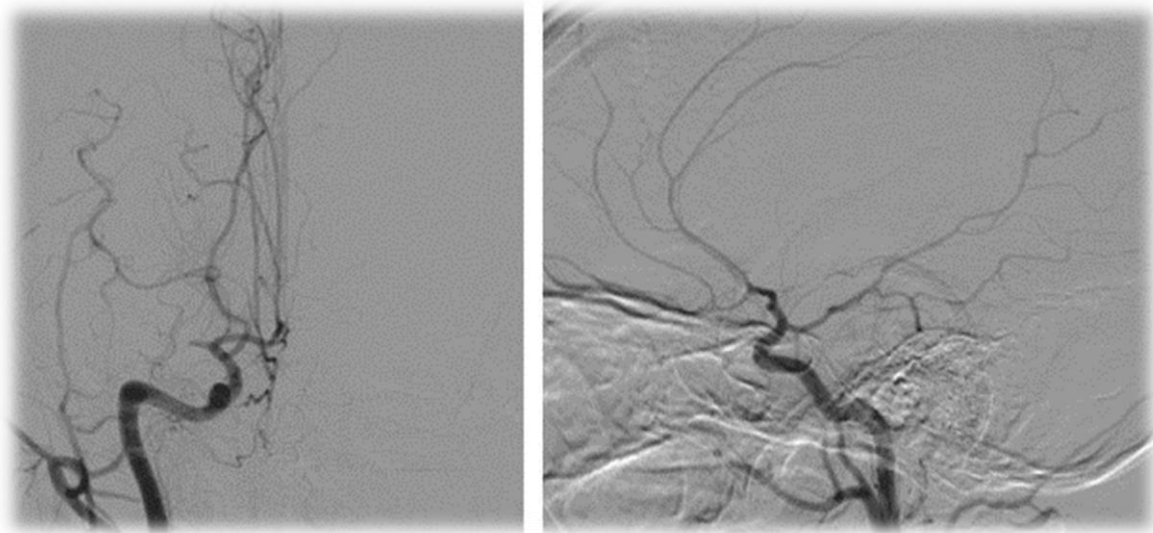


2012

Hospital Bernardino
Rivadavia

Caldas Federico A.
Iaconis Campbell Juan D.



[VALOR PRONÓSTICO DEL ÍNDICE LEUCOGLUCÉMICO EN EL STROKE ISQUÉMICO AGUDO]

Asociación Médica Argentina – Curso internacional de investigación – Buenos Aires, Argentina
24/10/2012

TITULO: Valor pronóstico del índice leuco-glucémico en el stroke isquémico agudo.

AUTOR: Caldas Federico A., Iaconis Campbell Juan D.

PADRINO: Dr. Aldo Perusso

LUGAR Y FECHA: Hospital Bernardino Rivadavia. Unidad de terapia intensiva. Buenos Aires, Argentina. 2012

OBJETIVO: Proponer un método simple, de laboratorio, y con adecuado poder estadístico, para estimar, de manera precoz y certera, la evolución de los pacientes con stroke isquémico agudo (SIA).

MATERIALES Y METODOS: Se realizó un estudio retrospectivo, sobre historias clínicas de pacientes ingresados en unidad de cuidados intensivos con diagnóstico de stroke. Se tomaron los valores de glucemia y recuento leucocitario de admisión, sexo, edad, y pronóstico final (alta u óbito). Se calculó el índice leuco-glucémico y se realizó el análisis estadístico, tomando como punto de corte 1600 puntos de ILG.

RESULTADOS: La edad promedio de los pacientes fue 76 años para ambos sexos. El rango de ILG en la población estudiada estuvo comprendido entre 309 y 21266 puntos. La distribución de los pacientes fue 34% ILG >1600, y 66% con ILG <1600. El análisis de la curva ROC (receiver operating characteristic) demuestra una alta sensibilidad del índice con un área bajo la curva de 0,86 para un máximo de 1 (100% sensible) y un mínimo de 0,5.

CONCLUSIONES: Concluimos que el índice leucoglucémico puede ser utilizado como predictor de severidad del SIA a corto plazo lo que permitiría la toma temprana de decisiones como la derivación a centros de alta complejidad. Utilizando valores de laboratorio de rutina de baja complejidad y costo.

