



UNIVERSIDAD TÉCNICA DE
MANABÍ
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE MEDICINA

TRABAJO DE TITULACIÓN

PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
MÉDICO CIRUJANO

TEMA

“HIPERGLUCEMIA COMO MARCADOR DE MORBIMORTALIDAD POR
EVENTO CEREBROVASCULAR”

AUTORAS

DOMÍNGUEZ ZAMBRANO NARCISA LISBETH
VERA PINARGOTE MARÍA JOSÉ

TUTOR

DR. FERNANDO RODRÍGUEZ MENDOZA

PORTOVIEJO, 2017

Dedicatoria

En primer lugar a Dios Por haberme permitido llegar hasta este punto y haberme dado salud para lograr mis objetivos

A mis Padres por haberme apoyado en todo momento, por sus consejos, sus valores, por la motivación constante que me ha permitido ser una persona de bien, pero más que nada, por su amor.

A mis hermanas, Hypatia, Maritza y María Antonia por estar conmigo y apoyarme siempre, las quiero mucho.

A mis sobrinos, para que vean en mí un ejemplo a seguir y les agradezco por acompañarme durante este arduo camino y compartir mis alegrías y mis fracasos

Por último a mi compañera de tesis y amiga por estar siempre ahí presente y acompañarme en esta etapa de ser Medico

Narcisa Lisbeth Domínguez Zambrano

Dedicatoria

Al creador de todas las cosas, el que me ha dado fortaleza para continuar cuando a punto de caer he estado; por ello con toda la humildad y sencillez que de mi corazón puedo emanar, dedico primeramente mi trabajo a Dios.

De igual manera dedico esta tesis a mi Padre Angel Vera, el hombre que me dió la vida, el cual me ha apoyado incondicionalmente en cada momento económica y moralmente para poder cumplir mis objetivos y metas.

A mi Madre Elexis Pinargote, que ha sabido formarme con buenos sentimientos, hábitos y valores, lo cual me ha ayudado a salir adelante en los momentos más difíciles.

A mi princesa mi amada hija Anggela Fabiana por ser mi fuente de motivación e inspiración para poder superarme cada día más y así poder luchar para que la vida nos depare un futuro mejor.

A mis hermanas, Angie, Noemy y Mary Cruz; que siempre estuvieron junto a mi brindándome su apoyo, las cuales hicieron un excelente papel de tías.

A mis dos amigas Narcisa y Suly, pero en especial a Narcisa que gracias a su apoyo y conocimientos hicieron de esta experiencia una de las más especiales.

Al Padre de mi hija Fabian Cabrera, le agradezco por su apoyo, comprensión y paciencia durante estos diez años de nuestras vidas.

A mi familia en general, porque me han brindado su apoyo incondicional y por compartir buenos y malos momentos; y a todas aquellas personas que durante estos cinco años estuvieron a mi lado apoyándome y lograron que este sueño se haga realidad.

Maria José Vera Pinargote

Agradecimiento

Este Trabajo de Titulación es el resultado del esfuerzo conjunto de quienes estuvimos en la evolución y desarrollo del mismo. Por esto agradecemos a nuestro Tutor de Trabajo Investigativo, Dr. Fernando Rodríguez, a nuestra Revisora Dra. Soraya Cedeño, al Dr. Alfredo Marín, al Dr. Iván Haro, a nuestros compañeros y amigos, quienes a lo largo de este tiempo han puesto a prueba sus capacidades y conocimientos en el desarrollo de este Trabajo el cual ha finalizado llenando todas las expectativas.

A nuestros padres quienes a lo largo de toda la vida han apoyado y motivado nuestra formación académica, creyeron en nosotras en todo momento y nunca dudaron de nuestras habilidades.

Finalmente un eterno agradecimiento a esta prestigiosa Universidad la cual abre sus puertas a jóvenes como nosotras, preparándonos para un futuro competitivo y formándonos como personas de bien.

Las Autoras

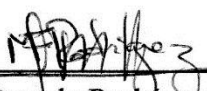
CERTIFICACIÓN DEL TUTOR DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Yo, DR. FERNANDO RODRÍGUEZ MENDOZA, tengo a bien certificar que el Trabajo de Titulación titulado “HIPERGLUCEMIA COMO MARCADOR DE MORBIMORTALIDAD POR EVENTO CEREBROVASCULAR”

Ejecutado por: DOMÍNGUEZ ZAMBRANO NARCISA LISBETH y VERA PINARGOTE MARÍA JOSÉ, se encuentra concluido en su totalidad.

El presente trabajo es original de las autoras y ha sido realizado bajo mi dirección y supervisión, habiendo cumplido con los requisitos reglamentarios exigidos para la elaboración de un trabajo de titulación previo a la obtención del título de Médico Cirujano.

Es todo lo que puedo certificar en honor a la verdad.



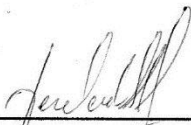
Dr. Fernando Rodríguez Mendoza
TUTOR DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

CERTIFICACIÓN DEL REVISOR DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Yo, DRA. SORAYA CEDEÑO MACÍAS, tengo a bien certificar que el presente Trabajo de Titulación titulado “HIPERGLUCEMIA COMO MARCADOR DE MORBIMORTALIDAD POR EVENTO CEREBROVASCULAR”.

Ha sido estructurado bajo mi dirección y seguimiento, alcanzado mediante el esfuerzo, dedicación y perseverancia de las autoras: DOMÍNGUEZ ZAMBRANO NARCISA LISBETH y VERA PINARGOTE MARÍA JOSÉ.

Considero que dicho informe investigativo reúne los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la evaluación del jurado examinador del Honorable Consejo Directivo para continuar con el trámite correspondiente de ley.



Dra. Soraya Cedeño Macías
REVISORA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

CERTIFICACIÓN DEL TRIBUNAL DE REVISIÓN Y EVALUACIÓN
DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
UNIVERSIDAD TÉCNICA DE MANABÍ
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE MEDICINA

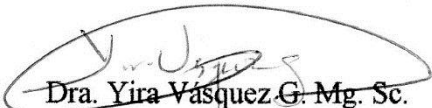
TEMA

"HIPERGLUCEMIA COMO MARCADOR DE MORBIMORTALIDAD POR EVENTO
CEREBROVASCULAR"

TRABAJO DE TITULACIÓN

Sometida a consideración del Tribunal de Revisión y Evaluación, designado por el Honorable Consejo Directivo de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Técnica de Manabí, como requisito previo a la obtención del título de Médico Cirujano realizado por los egresados, con el cumplimiento de todos los requisitos estipulados en el Reglamento General de Graduación de la Universidad Técnica de Manabí.

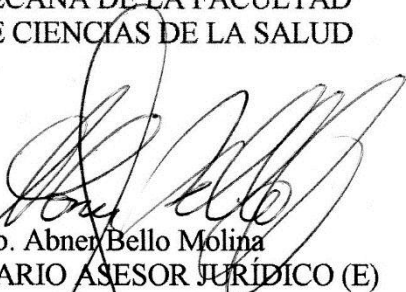
APROBADO POR:



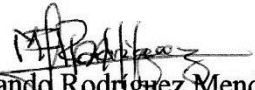
Dra. Yira Vásquez G. Mg. Sc.
DECANA DE LA FACULTAD
DE CIENCIAS DE LA SALUD



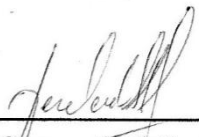
Lcda. Sandra Linares Giler
PRESIDENTA DE LA COMISIÓN
DE TITULACIÓN DE LA FCS



Ab. Abner Bello Molina
SECRETARIO ASESOR JURÍDICO (E)
DE LA FCS



Dr. Fernando Rodríguez Mendoza
TUTOR



Dra. Soraya Cedeño Macías
REVISORA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

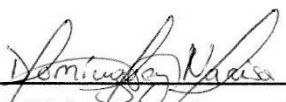
DECLARACIÓN DE AUTORÍA

Nosotras, DOMÍNGUEZ ZAMBRANO NARCISA LISBETH con C.I. 1313404814 y VERA PINARGOTE MARÍA JOSÉ con C.I. 1313148809, egresadas de la Escuela de Medicina perteneciente a la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Técnica de Manabí, declaramos que:

El presente Trabajo de Titulación titulado “HIPERGLUCEMIA COMO MARCADOR DE MORBIMORTALIDAD POR EVENTO CEREBROVASCULAR”, es de nuestra completa autoría y ha sido realizado bajo absoluta responsabilidad, y con la supervisión del Tutor del Trabajo de Titulación, Dr. Fernando Rodríguez Mendoza.

Toda responsabilidad con respecto a las investigaciones con sus respectivos resultados, conclusiones y recomendaciones presentadas en este Trabajo de Investigación, pertenecen exclusivamente a las autoras.

Portoviejo, 2017


Narcisa Lisbeth Domínguez Zambrano
EGRESADA DE MEDICINA


María José Vera Pinargote
EGRESADA DE MEDICINA

Contenido

Capítulo I	1
Introducción	1
Conceptualización del tema.....	1
Planteamiento del problema	2
Subproblemas.....	3
Antecedentes	4
Justificación.....	5
Delimitación	6
Objetivos	7
Objetivo general.....	7
Capítulo II	8
Marco Teórico	8
Hiperglucemia en el evento cerebrovascular.....	8
Generalidades.....	8
La evidencia clínica	8
La evidencia preclínica	11
Estrategias de tratamiento en Experimental hiperglucémico ictus isquémico agudo.....	18
Enfoque del manejo basado en la evidencia	26
Variables de la investigación.....	27
Variable 1.....	27
Variable 2.....	27
Operacionalización de las variables.....	28
Capítulo III.....	29
Diseño metodológico.....	29
Tipo de estudio	29

Lugar y período de la investigación	29
Universo y población.....	29
Criterios de inclusión.....	29
Criterios de exclusión.....	29
Recolección de la información	30
Fuentes de información.....	30
Métodos.....	30
Técnicas	30
Instrumentos.....	30
Procesamiento, análisis e interpretación de la información	30
Aspectos éticos	31
Capítulo IV	32
Presentación y Discusión de Resultados	32
Grafitabla # 1.....	32
Análisis e interpretación.....	32
Grafitabla # 2.....	33
Análisis e interpretación.....	33
Grafitabla # 3.....	34
Análisis e interpretación.....	34
Grafitabla # 4.....	35
Análisis e interpretación.....	35
Grafitabla # 5.....	36
Análisis e interpretación.....	36
Grafitabla # 6.....	37
Análisis e interpretación.....	37
Capítulo V	38
Conclusiones y Recomendaciones	38
Conclusiones	38
Recomendaciones.....	39
Presupuesto	40

Cronograma.....	41
Referencias Bibliográficas.....	42
Anexos	44
Hoja de recolección de datos.....	44
Imágenes de recolección de la información	45

Título del Proyecto

“Hiperglucemia como marcador de morbimortalidad por evento
cerebrovascular”

Resumen

Esta investigación tuvo un enfoque cuantitativo de tipo exploratorio, longitudinal y retrospectivo. Fue desarrollada en el área de Hospitalización del Servicio de Medicina Interna y Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Dr. Verdi Cevallos Balda de la ciudad de Portoviejo. El periodo de investigación fue desde diciembre de 2016 hasta marzo de 2017, recogiendo datos de las historias clínicas de 72 pacientes adultos ingresados por evento cerebrovascular desde septiembre hasta diciembre de 2016, mediante una hoja de recolección de datos. El objetivo general fue determinar la utilidad de la hiperglucemia como marcador de morbilidad y mortalidad en pacientes no diabéticos internados por evento cerebrovascular. De acuerdo a la evaluación de los datos obtenidos se determinó que la mayor parte de los pacientes estudiados ingresaron con valores de glucosa normales $N=62(86\%)$, de los cuales más de la mitad del total de la población $N=38(53\%)$ presentó hiperglucemia durante su internación; estos pacientes con hiperglucemia tuvieron frecuentemente comorbilidades $N=29(76\%)$, siendo la neumonía nosocomial la más común $N=17(26\%)$, motivando un alto porcentaje de mortalidad $N=15(21\%)$. Los resultados precisan que la presencia de hiperglucemia es un predictor pronóstico que actúa como marcador de morbilidad y mortalidad en los pacientes sin antecedentes de diabetes mellitus internados por evento cerebrovascular y es frecuente dentro de esta población.

PALABRAS CLAVE: Hiperglucemia, Evento Cerebrovascular, Morbilidad, Mortalidad, Control Glucémico, Neumonía Nosocomial.

Abstract

This research took a quantitative approach to type exploratory, longitudinal and retrospective. It was developed in the area of hospitalization of the internal medicine service and unit of care intensive of the Hospital Dr. Verdi Cevallos shelf in the city of Portoviejo. The investigation period was from December 2016 to March 2017, collecting data from the medical records of 72 adult patients admitted for stroke from September until December 2016, by using a sheet of data collection. The general objective was to determine the usefulness of hyperglycemia as a marker for morbidity and mortality in non-diabetic patients hospitalized for stroke. According to the evaluation of the data obtained, it was determined that most of the studied patients were admitted with normal glucose values $N = 62$ (86%), of which more than half of the total population $N = 38$ (53%) presented hyperglycemia during admission; these patients with hyperglycemia often have Comorbidities $N = 29$ (76%), nosocomial pneumonia being the most common $N = 17$ (26%) motivating a high percentage of mortality $N = 15$ (21%). The results point out that the presence of Hyperglycemia is a predictor of prognosis that acts as a marker for morbidity and mortality in patients without a history of diabetes mellitus interned by stroke and is common within this population.

KEY WORDS: Hyperglycemia, Stroke Event, Morbidity, Mortality, Glycemic Control, Hospital-Acquired Pneumonia.

Capítulo I

Introducción

Conceptualización del tema

La hiperglucemia es un problema comúnmente encontrado en pacientes en estado crítico en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y en pacientes hospitalizados de larga estancia, incluso en los no diabéticos. La presencia de hiperglucemia se asocia con una mayor morbilidad y mortalidad, independientemente del motivo de ingreso (infarto agudo de miocardio [IAM], el estado posterior a la cirugía cardiovascular, evento cerebrovascular [ECV], sepsis, neumonía adquirida en la comunidad).

El manejo de la hiperglucemia en el paciente críticamente enfermo sigue siendo controvertido. Para esto, varios aspectos deben tenerse en cuenta, incluyendo los objetivos de glucosa en la sangre, antecedentes de diabetes mellitus (DM), la ruta de la alimentación (enteral o parenteral), y equipo de vigilancia disponible.

La hiperglucemia se asocia con un pobre pronóstico en pacientes sin antecedentes de DM ingresados por ECV. Esta asociación está bien documentada, tanto para las admisiones y el nivel de glucosa media durante la estancia en el hospital. (Viana, Moraes, Fabbrin, Santos & Gerchman, 2014, pp. 71-72)

Ante la necesidad de lograr un control glucémico estricto mediante el ajuste de cifras recomendables de glucosa para favorecer el pronóstico del paciente con ECV, se han sugerido diferentes criterios de medicina basada en evidencia, dentro de los cuales se recomienda como medida estándar, al tratamiento antihiperglucemiante intensivo con la infusión de insulina intravenosa, el cual es el más usado. Sin embargo, el control estricto de la glucemia puede producir hipoglucemia, que también tiene efectos graves.

Dada la importancia mundial y local de la ocurrencia de hiperglucemia en el paciente crítico no diabético hospitalizado por ECV, y como predictor pronóstico de morbimortalidad, se realiza este proyecto investigativo, el cual sirve de guía para conocer e interferir en su adecuado manejo.

Planteamiento del problema

La prevalencia de la hiperglucemia en los pacientes ingresados en una UCI y hospitalización por ECV es muy variable. Aproximadamente el 75% de los pacientes, incluidos los diabéticos, tienen glucemias >110 mg/dl en el momento del ingreso y un 12% las presenta >200 mg/dl. Los valores por encima de 140 mg/dl se hallan en un 51-58% de los pacientes con un ECV. Además, en el 21% de los pacientes intervenidos de cirugía de revascularización aortocoronaria ingresados en una UCI quirúrgica se producen hiperglucemias >200 mg/dl. (García Acuña y Abu Assi, 2015, p. 4)

Los pacientes no diabéticos con hiperglucemia durante su internación y con ECV tienen una mortalidad significativamente mayor (31%) en comparación con los pacientes con diabetes previamente confirmada (10%) o la normoglucemia (11,3%). La hiperglucemia de estrés se asocia con un mayor riesgo de enfermedad crítica con polineuropatía (CIP) y la ventilación mecánica prolongada. El seguimiento intensivo y la terapia con insulina de acuerdo con el protocolo son una parte importante del tratamiento de pacientes críticamente enfermos. (Godinjak et al., 2015, p. 157)

El control de la hiperglucemia es relativamente fácil, si se cuenta con un protocolo de tratamiento adecuado y buen apoyo de personal debidamente entrenado. El temor a los episodios de hipoglucemia es causa frecuente de rechazo al tratamiento intensivo de la hiperglucemia, pero estos se pueden evitar si se cumple a cabalidad un algoritmo bien diseñado y de fácil manejo. De acuerdo a esto, es necesario que en la provincia de Manabí se fortalezca este problema con guías de práctica clínica.

De acuerdo a lo expuesto, nos planteamos la siguiente interrogante:

¿Es la hiperglicemia un marcador útil de morbilidad y mortalidad en pacientes no diabéticos internados por evento cerebrovascular?

Subproblemas

¿Cuál es la edad y el género de los pacientes objeto del estudio?

¿Cuál es el tipo de evento cerebrovascular más frecuente en los pacientes sin antecedentes de diabetes mellitus?

¿Cuáles son los resultados del control glucémico en los pacientes sin antecedentes de diabetes mellitus internados por evento cerebrovascular?

¿Cuál es la evolución de los pacientes sin antecedentes de diabetes mellitus internados por evento cerebrovascular?

Antecedentes

Es difícil definir la incidencia de hiperglucemia aguda, que puede variar desde 40 hasta 90%, dependiendo del umbral utilizado para definir niveles anormales de glucosa. La hiperglucemia en el establecimiento de cuidados críticos se asocia con un mal pronóstico en pacientes ingresados por ECV sin antecedentes de DM. Esta asociación está bien documentada, tanto para las admisiones y el nivel de glucosa media durante la estancia en el hospital. (Viana, Moraes, Fabbrin, Santos, & Gerchman, 2014, pp. 71-72)

Martínez-Gangoso y Fuentes-Pumarola (2014) en una revisión bibliográfica sobre vías de elección, controles y valores de la hiperglucemia en el paciente con EVC que llevaron a cabo con diferentes bases de datos, concluyeron que la vía arterial es la de elección para el análisis de la glucemia; los controles deben ser horarios al inicio, hasta su estabilización, y posteriormente cada 2-3 horas (h); la glucemia debe datar de un índice comprendido entre 140-180 mg/dl, lo que se considera un control moderado. (pp. 161-162)

En una investigación de tipo retrospectivo observacional, para evaluar la incidencia de hiperglucemia, las complicaciones y los resultados en pacientes con ECV en la UCI, Godinjak et al. (2015) evidenciaron que la variabilidad de la glucemia es el más fuerte predictor de resultados adversos; que los pacientes que desarrollaron hiperglucemia durante su internación tenían una mayor tasa de mortalidad que los pacientes con DM previamente diagnosticados; y, que la glucemia objetivo y el control glucémico eficaz es esencial para la optimización de la evolución del paciente. (p. 160)

En otra investigación de consenso para identificar aspectos importantes de la terapia de insulina que facilitan la infusión segura y eficaz para un punto final óptimo de la glucemia en pacientes con , publicada por Jacobi et al. (2012), se sugirió que el régimen de insulina y el sistema de monitorización deben ser diseñados para evitar y detectar la hipoglucemia (glucosa en sangre ≤ 70 mg/dl) y para reducir al mínimo los procesos de variabilidad glucémica. Además, recomendaron el uso de un protocolo de infusión de insulina fiable, el seguimiento frecuente de la glucosa en sangre y la supresión de los ensayos de glucosa por punción digital mediante el uso de muestras de glucosa arterial o venosa. (p. 3251)

Justificación

El presente trabajo tiene un impacto positivo desde el punto de vista de la investigación médica y académica. Para la Universidad Técnica de Manabí, y particularmente, la Facultad de Ciencias de la Salud y el Hospital Dr. Verdi Cevallos Balda de la ciudad de Portoviejo, es de gran importancia tener como referencia un estudio de este índole, ya que tiene datos actualizados y fundamentados sobre la hiperglucemia en pacientes hospitalizados por ECV, que es uno de los cuadros clínicos de mayor frecuencia en los ingresos hospitalarios de nuestra localidad.

