorragia intracerebral espontánea. DM: Diabetes Mellitus. La diferencia de valores fue evaluada con la prueba Mann-Whitney U. \* indica una diferencia estadísticamente significativa. ns: no significativo.

**Tabla 1.** Características de la población estudiada por hemorragia intracerebral espontánea y controles.

| Variable                              | HICE<br>N= 45   | Controles<br>N= 45 | Valor P |
|---------------------------------------|-----------------|--------------------|---------|
| <b>Sexo, no. (%)</b>                  |                 |                    |         |
| Masculino                             | 27 (60)         | 33 (73)            | 0.18    |
| Femenino                              | 18 (40)         | 12 (27)            |         |
| <b>Edad, mediana, (RIQ), años</b>     | 60 (44.5- 66.5) | 64 (53.0 - 70.0)   | 0.009   |
| 40-50, no. (%)                        | 15 (33.3)       | 9 (20)             | 0.011   |
| 51-60, no. (%)                        | 8 (17.8)        | 7 (15.6)           |         |
| 61-70, no. (%)                        | 22 (48.9)       | 29 (64.4)          |         |
| <b>Comorbilidades, no. (%)</b>        |                 |                    |         |
| Hipertensión arterial                 | 22 (48.9)       | 21 (46.6)          | 0.833   |
| Antecedentes de ECV isquémico         | 10 (22.2)       | 0 (0)              | 0.001   |
| Cardiopatía                           | 5 (11.1)        | 0 (0)              | 0.021   |
| Tabaquismo                            | 3 (6.7)         | 0 (0)              | 0.078   |
| Alcoholismo                           | 3 (6.7)         | 0 (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)              | 0.153   |
| Enfermedades autoinmunes              | 2 (4.4)         | 0 (0)              | 0.153   |
| EPOC                                  | 1 (2.2)         | 0 (0)              | 0.315   |
| <b>IMC, media (DS), kg/m2</b>         | 27.3 DS ± 4.1   | 30.9 DS ± 3.9      | 0.001   |
| Bajo peso, no. (%)                    | 1 (2.2)         | 0 (0)              | 0.016   |
| Peso normal, no. (%)                  | 11 (24.4)       | 3 (6.7)            |         |
| Sobrepeso, no. (%)                    | 21 (46.7)       | 14 (31.1)          |         |
| Obesidad, no. (%)                     | 12 (26.7)       | 28 (62.2)          |         |
| <b>Glicemia, mediana (RIQ), mg/dl</b> | 135 (102.5–181) | 115 (107.8–139)    | 0.164   |
| 70–110, no. (%)                       | 14 (31.1)       | 15 (33.3)          | 0.193   |
| 111-150, no. (%)                      | 15 (33.3)       | 24 (53.3)          |         |
| 151-200, no. (%)                      | 8 (17.8)        | 5 (11.1)           |         |
| > 200, no. (%)                        | 8 (17.8)        | 1 (2.2)            |         |
| <b>HbA1c, mediana (RIQ), %</b>        | 6.8 (5.8–7.5)   | 5.8 (5.5–6.2)      | <0.001  |
| ≤5.6%, no. (%)                        | 10 (22.2)       | 17 (37.8)          | <0.001  |
| 5.7%-6.4%, no. (%)                    | 6 (13.3)        | 23 (51.1)          |         |
| 6.5%-7.0%, no. (%)                    | 12 (26.7)       | 2 (4.4)            |         |
| 7.1%-10.0%, no. (%)                   | 15 (33.3)       | 3 (6.7)            |         |
| >10.0%, no. (%)                       | 2 (4.4)         | 0 (0)              |         |

HICE: Hemorragia intracerebral espontánea. HbA1c: Hemoglobina glicosilada. RIQ: Rango inter cuartil. DS: Desviación estándar. Las diferencias entre variables categóricas fue evaluada con la prueba de Pearson. Diferencias entre variables continuas fueron evaluadas por las pruebas T de Student y Mann-Whitney U.