PALABRAS CLAVE: stroke isquémico, glucemia, leucocitos, índice leuco-glucémico

TITLE: Prognostic value of the leuko-glycemic index in acute ischemic stroke

AUTHORS: Caldas Federico A., Iaconis Campbell Juan D.

MENTOR: Dr. Aldo Perusso

PLACE & DATE: Hospital Bernardino Rivadavia. Unidad de terapia intensiva. Buenos Aires, Argentina. 2012

OBJECTIVE: To offer a simple laboratory method, with proper statistic value, for early and accurate prediction of the outcome for patients with ischemic stroke.

MATERIALS & METHODS: A retrospective study has been conducted. The database was taken from patient's charts with ischemic stroke admitted at intensive care unit. Admission glycaemia and leucocytes blood count, sex, age, and final outcome were recorded. The leuko-glycemic index was calculated and the statistical analysis was done, take as reference value for prognosis 1600 points of LGI.

RESULTS: The average age was 76 years for both sexes. The LGI range in the studied population was between 309 and 21266 points. The distribution of patients was 34% LGI >1600, and 66% with LGI <1600. ROC (receiver operating characteristic) curve analysis showed a high sensibility of the index with an AUC of 0.86 for a maximum of 1 (100% sensibility) and a minimum of 0.5.

CONCLUSION: We concluded that the leuco-glycemic index can be used as a short term predictor of severity in acute ischemic stroke, which would allow early decision making, such as patient's transfer to a high complexity center, using low cost laboratory values.

KEY WORDS: ischemic stroke, glycaemia, leukocytes, leuko-glycemic index.

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud define el stroke como la aparición súbita de signos neurológicos focales, de presunto origen vascular, que dura más de 24 horas o causa la muerte. Puede ser además clasificado como isquémico, debido a la interrupción del suministro de sangre, o hemorrágico, debido a la ruptura de una arteria cerebral.⁹

Después de una injuria isquémica, las células del cerebro pueden morir por dos mecanismos diferentes: la necrosis y la apoptosis. Está demostrado que cuando el flujo sanguíneo cerebral se reduce a 12-10 mL/100 grs de tejido/minuto, la bomba sodio/potasio ATPasa falla provocando inestabilidad iónica extracelular, llevando a la liberación de aminoácidos excitatorios y al desarrollo de una cascada isquémica que, de no ser tratada a tiempo, conduce a la muerte neuronal.

El stroke es la tercera causa de muerte en el mundo, la primera en discapacidad. y la segunda causa de demencia, por detrás de la enfermedad de Alzheimer.¹⁴

En términos globales, se calcula que en el mundo existen más de 9 millones de personas supervivientes de eventos cerebrovasculares y que se producen unos 4,5 millones de muertes anuales a consecuencia del stroke.⁹

El costo económico del stroke en USA es de 43700 millones, de los cuales el 22,4% es costo directo (gastos de internación y tratamiento), 32,8% costo directo a largo plazo (rehabilitación) y 44,8% costo indirecto a largo plazo (lucro cesante).⁷

La mortalidad por ECV en Argentina ocupa el 6to. lugar en el mundo.⁷

El riesgo es mucho mayor por encima de 65 años, con una prevalencia mínimamente mayor en mujeres.⁷

Existen factores de riesgo bien definidos como, por ejemplo, edad, hipertensión arterial, tabaco, diabetes mellitus, colesterol, fibrilación auricular, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca y aterosclerosis.⁴⁻¹⁷⁻¹⁴⁻¹⁹

Constantemente se está en la búsqueda de nuevos métodos para optimizar el manejo de las patologías de urgencias. En esto se avanza permanentemente,

hallándose numerosos marcadores útiles para este fin, pero que requieren métodos costosos, sofisticados y complejo.

Actualmente se conoce que existe una relación entre el aumento de glóbulos blancos y la morbimortalidad del paciente con stroke isquémico agudo¹⁻⁸⁻¹⁰⁻¹². Recientemente se está estudiando el valor predictivo de glucemia de admisión en la mortalidad a corto plazo en el SIA¹¹.