En el Ecuador y específicamente en la provincia de Manabí, no se cuenta con datos y estudios que sustenten la relación entre el desarrollo de hiperglucemia y su valor predictivo en pacientes hospitalizados por ECV, y menos en la ciudad de Portoviejo.

Con esta investigación los beneficiarios directos serán la población de pacientes con factores de riesgo para presentar un cuadro de ECV y los que ya lo han desarrollado.

Esta investigación es factible ya que se cuenta con el interés, motivación, tiempo y con los recursos necesarios y además la facilidad para acceder a las fuentes de información para respaldar el presente estudio; ya que se desarrolla en el área de Hospitalización y UCI del Hospital Dr. Verdi Cevallos Balda de Portoviejo, el cual por ser una institución docente no limita el acceso a las historias clínicas y la evaluación de los pacientes que cumplen con los criterios de inclusión propuestos para la presente investigación; sumado a esto, las fuentes bibliográficas con las que se cuenta son amplias en la literatura y en los recursos electrónicos sobre hiperglucemia inducida y ECV.

Por todo lo expuesto, se justifica este trabajo de investigación; el cual es una fuente bibliográfica actualizada para todo investigador, estudiante o profesional de salud que requiera datos sobre la hiperglucemia, su diagnóstico y correcto manejo terapéutico en pacientes con ECV.

Delimitación

Delimitación del contenido:

Campo: Salud.

Área: Neurología y Medicina Crítica.

Aspecto: Hiperglucemia como marcador de morbimortalidad por evento cerebrovascular en pacientes no diabéticos.

Delimitación espacial:

Área de Hospitalización del Servicio de Medicina Interna y Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Dr. Verdi Cevallos Balda de Portoviejo.

Delimitación temporal:

Tiempo estimado: diciembre de 2016 hasta marzo de 2017.

Línea de investigación: Salud crítica.

Objetivos

Objetivo general

Determinar la utilidad de la hiperglucemia como marcador de morbilidad y mortalidad en pacientes no diabéticos internados por evento cerebrovascular.

Objetivos específicos

Estimar la edad y el género de los pacientes objeto del estudio.

Evaluar los resultados del control glucémico en los pacientes no diabéticos internados por evento cerebrovascular.

Evaluar la evolución de los pacientes no diabéticos internados por evento cerebrovascular.

Capítulo II

Marco Teórico

Hiperglucemia en el evento cerebrovascular

Generalidades

La terapia trombolítica con activador del plasminógeno tisular (tPA) para volver a abrir los vasos sanguíneos cerebrales ocluidos es actualmente la mejor oportunidad para los pacientes con ECV isquémico agudo, para tener una recuperación de la función normal. La hiperglucemia en el momento del ECV agudo aumenta el riesgo de transformación hemorrágica con el tratamiento con tPA y se asocia con pobres resultados clínicos, aumento de la estancia hospitalaria, el aumento de los costos, y la mortalidad. (Hafez, Coucha, Bruno, Fagan, & Ergul, 2014)

Como casi el 40% de los pacientes con ictus presentan hiperglucemia, esto es un problema clínico importante. El enfoque óptimo para gestionar estos pacientes, especialmente con respecto al control de la glucosa y el tratamiento con tPA, no está claro y las diversas directrices profesionales difieren en sus recomendaciones. (Hafez, et al., 2014)

La evidencia clínica

Pacientes con ECV agudo que tienen la hiperglucemia en la admisión o hiperglucemia persistente durante los tres primeros días de hospitalización tienen peores resultados funcionales que los pacientes sin hiperglucemia. Este hallazgo ha sido confirmado por muchos estudios, aunque no se ha observado en todos los pacientes con ECV. (Seet, & Rabinstein, 2012)

Una gran proporción de pacientes con ictus agudo con hiperglucemia tienen DM. Las complicaciones asociadas con la DM crónica pueden estar contribuyendo a un peor resultado funcional en pacientes con ECV en comparación con aquellos sin diabetes. Sin embargo, muchos estudios muestran peores resultados clínicos en pacientes con ictus agudo con hiperglucemia sin antecedentes de diabetes. La interpretación de estos

resultados se complica por el hecho de que algunos pacientes con ECV agudo con hiperglucemia no diagnosticada tienen DM. (Hafez, et al., 2014)

Podría ser que la hiperglucemia durante la isquemia de alguna manera se traduce en una mayor lesión cerebral en comparación con la normoglucemia. La hiperglucemia durante la isquemia cerebral aguda puede perjudicar la trombólisis y reperfusión. Por ejemplo, la hiperglucemia aumenta la coagulación mediante el aumento de la producción de trombina y la estimulación de la vía del factor tisular. (Hafez, et al., 2014)

La hiperglucemia también reduce la actividad fibrinolítica de tPA mediante el aumento de la producción del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI). Además, la hiperglucemia durante la isquemia cerebral aguda puede exacerbar o acelerar algunos de los procesos patológicos involucrados en la lesión cerebral isquémica. Además, la hiperglucemia aumenta el riesgo de hemorragia cerebral en pacientes con ECV agudo tratados con tPA intravenosa. (Hafez, et al., 2014)

No está claro si existe un umbral de glucosa en sangre que aumenta el riesgo de resultados funcionales desfavorables en el ictus agudo. Algunos estudios informan de un umbral para la hiperglucemia en ECV agudo con peores resultados funcionales, pero otro informe da una relación lineal entre la glucosa en sangre y los resultados funcionales pobres. Si la hiperglucemia durante el ECV agudo es perjudicial, podría ser beneficioso para disminuir el nivel de glucosa en sangre rápidamente durante las pocas horas o días iniciales después de inicio del ECV. Sin embargo, esto sigue siendo controvertido. (Seet, & Rabinstein, 2012)

En la lesión traumática del cerebro, la terapia intensiva de insulina se asoció con un mayor riesgo de hipoglucemia y ninguna mejora en los resultados neurológicos. En el ECV isquémico, una prueba limitada no mostró eficacia clínica con beneficio del tratamiento con insulina intravenosa para la hiperglucemia leve. Sin embargo, otro pequeño estudio demostró que el tratamiento con insulina se asoció con una alta incidencia de crecimiento hipoglucemia y mayor del IAM en pacientes con oclusión arterial persistente en comparación con los controles. (Hafez, et al., 2014)

Como era de esperar de la escasez de evidencia científica para la eficacia, existen recomendaciones de las guías limitadas para los objetivos de glucosa en la sangre durante un ECV agudo. Las directrices actuales de la Asociación Americana del Corazón «*American Heart Association*» y la Asociación Americana de Evento Cerebrovascular «*American Stroke Association*» recomiendan mantener el nivel de glucosa en sangre en el rango de 140-180 mg/dl durante la hospitalización por ECV agudo. (Hafez, et al., 2014)

La directriz de la Organización Europea del Evento Cerebrovascular «*European Stroke Organisation*» recomienda la reducción de la glucosa en la sangre con la insulina por debajo de 180 mg/dl. No se hace mención específica en los EE.UU. o las directrices europeas relativas a la reducción de la glucosa en la sangre durante el tratamiento con tPA. (Hafez, et al., 2014)

Dado que la hiperglucemia aumenta el riesgo de hemorragia cerebral cuando se utiliza tPA en el ictus agudo, podría ser beneficioso para corregir la hiperglucemia tan pronto como sea posible. La insulina intravenosa tiene un inicio de acción de aproximadamente 1-2 minutos y podría ser administrado tan pronto como se contempla la terapia de tPA. Como se individualizan las necesidades de insulina de cada paciente y la reacción al estrés, una recomendación general de la dosis de insulina no se puede realizar. (Seet, & Rabinstein, 2012)

La hipoglucemia (<60 mg/dl) puede ser perjudicial y debe evitarse. No obstante, si la glucosa en la sangre es, por ejemplo, 400 mg/dl, una dosis intravenosa de 10 unidades de insulina regular parece razonable, como debe disminuir la glucosa en sangre por una cantidad clínicamente significativa con poco riesgo de hipoglucemia. Probablemente serán necesarias dosis adicionales para mantener la glucosa en sangre <180 mg /dl. (Hafez, et al., 2014)

La terapia trombolítica para el ECV agudo ha sido aprobado en muchos países. Cabe señalar que en Europa, el ictus previo con diabetes concomitante es un criterio de exclusión del tratamiento de tPA. Por esta razón, el Estudio Cooperativo de Accidente Cerebrovascular Agudo III «*European Cooperative Acute Stroke Study III*» (ECASS III), que proporcionó la evidencia clínica de ampliar la ventana terapéutica de hasta 4,5

horas para la administración de tPA, no incluyó pacientes con ECV previo y concomitante de la DM o en pacientes con la glucosa en sangre más de 400 mg/dl. (Marik, & Bellomo, 2013)

Sin embargo, si la hiperglucemia acorta aún no se determina la ventana terapéutica para tPA. Por tanto, El desarrollo de estrategias para reducir el riesgo de hemorragia con tPA trombolisis en los entornos de hiperglucemia es de gran importancia. Igualmente es importante, la determinación de los efectos secundarios potenciales y conocidos terapéuticos de tPA en condiciones hiperglucémicas junto con otros factores comorbilidades/riesgo que se encuentran comúnmente en pacientes críticos con ECV. En este sentido, la posible interacción de tPA con terapias experimentales necesita ser cuidadosamente evaluados, y los estudios experimentales son críticos para proporcionar los datos preclínicos que tanto se necesitan para mover el campo hacia adelante. (Hafez, et al., 2014)

La evidencia preclínica

Se debe conocer los diferentes modelos experimentales de la hiperglucemia y el efecto de la hiperglucemia en los resultados de carrera a corto plazo. A continuación, se discuten los posibles mecanismos que contribuyen a la lesión por reperfusión y exacerbado, las diferentes estrategias terapéuticas empleadas para reducir la lesión (pretratamiento y tratamiento post-ECV agudo) y promover la recuperación (tratamiento crónico posterior al ECV). (Krinsley, 2015)

Modelos de la hiperglucemia y de impacto en los resultados a corto plazo

La hiperglucemia aguda puede ser el resultado de una respuesta de estrés o debido a la DM preexistente. Los primeros estudios experimentales en este campo utilizan principalmente cambios agudos en la glucosa en sangre en el que la hiperglucemia se indujo por inyección de glucosa o por el agotamiento de la producción de células de los islotes con estreptozotocina inyección (STZ) de insulina unos pocos días antes de la cirugía por ECV e informaron los resultados a corto plazo. (Seet, & Rabinstein, 2012)

Como se ha revisado recientemente, la mayoría, si no todos estos estudios, se utiliza el modelo de oclusión de sutura de ECV y se mostró que la hiperglucemia aguda aumenta la lesión neuronal y vascular después del ECV isquémico que conduce a malos resultados como se informó en los estudios clínicos. (Marik, & Bellomo, 2013)

Los estudios que utilizan diferentes modelos en animales diabéticos pusieron de relieve la importancia de la enfermedad pre-existente sobre la lesión del ECV y los resultados funcionales. Nedergaard et al. informaron de que en comparación con la normoglucemia, el volumen del infarto se redujo en ratas hipoglucémicas, sin alteraciones en la diabetes aguda inducida por la inyección de STZ individual dos días antes de la oclusión de la arteria cerebral media (MCAO), y el aumento en la diabetes crónica inducida por inyección de STZ cuatro meses antes de MCAO. (Hafez, et al., 2014)

Cuando el estudio Zucker (ZDF) utilizó ratas obesas diabéticas (un modelo de rata diabética tipo 2 que imita el síndrome metabólico crónica y anormalidades inflamatorias observadas en seres humanos) con la glucosa en sangre de 350-450 mg/dl, que fueron sometidas a 2 h de oclusión de sutura y 4 h de reperusión, hubo un aumento significativo en la adhesión de neutrófilos y la agregación después de la reperusión. Esto se asoció con un aumento en la expresión cerebral de los mediadores inflamatorios sICAM, IL-1 β y E-selectina, el tamaño del infarto, y peores resultados neurológicos. (Kransley, 2015)

Varios estudios también informaron de una mayor lesión de la sustancia gris y blanca, una mayor mortalidad, aumento del edema cerebral y empeoraron los resultados neurológicos en los ratones con DM2 después de la isquemia cerebral que se asoció con la regulación positiva de las metaloproteasas de matriz-9 (MMP-9). (Hafez, et al., 2014)

Usando el modelo magra Goto-Kakizaki (GK) de la diabetes tipo 2, se observa que la diabetes media la remodelación patológica y la neovascularización del cerebro, y la lesión por isquemia/reperusión superpuesta sobre esta enfermedad vascular preexistente, provoca extensa lesión vascular y hemorragia en el cerebro. A pesar del hecho de que las ratas GK desarrollan infartos relativamente menores en comparación

con los animales control a las 24 h después del ECV, el resultado funcional era peor, debido probablemente a aumento de la hemorragia y edema. (Seet, & Rabinstein, 2012)

Mientras que las discrepancias en el tamaño del infarto en estos estudios pueden resultar de diferencias en la duración de la isquemia, una observación importante que se deriva a partir de la revisión de estos estudios preclínicos es la vulnerabilidad de la vasculatura a cambios relativamente pequeños en la glucosa en sangre y cómo esto a su vez empeora los resultados funcionales. (Hafez, et al., 2014)

No hay duda de que la neuroprotección es muy importante, pero los malos resultados de un derrame cerebral no puede explicarse únicamente por mayores infartos en el ECV hiperglucémico. Por ejemplo, Xing et al. informaron de que la hiperglucemia aumenta la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BBB), la transformación hemorrágica transformación (HT) y empeora el resultado, pero no afecta el volumen de infarto. También se ha demostrado que una elevación suave de la glucosa en sangre (140-200 mg/dl) lograda por inyección intraperitoneal de solución de glucosa al 40% no aumentó el tamaño del infarto y empeoró la lesión vascular y resultados neurológicos. (Krinsley, 2015)

Como se discutió anteriormente, las ratas GK diabéticas desarrollar una mayor HT y edema en comparación con sus contrapartes no diabéticas que conducen a resultados desfavorables sin un aumento significativo en el tamaño del infarto. Por lo tanto, a medida que avanzamos en la investigación del ECV, los papeles de la vasculatura y HT en los resultados funcionales y la necesidad de recuperación para ser cuidadosamente delineadas. (Hafez, et al., 2014)

Mecanismos de reperusión hiperglucémico

Aunque el restablecimiento del flujo sanguíneo al tejido isquémico es esencial para rescatar el tejido de penumbra, la reperusión puede aumentar la lesión isquémica y la hiperglucemia agrava aún más el proceso. Los mecanismos que contribuyen a exacerbación de la lesión neurovascular, HT y pobres resultados en el ECV hiperglucémico es probable que se deban a mecanismos multifactoriales diferentes que

pueden deberse a factores neuronal, glial y/o los niveles vasculares como se ha revisado recientemente. (Hafez, et al., 2014)

El estrés oxidativo y nitrativo aumentados en condiciones hiperglucémicas puede modificar proteínas de unión estrecha. Por ejemplo, los niveles de ocludina se reducen en mayor medida en condiciones de hipoxia hiperglucémicos. La hiperglucemia también aumenta el daño mitocondrial endotelial y disminuye la acreditación de transporte que puede conducir a la pérdida de la acreditación integridad y el aumento de la hemorragia. (Hafez, et al., 2014)

La hiperglucemia y flujo sanguíneo cerebral tras un ECV

Para estudiar la influencia de la hiperglucemia aguda en el flujo sanguíneo cerebral (CBF) durante la lesión por isquemia/reperfusión, Kawai et al. investigaron la oclusión de las arterias cerebrales medias (MCA) durante 2 o 4 h, seguido por 2 h de reperfusión en ratas que desarrollaron hiperglucemia aguda por la administración intraperitoneal de glucosa 20 minutos antes de oclusión MCA. Ellos mostraron que CBF se redujo en el hemisferio isquémico de ratas hiperglucémicas en comparación con los controles normoglucémicos. También encontraron que la mala restauración de CBF en ratas hiperglucémicas se asoció con un aumento de tamaño del infarto. (Hafez, et al., 2014)

Estos resultados están de acuerdo con otros estudios en ratas y gatos que informaron la reducción de CBF en animales hiperglucémicos en comparación con los animales normoglucémicos, que podrían limitar mecanismos de flujo de sangre compensatorios y acentuar la disfunción cerebral después de la lesión isquémica. (Seet, & Rabinstein, 2012)

En contraste, Gisselsson et al. encontraron que la hiperglucemia aguda no tuvo ningún efecto sobre el flujo sanguíneo de reperfusión después de 30 min de isquemia y 1 h de reperfusión, refutar la hipótesis de que agrava la lesión después del ECV hiperglucémico aguda es causada por alteraciones en CBF. Esta discrepancia entre los estudios podría deberse a diferencias en la gravedad de la hiperglucemia y de su duración. (Hafez, et al., 2014)

La hiperglucemia y la autorregulación cerebral

La autorregulación cerebral es fundamental para mantener el flujo de sangre constante a pesar de cambios en la presión de perfusión. La autorregulación es muy pronunciado en el cerebro y grandes arterias cerebrales contribuyen significativamente a la autorregulación cerebral para proteger microvasos aguas abajo. Aunque los mecanismos de autorregulación en el cerebro no se entienden completamente, varios estudios han demostrado que el comportamiento miogénica de los músculos lisos cerebrales juegan un papel crucial en el desarrollo de la autorregulación. (Seet, & Rabinstein, 2012)

La respuesta miogénica describe la capacidad intrínseca de las células de músculo liso para constreñir en respuesta al aumento de presión y dilatar en respuesta a la disminución de la presión para lograr un constante el flujo de sangre. Para investigar la influencia de la exposición aguda a altos niveles de glucosa en el comportamiento miogénico cerebral, las arterias cerebrales posteriores de rata fueron expuestas a 44 frente a 5,5 mmol/l de L-glucosa y la cantidad de tono basal, y se determinó la respuesta a la presión transmural. Los niveles altos de glucosa en la vasodilatación inducida y pérdida del tono basal que hizo los vasos es incapaz de responder a los cambios en la presión transmural. (Hafez, et al., 2014)

Estos resultados son consistentes con los hallazgos de Sieber et al. que demostraron que la hiperglucemia aguda conduce a una elevación de CBF y una reducción en la resistencia cerebrovascular en los perros no diabéticos. Helpert et al. también mostraron que las ratas infundidas con 25% de glucosa D experimentaron deterioro de la autorregulación cerebral y el aumento del CBF que persistió durante 15 min, incluso después de la normalización de niveles de glucosa en plasma. (Seet, & Rabinstein, 2012)

La hiperglucemia crónica tiene un efecto profundo en la vascularización y la función endotelial. Sin embargo, muy pocos estudios se han centrado en el efecto de la diabetes sobre la reactividad miogénica de los vasos cerebrales. De forma similar a la hiperglucemia aguda, la diabetes puede modificar la resistencia cerebrovascular y el CBF. (Marik, & Bellomo, 2013)