### Pacientes con HICE y diabetes

Se clasificaron a los pacientes con HICE basándose en el diagnóstico previo de diabetes. De los 45 con HICE, 13 (29%) habían recibido diagnóstico previo de diabetes. Entre los diabéticos, el grupo etario más afectado fue el de 61–70 años con 11 (85%), mientras que en los no diabéticos lo fue el de 40-50 años con 13 (41%). La comorbilidad más frecuente fue hipertensión arterial en ambos grupos con 11 (85%) y 11 (34%); seguido de antecedentes de ECV isquémico 4 (31%) y 6 (19%). Según el IMC, la mayoría eran obesos tanto en los diabéticos (39%) y no diabéticos (53%). No se observaron diferencias en los valores de HbA1C

entre los grupos estudiados. La mediana de HbA1C en los pacientes con diabetes fue de 7.1%(RIQ=6.5–9.1) y en los no diabéticos de 6.6%(RIQ=5.5–7.4) (P=0.076). Sin embargo, los valores de glicemia si fueron mayores en los diabéticos con una mediana 197 (RIQ=129.5–221.7) en comparación a los no diabéticos, mediana 114.5 (RIQ =95.7–150) (P<0.001). La Tabla 2 reporta las características completas de los pacientes con HICE según el diagnóstico previo de diabetes.

**Tabla 2.** Características de pacientes con hemorragia intracerebral espontánea por diagnóstico de diabetes previa

| Variable                              | Diabetes<br>previamente<br>diagnosticada<br>N=13 | Sin<br>diagnóstico<br>previo de<br>diabetes<br>N=32 | Valor P |
|---------------------------------------|--|---|---------|
| <b>Sexo, no. (%)</b>                  |  |   |         |
| Masculino                             | 8 (61.5)   | 19 (59.4)   | 0.893   |
| Femenino                              | 5 (38.5)   | 13 (40.6)   |         |
| <b>Edad, mediana, (RIQ), años</b>     | 65 (61.5- 69.5)                                  | 54 (42.0 - 64.5)                                    | 0.003   |
| 40-50 años, no. (%)                   | 2 (15.4)   | 13 (40.6)   | 0.008   |
| 51-60 años, no. (%)                   | 0 (0)  | 8 (25)  |         |
| 61-70 años, no. (%)                   | 11 (84.6)  | 11 (34.4)   |         |
| <b>Comorbilidades, no. (%)</b>        |  |   |         |
| 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)   | 2 (6.3)   | 0.104   |
| Tabaquismo                            | 0 (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 (0)  | 2 (6.3)   | 0.356   |
| Enfermedad de Alzheimer               | 0 (0)  | 2 (6.3)   | 0.356   |
| Enfermedades autoinmunes              | 0 (0)  | 2 (6.3)   | 0.356   |
| EPOC                                  | 1 (7.7)  | 0 (0)   | 0.113   |
| <b>IMC, media (DS), kg/m2</b>         | 27.7 DS ± 3.4                                    | 27.2 DS ± 4.4                                       | 0.707   |
| Bajo peso, no. (%)                    | 0 (0)  | 1 (3.1)   | 0.322   |
| Peso normal, no. (%)                  | 4 (30.8)   | 7 (21.9)  |         |
| Sobrepeso, no. (%)                    | 4 (30.8)   | 17 (53.1)   |         |
| Obesidad, no. (%)                     | 5 (38.5)   | 7 (21.9)  |         |
| <b>Glicemia, mediana (RIQ), mg/dl</b> | 197<br>(129.5–221.7)                             | 114.5<br>(95.7–150)                                 | <0.001  |
| 70–110, no. (%)                       | 1 (7.7)  | 13 (40.6)   | 0.002   |
| 111-150, no. (%)                      | 3 (23)   | 12 (37.5)   |         |
| 151-200, no. (%)                      | 3 (23)   | 5 (15.6)  |         |
| >200, no. (%)                         | 6 (46.2)   | 2 (6.3)   |         |
| <b>HbA1c, mediana (RIQ), %</b>        | 7.1 (6.5–9.1)                                    | 6.6 (5.5–7.4)                                       | 0.076   |
| ≤5.6%, no. (%)                        | 1 (7.7)  | 9 (28.1)  | 0.118   |
| 5.7%-6.4%, no. (%)                    | 1 (7.7)  | 5 (15.6)  |         |
| 6.5%-7.0%, no. (%)                    | 4 (30.8)   | 8 (25)  |         |
| 7.1%-10.0%, no. (%)                   | 5 (38.5)   | 10 (31.3)   |         |
| >10.0%, no. (%)                       | 2 (15.4)   | 0 (0)   |         |