A su vez se están estudiando otros predictores como el conteo relativo de leucocitos, la globina, la hemoglobina, proteínas totales, proteína C reactiva⁵⁻⁶⁻²², interleucinas²⁴⁻²¹⁻¹³, útiles para predecir tanto severidad del SIA como mortalidad a corto plazo.²⁻³⁻¹²⁻¹⁵⁻²⁰⁻²³⁻²⁵

Nuestro interés surge de los trabajos recientemente publicados que demuestran una gran utilidad del ILG en el síndrome coronario agudo, ya que permite estratificar rápidamente al SCA con elevación del ST y adoptar la conducta terapéutica más apropiada.¹⁶⁻¹⁸

OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es proponer un método simple, de laboratorio, y con adecuado poder estadístico, para estimar, de manera precoz y certera, la evolución de los pacientes con stroke isquémico agudo (SIA) y poder tomar decisiones rápidas y precisas en la evolución temprana de la patología, así como derivarlo a un centro terciario o de alta complejidad, con la estructura necesaria para abordar con mayor éxito el tratamiento la enfermedad.

MATERIALES Y METODOS

Se diseñó un estudio retrospectivo observacional unicéntrico, en el que se evaluaron 50 pacientes que estuvieron internados en la unidad de terapia intensiva, entre enero de 2007 y julio de 2012, del Hospital Bernardino Rivadavia de Buenos Aires, Argentina, con diagnóstico de stroke isquémico agudo.

De todas las historias clínicas se calculó el índice leucoglucémico a partir de un laboratorio basal de rutina hematológica, con especial atención en el recuento de glóbulos blancos y en las cifras de glucemia en mg/dL.

$$\text{glucemia mg/dL} \times \text{glóbulos blancos}/1000 = \text{índice leucoglucémico}$$

Las cifras de glucemia se basaron en mediciones obtenidas de muestras de sangre total al momento de ingresar en la institución. La primera glucosa disponible después de la admisión fue definida como glucemia de admisión.

Una vez calculado este índice, se correlacionó el valor obtenido con el punto final preestablecido del estudio: muerte o alta.

El valor del punto de corte del índice leucoglucémico se estableció en 1600 puntos. Este se tomó del trabajo de Quiroga Castro et al.¹⁸ el cual demostró ser aplicable para la patología aquí estudiada.

Análisis estadístico

Se realizó el análisis de los resultados en función del punto de corte mediante la prueba de Chí cuadrado utilizando Microsoft® Office Excel™, se evaluaron las poblaciones mediante la prueba t de student con el mismo producto y se realizó la curva ROC utilizando el software STATA™.

RESULTADOS

La edad promedio de los pacientes fue 76 años para ambos sexos, la distribución del sexo fue 50% H, 50%M.

<i>Edad general</i>	
Media	76,86
Error típico	1,15423267
Mediana	75,5
Moda	72
Desviación estándar	8,16165749
Varianza de la muestra	66,6126531
	-
Curtosis	0,26479726
	-
Coefficiente de asimetría	0,02478959
Rango	36
Mínimo	56
Máximo	92
Suma	3843
Cuenta	50



Se evaluó la distribución etaria en relación al sexo con la prueba t de Student que dio como resultado $p > 0,5$.

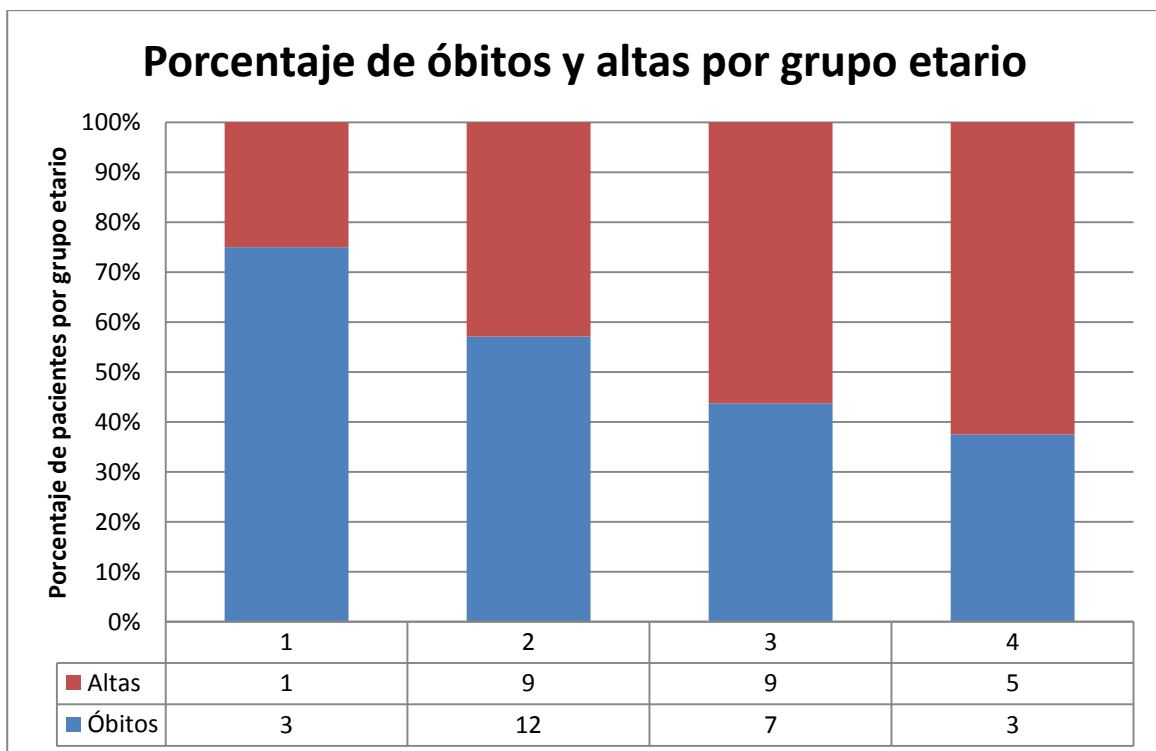
Prueba t para dos muestras relacionando sexo y edad