El tono miogénico mejorado se informó en arterias cerebrales aislados de ratas diabéticas STZ inducida por comparación con el control. Se observaron resultados similares en las arterias cerebrales aisladas ratas diabéticas tipo 2. Mientras que estos hallazgos contradicen con un informe anterior que muestra una disminución en el tono miogénico en vasos cerebrales aislados de ratas diabéticas, las diferencias en el grado de HG puede dar cuenta de esta disparidad. Tomados en conjunto, estos hallazgos indican que la exposición aguda y crónica a alta glucosa tiene un efecto perjudicial sobre la reactividad vascular que puede en última instancia, afectar el CBF. (Hafez, et al., 2014)

La hiperglucemia y comportamiento miogénico cerebral tras un ECV

Se ha prestado poca atención al impacto de la hiperglucemia aguda y crónica en el comportamiento miogénico de los vasos cerebrales durante la lesión por isquemia/reperfusión. Cipolla et al. investigó el efecto de la hiperglucemia aguda en CBF y la reactividad de penetrar arteriolas antes y después de MCAO. Las arteriolas penetrantes son los principales vasos implicados en el ECV lacunar, un tipo de ECV caracterizado con resultados favorables después de la hiperglucemia moderada. Ellos demostraron que el flujo sanguíneo reperfusión no se vio influenciado por la hiperglucemia aguda antes y después del ECV. (Hafez, et al., 2014)

El tono basal se redujo en ambos animales normoglucémicos y hiperglucémicos en el mismo grado que sugiere que era debido a la isquemia lesión/reperfusión e independiente de la glucosa. También demostraron que la hiperglucemia aguda no tuvo ningún efecto sobre la producción de vasodilatador dependiente del endotelio en las arteriolas penetrantes que pueden explicar por qué trazos lacunares no se agravan por la hiperglucemia. Sin embargo, los estudios realizados sobre el ECV cortical revelaron un efecto deletéreo de la hiperglucemia aguda en la reactividad vascular. (Seet, & Rabinstein, 2012)

Cuando MCM naive fueron perfundidos intraluminal con plasma de ratas agudamente hiperglucémicos que se sometieron a 2h reperfusión/2h MCAO, ellos informaron de un aumento del tono miogénico y la disfunción endotelial, lo que sugiere que factores circulantes en el plasma debido a ECV hiperglucémico aguda son vasoactivos en vasos cerebrales isquémicos. (Hafez, et al., 2014)

Recientemente se ha observado que la lesión por isquemia/reperfusión tiene el efecto global de la disminución del tono miogénico de los MCM en ambos hemisferios isquémicos y no isquémicos. Se demostró además que la lesión por isquemia/reperfusión superpuesta con la elevación aguda de la glucosa en sangre causada exacerbación de la disfunción miogénico en el hemisferio no isquémico, que se asocia con resultados peores de ECV. (Seet, & Rabinstein, 2012)

Resultados similares fueron reportados por nuestro grupo que muestra que el tono miogénico de los MCM aislado de control y tipo 2 ratas diabéticas se redujo después de la exposición a 20 min de la privación de glucosa de oxígeno para imitar la lesión isquémica, que fue mayor en el grupo de diabéticos. (Seet, & Rabinstein, 2012)

Tomados en conjunto, estos hallazgos sugieren que la hiperglucemia aguda o crónica puede exacerbar la disfunción miogénico y deteriorar la reperfusión efectiva, lo que finalmente puede contribuir al efecto perjudicial de la hiperglucemia en los resultados del ECV. (Hafez, et al., 2014)

Activador del plasminógeno tisular y función vascular cerebral

La única terapia eficaz y aprobada por la Administración de Medicamentos y Alimentos «*Food and Drug Administration*» (FDA) de los EE.UU. como tratamiento para el ECV isquémico es restablecer el CBF usando tPA recombinante. El efecto adverso más crítico de la administración de tPA, lo que dificulta su uso en pacientes con ECV, es la hemorragia intracerebral sintomática. (Seet, & Rabinstein, 2012)

Para determinar si las complicaciones hemorrágicas asociadas con tPA se deben a un efecto perjudicial directo en la reactividad vascular, MCM fueron perfundidos con tPA y se determinó tono miogénico. La perfusión intraluminal de tPA significativamente afectada reactividad miogénica en MCM aislados. Esta disfunción miogénica fue aumentada en las arterias expuestas a isquemia lesión/reperfusión y perfundidas con tPA. Además, el tratamiento con tPA causó la disfunción endotelial y la disminución de la vasodilatación a la acetilcolina y reactividad 5HT, y de nuevo se ve agravada estos efectos si los vasos fueron expuestos a isquemia/reperfusión. (Hafez, et al., 2014)

En las ratas de control, tPA disminuida tono miogénico de MCM y la vasodilatación dependiente de la concentración causada lo que fue impedido por la estabilización de citoesqueleto de actina de músculo liso. Estos hallazgos sugieren que la administración de tPA tiene un efecto perjudicial directo sobre la reactividad miogénico que podría contribuir a la lesión vascular después del ECV. (Seet, & Rabinstein, 2012)

El tono vascular está muy regulado por la actividad de los canales de potasio que es un determinante importante del potencial de membrana. Un estudio previo informó de que la actividad del canal de potasio se deteriora después de la hipoxia cerebral/isquemia, que fue agravada por el tratamiento con tPA que conlleva un deterioro autorregulación a través de la regulación positiva de las quinasas reguladas por señales extracelulares/proteína cinasas activadas por mitógenos. (Hafez, et al., 2014)

Estos resultados están de acuerdo con los datos que mostraron que la administración del activador de plasminógeno exógeno aumentó el deterioro de cerebrovasodilación hipercápnica e hipotensivo en el cerdo recién nacido. Tomados en conjunto, todos estos estudios proporcionan pruebas de que el tratamiento con tPA puede afectar negativamente a la reactividad cerebrovascular, especialmente si superpone a la lesión isquémica. Sin embargo, el impacto de la administración de tPA en la función vascular en presencia de hiperglucemia es aún por determinar. Una mejor comprensión de cómo la terapia tPA afecta a la reactividad vascular durante la carrera de hiperglucemia aguda podría ser crucial para evitar sus efectos nocivos que tiene profundas limitan su utilidad clínica. (Seet, & Rabinstein, 2012)

Estrategias de tratamiento en Experimental hiperglucémico ictus isquémico agudo

Existen diferentes estrategias terapéuticas empleadas para reducir la lesión isquémica (pretratamiento y el tratamiento post-ECV agudo) y promover la recuperación (tratamiento crónico post-accidente cerebrovascular). (Hafez, et al., 2014)

Estrategias de tratamiento preventivo

Los estudios clínicos y experimentales recientes sugieren que las estatinas juegan un papel fundamental en la reducción de la incidencia de ECV e IAM en pacientes con

enfermedades vasculares. Esto fue sugerido que es debido a pleiotrópicos en lugar de efectos hipolipemiantes efectos de las estatinas. Después de 4 semanas de la diabetes inducida por la inyección de STZ, los animales se trataron con vehículo o simvastatina (1 mg/kg/día) durante 14 días. Posteriormente, los ratones se sometieron a 90 min MCAO y 24 h de perfusión. (Hafez, et al., 2014)

La hiperglucemia agrava el pronóstico del ECV y aumenta el tamaño del IAM en comparación con ratones sin hiperglucemia. El pretratamiento con simvastatina durante 14 días antes de la carrera redujo significativamente el volumen del infarto y mejora los resultados neurológicos en ratones tanto diabéticos y no diabéticos. (Hafez, et al., 2014)

Como se discutió anteriormente, las ratas GK diabéticas desarrollar una mayor lesión vascular y tienen resultados funcionales pobres. Estas ratas también exhiben una amplia remodelación y la neovascularización cerebrovascular, lo que fue impedido por el control temprano de la glucosa con metformina o la inhibición de metaloproteasas de la matriz con minociclina durante 5 semanas a partir de la aparición de la diabetes. (Marik, & Bellomo, 2013)

La prevención de la remodelación vascular redujo significativamente la lesión vascular y mejoró el resultado funcional en comparación con ratas GK no tratados. Esto sugiere que los tratamientos control y vasculoprotector glucémico pueden ser estrategias preventivas eficaces en la reducción de lesiones por ECV. (Hafez, et al., 2014)

Las tiazolidinedionas (TZD) son agonistas del receptor activado por el proliferador de peroxisomas que se utilizan comúnmente para reducir la glucemia. Un estudio evaluó los efectos neuroprotectores de rosiglitazona en ratones de tipo II/db diabéticos db y sus db no diabéticos/+ camada. Todos los animales se sometieron a 45 min focal isquemia cerebral (sutura oclusión) seguido de 3 días de perfusión. (Seet, & Rabinstein, 2012)

La rosiglitazona 4 mg/kg (ip) de tratamiento 4 h antes de la apoplejía o 2 mg / kg (ip) a las 2 h de perfusión disminuyó significativamente el volumen del infarto y la neuroprotección inducida sin afectar a la glucosa en sangre. Esto sugiere que las TZD tienen efectos neuroprotectores directos independientes de reducción de la glucemia. (Hafez, et al., 2014)

Sin embargo, los ratones de alimentación con un pienso fortificado con rosiglitazona durante 3 semanas antes de inducir la MCAO disminuyeron significativamente la glucosa en sangre en ratones db/db sin afectar a la db/+ (control genético normoglucémicos de db/db) niveles de glucosa en sangre. El largo plazo pretratamiento oral con rosiglitazona indujo significativamente mejor neuroprotección y la reducción en el tamaño del infarto en comparación con la inyección en bolo. (Seet, & Rabinstein, 2012)

En un interesante estudio, Kumari y su grupo demostraron que se necesita respuesta inflamatoria cerebral para la recuperación después del ECV y esta respuesta se retrasó y disminuyó en los cerebros de ratones trazadas diabéticos. En un estudio reciente, también mostraron que la administración de Draglitazone durante 7 días antes de la inducción de la hipoxia/reperfusión redujo significativamente el tamaño del infarto en ratones diabéticos. Draglitazone también restauró la respuesta inflamatoria comprometido mediante el aumento de la expresión de TNF- α , IL-1 β y IL 6 en la fase temprana de recuperación. (Hafez, et al., 2014)

Estrategias de tratamiento agudo-subagudo

La cuestión clave es si los efectos perjudiciales de la hiperglucemia durante la isquemia cerebral aguda se pueden invertir mediante la corrección de la hiperglucemia rápidamente, mejorando en consecuencia los resultados. En animales, la rápida corrección de la hiperglucemia durante la isquemia cerebral focal resultó en una menor lesión cerebral que la hiperglucemia persistente a menos que hubiera hipoglucemia. (Seet, & Rabinstein, 2012)

La insulina es el agente más comúnmente utilizado para regular la glucosa en sangre y se ha demostrado para reducir el daño cerebral isquémico cuando se administra inmediatamente antes de o en cuestión de minutos después de la isquemia cerebral experimental. (Hafez, et al., 2014)

Cuando ratas diabéticas tipo 1 se sometieron a 2 h MCAO y 24 h de reperfusión en el modelo de oclusión de sutura, la administración aguda o crónica de una dosis baja de insulina (2 U/kg) no alteró el tamaño de la lesión o el número de células apoptóticas en

el cerebro. Sin embargo, el tratamiento crónico con dosis alta de insulina (12u/kg) durante 7 días redujo significativamente el volumen de la lesión y los niveles de apoptosis. (Hafez, et al., 2014)

Estas observaciones sugieren que los efectos deletéreos de la hiperglucemia durante la isquemia cerebral aguda pueden ser al menos parcialmente reversible por la rápida corrección de la hiperglucemia como revisado recientemente. Aunque los mecanismos subyacentes no se comprenden totalmente, se ha sugerido que la insulina podría ser neuroprotector independiente de su glucosa en la sangre efectos reductores. Sin embargo, hay varios estudios clave que proporcionaron una fuerte evidencia de que la regulación de la glucosa en sangre es el factor principal para reducir el daño isquémico con la terapia de insulina. (Hafez, et al., 2014)

Un estudio investigó 3 grupos de ratas con isquemia cerebral focal transitoria: 1. Control de tratamiento de vehículos, 2. pretratamiento insulina (2-3 IU / kg) 60 min antes de la isquemia, y 3. pretratamiento insulina más glucosa para mantener la glucosa en la sangre normal, la mismo que en el grupo control. La glucosa resultante arterial media en los grupos 1, 2 y 3 fue de 151, 61, y 182 mg / dL, respectivamente. No hubo diferencia en el tamaño del infarto entre los grupos 1 y 3 mientras que el grupo 2 con una menor glucosa en sangre tenían infartos más pequeños. Esto sugiere que la reducción en el tamaño del infarto podría ser debido a la reducción de la glucemia pero no debido a dirigir efecto neuroprotector de la insulina. (Hafez, et al., 2014)

Algunos estudios han informado una relación lineal entre la glucosa sanguínea y los resultados del ictus patológicos. Cuando los gatos hiperglucémicos se les dio la insulina después de la MCAO, la glucosa en sangre disminuyó a niveles hipoglucémicos y esto provocó un aumento de tamaño del infarto y la muerte temprana en comparación con los gatos que recibieron solución salina, sugiriendo de nuevo que cuando los niveles de glucosa no son óptimas, la presencia de insulina no confiere neuroprotección. Curiosamente, un estudio mostró que la administración de insulina como factor de crecimiento 1 (IGF-1) 30 min antes de MCAO disminuyó significativamente el volumen de la lesión (El tamaño del infarto) y disminuyó el número de células

apoptóticas en el sistema nervioso central como se indica por la tinción de TUNEL y la caspasa 3 inmunoreactividad. (Seet, & Rabinstein, 2012)

Además del control glucémico, se han reportado otras tácticas exitosas. Por ejemplo, la administración de deferoxamina (DFX), que es un quelante de hierro, inmediatamente después de MCAO atenuó el edema tasa de mortalidad, HT, el volumen del infarto y el cerebro en las ratas diabéticas. Estos hallazgos sugieren que DFX puede proporcionar medios potenciales para reducir HT en pacientes con ictus isquémico agudo. Otro estudio informó de que la inhalación de gas hidrógeno durante la reperfusión reduce HT inducida por la hiperglucemia y el infarto cerebral que resulta en la mejora de la función neurológica. (Hafez, et al., 2014)

Hemos demostrado que los objetivos terapéuticos después del ECV, especialmente los enfoques vasculoprotectoras, pueden diferir en modelos hiperglucémicos. La atorvastatina (15 mg / kg) la administración, una dosis directamente después de la reperfusión y la segunda dosis 12 horas después de un 3 horas MCAO, redujo las tasas de hemorragia, contenido de hemoglobina y los volúmenes de infarto tanto en el control y tipo 2 ratas GK hiperglucémica. Estos efectos, sin embargo, eran independientes de los cambios en peróxidos de lípidos en plasma y tejidos del cerebro y los niveles de nitrotirosina. (Hafez, et al., 2014)

Un estudio de seguimiento evaluó los efectos de la manipulación aguda de objetivos potenciales para la protección vascular (es decir, NFkB, metaloproteinasas de peroxinitrito, y la matriz) sobre la lesión vascular y el resultado funcional en ratas GK. Los animales recibieron una dosis única de FeTPPS (catalizador de descomposición de peroxinitrito), curcumina (inhibidor de NF κ B) o minociclina (inhibidor de MMP de amplio espectro) en la reperfusión. (Seet, & Rabinstein, 2012)

Todos los tratamientos redujeron transformación hemorrágica en animales hiperglucémicos y esto se asoció con una reducción en la actividad de MMP9. Los diferentes tratamientos mejoraron los resultados neurológicos en diversos grados. En animales de control, todos los tratamientos redujeron la actividad de MMP9 todavía sangrado no se redujo lo que sugiere que dianas terapéuticas para la protección

neurovascular y dosificación de tratamientos potenciales pueden diferir en control versus estados hiperglucémicos. (Hafez, et al., 2014)

Estrategias de tratamiento crónico para la recuperación

En ratas hiperglucémicas, sometidas a MCAO temporal por el modelo de sutura de dos semanas después de la inducción de la hiperglucemia, no mostraron un aumento de volumen de la lesión. Sin embargo, ellos exhiben una mayor significativamente la hemorragia cerebral, disrupción de la BHE y empeoraron los resultados funcionales después de 14 días de MCAO. En este modelo, la mortalidad se produjo dentro de los primeros 3 días después de la cirugía y todos los animales que murieron hemorragia expuestas. Niaspan (40 mg / kg), una formulación de liberación prolongada de niacina, que está en uso clínico actual para aumentar el colesterol HDL y también conocido para mejorar la función endotelial. (Hafez, et al., 2014)

La administración Niaspan no alteró el volumen de la lesión o la tasa de mortalidad en las ratas diabéticas cuando se inicia a las 24 horas después de MCAO de 14 días. Sin embargo, este enfoque reduce significativamente el volumen de la hemorragia, la fuga de la acreditación y la mejora de los resultados funcionales. Niaspan también promovió la remodelación cerebrovascular que fue acompañado por una expresión reducida de angiopoyetina 2 (Ang 2) y el aumento de la expresión de Ang 1 en el cerebro isquémico. (Seet, & Rabinstein, 2012)

El mismo grupo investigado recientemente a largo plazo efectos terapéuticos de Niaspan en el remodelado axonal después del ECV en ratas hiperglucémicas. Curiosamente, Niaspan (40 mg/kg) de tratamiento durante 28 días, comenzando 24 h después del ECV en ratas hiperglucémicas, aumentó significativamente la densidad axonal en la corteza motora ipsilateral en comparación con animales diabéticos tratados con solución salina. Anteriormente, el mismo grupo también mostró que el tratamiento a largo plazo Niaspan (40 o 80 mg/kg) durante 14 días después de MCAO mejorado los resultados funcionales y promovió la angiogénesis en ratas Wistar macho no diabéticas. (Krinsley, 2015)

Se ha demostrado previamente que las ratas hiperglucémicas presentan neovascularización disfuncional cerebral y cuando estas ratas son sometidas a la lesión por isquemia reperusión, se desarrollan HT y peores resultados neurológicos. Un estudio de seguimiento se llevó a cabo para investigar el efecto de la hiperglucemia y el control glucémico en la neovascularización de reparación y recuperación funcional en la hiperglucemia. (Hafez, et al., 2014)

Mientras que los animales de control mostraron la angiogénesis en la zona peri-infarto e incluso en el hemisferio contralateral, los animales hiperglucémicos solo tuvieron un deterioro en la angiogénesis. Pero había también regresión de los vasos existentes y exacerbados astrogliosis. Los animales hiperglucémicos también mostraron peores resultados neurológicos, comportamiento similar a la ansiedad y déficit cognitivos después del ECV en comparación con las ratas trazadas normoglucémicas. (Krinsley, 2015)

El control glucémico con metformina (300 mg/kg/día) durante 14 días después del ECV mejoró significativamente la reparación cerebrovascular y los resultados funcionales en estos animales sugieren que el control de la glucosa en la fase de recuperación puede ser muy importante para la reparación neurovascular. (Hafez, et al., 2014)

La angiogénesis terapéutica está siendo perseguida como un tratamiento potencial para la recuperación del ECV. El uso de células estromales de la terapia de la médula ósea (BMSC) ha demostrado ser prometedor en la promoción y la mejora de la recuperación funcional en ratas no diabéticas después del ECV. Sin embargo, este no fue el caso con las ratas diabéticas. Chen et al. demostraron que el tratamiento de tipo 1 ratas hiperglucémicas con BMSCs 24 horas después del ECV empeoró los resultados a largo plazo en 14 días. BMSCs también aumentó la mortalidad, la acreditación de fuga y hemorragia cerebral, en comparación con los animales no tratados diabéticos. (Hafez, et al., 2014)