RIQ: Rango Intercuartil. IMC: Índice de masa corporal. DS: Desviación Estándar. HbA1c: Hemoglobina glicosilada. Las diferencias entre variables categóricas fue evaluada con la prueba de Pearson. Diferencias entre variables continuas fueron evaluadas por las pruebas T de Student y Mann-Whitney U.

### Factores de riesgo de HICE

La Tabla 3 muestra los resultados obtenidos de la asociación de las variables de interés con HICE usando el método de la regresión logística. De las variables evaluadas, solo los valores de HbA1C se asociaron con un mayor riesgo de HICE (OR=2.75; 95% CI=1.41-5.41). Es decir, el aumento de un punto porcentual en HbA1C incrementó el riesgo de HICE en más del 200%. Mientras que la edad (OR=0.878; 95% CI=0.81-0.94) y el IMC (OR=0.718; 95% CI=0.61-0.85) se disminuyeron el riesgo.

**Tabla 3.** Factores de asociados con hemorragia intracerebral espontánea.

| Variable                    | OR [95% CI]         |
|-----------------------------|---------------------|
| <b>Sexo</b>                 |                     |
| Masculino                   | Referencia          |
| Femenino                    | 1.854 [0.51-6.69]   |
| <b>Edad</b>                 |                     |
| 1 año                       | 0.878 [0.81-0.94]   |
| <b>Hipertensión</b>         |                     |
| No                          | Referencia          |
| Si                          | 2.69 [0.73-9.86]    |
| <b>IMC</b>                  |                     |
| 1 unidad, kg/m <sup>2</sup> | 0.718 [0.61-0.85]   |
| <b>Glicemia</b>             |                     |
| 1 unidad, mg/dl             | 1.005 [0.988-1.022] |
| <b>HbA1C</b>                |                     |
| 1 unidad, %                 | 2.75 [1.41-5.41]    |

OR: Odds ratio. IMC: Índice de masa corporal. HbA1C: Hemoglobina glicosilada.

### Características del sangrado y desenlaces

Según los reportes de imágenes el hemisferio derecho fue el más afecto (51%) que el hemisferio izquierdo (49%). Se presentaron 40 (89%) pacientes con sangrado cortical y 5 (11%) con sangrado subcortical.

En cuanto a los desenlaces de los pacientes con HICE, se requirió ingreso a la unidad de cuidados intensivos en 5 pacientes (38%) del grupo con diabetes y 14 (43%) del grupo sin diabetes (Tabla 4). La estancia mediana en UCI fue más larga en el grupo de diabéticos que en el grupo sin

diagnóstico de diabetes, con 5 (RIQ=3.5-20.5) y 3 (RIQ=2-4) días (P=0.026), respectivamente. La estancia hospitalaria también fue más larga en el grupo con diabetes, con 13 (RIQ= 8.5-23) y 6 (RIQ= 4.3-10) días (P=0.002), respectivamente. La tasa de mortalidad hospitalaria fue menor en los pacientes diabéticos (15%) en comparación de los no diabéticos (46%) (P=0.048).

