

Determinación de proteínas plasmáticas de fase
aguda en pacientes con ictus isquémico agudo.
Implicaciones etiopatogénicas y diagnósticas.

Francisco José Álvarez Pérez

Tesis para la obtención del Grado de Doctor en
Medicina
(3^{er} ciclo de estudios)

Orientador: Prof. Doctor José Alvarez Sabín
Co-orientador: Prof. Doctor Miguel Castelo Branco

Covilhã, agosto de 2011

Determinación de proteínas plasmáticas de fase aguda en pacientes con ictus isquémico agudo.
Implicaciones etiopatogénicas y diagnósticas.

Dedicatoria

Al Padre, porque vive en mi memoria,

A la Madre, porque ha entregado vida y amor,

Al Hijo, porque representa la esperanza,

Determinación de proteínas plasmáticas de fase aguda en pacientes con ictus isquémico agudo.
Implicaciones etiopatogénicas y diagnósticas.

Agradecimientos

A los Orientadores, por su tiempo, sus consejos, su saber, y su paciencia.

A los Pacientes, por transmitir conocimiento desde el dolor.

A los Amigos, por su interés y su ánimo en los momentos de incertidumbre.

Determinación de proteínas plasmáticas de fase aguda en pacientes con ictus isquémico agudo.
Implicaciones etiopatogénicas y diagnósticas.

Prefacio

" "El mundo es mi representación": ésta es una verdad aplicable a todo ser que vive y conoce, aunque sólo el hombre puede llegar a su conocimiento abstracto y reflexivo; cuando a él llega, ha adquirido al mismo tiempo el criterio filosófico. Estará entonces claramente demostrado para él que no conoce un sol ni una tierra, sino únicamente un ojo que ve al sol y una mano que siente el contacto de la tierra; que el mundo que le rodea no existe más que como representación, es decir, única y enteramente en relación a otro ser: el ser que percibe, que es él mismo"

Arthur Schopenhauer. *El mundo como voluntad y representación*.

"Si las puertas de la percepción se limpiaran, todo aparecería a los hombres como realmente es: infinito.

Pues el hombre está confinado en sí mismo hasta ver todas las cosas a través de las estrechas rendijas de su caverna"

William Blake. *Las bodas del Cielo y el Infierno*.

"(...) no hay más que una vida desperdiciada, la del hombre que vivió toda su vida engañado por las alegrías o los cuidados de la vida; la del hombre que nunca se decidió con una decisión eterna a ser consciente en cuanto espíritu, en cuanto yo; o lo que es lo mismo, que nunca cayó en la cuenta ni sintió profundamente la impresión del hecho de la existencia de Dios y que "él", él mismo, su propio yo existía delante de este Dios, lo que representa una ganancia infinita que no se puede alcanzar si no es pasando por la desesperación. (...) la eternidad te preguntará solamente por una cosa; si has vivido o no has vivido desesperado, y si desesperado, si no supiste que lo eras, o si llevaste ocultamente esta enfermedad en lo más hondo de ti mismo, como el secreto devorador de tu vida, o como el fruto de un amor prohibido apretado contra tu corazón (...)"

Sören Kierkegaard. *La enfermedad mortal*.

Determinación de proteínas plasmáticas de fase aguda en pacientes con ictus isquémico agudo.
Implicaciones etiopatogénicas y diagnósticas.

Resumen

Introducción: El ictus supone una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en los países desarrollados. En el caso del ictus isquémico, las diversas etiologías y mecanismos fisiopatológicos se asocian a diferencias en su pronóstico y tasa de recurrencia, lo que determina que las estrategias para la prevención secundaria sean diferentes. Uno de los sistemas más aceptados para definir el mecanismo del ictus es la clasificación aplicada en el Trial of Org 10172 in Acute Ischemic Stroke (TOAST). Empleando datos clínicos y paraclínicos, clasifica el mecanismo del ictus en patología aterosclerótica de gran vaso, embolismo cardíaco, patología de vasos pequeños, etiologías indeterminadas, y otras causas. La clasificación no emplea marcadores bioquímicos y los datos que pueden sugerir una relación entre éstos y el mecanismo del ictus son escasos. Por ello, el objetivo principal del presente estudio fue determinar los niveles plasmáticos de marcadores de trombosis (D-dímero, fibrinógeno, cociente D-dímero/fibrinógeno), e inflamación (proteína C reactiva -PCR- y velocidad de sedimentación globular -VSG-), durante la fase aguda del ictus isquémico para estudiar diferencias entre pacientes y controles, y entre los diferentes subtipos de ictus. Secundariamente, se estudió la relación entre estos parámetros y otras variables analíticas y clínicas adicionales.