Junto con nuestros hallazgos en ratas GK, estos resultados sugieren que la promoción de formación de nuevos vasos después del ECV cuando hay preexistente enfermedad vascular diabética puede no ser útil. La estabilización y el mantenimiento de la

integridad de los vasos sanguíneos existentes pueden resultar más beneficioso. Junto con nuestro estudio previo en el que mostramos enfoques de tratamiento vasculoprotectoras ejercen efectos diferenciales en el control frente a ratas diabéticas, este estudio sugiere que las estrategias de tratamiento de ECV se deben comparar en modelos de control y enfermedades. (Hafez, et al., 2014)

La hiperglucemia, ECV y tPA

A pesar de la importancia de tPA en el ámbito clínico, se llevaron a cabo sólo unos pocos estudios experimentales para evaluar el papel que juega en el tPA o bien mejorar o empeorar los resultados en el ECV hiperglucémico. En un modelo hiperglucemia aguda, isquemia se indujo mediante la oclusión de ambas arterias carótidas comunes y la MCA proximal izquierdo con clips de microaneurisma para 90 min. tPA se infundió 10 minutos antes de la reperusión y el resultado se evaluó en el día 3. (Hafez, et al., 2014)

La hiperglucemia agrava el daño cerebral en los animales tratados con tPA mediante el aumento del tamaño del infarto, hemorragia cerebral y edema. También vale la pena mencionar que la hemorragia cerebral inducida por TPA aumentó con niveles elevados de la hiperglucemia. En el mismo estudio, la administración del inhibidor de NADPH oxidasa, apocinina, redujo significativamente la hemorragia cerebral inducida por TPA. (Hafez, et al., 2014)

En otro estudio, Ning et al. mostró que la administración de tPA 2 h después del ECV embólico en ratas diabéticas tipo 1 aumentó significativamente la HT y la inflamación del cerebro. tPA no logró reducir el infarto cerebral y mejorar los resultados funcionales. Sin embargo, un estudio similar llevado a cabo por Fan et al. informaron de la disminución de miocardio con el uso de tPA en las ratas diabéticas, en comparación con las ratas diabéticas no tratadas. La hiperglucemia aumentó el volumen de infarto, edema y hemorragia cerebral, en comparación con las ratas control. (Hafez, et al., 2014)

La administración de tPA ligeramente, pero disminuyó significativamente el tamaño del infarto en las ratas hiperglucémicas pero falló para mejorar la hinchazón cerebral. Sin embargo, tPA aumentó significativamente la hemorragia intracerebral en ratas

hiperglucémicas en comparación con los animales de control. En un reciente estudio por el mismo grupo utilizando el mismo modelo ECV embólico hiperglucémico, mostraron que la coadministración de minociclina con tPA después del ECV redujo significativamente el infarto cerebral, edema cerebral y tPA inducida HT cerebro, proporcionando pruebas de que la terapia de combinación con minociclina además tPA puede ser beneficioso en la mejora de los resultados del ictus en la hiperglucemia. (Hafez, et al., 2014)

El mismo grupo utilizó de nuevo el modelo de ECV embólico para evaluar los efectos del control de la glucemia temprano por la insulina en combinación con tPA en los resultados del ECV. La insulina se administró a 1 h después del ECV y tPA (10 mg/kg) fue dado a 1,5 h después del ECV. El uso de ya sea solo o tPA insulina sola no tuvo efecto sobre el miocardio isquémico. Sin embargo, el control de la glucemia temprana con insulina en combinación con tPA redujo significativamente el infarto cerebral, edema cerebral y la hemorragia inducida por tPA. (Hafez, et al., 2014)

Enfoque del manejo basado en la evidencia

La gravedad de la hiperglucemia parece ser importante para el daño neuronal pero elevaciones leves no aumentan el tamaño del infarto. Sin embargo, el sistema vascular es más susceptible a incluso pequeñas elevaciones de la glucosa en la sangre que median mayor edema y HT conduce a malos resultados en la lesión cerebral isquémica hiperglucémica. Las estrategias preventivas y terapéuticas que ofrecen vasculoprotección parecen promover la protección y reparación neuronal. (Hafez, et al., 2014)

El modelo de ECV con respecto al método de oclusión y perfusión y la duración de la isquemia antes de la perfusión puede afectar a la lesión y la recuperación. Las estrategias terapéuticas probadas se enfocan en la reducción del tamaño del infarto y la mejora de la función neurológica. Sin embargo, hay una necesidad de comprender mejor cómo estos enfoques de tratamiento podrían afectar la función vascular y la CBF. Las intervenciones terapéuticas en el ECV hiperglucémico deben evaluar las interacciones de t-PA. (Hafez, et al., 2014)

Variables de la investigación

Variable 1

Hiperglucemia.

Variable 2

Morbimortalidad por evento cerebrovascular.

Operacionalización de las variables

Variable 1: Hiperglucemia.

CONCEPTUALIZACIÓN	DIMENSION	INDICADOR	ESCALA
En este estudio se considera que la hiperglucemia es la que surge en pacientes hospitalizados o ingresados a las UCI con valores previos de glucosa normal. La hiperglucemia es común en pacientes con enfermedades catabólicas como el EVC, en quienes empeora su pronóstico. (Calvo-Colindrez, 2013)	Control glucémico	Al ingreso	Alto: >126 mg/dl en ayuno o 200 mg/dl en cualquier momento Normal: <110 mg/dl en ayunas o 180 mg/dl en cualquier momento
		En el control	Alto Normal

Variable 2: Morbimortalidad por evento cerebrovascular.

CONCEPTUALIZACIÓN	DIMENSION	INDICADOR	ESCALA
Permite describir el estado de salud de una población, asimismo, estudiar la aparición y evolución de las diferentes enfermedades y su posible cura, como por ejemplo el evento cerebrovascular. (Luc, 2013)	Características demográficas de la población	Edad	20 – 34 años 35 – 49 años 50 – 64 años 65 años o más
		Género	Masculino Femenino
	Tipo de evento cerebrovascular	Según la causa	Isquémico Hemorrágico
	Evolución del paciente con evento cerebrovascular	Morbilidad	Hidroelectrolítico Neurológico Equilibrio Cardiovascular Respiratorio Tracto urinario Asociadas Ninguno
		Mortalidad	Si No
		Estancia hospitalaria	Corta Media Prolongada

Capítulo III

Diseño metodológico

Tipo de estudio

Esta investigación tuvo un enfoque cuantitativo de tipo exploratorio, longitudinal y retrospectivo.

Lugar y período de la investigación

Área de Hospitalización del Servicio de Medicina Interna y Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Dr. Verdi Cevallos Balda de la ciudad de Portoviejo, provincia de Manabí, Zonal 4, Ecuador. Período desde diciembre de 2016 hasta marzo de 2017.

Universo y población

El universo estuvo constituido por 99 pacientes que fueron ingresados en el área de Hospitalización y la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Dr. Verdi Cevallos Balda de Portoviejo, por evento cerebrovascular durante el período desde septiembre hasta diciembre de 2016. La población de estudio la conformaron 72 pacientes ingresados por evento cerebrovascular sin antecedentes de diabetes mellitus tipo 1 o 2, los cuales cumplieron los criterios de inclusión, cuyos resultados guiaron el presente estudio.

Criterios de inclusión

Pacientes internados por evento cerebrovascular sin antecedentes de diabetes mellitus tipo 1 o 2 con registros completos en la historia clínica de control glucémico desde su ingreso y que hicieron hiperglucemia durante su internación

Criterios de exclusión

Pacientes adolescentes.

Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 o 2.

Pacientes que no fueron internados por evento cerebrovascular.

Pacientes que nunca desarrollaron hiperglicemia durante su internación.

Recolección de la información

Fuentes de información

Fueron de tipo secundario ya que se tomaron los datos de las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de evento cerebrovascular ingresados en el área de hospitalización de medicina interna y unidad de cuidados intensivos, mediante una hoja de recolección de datos elaborada al respecto. (véase Anexos)

Métodos

Se solicitó el debido permiso al Departamento de Subdirección de Docencia e Investigación mediante el oficio respectivo para ingresar a la base de datos del Departamento de Estadística, para la posterior recolección de datos de las historias clínicas.

Técnicas

El tipo de técnica empleada fue el fichaje, el cual se aplicó personalmente por las investigadoras.

Instrumentos

Se utilizó una hoja de recolección de datos (véase Anexos) elaborada por las autoras, tomando en consideración las variables 1 y 2 y su operacionalización, para luego realizar un chequeo de las mismas por cada historia clínica.

Procesamiento, análisis e interpretación de la información

Los datos fueron recolectados de forma manual por las investigadoras para luego procesarlos ordenadamente mediante el programa Microsoft Excel 2013.

Con los datos recolectados se realizó la tabulación y análisis con medidas estadísticas de tipo descriptivo, se presentaron los resultados en gráficas con sus respectivos porcentajes, los cuales se visualizan sin decimales para un mejor análisis, el cual se hace con una explicación detallada de las mismas.

Dichos resultados se compararon y discutieron con estudios actualizados publicados en revistas médicas internacionales, sobre la misma problemática que investiga este trabajo.

Por último, se llevó a cabo el análisis del porcentaje de plagio utilizando el programa anti-plagio PLAGIARISM (véase Anexos), para corroborar la autenticidad y autoría de esta investigación.

Aspectos éticos

A pesar que no se realizó una evaluación personal mediante el uso de un cuestionario por parte de las investigadoras y por lo cual no se entregó consentimiento informado, se deja aclarado que toda la información obtenida de las historias clínicas personales y utilizada para este trabajo fue de carácter absolutamente confidencial, no se identificó a ningún paciente, ni se utilizaron nombres, protegiendo así la identidad de los mismos, y luego de obtener los datos necesarios, se hizo la devolución de las historias clínicas al hospital; la información recopilada no puede ser usada con fines legales en ninguna circunstancia, ya que el estudio tiene un fin exclusivamente investigativo y académico.

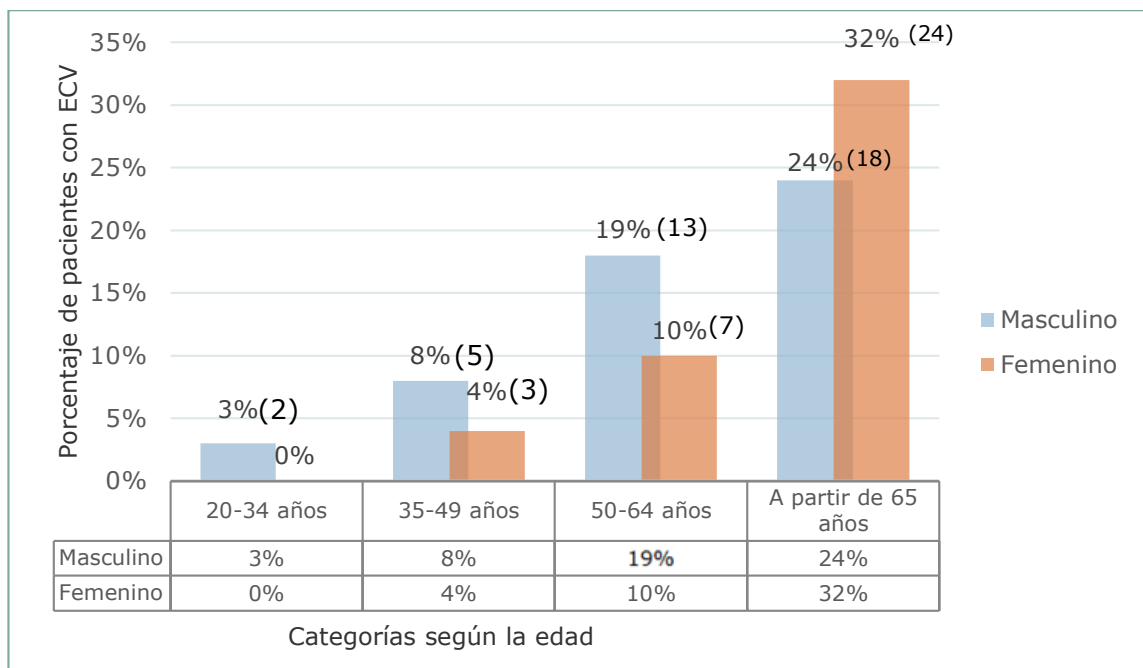
Las autoras no tienen conflictos de interés de ningún tipo en esta investigación.

Capítulo IV

Presentación y Discusión de Resultados

Grafitabla # 1

RELACIÓN EDAD Y GÉNERO DE LOS PACIENTES SIN ANTECEDENTES DE DIABETES MELLITUS INTERNADOS POR EVENTO CEREBROVASCULAR EN EL HOSPITAL DR. VERDI CEVALLOS BALDA DE PORTOVIEJO.



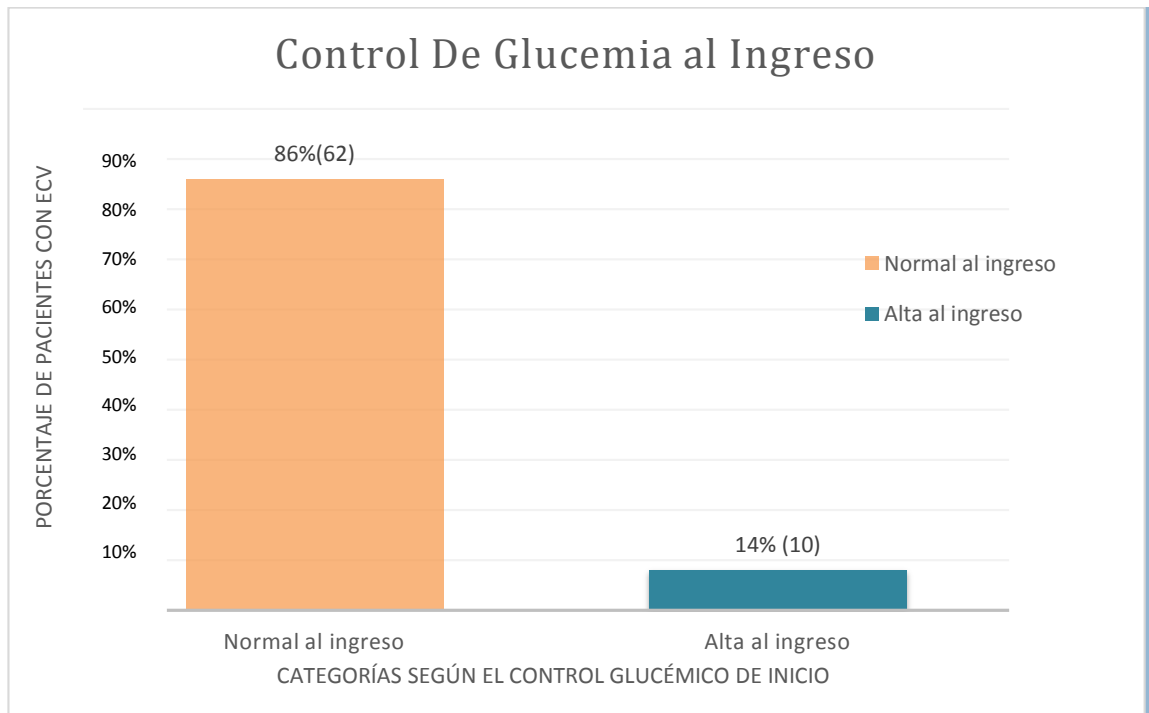
Fuente: Historias Clínicas del Servicio de Medicina Interna y Unidad de Cuidados Intensivos
Elaborado por: Domínguez Narcisca y Vera María José

Análisis e interpretación

En la grafitabla # 1 se observa que del total de la población 72 pacientes en estudio con respecto a la edad, la mayoría de los pacientes eran adultos mayores con un total de 56% (42 pacientes), de los cuales las mujeres ocupaban el 32%; mientras del total de los pacientes que fueron parte del estudio la mayor parte pertenecían al género masculino con 54%. Se puede apreciar que el riesgo de presentar evento cerebrovascular se incrementa conforme aumenta la edad.

Grafitabla # 2

CONTROL DE GLUCEMIA AL INGRESO DE LOS PACIENTES SIN ANTECEDENTES DE DIABETES MELLITUS INTERNADOS POR EVENTO CEREBROVASCULAR EN EL HOSPITAL DR. VERDI CEVALLOS BALDA DE PORTOVIEJO.



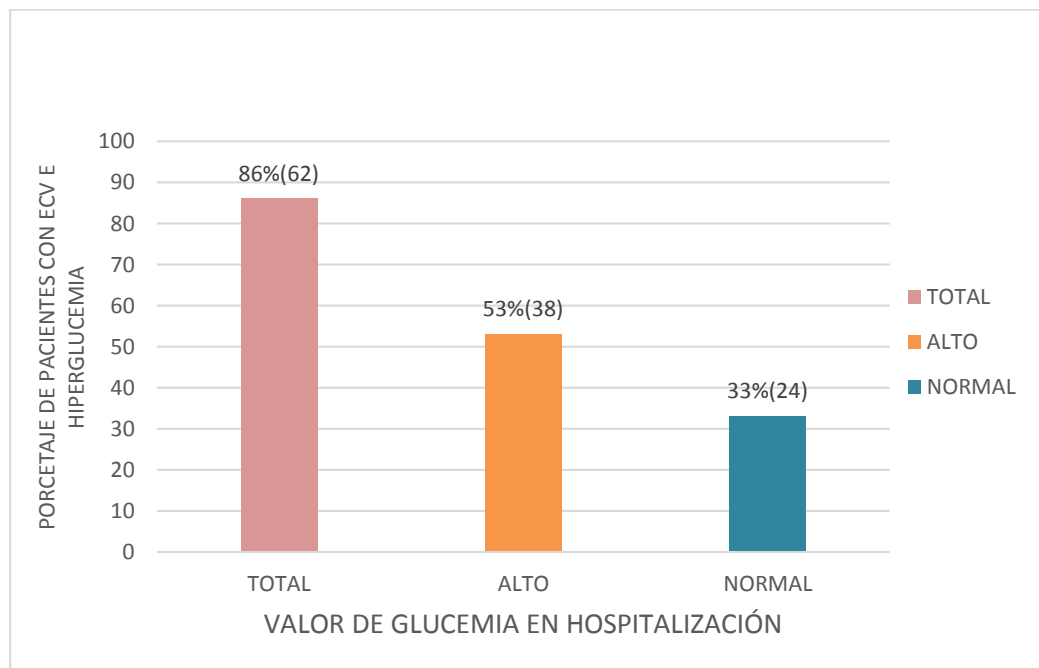
Fuente: Historias Clínicas del Servicio de Medicina Interna y Unidad de Cuidados Intensivos
Elaborado por: Domínguez Narcisa y Vera María José

Análisis e interpretación

En la grafitabla # 2 se observa que del total de la población en estudio (72 pacientes no diabéticos) con respecto a la determinación de la glucosa en sangre, la mayoría tenían la glucosa con valores normales en el momento del ingreso con el 86% del total y solo un 14% de los pacientes tuvieron una glucemia elevada al ingreso.

Grafitabla # 3

CONTROL DE GLUCEMIA POSTERIOR A SU HOSPITALIZACIÓN EN LOS PACIENTES CON GLUCEMIA NORMAL AL INGRESO Y SIN ANTECEDENTES DE DIABETES MELLITUS INTERNADOS POR EVENTO CEREBROVASCULAR EN EL HOSPITAL DR. VERDI CEVALLOS BALDA DE PORTOVIEJO.