### Discusión

En el presente estudio se encontró que existe asociación entre los valores elevados de HbA1C y el desarrollo de HICE. La mayoría de los pacientes que presento HICE tenían valores de HbA1C superiores a 7%. Interesantemente, la glicemia no se relacionó con desarrollo del evento hemorrágico. La hipertensión fue la principal comorbilidad en ambos grupos, pero en nuestra población no se comportó como factor de riesgo pese a estar establecido como causa de sangrado profundo en pacientes con el mismo rango de edad que nuestra población.<sup>17</sup> La edad y el IMC se comportaron como factores protectores para desarrollo de HICE, en contraste de lo ya conocido como factor de riesgo para desarrollo de ECV.<sup>17</sup> 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%) respectivamente. Hasta donde conocemos, este es el primer estudio hecho en una población ecuatoriana que demuestra la asociación entre HbA1C y el desarrollo de HICE.

Se ha propuesto un mecanismo que podría explicar la asociación de hiperglicemia y HICE. En pacientes diabéticos, la hiperglicemia constante produce una hiperinsulinemia compensadora, la cual conduce a esteatosis hepática que, a su vez, aumenta la resistencia a la insulina en el músculo esquelético y promueve la formación de glucosa hepática. Esto da a lugar un ciclo constante de producción de insulina compensadora que conlleva una alteración de la función endotelial, causada por el metabolismo anormal de la glucosa.<sup>18</sup> Esto conduce a cambios degenerativos en las paredes de los pequeños vasos cerebrales, dando como consecuencia infartos lacunares isquémicos, necrosis fibrinoide, formación de microaneurismas y, ulteriormente, HICE.<sup>19</sup>

**Tabla 4.** Desenlaces de los pacientes con hemorragia intracerebral espontánea por diagnóstico de diabetes.

| Variable                          | Todos<br>N=45 | Diabetes previamente<br>diagnosticada<br>N=13 | Sin diagnóstico<br>previo de diabetes<br>N=32 | Valor P |
|-----------------------------------|---------------|---|---|---------|
| Ingreso a UCI, no. (%)            | 19 (42.2)     | 5 (38.5)                                      | 14 (43.8)                                     | 0.745   |
| Estancia en UCI, días (RIQ)       | 3 (2-5)       | 5 (3.5-20.5)                                  | 3 (2.0-4.0)                                   | 0.026   |
| Estancia hospitalaria, días (RIQ) | 8 (5-13.5)    | 13 (8.5-23.0)                                 | 6 (4.3-10.0)                                  | 0.002   |
| Mortalidad hospitalaria, no. (%)  | 17 (37.8)     | 2 (15.4)                                      | 15 (46.9)                                     | 0.048   |

RIQ: Rango inter cuartil. UCI: Unidad de cuidados intensivos. Las diferencias entre variables categóricas fue evaluada con la prueba de Pearson. Diferencias entre variables continuas fueron evaluadas por las pruebas T de Student y Mann-Whitney U.

Nuestros resultados son similares a los reportados en estudios previos. Saliba, et al. estudiaron una cohorte Israelita de casi un millón y medio de personas mayores de 40 años, con y sin diabetes.<sup>20</sup> El objetivo fue evaluar la asociación de diabetes y HbA1C con el riesgo de desarrollar HIC. En el grupo de diabéticos, se observó una asociación en forma de curva en J entre HbA1C y HIC; aquellos con valores de HbA1C de 6.5%-6.7% presentaron un riesgo más bajo de padecer HIC (aHR: 0.98 (95% IC: 0.82-1.18)). Desde ese punto, conforme la HbA1C incrementaba, también lo hacía el riesgo. De esta forma, aquellos con HbA1C 6.7%-6.9% fueron menos susceptibles (aHR: 1.25 (95% IC: 1.05-1.49)) que los de HbA1C >9.3% (aHR: 2.46 (95% IC: 1.05-1.49)). Esto sugiere que un pobre control de la diabetes incrementa el riesgo de HICE.<sup>20</sup> En nuestro estudio la mediana de HbA1C en el grupo con HICE fue de 6.8 (RIQ= 5.8-7.5) y en 29 (64.4%) de los pacientes con HICE se observaron valores superiores a 6.5%. Mitsios, et al. redactaron que se presentó asociación de aumento de riesgo de presentar evento cerebrovascular por primera vez en pacientes con valores >6.5%.<sup>15</sup>