	<i>Variable 1</i>	<i>Variable 2</i>
Media	76,84	76,88
Varianza	50,22333333	85,77666667
Observaciones	25	25
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	45	
	-	
Estadístico t	0,017149859	
P(T<=t) una cola	0,493196439	
Valor crítico de t (una cola)	1,679427393	
P(T<=t) dos colas	0,986392878	
Valor crítico de t (dos colas)	2,014103389	

Se dividió a los pacientes en 4 grupos etarios

- Grupo 1: 55-65 años
- Grupo 2: 66-75 años
- Grupo 3: 76-85 años
- Grupo 4: 86-95 años

El resultado final por grupo etario se muestra en el gráfico a continuación



El análisis de la relación entre el ILG y la edad por la prueba t de Student da como resultado $p > 0,5$.

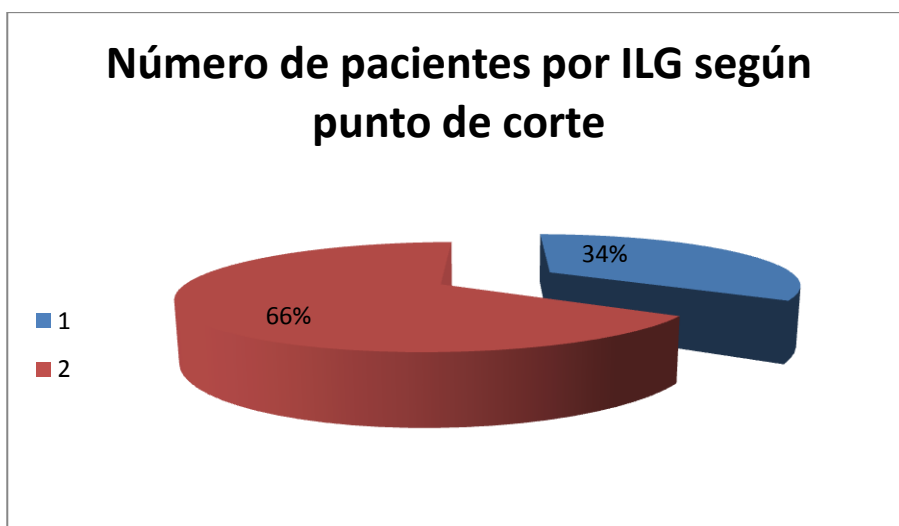
Prueba t para dos muestras relacionando ILG con edad

	<i>Variable 1</i>	<i>Variable 2</i>
Media	12118	76,86
Varianza	32474159,2	66,6126531
Observaciones	50	50
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	49	
Estadístico t	14,9411218	
P(T<=t) una cola	3,5353E-20	
Valor crítico de t (una cola)	1,67655089	
P(T<=t) dos colas	7,0707E-20	
Valor crítico de t (dos colas)	2,00957524	