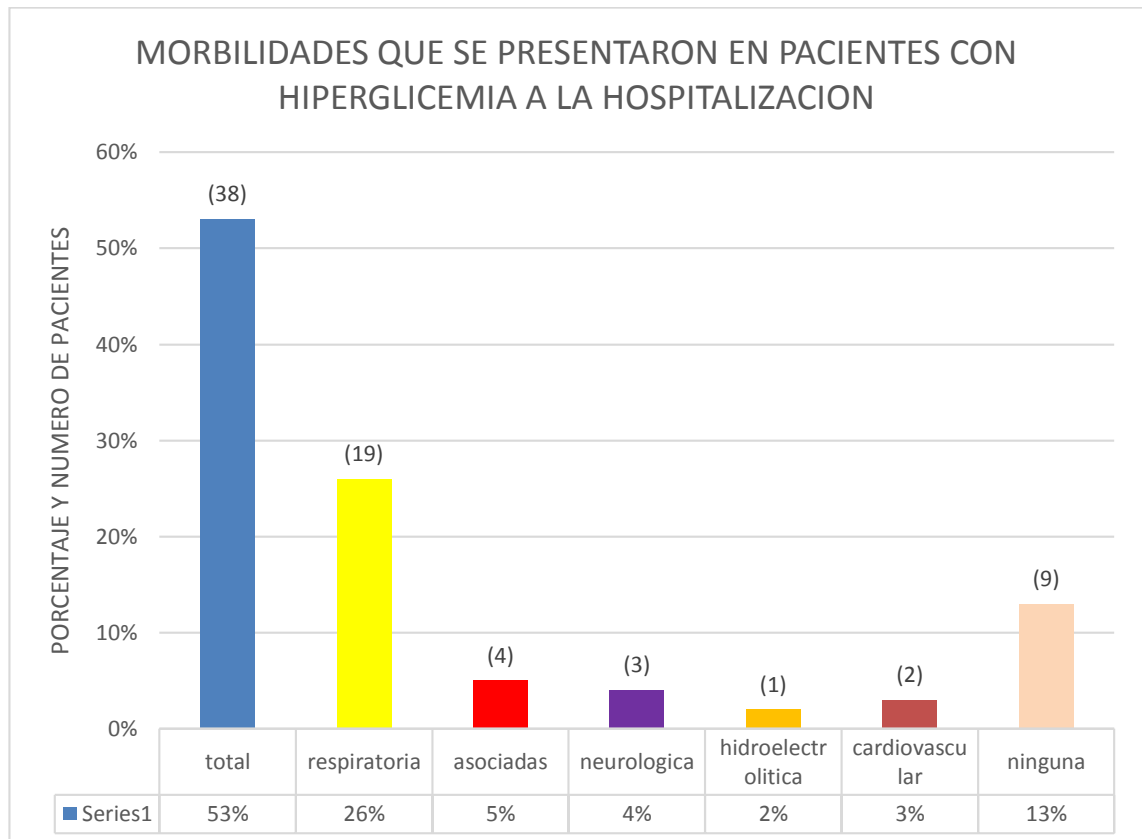
Fuente: Historias Clínicas del Servicio de Medicina Interna y Unidad de Cuidados Intensivos
Elaborado por: Domínguez Narcisca y Vera María José

Análisis e interpretación

En la grafitabla # 3 se observa que del total de pacientes con glucemia normal al ingreso 86% (62 pacientes) con respecto a la determinación de la glucosa en sangre posterior a su hospitalización, se debe señalar, que 53%(38) de los pacientes evaluados presentaron hiperglucemia durante su internación y solo un 33%(24) de los pacientes tuvieron una glucemia normal al control

Grafitabla # 4

RELACIÓN HIPERGLUCEMIA Y MORBILIDAD DE LOS PACIENTES SIN ANTECEDENTES DE DIABETES MELLITUS INTERNADOS POR EVENTO CEREBROVASCULAR EN EL HOSPITAL DR. VERDI CEVALLOS BALDA DE PORTOVIEJO.



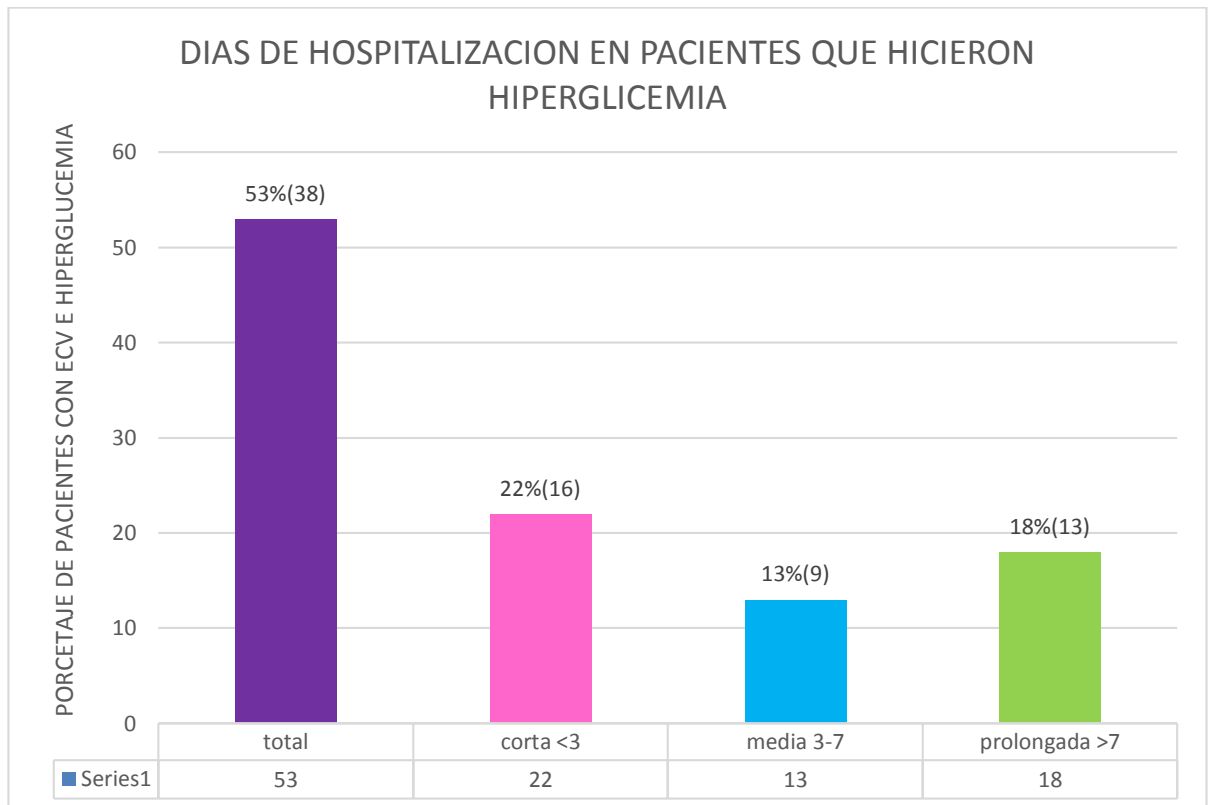
Fuente: Historias Clínicas del Servicio de Medicina Interna y Unidad de Cuidados Intensivos
Elaborado por: Domínguez Narcisa y Vera María José

Análisis e interpretación

En la grafitabla # 4 se muestra los pacientes con hiperglucemia durante su internación que representan el 53% del total de la población evaluada y sus comorbilidades más frecuentes, en este grupo, la mayoría de los pacientes si tuvo complicaciones, siendo la más común la neumonía nosocomial con un 26%, un 5% comorbilidades asociadas, 4% neurológicas, 2% hidroelectrolíticas, 3% cardiovasculares y hubo un porcentaje del 13% que no presentaron ninguna comorbilidad

Grafitabla # 5

RELACIÓN CONTROL GLUCÉMICO Y ESTANCIA HOSPITALARIA DE LOS PACIENTES SIN ANTECEDENTES DE DIABETES MELLITUS INTERNADOS POR EVENTO CEREBROVASCULAR EN EL HOSPITAL DR. VERDI CEVALLOS BALDA DE PORTOVIEJO.



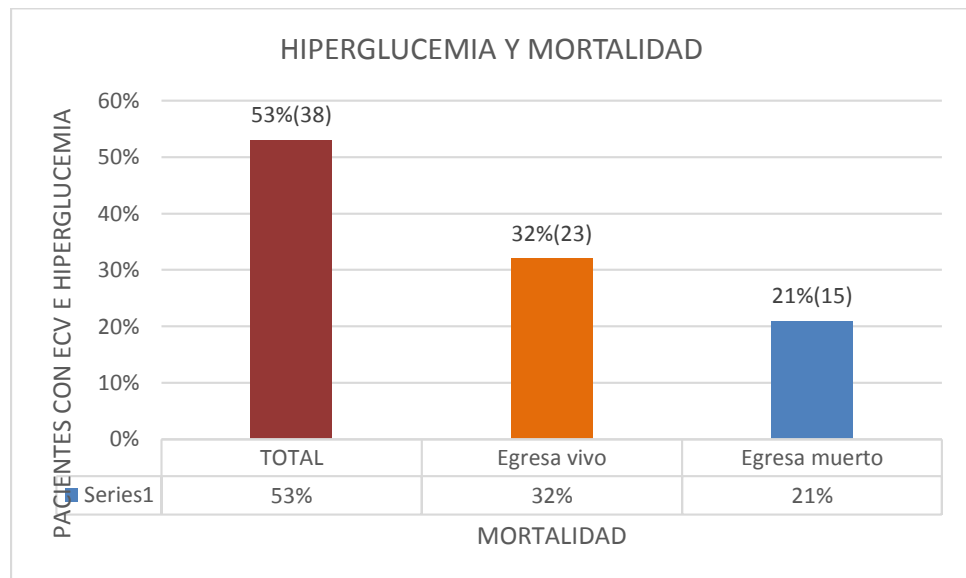
Fuente: Historias Clínicas del Servicio de Medicina Interna y Unidad de Cuidados Intensivos
Elaborado por: Domínguez Narcisa y Vera María José

Análisis e interpretación

En la grafitabla # 5 se muestra los pacientes con hiperglucemia durante su internación que representan el 53% del total de la población evaluada y sus días de Estancia Hospitalaria, de los cuales se demostró que un 22% de los pacientes tuvieron una estancia corta, 13% una estadía media y un 18% prolongada

Grafitabla # 6

RELACIÓN CONTROL GLUCÉMICO Y MORTALIDAD DE LOS PACIENTES SIN ANTECEDENTES DE DIABETES MELLITUS INTERNADOS POR EVENTO CEREBROVASCULAR EN EL HOSPITAL DR. VERDI CEVALLOS BALDA DE PORTOVIEJO.



Fuente: Historias Clínicas del Servicio de Medicina Interna y Unidad de Cuidados Intensivos
Elaborado por: Domínguez Narcisca y Vera María José

Análisis e interpretación

En la grafitabla # 6 se muestra los pacientes con Hiperglucemia durante su internación que representan el 53% del total de la población evaluada y su porcentaje de mortalidad, de los cuales se demostró un 32% de los pacientes sin mortalidad y un 21% con mortalidad.

Capítulo V

Conclusiones y Recomendaciones

Conclusiones

Mediante la hoja de recolección de datos basada en las historias clínicas de los pacientes sin antecedentes de diabetes mellitus internados por evento cerebrovascular, se concluye:

De acuerdo a la evaluación de los resultados del control glucémico la mayor parte ingresaron con valores de glucosa normales N=62, de los cuales más de la mitad del total de la población N= 38 presentó hiperglucemia durante su internación.

Al evaluar la evolución se demostró que la mayoría de los pacientes que desarrollaron hiperglucemia N=38 tuvieron frecuentemente comorbilidades N=29(76%), siendo la neumonía nosocomial más común 26%, todo esto motivo un alto porcentaje de mortalidad N=15(21%).

Los resultados precisan que la presencia de hiperglucemia es un predictor pronóstico que actúa como marcador de morbilidad y mortalidad en los pacientes sin antecedentes de diabetes mellitus internados por evento cerebrovascular y es frecuente dentro de esta población.

Recomendaciones

Respecto a las conclusiones dadas se recomienda lo siguiente:

Al personal médico, considerar la importancia del control glucémico en todo paciente internado por evento cerebrovascular, aunque no presente antecedentes de diabetes mellitus tipo 1 o 2, y ante la presencia del mínimo valor alto de glucosa, tomar las medidas más adecuadas para la prevención de la hiperglucemia y consecuentemente de sus comorbilidades como la neumonía nosocomial

A la Escuela de Medicina de la Universidad Técnica de Manabí, incluir en el plan académico de materias como Endocrinología y Neurología, el estudio sobre la hiperglucemia de una forma más profunda, para que en su futuro profesional tengan en cuenta este problema de gran importancia; además, desarrollar talleres estudiantiles y comunitarios para brindar información sobre los conocimientos aprendidos.

Al Ministerio de Salud Pública, realizar programas de capacitación dentro del Segundo, Tercero y Cuarto Nivel de Atención, dirigidos al personal médico, sobre la prevención, control y manejo intrahospitalario de la hiperglucemia en los pacientes internados por evento cerebrovascular, mediante charlas educativas y entrega de material didáctico sustentados en estudios avalados y reconocidos internacionalmente. Además, tomar en consideración la posibilidad de desarrollar una Guía de Práctica Clínica (GPC) sobre el manejo de la glucosa en pacientes hospitalizados y críticos.

Presupuesto

MATERIALES	GASTOS
Impresiones	250.00
Internet	100.00
Papelería	150.00
Alimentación	80.00
Transporte	80.00
Anillados y empastados	120.00
Otros gastos	100.00
TOTAL	880.00 dólares

Cronograma

N°	ACTIVIDADES	Diciembre				Enero				Febrero				Marzo				Abril			
		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
1	Aceptación del tema de proyecto de investigación																				
2	Realización del planteamiento del problema Realización de la justificación Realización de los objetivos general y específicos																				
3	Revisión y/o modificación del planteamiento del problema Revisión y/o modificación de la justificación Revisión y/o modificación de los objetivos																				
4	Desarrollo de las variables 1 y 2 Desarrollo de la operacionalización de las variables																				
5	Revisión y/o modificación de las variables y su operacionalización Realización del diseño metodológico Formulación de la hoja de recolección de datos Modificación del tema de investigación																				
6	Realización de la redacción del trabajo de titulación y marco teórico Revisión del instrumento de recolección de datos																				
7	Corrección de la redacción del texto académico Rectificación del diseño metodológico Recolección de la información																				
8	Realización de las tabulaciones, cuadros y gráficos estadísticos Realización del análisis de los resultados, recomendaciones y conclusiones																				
9	Revisión y corrección del reporte de los resultados Revisión y corrección de las recomendaciones y conclusiones																				
10	Arreglo del presupuesto Desarrollo del cronograma de actividades Revisión de las referencias bibliográficas Desarrollo de los anexos																				
11	Entrega de correcciones y presentación de borrador final																				

Referencias Bibliográficas

- Al-Khaled, M., Matthis, C., Eggers, J. (2014). Predictors of in-hospital mortality and the risk of symptomatic intracerebral hemorrhage after thrombolytic therapy with recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases : The Official Journal of National Stroke Association*, 23(1):7-11. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.04.004
- Hafez, S., Coucha, M., Bruno, A., Fagan, S. C., & Ergul, A. (2014). Hyperglycemia, Acute Ischemic Stroke and Thrombolytic Therapy. *Translational Stroke Research*, 5(4), 442–453. <http://doi.org/10.1007/s12975-014-0336-z>
- Hafez, S., Hoda, M. N., Guo, X., Johnson, M. H., Fagan, S. C., & Ergul, A. (2015). Comparative Analysis of Different Methods of Ischemia/Reperfusion in Hyperglycemic Stroke Outcomes: Interaction with tPA. *Translational Stroke Research*, 6(3), 171–180. <http://doi.org/10.1007/s12975-015-0391-0>
- Huisa, B. N., Raman, R., Neil, W., Ernstom, K., & Hemmen, T. M. (2012). Intravenous t-PA for Patients with Minor Ischemic Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases : The Official Journal of National Stroke Association*, 21(8), 732–736. <http://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.03.009>
- Krinsley, J. S. (2015). Glycemic control in the critically ill: What have we learned since NICE-SUGAR? *Hospital Practice*, 43(3):191-7. doi: 10.1080/21548331.2015.1066227
- Lyerly, M. J., Albright, K. C., Boehme, A. K., Shahripour, R. B., Houston, J. T., Rawal, P. V., ... Alexandrov, A. V. (2014). Safety of Protocol Violations in Acute Stroke tPA Administration. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases : The Official Journal of National Stroke Association*, 23(5), 855–860. <http://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.07.019>
- Marik, P. E., & Bellomo, R. (2013). Stress hyperglycemia: an essential survival response! *Critical Care*, 17(2), 305. <http://doi.org/10.1186/cc12514>

- Masrur, S., Cox, M., Bhatt, D. L., Smith, E. E., Ellrodt, G., Fonarow, G. C., & Schwamm, L. (2015). Association of Acute and Chronic Hyperglycemia With Acute Ischemic Stroke Outcomes Post-Thrombolysis: Findings From Get With The Guidelines-Stroke. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease*, 4(10), e002193. <http://doi.org/10.1161/JAHA.115.002193>
- Mittal, M. K., Seet, R. C., Zhang, Y., Brown, R. D. Jr, & Rabinstein, A. A. (2013). Safety of intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke patients with saccular intracranial aneurysms. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease*, 2(5), 639-643. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.01.009
- Niven, D. J., Rubenfeld, G. D., Kramer, A. A., & Stelfox, H. T. (2015). Effect of published scientific evidence on glycemic control in adult intensive care units. *JAMA*, 175(5), 801-809. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.0157
- Park, T. H., Park, S. S., Ko, Y., Lee, S. J., Lee, K. B., Lee, J.,... Saposnik, G. (2014). The iScore predicts clinical response to tissue plasminogen activator in Korean stroke patients. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease*, 23(2), 367-373. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.05.025
- Seet, R. C. S., & Rabinstein, A. A. (2012). Symptomatic intracranial hemorrhage following intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: A critical review of case definitions. *Cerebrovascular Diseases*, 34, 106–114. <https://doi.org/10.1159/000339675>
- Spokoyny, I., Raman, R., Ernstom, K., Meyer, B. C., & Hemmen, T. M. (2014). Imaging Negative Stroke: Diagnoses and Outcomes in IV t-PA Treated Patients. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases : The Official Journal of National Stroke Association*, 23(5), 1046–1050. <http://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.08.023>