Boulanger, et al. concluye en su meta análisis, de 19 estudios de casos y controles que involucró a 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% IC=1.04-1.45).<sup>13</sup> En nuestro estudio la HbA1c presentó OR=2.75 (95% IC=1.41-5.41) se comportó como el factor de riesgo principal para el desarrollo de HICE. En Ecuador, Macías, et al. concluye que la hiperglicemia actúa como factor de mal pronóstico al aumentar de manera considerable la mortalidad en pacientes no diabéticos con ECV.<sup>21</sup> Del Brutto, et al. concluye que por cada 100 mg/dl de aumento de los niveles de glicemia el riesgo de sangrado de ECV isquémico aumenta 1.75 veces.<sup>22</sup> Sin embargo, nosotros no observamos dicho efecto. Posiblemente por el número bajo de participantes.

Los eventos cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos son la primera causa de discapacidad grave y a largo plazo a nivel mundial.<sup>23</sup> En países latinoamericanos se estima una mortalidad por eventos cerebrovasculares hemorrágicos de 60 a 70 casos por 100.000 habitantes cada año.<sup>2,8</sup> En cuanto a la tasa de mortalidad hospitalaria, nosotros observamos que fue superior en aquellos sin diagnóstico previo de diabetes. Esto podría ser atribuido a que, al no tener un diagnóstico formal de diabetes, los pacientes no llevan un control, lo que predispone a la progresión de la enfermedad, complicando aún más el estado clínico basal del paciente con HICE.

A pesar de las fortalezas, nuestro estudio sufre de varias limitaciones. Primero, se trata de un estudio unicéntrico, esto dificulta la validez externa y generalización de nuestros hallazgos. Segundo, ya que excluimos pacientes que podrían tener HbA1C elevada por causas ajenas a dia-

betes y síndrome metabólico, el tamaño muestral de ambos grupos fue pequeño. Tercero, a pesar de tomar una muestra aleatoria de controles con diabetes dentro del mismo rango etario que los casos, encontramos características significativamente diferentes entre ambos grupos. Esto pudo haber introducido sesgo de selección a nuestro estudio y debe ser considerado al interpretar nuestros resultados. Un ejemplo de ello son las diferencias de edad e IMC entre casos y controles que podría explicar como ambas variables se comportaron como factores protectores contrario a lo establecido en la literatura. Recomendamos que investigadores de futuros estudios tomen en cuenta nuestras limitaciones y utilicen mecanismos estadísticos apropiados para equiparar las características de los casos y controles.

### Conclusiones

En el presente estudio se observó una asociación entre valores elevados de HbA1C y presencia de hemorragia intracerebral espontánea en pacientes con y sin diagnóstico previo de diabetes. La tasa de mortalidad hospitalaria fue significativamente mayor en el grupo sin diagnóstico previo de diabetes en relación con el grupo que sí tenía ese diagnóstico. Mejorar las políticas públicas de detección temprana de patologías metabólicas como diabetes podrían, entre muchos otros beneficios obvios, reducir el impacto de hemorragia intracerebral espontánea la población general.