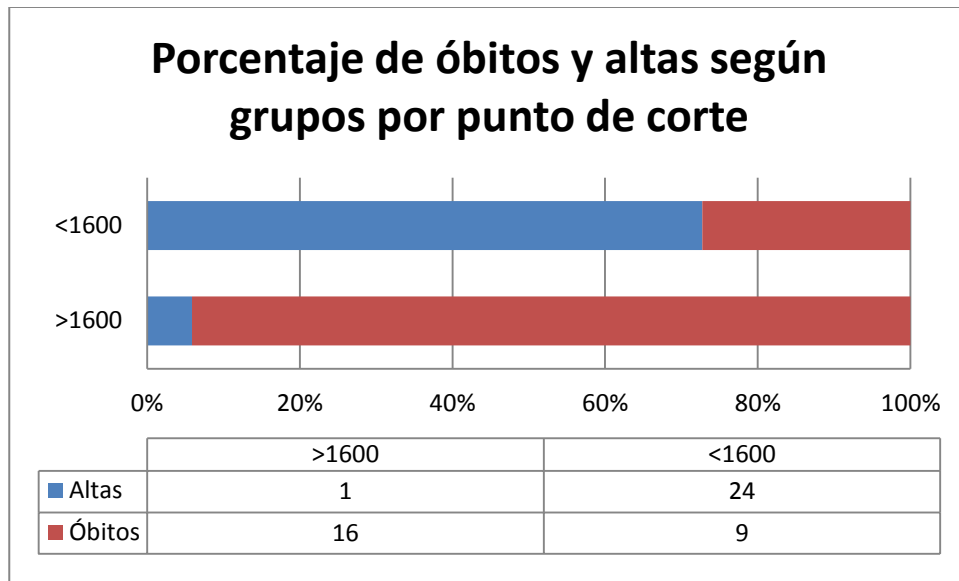
El rango de ILG en la población estudiada estuvo comprendido entre 309 y 21266 puntos.

A partir del valor de corte de ILG utilizado (1600) se dividió a los pacientes en dos grupos: pacientes con ILG < a 1600 y aquellos con ILG > a 1600.

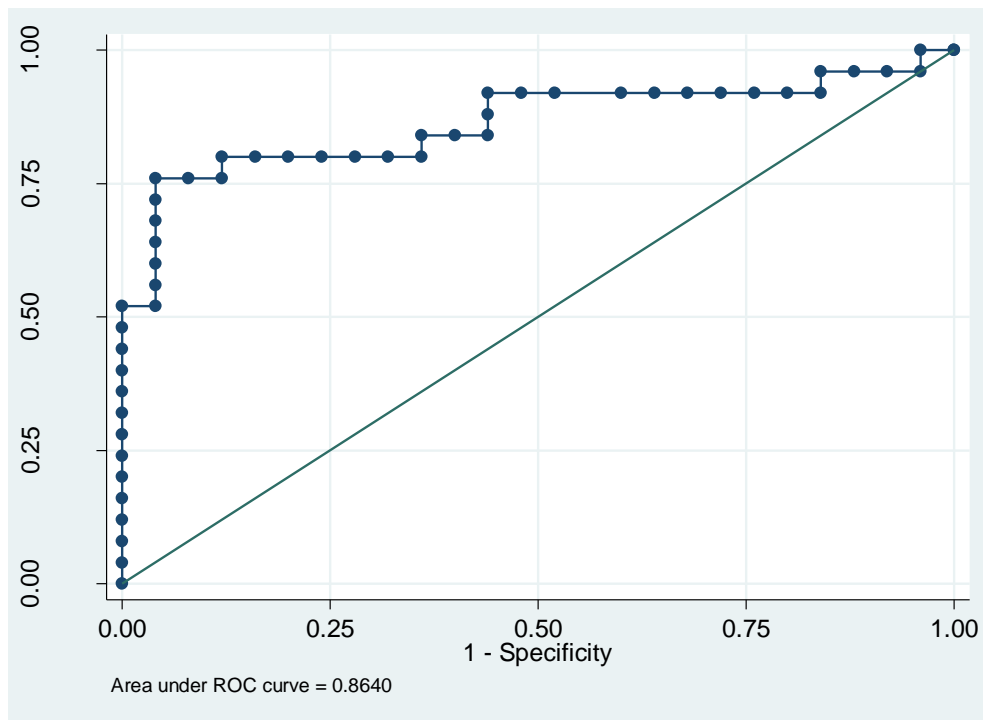
La distribución de los pacientes fue 34% para el grupo 1 con ILG >1600, y 66% para el grupo 2 con ILG <1600.