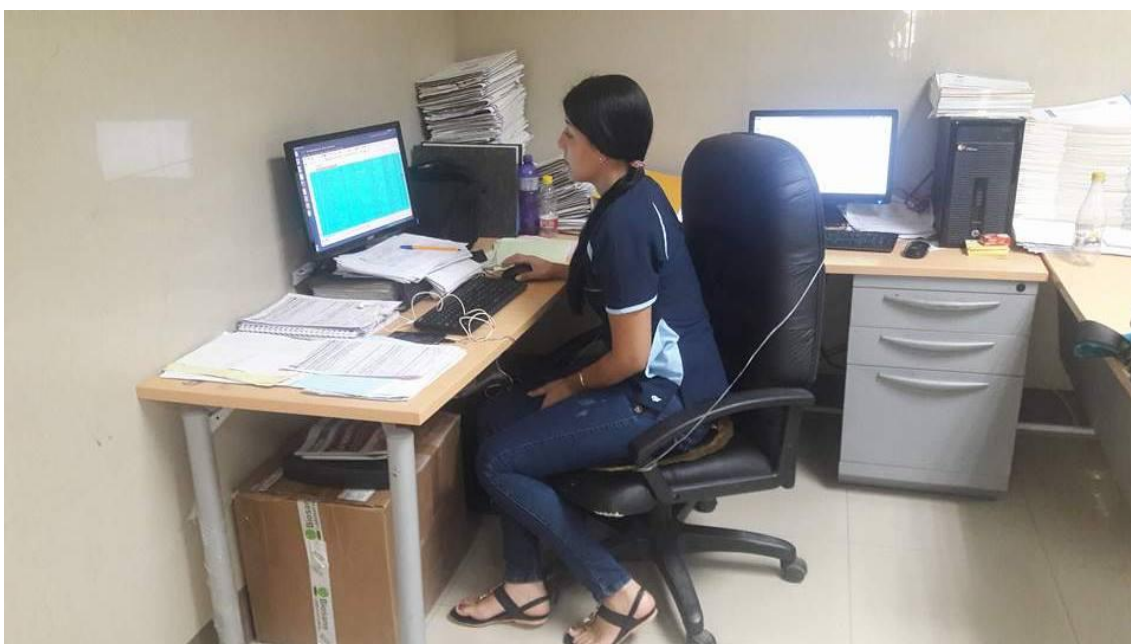
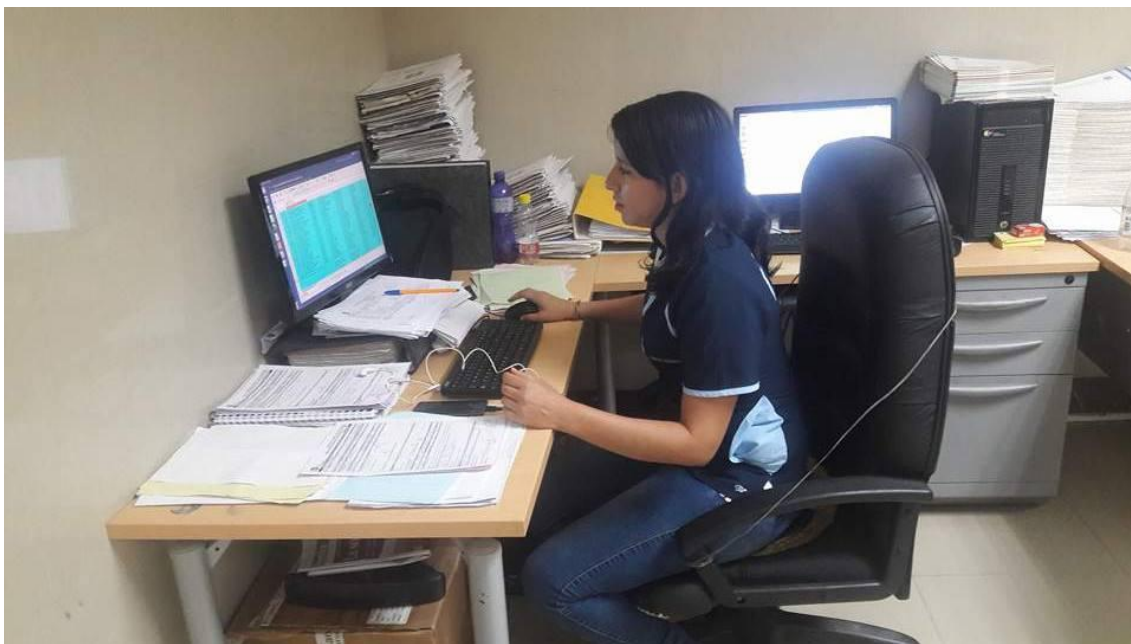
Anexos

Hoja de recolección de datos

ESCUELA DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD TÉCNICA DE MANABÍ

Variables	Pacientes														
CLASIFICACIÓN	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
EDAD															
20 – 34 años															
35 – 49 años															
50 – 64 años															
65 años o más															
GÉNERO															
Masculino															
Femenino															
CONTROL GLUCÉMICO AL INGRESO															
Normal															
Alto															
CONTROL GLUCÉMICO HOSPITALIZACIÓN															
Normal															
Alto															
COMPLICACIONES															
Infecciones															
Cardiovasculares															
Respiratorias															
Renales															
Ninguna															
ESTANCIA HOSPITALARIA															
Normal															
Aumentada															
MORTALIDAD															
Si															
No															

Imágenes de recolección de la información







Plagiarism Checker X Originality Report

Similarity Found: 7%

Date: jueves, abril 13, 2017

Statistics: 573 words Plagiarized / 8622 Total words

Remarks: Low Plagiarism Detected - Your Document needs Optional Improvement.

TEMA "HIPERGLUCEMIA COMO MARCADOR DE MORBIMORTALIDAD POR EVENTO CEREBRO VASCULAR" AUTORAS DOMÍNGUEZ ZAMBRANO NARCISA LISBETH VERA PINARGOTE MARÍA JOSÉ Conceptualización del tema La hiperglucemia comúnmente encontrado en pacientes en estado crítico en (UCI) y en pacientes hospitalizados de larga estancia. La hiperglucemia se asocia con una mayor morbilidad y mortalidad, IAM, el estado posterior a la cirugía cardiovascular, evento cerebrovascular [ECV], sepsis, NAC) El paciente críticamente enfermo Para esto, varios aspectos cuenta, incluyendo los objetivos, antecedentes de diabetes mellitus (DM), la ruta de la alimentación (enteral o parenteral), y equipo de vigilancia disponible La hiperglucemia se asocia con un pobre pronóstico en pacientes sin DM ingresados por ECV Esta asociación está bien documentada, tanto para las admisiones y el nivel de glucosa media durante la estancia en el hospital (Viana, Moraes, Fabbrin, Santos & Gerchman, 2014, pp 71-72) Ante la necesidad de lograr un control glucémico estricto mediante el ajuste de cifras recomendables de glucosa para favorecer el pronóstico del paciente con ECV, se han sugerido diferentes criterios de medicina basada en evidencia, dentro de los cuales se recomienda como medida estándar, al tratamiento antihiperglucemiante intensivo con la infusión de insulina intravenosa, el cual es el más usado puede producir hipoglucemia, que también tiene efectos graves Dada la importancia mundial y local de la ocurrencia de crítico no diabético hospitalizado por ECV, y como predictor pronóstico de morbilidad y mortalidad, se realiza este proyecto investigativo, el cual sirve de guía para conocer e interferir en su adecuado manejo Planteamiento del problema La y hospitalización por ECV es muy variable Aproximadamente el 75% de los pacientes, incluidos los diabéticos, tienen glucemias >110 mg/dl del ingreso y un 12% las presenta >200 mg/dl Los valores por encima de 140 mg/dl se hallan en un 51-58% de los pacientes con un ECV Además, hiperglucemias >200 mg/dl (García Acuña y Abu Assi, 2015, p 4) Los pacientes con ECV tienen una mortalidad significativamente mayor (31%) previamente confirmada (10%) o la normoglucemia (11,3%) e enfermedad crítica con polineuropatía (CIP) y la ventilación mecánica prolongada El seguimiento intensivo y protocolo son una parte importante del tratamiento de pacientes críticamente enfermos (Godinjak et al., 2015, p 157) El, si se cuenta con un intensivo de la hiperglucemia, pero estos se De acuerdo a esto, es necesario necesario se fortalezca este problema con guías de práctica clínica De acuerdo a lo expuesto, interrogante: ¿Es la hiperglucemia un marcador útil de morbilidad y mortalidad en pacientes no diabéticos internados por evento cerebrovascular? Subproblemas: ¿Cuál es la edad y el género de los pacientes objeto del estudio? ¿Cuál es el tipo de evento cerebrovascular diabetes mellitus? ¿Cuáles son diabetes mellitus internados por evento cerebrovascular? ¿Cuál es la diabetes mellitus internados por evento cerebrovascular? Antecedentes Es difícil definir la incidencia de hiperglucemia aguda, que puede variar desde 40 hasta 90%, dependiendo del umbral utilizado para definir niveles anormales de glucosa cuidados críticos se mal pronóstico en ECV DM Esta asociación está bien documentada, tanto para las admisiones y el nivel de glucosa media durante la Viana, Moraes, Fabbrin, Santos, & Gerchman, 2014, pp 71-72) Martínez-Gangoso y Fuentes-Pumarola (2014) en una revisión bibliográfica sobre vías de elección, controles y valores EVC que llevaron a cabo con diferentes bases de datos, concluyeron que la vía arterial es la de glucemia; cada 2-3 horas (h); la glucemia debe datar de un índice comprendido entre 140-180 mg/dl, lo que se considera un control moderado (pp 161-162) En una investigación de tipo retrospectivo observacional, para evaluar la incidencia de hiperglucemia de estrés, las complicaciones y los resultados en pacientes con ECV en la UCI, Godinjak et al (2015) evidenciaron es el más fuerte predictor de resultados adversos; tenían una mayor tasa previamente diagnosticados y los pacientes no diabéticos; y, que la glucemia objetivo eficaz es esencial para la optimización de la evolución del paciente (p 160) En otra investigación de consenso para identificar aspectos importantes que facilitan la infusión segura y eficaz para un punto final óptimo de, publicada por Jacobi et al (2012), se sugirió que el régimen de insulina y el sistema de monitorización deben ser diseñados para evitar y detectar la hipoglucemia (glucosa en sangre = 70 mg/dl) y los procesos de variabilidad glucémica Además, recomendaron el infusión de insulina fiable, el seguimiento frecuente y la supresión de los ensayos de glucosa por punción digital mediante el uso de muestras de glucosa arterial o venosa (p 3251) Justificación El presente trabajo tiene un impacto positivo desde el y académica Para Manabí, y particularmente, y el Hospital Dr, es de gran importancia tener como referencia un estudio de este índole, ya que tiene datos actualizados y fundamentados sobre la hiperglucemia en pacientes hospitalizados por ECV, que es uno de los cuadros clínicos de mayor frecuencia en los ingresos hospitalarios de nuestra localidad En el Ecuador y específicamente en la provincia de Manabí, no se cuenta con datos y estudios que sustenten la relación entre el desarrollo de hiperglucemia y su valor predictivo en pacientes hospitalizados por ECV, y menos en la esta investigación los beneficiarios directos serán la riego para presentar un cuadro de ECV y los que ya lo han desarrollado Esta investigación es factible ya que se cuenta con el interés, motivación, tiempo y con los recursos necesarios y además la facilidad para acceder para respaldar el presente estudio; ya que se desarrolla en el área de Hospitalización y UCI del Hospital Dr, el cual por ser una institución docente no limita el acceso a las historias clínicas y la evaluación de cumplen con propósitos para la presente investigación; sumado a esto, las fuentes bibliográficas con las que se cuenta son amplias en la literatura y en los recursos electrónicos sobre hiperglucemia inducida por estrés y ECV Por todo lo expuesto, se justifica este trabajo de investigación; el cual es una fuente bibliográfica actualizada para todo investigador, estudiante o profesional de salud que requiera datos sobre la hiperglucemia de estrés, su diagnóstico y correcto manejo terapéutico en pacientes con ECV Delimitación Delimitación del contenido: Campo: Salud Área: Neurología y Medicina Crítica Aspecto: Hiperglucemia como marcador de morbilidad y mortalidad por evento cerebrovascular en pacientes no diabéticos Delimitación espacial: Área de Hospitalización del Servicio de Medicina Interna y del Hospital Delimitación temporal: Tiempo estimado: diciembre de 2016 hasta marzo de 2017 Línea de investigación: Salud crítica Objetivos Objetivo general Determinar la utilidad de la hiperglucemia como marcador de morbilidad y mortalidad en pacientes no diabéticos internados por evento cerebrovascular Objetivos específicos Estimar la edad y el género de los pacientes objeto del estudio Verificar el tipo de evento cerebrovascular no diabéticos Evaluar los no diabéticos internados por evento cerebrovascular Evaluar la no diabéticos internados por evento cerebrovascular Capítulo I Marco Teórico Hiperglucemia en el evento cerebrovascular Generalidades La terapia trombolítica con activador del plasminógeno tisular (tPA) para volver a abrir los vasos sanguíneos cerebrales ocluidos es actualmente la mejor oportunidad para los pacientes con ECV isquémico agudo, para tener una recuperación de la función normal La del ECV agudo aumenta el con el tratamiento con tPA y se asocia con pobres resultados clínicos, aumento de la estancia hospitalaria, el aumento de los costos, y la mortalidad (Hafez, Coucha, Bruno, Fagan, & Ergul, 2014) Como casi el 40% de los pacientes con ictus presentan hiperglucemia, esto es un problema clínico importante El enfoque óptimo para gestionar estos pacientes, especialmente tPA, y las diversas directrices profesionales difieren en sus recomendaciones (Hafez, et al., 2014) La evidencia clínica Pacientes con ECV agudo que tienen la hiperglucemia en la admisión o hiperglucemia persistente durante los tres primeros días de hospitalización tienen peores resultados funcionales que los pacientes sin hiperglucemia Este hallazgo ha sido

confirmado por muchos estudios, aunque no ECV (Seet, & Rabinstein, 2012) Una gran proporción de con hiperglucemia tienen DM Las complicaciones asociadas con la DM crónica pueden estar contribuyendo a un peor resultado funcional en pacientes con ECV en diabetes Sin embargo, muchos estudios muestran con hiperglucemia sin antecedentes de diabetes La interpretación de estos resultados se complica por el hecho de que algunos pacientes con ECV agudo con hiperglucemia no diagnosticada tienen DM (Hafez, et al., 2014) Podría ser que la hiperglucemia durante la isquemia de alguna manera se traduce en una mayor lesión cerebral en normoglucemia La aguda puede perjudicar la trombólisis y reperfusión Por ejemplo, la hiperglucemia aumenta la coagulación mediante el aumento de la producción de trombina y la estimulación de la vía del factor tisular (Hafez, et al., 2014) La hiperglucemia también reduce la actividad fibrinolítica de tPA mediante el aumento de la producción (PAI) Además, la aguda puede exacerbar o acelerar algunos de involucrados en la lesión cerebral isquémica Además, la hiperglucemia aumenta el riesgo de hemorragia cerebral en pacientes con ECV agudo tratados con tPA intravenoso (Hafez, et al., 2014) No está claro si existe un umbral que aumenta el riesgo de resultados funcionales desfavorables en el ictus agudo Algunos estudios informan de ECV agudo funcionales, pero otro informe da una relación lineal entre la funcionales pobres Si la hiperglucemia durante el ECV agudo es perjudicial, podría ser beneficioso para disminuir el rápidamente durante las pocas horas o días iniciales después de inicio del ECV Sin embargo, esto (Seet, & Rabinstein, 2012) En la lesión traumática del cerebro, la terapia intensiva de insulina se asoció con un mayor riesgo de hipoglucemia y ninguna mejora en los resultados neurológicos En el ECV isquémico, una prueba limitada no mostró eficacia clínica con beneficio del tratamiento con insulina intravenosa para la hiperglucemia leve Sin embargo, otro pequeño estudio demostró que el se asoció con una alta incidencia de crecimiento hipoglucemia y mayor del IAM en pacientes con oclusión arterial persistente en comparación con los controles (Hafez, et al., 2014) Como era de esperar de la escasez de la eficacia, existen recomendaciones de las guías limitadas para los objetivos de glucosa en la sangre durante un ECV agudo Las directrices actuales de «American Heart Association» y la Asociación Americana de Evento Cerebrovascular «American Stroke Association» recomiendan mantener el nivel de glucosa en sangre en el rango de 140-180 mg/dl durante la hospitalización por ECV agudo (Hafez, et al., 2014) La directriz de Europa del Evento Cerebrovascular «European Stroke Organisation» recomienda con la insulina por debajo de 180 mg/dl No se hace mención específica en los EE.UU. o las directrices europeas relativas a durante el tPA (Hafez, et al., 2014) Dado que aumenta el riesgo de hemorragia cerebral cuando se utiliza tPA en el ictus agudo, podría ser beneficioso para corregir la hiperglucemia tan pronto como sea posible La insulina intravenosa tiene un inicio de acción de aproximadamente 1-2 minutos y podría ser administrado tan pronto como se contempla la terapia de tPA Como se individualizan las necesidades de insulina de cada paciente y la reacción al estrés, una recomendación general de la dosis de insulina no se puede realizar (Seet, & Rabinstein, 2012) La hipoglucemia (<60 mg/dl) puede ser perjudicial y debe evitarse No obstante, si la glucosa en la sangre es, por ejemplo, 400 mg/dl, una dosis intravenosa de 10 unidades de insulina regular parece razonable, como debe disminuir la glucosa en sangre por una cantidad clínicamente significativa con poco riesgo de hipoglucemia Probablemente serán necesarias dosis adicionales para mantener la glucosa en sangre <180 mg/dl (Hafez, et al., 2014) La terapia trombolítica para el ECV agudo ha sido aprobado en muchos países en Europa, el ictus previo con diabetes concomitante es un criterio de exclusión del tratamiento de tPA Por esta razón, el Estudio Cooperativo de Agudo III «European Cooperative Acute Stroke Study III» (ECASS III), que proporcionó la evidencia clínica de ampliar la ventana terapéutica de hasta 4,5 horas para la administración de tPA, no incluyó pacientes con ECV previo y concomitante más de 400 mg/dl (Mark, & Bellomo, 2013) Sin embargo, si la hiperglucemia afecta aún no se determina la ventana terapéutica para tPA Por tanto, el desarrollo de estrategias para con tPA trombólisis en los entornos de hiperglucemia es de gran importancia Igualmente es importante, la determinación de los efectos secundarios potenciales y conocidos terapéuticos de tPA en condiciones hiperglucémicas junto con otros factores comorbilidades/riesgo que se encuentran comúnmente en pacientes críticos con ECV En este sentido, la posible interacción de tPA con terapias experimentales necesita ser cuidadosamente evaluados, y los estudios experimentales son críticos para proporcionar los datos preclínicos que tanto se necesitan para mover el campo hacia adelante (Hafez, et al., 2014) La evidencia preclínica debe conocer los diferentes modelos experimentales de la hiperglucemia y carrera a corto plazo A continuación, se discuten los posibles mecanismos que contribuyen a la lesión por reperfusión y exacerbado, las diferentes estrategias terapéuticas empleadas para reducir la lesión (pretratamiento y tratamiento post-ECV agudo) y promover la recuperación (tratamiento crónico posterior al ECV) (Krisinley, 2015) Modelos de la hiperglucemia y de impacto en los resultados a corto plazo La hiperglucemia aguda puede ser el resultado de una respuesta de estrés o debido a la DM preexistente Los primeros estudios experimentales en este campo utilizan principalmente cambios agudos en se indujo por inyección de glucosa (y por el agotamiento de la producción de células de los islotes con estreptozotocina inyección (STZ) de insulina unos pocos días antes de la cirugía por ECV e informaron los resultados a corto plazo (Seet, & Rabinstein, 2012) Como se ha revisado recientemente, la mayoría, si no todos estos estudios, se utiliza el modelo de oclusión de sutura de ECV y se mostró que la hiperglucemia aguda aumenta la lesión neuronal y vascular después del ECV isquémico que conduce a malos resultados como se informó en los estudios clínicos (Mark, & Bellomo, 2013) Los estudios que utilizan diferentes modelos en animales diabéticos pusieron de relieve la importancia de la enfermedad pre-existente sobre la lesión del ECV y los resultados funcionales Nedergaard et al informaron de que en comparación con la normoglucemia, el volumen del infarto se redujo en ratas hiperglucémicas, sin alteraciones en la diabetes aguda inducida por la inyección de STZ individual dos días antes de la oclusión de la arteria cerebral media (MCAO), y el aumento en la diabetes crónica inducida por inyección de STZ cuatro meses antes de MCAO (Hafez, et al., 2014) Cuando el estudio Zucker (ZDF) utilizó ratas obesas diabéticas (un modelo de rata diabética tipo 2 que imita el síndrome metabólico crónica y anomalías inflamatorias observadas en seres humanos) con la glucosa en sangre de 350-450 mg/dl, que fueron sometidas a 2 h de oclusión de sutura y 4 h de reperfusión, hubo un aumento significativo en la adhesión de neutrófilos y la agregación después de la reperfusión Esto se asoció con un aumento en la expresión cerebral de los mediadores inflamatorios sICAM, IL-18 y E-selectina, el tamaño del infarto, y pobres resultados neurológicos (Krisinley, 2015) Varios estudios también informaron de una mayor lesión de la sustancia gris y blanca, una mayor mortalidad, aumento del edema cerebral y empeoraron los resultados neurológicos en los ratones con DM2 que se asoció con la regulación positiva de las metaloproteinas de matriz-9 (MMP-9) (Hafez, et al., 2014) Usando el modelo magro Goto-Kakizaki (GK) de la diabetes tipo 2, se observa que la diabetes media la remodelación patológica y la neovascularización del cerebro, y la superpuesta sobre esta enfermedad vascular preexistente, provoca extensa lesión vascular y hemorragia en el cerebro A pesar del hecho de que las ratas GK desarrollan infartos relativamente menores en comparación con los animales control a las 24 h después del ECV, el resultado funcional era peor, debido probablemente a aumento de la hemorragia y edema (Seet, & Rabinstein, 2012) Mientras que las discrepancias en el tamaño del infarto en estos estudios pueden resultar de diferencias en la duración de la isquemia, una observación importante que se deriva a partir de la revisión de estos estudios preclínicos es la vulnerabilidad de la vasculatura a cambios relativamente pequeños en la glucosa en sangre y cómo esto a su vez empeora los resultados funcionales (Hafez, et al., 2014) No hay duda de que la neuroprotección es muy importante, pero los malos resultados de un derrame cerebral no puede explicarse únicamente por mayores infartos en el ECV hiperglucémico Por ejemplo, Xing et al informaron de que la hiperglucemia aumenta la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BBB), la transformación hemorrágica transformación (HT) y empeora el resultado, pero no afecta el volumen de infarto También se ha demostrado que una elevación suave de la glucosa en sangre (140-200 mg/dl) lograda por inyección intraperitoneal de solución de glucosa al 40% no aumentó el tamaño del infarto y empeoró la lesión vascular y resultados neurológicos (Krisinley, 2015) Como se discutió anteriormente, las ratas GK diabéticas desarrollan una mayor HT y edema en los resultados funcionales y la necesidad de recuperación para ser cuidadosamente delineadas (Hafez, et al., 2014) Mecanismos de reperfusión hiperglucémico Aunque el restablecimiento del flujo sanguíneo al tejido isquémico es esencial para rescatar el tejido de penumbra, la reperfusión puede aumentar la lesión isquémica y la hiperglucemia agrava aún más el proceso Los mecanismos que contribuyen a exacerbación de la lesión neurovascular, HT y pobres resultados en el ECV hiperglucémico es probable que se deban a mecanismos multifactoriales diferentes que pueden deberse a factores neuronal, glial y/o los niveles vasculares como se ha revisado recientemente (Hafez, et al., 2014) El estrés oxidativo y nitrativo aumentados en condiciones hiperglucémicas puede modificar proteínas de unión estrecha Por ejemplo, los niveles de occludina se reducen en mayor medida en condiciones de hipoxia hiperglucémicas La hiperglucemia también aumenta el daño mitocondrial endotelial y disminuye la acreditación de transporte que puede conducir a la pérdida de la acreditación integridad y el aumento de la hemorragia (Hafez, et al., 2014) La hiperglucemia y flujo sanguíneo cerebral tras un ECV Para estudiar la influencia de la hiperglucemia aguda en el flujo sanguíneo cerebral (CBF) durante la lesión por isquemia/reperfusión, Kawai et al investigaron la oclusión de las arterias cerebrales medias (MCA) durante 2 o 4 h, seguido por 2 h de reperfusión en ratas que desarrollaron hiperglucemia aguda por la administración intraperitoneal de glucosa 20 minutos antes de oclusión MCA Ellos mostraron que CBF se redujo en el hemisferio isquémico de ratas hiperglucémicas en comparación con los controles normoglucémicos También encontraron que la mala restauración de CBF en ratas hiperglucémicas se asoció (Hafez, et al., 2014) Estos resultados están de acuerdo con otros estudios en ratas y gatos que informaron la reducción de CBF en animales hiperglucémicos en comparación con los animales normoglucémicos, que podrían limitar mecanismos de flujo de sangre compensatorios y acentuar la disfunción cerebral después de la lesión isquémica (Seet, & Rabinstein, 2012) En