### Referencias

1. Jolink WMT, Wiegertjes K, Rinkel GJE, Algra A, de Leeuw F-E, Klijn CJM. Location-specific risk factors for intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2020;95(13):e1807-18. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010418>
2. Sieira PI, Esparragosa I, Valentí R, Martínez-Vila E. Enfermedades cerebrovasculares. Hemorragia cerebral. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado*. 2019;12(70):4075-84. <https://doi.org/10.1016/j.med.2019.01.001>
3. García Alfonso C, Martínez Reyes AE, García V, Ricaurte Fajardo A, Torres I, Coral Casas J. Actualización en diagnóstico y tratamiento del ataque cerebrovascular isquémico agudo. *Univ Médica*. 2019;60(3):1-17. <https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed60-3.actu>
4. Campbell BCV, Khatri P. Stroke. *Lancet*. 2020;396(10244):129-42. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31179-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31179-X)
5. Ouriques Martins SC, Sacks C, Hacke W, Brainin M, de Assis Figueiredo F, Marques Pontes-Neto O, et al. Priorities to reduce the burden of stroke in Latin American countries. *Lancet Neurol*. 2019;18(7):674-83. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30068-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30068-7)
6. Zhao S, Zhang T, Zhao J, Li B, Wu Z. A Retrospective Analysis of Factors Impacting Rehabilita-

- tion Outcomes in Patients With Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Am J Phys Med Rehabil.* 2020;99(11):1004–11. <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000001459>
7. Rodríguez-Yáñez M, Castellanos M, Freijo MM, López Fernández JC, Martí-Fàbregas J, Nombela F, et al. Guías de actuación clínica en la hemorragia intracerebral. *Neurología.* 2013;28(4):236–49. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2011.03.010>
  8. Moreno-Zambrano D, Santamaria D, Ludena C, Barco A, Vasquez D, Santibanez-Vasquez R. Enfermedad Cerebrovascular en el Ecuador: Análisis de los Últimos 25 Años de Mortalidad, Realidad Actual y Recomendaciones. *Rev Ecuatoriana Neurol.* 2016;25(1–3):17–20.
  9. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet.* 2010;376(9735):112–23. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60834-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60834-3)
  10. Sallinen H, Pietilä A, Salomaa V, Strbian D. Risk Factors of Intracerebral Hemorrhage: A Case-Control Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29(4):104630. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104630>
  11. allinen H, Putaala J, Strbian D. Triggering factors in non-traumatic intracerebral hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29(8):104921. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104921>
  12. Javalkar V, Kuybu O, Davis D, Kelley RE. Factors Associated with Inpatient Mortality after Intracerebral Hemorrhage: Updated Information from the United States Nationwide Inpatient Sample. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29(3):104583. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104583>
  13. Boulanger M, Poon MTC, Wild SH, Al-Shahi Salman R. Association between diabetes mellitus and the occurrence and outcome of intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2016;87(9):870–8. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003031>
  14. Association AD. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care.* 2021;44(Supplement 1):S73–84. <https://doi.org/10.2337/dc21-S006>
  15. Mitsios JP, Ekinici EI, Mitsios GP, Churilov L, Thijs V. Relationship Between Glycated Hemoglobin and Stroke Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(11):e007858. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007858>
  16. De'Marziani G, Elbert AE. Hemoglobina glicada (HbA1c). Utilidad y limitaciones en pacientes con enfermedad renal crónica | Revista de Nefrología, Diálisis y Trasplante. *Rev Nefrol Dial Traspl.* 2018;38(1):65–83.
  17. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet.* 2016;388(10046):761–75. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30506-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30506-2)
  18. Gimeno Orna JA. Complicaciones macrovasculares de la diabetes. Evaluación del riesgo cardiovascular y objetivos terapéuticos. Estrategias de prevención y tratamiento. *Med.* 2016;12(17):947–57. <https://doi.org/10.1016/j.med.2016.09.002>
  19. 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.* 2018;49(1):27–33. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.019189>
  20. 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.* 2019;42(4):682–8. <https://doi.org/10.2337/dc18-2472>
  21. Macias MF, Tituana J, Toscano Z. Hiperglicemia como factor de mal pronóstico del evento cerebrovascular en pacientes no diabéticos. *Rev Med FCM-UCSG.* 2011;17(3):170–6.
  22. Del Brutto OH. Neuroprotección no Farmacológica en el Manejo de Pacientes con Ictus Agudo. *Rev Ecuatoriana Neurol.* 2003;12(3):1–12.
  23. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2021 Update. *Circulation.* 2021;143(8):E254–743. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000950>