El porcentaje de óbitos en los dos grupos se distribuyó de la siguiente manera



El análisis de la curva ROC (receiver operating characteristic) demuestra una alta sensibilidad de la prueba con un área bajo la curva de 0,86 para un máximo de 1 (100% específica) y un mínimo de 0,5.



DISCUSION

Según el estudio de Kim J et al.¹⁰ Los altos valores de leucocitos en la admisión se asociaban a mayor severidad del stroke.

Nayak AR, et al.¹² encontraron lo mismo que el estudio anteriormente citado en relación al recuento elevado de leucocitos asociado a la severidad del Stroke. Sin embargo, los marcadores hallados como determinantes de la mortalidad a corto plazo fueron la hemoglobina y la globulina.

En el estudio de Nardi K et al.¹¹ se pudo observar una relación directa entre los niveles de glucemia y la mortalidad a corto plazo del paciente con stroke.

Hasan N et al.⁸ describe los altos valores de glucemia como indicador de mal pronóstico.

Nuestro estudio no evalúa los valores de glucemia y leucocitos individualmente sino dentro del índice, siendo justamente simplificar la evaluación pronostica del paciente mediante este método. Nuestros resultados, de manera similar a los de los estudios citados previamente, muestran una relación directa entre el valor del ILG (el cual comprende los valores de glucemia y leucocitos en su fórmula) y la mortalidad a corto plazo.

CONCLUSION

En nuestros resultados se puede observar una relación directa entre el puntaje de ILG y la mortalidad a corto plazo independientemente del sexo y la edad, tomando como punto de corte para mejor o peor pronóstico 1600 puntos.

Según la prueba t de Student relacionando edad y valor de ILG, encontramos una relación estadísticamente significativa ($p < 0,5$) independientemente del sexo, pero esta relación no se puede evaluar por ser el tamaño de la muestra insuficiente

No se puede evaluar la relación del ILG por sexo y edad por no estar la muestra correctamente pareada según estas variables.

Por lo tanto concluimos que el ILG puede ser utilizado como predictor de severidad del SIA a corto plazo lo que permitiría la toma de temprana de

decisiones como la derivación a centros de alta complejidad. Utilizando valores de laboratorio de rutina de baja complejidad y costo.

Sería necesario realizar estudios posteriores con poblaciones mayores que permitan afirmar nuestro postulado y establecer nuevos parámetros en relación a la población.

AGRADECIMIENTOS

- Dr. Aldo perusso
- Hospital Rivadavia
- Sanatorio Osme
- Mariana Casarone
- José Am
- Agostina Perusso

CITAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Becker KJ, Kalil AJ, Tanzi P, Zierath DK, Savos AV, Gee JM, Hadwin J, Carter KT, Shibata D, Cain KC. Autoimmune responses to the brain after stroke are associated with worse outcome. *Stroke*. 2011 Oct;42(10):2763-9. Epub 2011 Jul 28.
2. Castellanos M, Leira R, Tejada J, Gil-Peralta A, Davalos A, et al. Predictors of good outcome in medium to large spontaneous supratentorial intracerebral haemorrhages. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:691–695. doi: 10.1136/jnnp.2004.044347.
3. Clark WM. Cytokines and reperfusion injury. *Neurology*. 1997;49(suppl 4):10–14.
4. Das SK, Banerjee TK, Biswas A, et al. A prospective community based study of stroke in Kolkata, India. *Stroke*. 2007;38:906. doi: 10.1161/01.STR.0000258111.00319.58.
5. Di Napoli M, Papa F, Bacola V. Prognostic influence of increased C Reactive Protein and fibrinogen levels in ischaemic stroke. *Stroke*. 2001;32:133–138. doi: 10.1161/01.STR.32.1.133.
6. Di Napoli M, Papa F, Bocola V. C-reactive protein in ischemic stroke: an independent prognostic factor. *Stroke*. 2001;32:917–924. doi: 10.1161/01.STR.32.4.917.
7. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke. *Stroke* 2003; 34:1056-1083
8. Hasan N, McColgan P, Bentley P, Edwards RJ, Sharma P. Towards the identification of blood biomarkers for acute stroke in humans: a comprehensive systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2012 Aug;74(2):230-40. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04212.x.
9. José Felipe Varona Arche. Ictus en el paciente adulto joven. Etiología y pronóstico a largo plazo. Tesis doctoral, Universidad Complutense de Madrid.
10. Kim J, Song TJ, Park JH, Lee HS, Nam CM, Nam HS, Kim YD, Heo JH. Different prognostic value of white blood cell subtypes in patients with acute cerebral infarction. *Atherosclerosis*. 2012 Jun;222(2):464-7. Epub 2012 Mar 7.