contraste, Gisselsson et al encontraron que la hiperglucemia aguda no tuvo ningún efecto sobre el flujo sanguíneo de reperfusión después de 30 min de isquemia y 1 h de reperfusión, refutar la hipótesis de que agrava la lesión después del ECV hiperglucémico aguda es causada por alteraciones en CBF. Esta discrepancia entre los estudios podría deberse a diferencias en y de su duración (Hafez, et al., 2014). La hiperglucemia y la autorregulación cerebral: la autorregulación cerebral es fundamental para mantener el flujo de sangre constante a pesar de cambios en la La autorregulación es muy pronunciado en el cerebro y grandes arterias cerebrales contribuyen significativamente a la autorregulación cerebral para proteger microvasos aguas abajo. Aunque los mecanismos de autorregulación en el cerebro no se entienden completamente, varios estudios han demostrado que el comportamiento miogénico (de los músculos lisos cerebrales) juegan un papel crucial en el desarrollo de la autorregulación (Seet, & Rabinstein, 2012). La respuesta miogénica describe la capacidad intrínseca de las células de músculo liso para contraer en respuesta al aumento de presión y dilatar en respuesta a la disminución de la presión para lograr un constante el flujo de sangre. Para investigar la influencia de la exposición aguda a altos niveles de glucosa en el comportamiento miogénico cerebral, las arterias cerebrales posteriores de rata fueron expuestas a 44 frente a 5,5 mmol/l de L-glucosa y la cantidad de tono basal, y se determinó la respuesta a la presión transmural. Los niveles altos de glucosa en la vasodilatación inducida y pérdida del tono basal que hizo los vasos es incapaz de responder a los cambios en la presión transmural (Hafez, et al., 2014). Estos resultados son consistentes con los hallazgos de Sieber et al que aguda conduce a una elevación de CBF y una reducción en la resistencia cerebrovascular en los perros no diabéticos. Helpert et al también mostraron que las ratas infundidas con 25% de glucosa D experimentaron deterioro de la autorregulación cerebral y el aumento del CBF que persistió durante 15 min, incluso después de la normalización de niveles de glucosa en plasma (Seet, & Rabinstein, 2012). La hiperglucemia crónica tiene un efecto profundo en la vascularización y la función endotelial. Sin embargo, muy pocos sobre la reactividad miogénica de los vasos cerebrales. De forma similar a la hiperglucemia aguda, la diabetes puede modificar la resistencia cerebrovascular y el CBF (Marik, & Bellomo, 2013). El tono miogénico mejorado se informó en arterias cerebrales aisladas de ratas diabéticas STZ, inducida por comparaciones con el control. Se observaron resultados similares en las arterias cerebrales aisladas ratas diabéticas tipo 2. Mientras que estos hallazgos contradicen con un informe anterior que muestra una disminución en el tono miogénico en vasos cerebrales aislados de ratas diabéticas, las diferencias en el grado de HG puede dar cuenta de esta disparidad. Tomados en conjunto, estos hallazgos indican que la exposición aguda y crónica a alta glucosa tiene un efecto perjudicial sobre la reactividad vascular que puede en última instancia, afectar el CBF (Hafez, et al., 2014). La hiperglucemia y comportamiento miogénico cerebral tras un ECV: Se ha prestado poca atención al impacto de la hiperglucemia aguda y crónica en el comportamiento miogénico de los vasos cerebrales durante la Círculo y al investigó el efecto de la hiperglucemia aguda en CBF y la reactividad de penetrar arteriolas antes y después de MCAO. Las arteriolas penetrantes son los principales vasos implicados en el ECV lacunar, un tipo de ECV caracterizado con resultados favorables después de la hiperglucemia moderada. Ellos demuestran que el flujo sanguíneo reperfusión no se vio influenciado por la hiperglucemia aguda antes y después del ECV (Hafez, et al., 2014). El tono basal se redujo en ambos animales normoglucémicos y hiperglucémicos en el mismo grado que sugiere que era debido a la isquemia lesión/reperfusión e independiente de la glucosa. También demostraron que la hiperglucemia aguda no tuvo ningún efecto sobre la producción de vasodilatador dependiente del endotelio en las arteriolas penetrantes que pueden explicar por qué tramos lacunares no se agravan por la hiperglucemia. Sin embargo, los estudios realizados sobre el ECV cortical revelaron un aguda en la reactividad vascular (Seet, & Rabinstein, 2012). Cuando MCM naive fueron perfundidos intraluminal con plasma de ratas agudamente hiperglucémicas que se sometieron a 2h reperfusión/2h MCAO, ellos informaron de un aumento del tono miogénico y la disfunción endotelial, lo que sugiere que factores circulantes en el plasma debido a ECV hiperglucémico aguda son vasoactivos en vasos cerebrales isquémicos (Hafez, et al., 2014). Recientemente se ha observado que la time el efecto global de la disminución del tono miogénico de los MCM en ambos hemisferios isquémicos y no isquémicos. Se demostró además que la superpuesta con la elevación aguda de la glucosa en sangre causada exacerbación de la disfunción miogénica en el hemisferio no isquémico, que se asocia con resultados peores de ECV (Seet, & Rabinstein, 2012). Resultados similares fueron reportados por nuestro grupo que muestra que el tono miogénico de los MCM aislado de control y tipo 2 ratas diabéticas se redujo después de la exposición a 20 min de la privación de glucosa de oxígeno para imitar la lesión isquémica, que fue mayor en el grupo de diabéticos (Seet, & Rabinstein, 2012). Tomados en conjunto, estos hallazgos sugieren que la hiperglucemia aguda o crónica puede exacerbar la disfunción miogénica y deteriorar la reperfusión efectiva, lo que finalmente puede contribuir al efecto perjudicial ECV (Hafez, et al., 2014). Activador del plasminógeno tisular y función vascular cerebral: la única terapia eficaz y aprobada por la Administración de Medicamentos y Alimentos «Food and Drug Administration» (FDA) de los EE UU como tratamiento para el ECV isquémico es restablecer el CBF usando tPA recombinante. El efecto adverso más crítico de la administración de tPA, lo que dificulta su uso en pacientes con ECV, es la hemorragia intracerebral sintomática (Seet, & Rabinstein, 2012). Para determinar si las complicaciones hemorrágicas asociadas con tPA se deben a un efecto perjudicial directo en la reactividad vascular, MCM fueron perfundidos con tPA y se determinó el tono miogénico. La perfusión intraluminal de tPA significativamente afectada reactividad miogénica en MCM aislados. Esta disfunción miogénica fue aumentada en las arterias expuestas a isquemia lesión/reperfusión y perfundidas con tPA. Además, el tratamiento con tPA causó la disfunción endotelial y la disminución de la vasodilatación a la acetilcolina y reactividad SHT, y de nuevo se ve agravada estos efectos si los vasos fueron expuestos a isquemia/reperfusión (Hafez, et al., 2014). En las ratas de control, tPA disminuida tono miogénico de MCM y la vasodilatación dependiente de la concentración causada lo que fue impedido por músculo liso. Estos hallazgos sugieren que la administración de tPA tiene un efecto perjudicial directo sobre la reactividad miogénica que podría contribuir a la lesión vascular después del ECV (Seet, & Rabinstein, 2012). El tono vascular está muy regulado por la actividad de los canales de potasio que es un determinante importante del potencial de membrana. Un estudio previo informó de que la actividad del canal de potasio se deteriora después de la hipoxia cerebral/isquemia, que fue agravada por el tratamiento con tPA que conlleva un deterioro autorregulación a través de la regulación positiva de las quinasas reguladas por señales extracelulares/proteína cinasas activadas por mitógenos (Hafez, et al., 2014). Estos resultados están de acuerdo con los datos que plasminógeno exógeno aumentó el deterioro de cerebrovasodilación hipotónica e hipotensivo en el cordo recién nacido. Tomados en conjunto, todos estos estudios proporcionan pruebas de que el tratamiento con tPA puede afectar negativamente a la reactividad cerebrovascular, especialmente si se superpone a la lesión isquémica. Sin embargo, el impacto de la administración de tPA en la función vascular en presencia de hiperglucemia es aún por determinar. Una mejor comprensión de cómo la terapia tPA afecta a la reactividad vascular durante la crisis de hiperglucemia aguda podría ser crucial para evitar sus efectos nocivos que tiene profundas limitan su utilidad clínica (Seet, & Rabinstein, 2012). Estrategias de tratamiento en Experimental hiperglucémico ictus isquémico agudo: Existen diferentes estrategias terapéuticas empleadas para reducir la lesión isquémica (pretratamiento y el tratamiento post-ECV agudo) y promover la recuperación (tratamiento crónico post-accidente cerebrovascular) (Hafez, et al., 2014). Estrategias de tratamiento preventivo: Los estudios clínicos y experimentales recientes sugieren que las estatinas juegan un papel fundamental en la reducción de la incidencia de ECV e IAM en pacientes con enfermedades vasculares. Esto fue sugerido que es debido a pleiotrópicos en lugar de efectos hipolipemiantes efectos de las estatinas. Después de 4 semanas de la diabetes inducida por la inyección de STZ, los animales se trataron con vehículo o simvastatina (1 mg/kg/día) durante 14 días. Posteriormente, los ratones se sometieron a 90 min MCAO y 24 h de reperfusión (Hafez, et al., 2014). La hiperglucemia agrava el pronóstico del ECV y aumenta el tamaño del IAM en comparación con ratones sin hiperglucemia. El pretratamiento con simvastatina durante 14 días el volumen del infarto y mejora los resultados neurológicos en ratones tanto diabéticos y no diabéticos (Hafez, et al., 2014). Como se discutió anteriormente, las ratas GK diabéticas desarrollar una mayor lesión vascular y tienen resultados funcionales pobres. Estas ratas también exhiben una amplia remodelación y la neovascularización cerebrovascular, lo que fue impedido por el control temprano de la glucosa con metformina o la inhibición de metaloproteinas de la matriz con minociclina durante 5 semanas a partir de la aparición de la diabetes (Marik, & Bellomo, 2013). La prevención de la remodelación vascular redujo significativamente la lesión vascular y mejoró el resultado funcional en comparación con ratas GK no tratados. Esto sugiere que los tratamientos control y vasculoprotector glucémico pueden ser estrategias preventivas eficaces en la reducción de lesiones por ECV (Hafez, et al., 2014). Las tiatolizidinas (TZD) son agonistas del receptor activado por el proliferador de peroxisomas que se utilizan comúnmente para reducir la glucemia. Un estudio evaluó los efectos neuroprotectores de rosiglitazona en ratones de tipo II/diabetes db y sus db no diabéticos/+ camada. Todos los animales se sometieron a 45 min focal isquemia cerebral (sutura oclusión) seguido de 3 días de reperfusión (Seet, & Rabinstein, 2012). La rosiglitazona 4 mg/kg (ip) de tratamiento 4 h antes de la apoplejía o 2 mg/kg (ip) a las 2 h de reperfusión disminuyó significativamente el volumen del infarto y la neuroprotección inducida sin afectar a la glucosa en sangre. Esto sugiere que las TZD tienen efectos neuroprotectores directos independientes de reducción de la glucemia (Hafez, et al., 2014). Sin embargo, los ratones de alimentación con un pienso fortificado con rosiglitazona durante 3 semanas antes de inducir la MCAO disminuyeron significativamente la glucosa en sangre en ratones db/db sin afectar a la db/+ (control genético normoglucémico de db/db). El largo plazo pretratamiento oral con rosiglitazona indujo significativamente mejor neuroprotección y la reducción en el tamaño inyección en bolo (Seet, & Rabinstein, 2012). En un interesante estudio, Kumari y su grupo demostraron que se necesita respuesta inflamatoria cerebral para la recuperación

después del ECV y esta respuesta se retrasó y disminuyó en los cerebros de ratones trazados diabéticos. En un estudio reciente, también Draglitzone durante 7 días antes de la inducción de la hipoxia/reperfusión en ratones diabéticos Draglitzone también restauró la respuesta inflamatoria comprometida mediante el aumento de la expresión de TNF- α , IL-1 β y IL-6 en la fase temprana de recuperación (Hafez, et al., 2014). Estrategias de tratamiento agudo-subagudo, a cuestión clave es si los efectos perjudiciales agudos se pueden invertir mediante la corrección de la hiperglucemia rápidamente, mejorando en consecuencia los resultados. En animales, la rápida corrección de resultó en una menor lesión cerebral que la hiperglucemia persistente a menos que hubiera hipoglucemia (Seet, & Rabinstein, 2012). La insulina es el agente más comúnmente utilizado para regular la glucosa en sangre y se ha demostrado para reducir el daño cerebral isquémico cuando se administra inmediatamente antes de o en cuestión de experimental (Hafez, et al., 2014). Cuando ratas diabéticas tipo 1 se sometieron a 2 h MCAO y 24 h de reperfusión en el modelo de oclusión de sutura, la administración aguda o crónica de una dosis baja de insulina (2 U/kg) no alteró el tamaño de la lesión o en el cerebro. Sin embargo, el tratamiento crónico con dosis alta de insulina (12 U/kg) durante 7 días apoptosis (Hafez, et al., 2014). Estas observaciones sugieren que aguda pueden ser al menos parcialmente reversible por la rápida corrección de la hiperglucemia como revisado recientemente. Aunque los mecanismos subyacentes no se comprenden totalmente, se ha sugerido que la insulina podría ser neuroprotector independiente de su glucosa en la sangre efectos reductores. Sin embargo, hay varios estudios clave que proporcionaron una fuerte evidencia el factor principal para reducir el daño isquémico con la terapia de insulina (Hafez, et al., 2014). Un estudio investigó 3 grupos de ratas con isquemia cerebral focal transitoria: 1. Control de tratamiento de vehículos, 2. pretratamiento insulina (2-3 IU/kg) 60 min antes de la isquemia, y 3. pretratamiento insulina más glucosa para mantener la glucosa en la sangre normal, la misma que en el grupo control. La glucosa resultante arterial media en los grupos 1, 2 y 3 fue de 151, 61, y 182 mg/dL, respectivamente 1 y 3 mientras que el grupo 2 con una menor glucosa en sangre tenían infartos más pequeños. Esto sugiere que la reducción en el tamaño del infarto podría ser pero no debido a dirigir efecto neuroprotector de la insulina (Hafez, et al., 2014). Algunos estudios han informado una relación lineal entre la glucosa sanguínea y los resultados del ictus patológicos. Cuando los gatos hiperglucémicos se les dio la insulina después de la MCAO, la glucosa en sangre disminuyó a niveles hipoglucémicos y esto provocó un aumento de tamaño del infarto y la muerte temprana en comparación con los gatos que recibieron solución salina, sugiriendo de nuevo que cuando no son óptimas, la presencia de insulina no confiere neuroprotección. Curiosamente, un estudio mostró que la administración de insulina como factor de crecimiento 1 (IGF-1) 30 min antes de MCAO disminuyó significativamente el volumen de la lesión (El tamaño del infarto) y disminuyó como se indica por la tinción de TUNEL y la caspasa 3 inmunoreactividad (Seet, & Rabinstein, 2012). Además del control glucémico, se han reportado otras tácticas exitosas. Por ejemplo, la administración de deferroxamina (DFX), que es un quelante de hierro, inmediatamente después de MCAO atenuó el edema tasa de mortalidad, HT, el volumen del infarto y el cerebro en las ratas diabéticas. Estos hallazgos sugieren que DFX puede proporcionar medios potenciales para reducir HT en pacientes con ictus isquémico agudo. Otro estudio informó de que la inhalación de gas hidrógeno durante la reperfusión reduce HT inducida por la hiperglucemia y el infarto cerebral que resulta en la mejora de la función neurológica (Hafez, et al., 2014). Hemos demostrado que los objetivos terapéuticos después del ECV, especialmente los enfoques vasculoprotectores, pueden diferir en modelos hiperglucémicos. La atorvastatina (15 mg/kg) la administración, una dosis directamente después de la reperfusión y la segunda dosis 12 horas después de un 3 horas MCAO, redujo las tasas de hemorragia, contenido de hemoglobina y los volúmenes de infarto tanto en el control y tipo 2 ratas GK hiperglucémicas. Estos efectos, sin embargo, eran independientes de los cambios en peróxidos de lípidos en plasma y tejidos del cerebro y los niveles de nitroóxido (Hafez, et al., 2014). Un estudio de seguimiento evaluó los efectos de la manipulación aguda de objetivos potenciales para la protección vascular (es decir, NFkB, metaloproteinasas de peroxinitrito, y la matriz) sobre la lesión vascular y el resultado funcional en ratas GK. Los animales recibieron una dosis única de FeTPPS (catalizador de descomposición de peroxinitrito), curcumina (inhibidor de NFkB) o minociclina (inhibidor de MMP de amplio espectro) en la reperfusión (Seet, & Rabinstein, 2012). Todos los tratamientos redujeron transformación hemorrágica en animales hiperglucémicos y esto se asoció con una reducción en la actividad de MMP9. Los diferentes tratamientos mejoraron los resultados neurológicos en diversos grados. En animales de control, todos los tratamientos redujeron la actividad de MMP9 todavía sangrado no se redujo lo que sugiere que dichas terapéuticas para la protección neurovascular y dosificación de tratamientos potenciales pueden diferir en control versus estados hiperglucémicos (Hafez, et al., 2014). Estrategias de tratamiento crónico para la recuperación en ratas hiperglucémicas, sometidas a MCAO temporal por el modelo de sutura de dos semanas después de la inducción de la hiperglucemia, no mostraron un aumento de volumen de la lesión. Sin embargo, ellos exhiben una mayor significativamente la hemorragia cerebral, disrupción de la BBE y empeoraron los resultados funcionales después de 14 días de MCAO. En este modelo, la mortalidad se produjo dentro de los primeros 3 días después de la cirugía y todos los animales que murieron hemorragia expuestas Niaspan (40 mg/kg), una formulación de liberación prolongada de niacina, que está en uso clínico actual para aumentar el colesterol HDL y también conocido para mejorar la función endotelial (Hafez, et al., 2014). La administración Niaspan no alteró el volumen de la lesión o la tasa de mortalidad en las ratas diabéticas cuando se inicia a las 24 horas después de MCAO de 14 días. Sin embargo, este enfoque reduce significativamente el volumen de la hemorragia, la fuga de la acreditación y la mejora de los resultados funcionales. Niaspan también promovió la remodelación cerebrovascular que fue acompañado por una expresión reducida de angiotensina 2 (Ang 2) y el aumento de la expresión de Ang 1 en el cerebro isquémico (Seet, & Rabinstein, 2012). El mismo grupo investigado recientemente a largo plazo efectos terapéuticos de Niaspan en el remodelado axonal después del ECV en ratas hiperglucémicas. Curiosamente, Niaspan (40 mg/kg) de tratamiento durante 28 días, comenzando 24 h después del ECV en ratas hiperglucémicas, aumentó significativamente la densidad axonal en la corteza motora ipsilateral en comparación con animales diabéticos tratados con solución salina. Anteriormente, el mismo grupo también mostró que el Niaspan (40 o 80 mg/kg) durante 14 días después de MCAO mejoró los resultados funcionales y promovió la angiogénesis en ratas Wistar macho no diabéticas (Krisnley, 2015). Se ha demostrado previamente que las ratas hiperglucémicas presentan neovascularización disfuncional cerebral y cuando estas ratas son sometidas a la lesión por isquemia reperfusión, se desarrollan HT y peores resultados neurológicos. Un estudio de seguimiento se llevó a cabo para investigar el efecto de la neovascularización de reparación y recuperación funcional en la hiperglucemia (Hafez, et al., 2014). Mientras que los animales de control mostraron la angiogénesis en la zona peri-infarto e incluso en el hemisferio contralateral, los animales hiperglucémicos solo tuvieron un deterioro en la angiogénesis. Pero había también regresión de los vasos existentes y exacerbados astrogliosis. Los animales hiperglucémicos también mostraron peores resultados neurológicos, comportamiento similar a la ansiedad y déficit cognitivos después del ECV en comparación con las ratas trazadas normoglucémicas (Krisnley, 2015). El control glucémico con metformina (300 mg/kg/día) durante 14 días después del ECV mejoró significativamente la reparación cerebrovascular y los resultados funcionales en estos animales sugieren que el control de la glucosa en la fase de recuperación puede ser muy importante para la reparación neurovascular (Hafez, et al., 2014). La angiogénesis terapéutica está siendo perseguida como un tratamiento potencial para la recuperación del ECV. El uso de células estromales de la terapia de la médula ósea (BMSC) ha demostrado ser prometedor en la promoción y la mejora de la recuperación funcional en ratas no diabéticas después del ECV. Sin embargo, este no fue el caso con las ratas diabéticas. Chen et al demostraron que el tratamiento de tipo 1 ratas hiperglucémicas con BMSCs 24 horas después del ECV empeoró los resultados a largo plazo en 14 días. BMSCs también aumentó la mortalidad, la acreditación de fuga y hemorragia cerebral, en comparación con los animales no tratados diabéticos (Hafez, et al., 2014). Junto con nuestros hallazgos en ratas GK, estos resultados sugieren que la promoción de formación de nuevos vasos después del ECV cuando hay preexistente enfermedad vascular diabética puede no ser útil. La estabilización y el mantenimiento de la integridad de los vasos sanguíneos existentes pueden resultar más beneficioso. Junto con nuestro estudio previo en el que mostramos enfoques de tratamiento vasculoprotectores ejercen efectos diferenciales en el control frente a ratas diabéticas, este estudio sugiere que las estrategias de tratamiento de ECV se deben comparar en modelos de control y enfermedades (Hafez, et al., 2014). La hiperglucemia, ECV y IPAA pesar de la importancia de IPA en el ámbito clínico, se llevaron a cabo sólo unos pocos estudios experimentales para evaluar el papel que juega en el IPA o bien mejorar o empeorar los resultados en el ECV hiperglucémico. En un modelo hiperglucémico agudo, isquemia se indujo mediante la oclusión de ambas arterias carótidas comunes y la MCA proximal izquierdo con clips de microanastomosis para 90 min. IPA se infundió 10 minutos antes de la reperfusión y el resultado se evaluó en el día 3 (Hafez, et al., 2014). La hiperglucemia agrava el daño cerebral en los animales tratados con IPA mediante el aumento del tamaño del infarto, hemorragia cerebral y edema. También vale la pena mencionar que la hemorragia cerebral inducida por TPA aumentó con niveles elevados de la hiperglucemia. En el mismo estudio, la administración del inhibidor de NADPH oxidasa, apocinina, redujo significativamente la hemorragia cerebral inducida por TPA (Hafez, et al., 2014). En otro estudio, Ning et al. mostró que la administración de IPA 2 h después del ECV embólico en ratas diabéticas tipo 1 aumentó significativamente la HT y la inflamación del cerebro. IPA no logró reducir el infarto cerebral y mejoró los resultados funcionales. Sin embargo, un estudio similar llevado a cabo por Fan et al. informaron de la disminución de miocárdio con el uso de IPA en las ratas diabéticas, en comparación con las ratas diabéticas no tratadas. La hiperglucemia aumentó el volumen de infarto, edema y hemorragia cerebral, en comparación con las ratas control (Hafez, et al., 2014). La administración de IPA igualmente, pero disminuyó significativamente el tamaño del infarto en las ratas hiperglucémicas pero falló para mejorar la hinchazón cerebral. Sin

embargo, IPA aumentó significativamente la hemorragia intracerebral en ratas hiperglucémicas en comparación con los animales de control. En un reciente estudio por el mismo grupo utilizando el mismo modelo ECV embólico hiperglucémico, mostraron que la coadministración de minociclina con IPA después del ECV redujo significativamente el infarto cerebral, edema cerebral y IPA inducida HT cerebro, proporcionando pruebas de que la terapia de combinación con minociclina además IPA puede ser beneficioso en la mejora de los resultados del Ictus en la hiperglucemia (Hafez, et al., 2014). El mismo grupo utilizó de nuevo el modelo de ECV embólico para evaluar los tempranos por la insulina en combinación con IPA en los resultados del ECV. La insulina se administró a 1 h después del ECV y IPA (10 mg/kg) fue dado a 1,5 h después del ECV. El uso de ya sea solo o IPA insulina sola no tuvo efecto sobre el miocardi isquémico temprana con insulina en combinación con IPA el infarto cerebral, edema cerebral y la hemorragia inducida por IPA (Hafez, et al., 2014). La gravedad de la hiperglucemia parece ser importante para el daño neuronal pero elevaciones leves no aumentan el tamaño del infarto. Sin embargo, el sistema vascular es más susceptible a incluso pequeñas elevaciones de la glucosa en la sangre que median mayor edema y HT conduce a malos resultados en la lesión cerebral isquémica hiperglucémica. Las estrategias preventivas y terapéuticas que ofrecen vasculoprotección parecen promover la protección y reparación neuronal (Hafez, et al., 2014). El modelo de ECV con respecto al método de oclusión y reperusión y la duración de la isquemia antes de la reperusión puede afectar a la lesión y la recuperación. Las estrategias terapéuticas probadas se enfocan en la reducción del tamaño del infarto y la mejora de la función neurológica. Sin embargo, hay una necesidad de comprender mejor cómo estos enfoques de tratamiento podrían afectar la función vascular y la CBF. Las intervenciones terapéuticas en el ECV hiperglucémico deben evaluar las interacciones de t-PA (Hafez, et al., 2014). Tipo de estudio: Esta investigación tuvo un enfoque cuantitativo de tipo exploratorio, retrospectivo y de corte transversal. Lugar y periodo de la investigación: Área de Hospitalización del Servicio de Medicina Interna y del Hospital, provincia de Manabí, Zonal 4, Ecuador. Periodo desde diciembre de 2016 hasta marzo de 2017. Universo y población: El universo estuvo constituido por 99 pacientes que fueron ingresados en el área de Hospitalización y del Hospital, por evento cerebrovascular durante el periodo desde septiembre hasta diciembre de 2016. La población de estudio la conformaron 72 pacientes ingresados por evento cerebrovascular 1 o 2, los cuales cumplieron los criterios de inclusión, cuyos resultados guiaron el presente estudio. Criterios de inclusión: Pacientes internados por evento cerebrovascular 1 o 2 con registros completos en la historia clínica de control glucémico desde su ingreso. Criterios de exclusión: Pacientes menores de 20 años. Pacientes 1 o 2 Pacientes que no fueron internados por evento cerebrovascular. Recolección de la información: Fuentes de información: Fueron de tipo secundario ya que se tomaron los datos de evento cerebrovascular ingresados mediante una hoja de recolección de datos elaborada por las autoras al respecto de las variables estudiadas (véase Anexos/Métodos). Se solicitó el debido permiso al Departamento de Subdirección de Docencia e Investigación mediante el oficio respectivo para ingresar a la base de datos del Departamento de Estadística, para la posterior recolección de datos de las historias clínicas. Técnicas: El tipo de técnica empleada fue el fichaje, el cual se aplicó personalmente por las autoras. Instrumentos: Se utilizó una hoja de recolección de datos (véase Anexos) elaborada por las autoras, tomando en consideración las variables 1 y 2 y su operacionalización, para luego realizar un chequeo de las mismas por cada historia clínica. Procesamiento, análisis e interpretación de la información: Los datos fueron recolectados de forma manual por las investigadoras para luego procesarlos ordenadamente mediante el programa Microsoft Excel 2013. Con los datos recolectados se realizó la tabulación y análisis con medidas estadísticas de tipo descriptivo, se presentaron los resultados en gráficas con sus respectivos porcentajes, los cuales se visualizan sin decimales, y se hace el análisis con una explicación detallada de los mismos. Dichos resultados se compararon y discutieron con estudios actualizados publicados en revistas médicas internacionales, sobre la misma problemática que investiga este trabajo. Por último, se llevó a cabo el análisis del porcentaje de plagio utilizando el programa anti-plagio PLAGIARISM (véase Anexos), para corroborar la autenticidad y autoría de esta investigación. Aspectos éticos: A pesar de que no se realizó una evaluación personal mediante el uso de un cuestionario por parte de las investigadoras y por lo cual no se entregó consentimiento informado, se deja aclarado personales y utilizada para este trabajo fue de carácter absolutamente confidencial, no se identificó a ningún paciente, ni se utilizaron nombres, protegiendo así la identidad de los mismos, y luego de obtener los datos necesarios, se hizo la devolución de las historias clínicas al hospital; la información recopilada no puede ser usada con fines legales en ninguna circunstancia, ya que el estudio tiene un fin exclusivamente investigativo y académico. Los autores no tienen conflictos de interés de ningún tipo en esta investigación. En la gráfica # 1 se puede apreciar que del total de los pacientes internados por evento cerebrovascular en, el 73% no tenían diabetes mellitus tipo 1 o 2, mientras que el 27% eran diabéticos. La población del presente estudio la conforman los pacientes no diabéticos. En la gráfica # 2 se observa que a la edad, la mayoría de los pacientes eran adultos mayores con un total de 56%, de los cuales las mujeres ocupaban el 32%; mientras del total de los pacientes que fueron parte del estudio la mayor parte pertenecían al género masculino con 46%. Se puede apreciar que el riesgo de presentar evento cerebrovascular se incrementa conforme aumenta la edad. En la gráfica # 3 se muestra que del total de los pacientes que fueron objeto del estudio, el 72% fueron internados por evento cerebrovascular de tipo isquémico. En la gráfica # 4 se observa que la determinación de la glucosa en sangre, la mayoría tenían la glucosa con valores normales en el momento del ingreso con el 86% del total, tanto en los pacientes con resultados obtenidos al ingreso con un valor normal que se mantuvo a lo largo de la internación, como en aquellos pacientes con un valor inicial normal de glucosa y que luego desarrollaron hiperglucemia durante su internación, se observa misma, con un 43% del total. Se debe señalar, que 53% de los pacientes evaluados desarrollaron hiperglucemia durante su internación. En la gráfica # 5 se observa que del total de los pacientes que no desarrollaron hiperglucemia que representan el 47% del total de la población, el 91% de ellos se mantuvo con valores normales desde su ingreso, de los cuales el 82% no presentaron complicaciones. Asimismo, el 91% de los pacientes que no desarrollaron hiperglucemia, tampoco presentaron complicaciones durante su estancia hospitalaria. En la gráfica # 6 se muestra que de los pacientes con hiperglucemia durante su internación, el 64% presentaron complicaciones, que aparecieron mayoritariamente en los pacientes que ingresaron con glucosa dentro de los valores normales que corresponden al 56% de ellos, siendo la neumonía nosocomial la principal complicación de los pacientes con evento cerebrovascular que desarrollan hiperglucemia con 39% de los casos. En la gráfica # 7 de acuerdo a los el estudio se muestra que glucosa con valores normales al ingreso y durante su internación, la mayoría no mayor a tres días con un porcentaje de 19%, asimismo, los pacientes con glucosa normal al ingreso y que en la internación fue alta no tuvieron en su mayoría a tres días con 17%. La estancia hospitalaria fue corta en 44% de los casos. En la gráfica # 8 de acuerdo a los resultados obtenidos en el estudio se muestra que los pacientes con valores de glucosa normales al ingreso y que durante su internación desarrollaron hiperglucemia, tuvieron el mayor registro de mortalidad con 19% de los casos. La mortalidad estuvo presente en 22% de los casos. En la gráfica # 9 se observa internados por evento cerebrovascular no tuvieron complicaciones (61%) durante su estancia hospitalaria que generalmente fue corta (25%) complicación que se presentó en estos pacientes fue la neumonía nosocomial con una estancia hospitalaria corta de 14% debida a el paciente falleció por esta complicación. En la gráfica # 10 se observa que de los pacientes internados por evento cerebrovascular que no tuvieron complicaciones (61%) solo el 4% de ellos fallecieron. Del 22% de mortalidad total que se presentó en la población de estudio el 69% tuvo como complicación causal a la neumonía nosocomial, provocando una mortalidad del de 15%. Conclusiones: Mediante la recolección de datos a través de las fichas elaboradas y basados en las historias clínicas de los neonatos con sospecha clínica de sepsis, se concluye: Los principales factores de riesgo maternos identificados fueron presentar bacteriemia materna y ser madre primípara, mientras que los factores de riesgo neonatales fueron género masculino, nacido por parto pretérmino y bajo peso al nacer. Pese a esto, la mayor parte de las madres de los neonatos estudiados no presentaban ningún antecedente de riesgo prenatal con respecto a la edad y número de gestos y en su mayoría habían acudido a más de 5 controles prenatales, además, la mayor parte de los neonatos habían nacido a término y tenían un peso adecuado al momento de nacer. Los principales signos y síntomas de sepsis que presentaron los neonatos fueron taquipnea y rechazo a la succión; secundariamente se observó, presión arterial alta, febrícula, quejido espiratorio y saturación de oxígeno mayor a 97%. Pero, la mayoría de los pacientes evaluados tenían un Score de Apgar normal, frecuencia cardíaca normal, sin quejido espiratorio, saturación de oxígeno normal, temperatura normal, retracción costal débil y presión arterial normal. De acuerdo a los resultados iniciales y de control con neonatos evolucionaron favorablemente, ya que casi la mitad de ellos ingresó con valores altos de y de estos la mayoría normalizaron sus valores después del antibiótico de primera línea. Estos resultados indican que buen marcador para iniciar el tratamiento inmediato con antibióticos por sospecha clínica de sepsis neonatal, con el objetivo de evitar la mortalidad neonatal, pero no funciona como predictor específico de sepsis. Recomendaciones: En base a las conclusiones realizadas recomendamos lo siguiente: Con el apoyo del Ministerio de Salud Pública realizar programas de capacitación a nivel de centros de salud, por medio de charlas, para que las mujeres en periodo de gestación, se instruyan sobre y parto, dando además información sobre la sepsis neonatal. Asimismo, socializar sobre el manejo intrahospitalario de la sepsis neonatal, para mejorar la atención de las madres sepsis. A las autoridades del Hospital Dr. Verón, procurar que la proteína C reactiva esté a disposición del equipo médico, además, de otras pruebas de laboratorio necesarias para la evaluación diagnóstica y control de la sepsis neonatal, y otras patologías comunes en los recién nacidos y en nuestra localidad, ya que la falta de ellas, puede provocar un mal manejo de estos pacientes, complicaciones y muerte neonatal. A la Universidad Técnica de Manabí, en especial a la y la Escuela de Medicina, a través de sus docentes y estudiantes, promover la educación sobre

la sepsis neonatal y los peligros que conlleva, mediante campañas de salud dentro de esta institución, y hacia la población manabita, para así colaborar en la los neonatal, que sean sexualmente activos, realizar controles preconceptionales para valorar su estado **de salud** y solicitar al médico tratante que los asesore para establecer el mejor momento para concebir; y **de acuerdo** a esto, elegir recomendable según su situación, evitar complicaciones durante **un probable embarazo**.