11. Nardi K, Milia P, Eusebi P, Paciaroni M, Caso V, Agnelli G. Predictive value of admission blood glucose level on short-term mortality in acute cerebral ischemia. *J Diabetes Complications*. 2012 Mar;26(2):70-6. Epub 2012 Apr 10.
12. Nayak AR, Kashyap RS, Kabra D, Deoras P, Purohit HJ, Taori GM, Dagainawala HF. Evaluation of routinely performed hematological and biochemical parameters for the prognosis of acute ischemic stroke patients. *Neurol Sci*. 2011 Oct;32(5):855-60. Epub 2011 Aug 24.
13. Orion D, Schwammenthal Y, Reshef T, et al. Interleukin-6 and soluble intercellular adhesion molecule-1 in acute brain ischaemia. *Eur J Neurol*. 2008;15:323–328. doi: 10.1111/j.1468-1331.2008.02066.x.
14. Pablo C. Spada, Daniel A Fernandez, Jorge H Villanueva. Stroke isquémico agudo: evolución y tratamiento. *Rev. Fed. Arg. Cardiol*. 2003; 32:534-540
15. Panicker JN, Thomas M, Pavithran K, Nair D, Sarma PS. Morbidity predictors in ischaemic stroke. *Neurol India*. 2003;51:49–51.
16. Pesaro AE, Nicolau JC, Serrano CV, Truffa R, Gaz MV, Karbstein R, et al. Influence of leukocytes and glycemia on the prognosis of patients with acute myocardial infarction. *Arq Bras Cardiol*. 2009;92(2): 84-8.
17. Pongvarin N. Stroke in the developing countries. *Lancet*. 1998;352(SIII):19–22. doi: 10.1016/S0140-6736(98)90090-3.
18. Quiroga W, Conci E, Zelaya F, Isa M, Pacheco G, Sala J, et al. Estratificación del riesgo en el infarto agudo de miocardio según el índice leucoglucémico. ¿El "Killip-Kimball" de laboratorio? *Rev Fed Arg Cardiol*. 2010;39(1):29-34.
19. Rosamond W, Flegal K, Friday G, et al. Heart disease and stroke statistics—a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2007;115:e69–e171. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.179918.
20. Shenhar-Tsarfaty S, Assayag EB, Bova I, et al. Early signaling of inflammation in acute ischemic stroke: clinical and rheological implications. *Thromb Res*. 2008;122(2):167–173. doi: 10.1016/j.thromres.2007.10.019.
21. Smith CJ, Emsley HCA, Gavin CM, et al. Peak plasma interleukin-6, other peripheral markers of inflammation in the first week of ischemic stroke correlate with brain infarct volume, stroke severity, long-term outcome. *BMC Neurol*. 2004;4:2. doi: 10.1186/1471-2377-4-2.

22. Tanne D, Bendersly M, Goldbourt U, Hain M, Tenenbaum A, et al. C-reactive protein as a predictor of incident ischemic stroke among patients with preexisting cardiovascular disease. *Stroke*. 2006;37:1720–1724. doi: 10.1161/01.STR.0000227004.08182.bf.
23. Toni D, Fiorelli M, Gentile M, Bastianello S, Sacchetti ML, Argentino C, et al. Progressing neurological deficit secondary to acute ischemic stroke: a study on predictability, pathogenesis, and prognosis. *Arch Neurol*. 1995;52:670–675.
24. Waje-Andreassen U, Kråkenes J, Ulvestad E, et al. IL-6: an early marker for outcome in acute ischemic stroke. *Acta Neurol Scand*. 2005;112(4):273–274. doi: 10.1111/j.1600-0404.2005.00481.x.
25. Whiteley W, Chong WL, Sengupta A, Sandercock P. Blood markers for the prognosis of ischemic stroke: a systematic review. *Stroke*. 2009;40:e380–e389. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.528752.