Pacientes y métodos: Estudio clínico, prospectivo y controlado, que incluyó 200 pacientes ingresados consecutivamente en la Unidad de Ictus del Hospital Pêro da Covilhã con diagnóstico de ictus isquémico (50 de cada subgrupo TOAST, excluyendo la categoría de otras causas) de evolución inferior a 24 horas, y 50 controles. Se registraron las variables demográficas, antecedentes patológicos, factores de riesgo vascular, gravedad clínica (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS), y clasificación clínica del ictus (Oxfordshire Community Stroke Project). Las variables bioquímicas principales (D-dímero, fibrinógeno, VSG, PCR, y cociente D-dímero/fibrinógeno) y secundarias (hemograma, glucemia, perfil lipídico, proteinograma) fueron analizadas en dos muestras diferentes de sangre venosa durante las primeras 48 horas. Se registraron las complicaciones neurológicas y sistémicas, la situación funcional al alta (escala modificada de Rankin, definiendo dependencia como su valor superior a 2), y el probable mecanismo del ictus (criterios TOAST).

Resultados: Cincuenta y cinco pacientes presentaron un síndrome TACI, 56 PACI, 71 LACI, y 18 POCI. El síndrome TACI se asoció a valores superiores de D-dímero y del

cociente D-dímero/fibrinógeno. Considerando los mecanismos, la mediana de VSG fue mayor en los pacientes con ictus aterotrombótico y lacunar. Los pacientes con ictus cardioembólico y los controles presentaron los menores valores, sin que se observaran diferencias entre subtipos. La mediana de fibrinógeno fue significativamente superior en todos los subtipos de ictus comparados con los controles. El nivel fue superior en el subtipo cardioembólico, pero las diferencias entre subgrupos no fueron significativas. Las medianas de D-dímero y del cociente D-dímero/fibrinógeno fueron superiores en los pacientes con ictus cardioembólico ($p < 0.0001$ al comparar ambos parámetros con los controles y pacientes con ictus aterotrombótico y lacunar; $p = 0.002$ al comparar el D-dímero, y $p = 0.004$ al comparar el cociente con los valores de los pacientes con ictus indeterminado). La mediana de PCR fue significativamente superior en todos los grupos de ictus respecto a los controles. Al comparar los pacientes entre sí, la mediana de PCR fue significativamente superior en los pacientes con ictus aterotrombótico respecto a los pacientes con ictus lacunar ($p = 0.010$), e indeterminado ($p = 0.003$). Se definieron tres perfiles bioquímicos: (1) inflamatorio; (2) protrombótico; (3) mixto. El inflamatorio fue observado en los pacientes con ictus aterotrombótico y fue definido básicamente por el aumento de PCR, y, secundariamente, por el de los valores de fibrinógeno y VSG. El protrombótico fue observado en los pacientes con ictus cardioembólico y se caracterizó por el aumento de D-dímero y del cociente, y, secundariamente, por el aumento del fibrinógeno, y por la ausencia de incremento de PCR y VSG. El perfil mixto fue observado en los pacientes con diagnóstico de ictus lacunar y de mecanismo indeterminado, y presentó características bioquímicas intermedias.

Al alta, 81 pacientes (40.5%) fueron independientes. Las variables relacionadas con la dependencia fueron la edad (OR 1.050, IC 95% 1.010-1.092, $p = 0.014$) y la NIHSS (OR 1.576, IC 95% 1.332-1.865, $p < 0.0001$). Setenta y siete pacientes (30.8%) experimentaron complicaciones durante el ingreso. Las variables relacionadas independientemente con las complicaciones infecciosas fueron la edad (OR 1.084, IC 95% 1.033-1.138, $p = 0.001$) y la NIHSS (OR 1.343, IC 95% 1.205-1.495, $p < 0.0001$). Las relacionadas con la progresión del ictus fueron el antecedente de claudicación intermitente (OR 12.604, IC 95% 2.297-69.144, $p = 0.004$) y la NIHSS (OR 1.156, IC 95% 1.049-1.273, $p = 0.003$). Siete pacientes (3.5%) fallecieron. La mortalidad se asoció a la NIHSS (OR 1.197, IC 95% 1.041-1.376, $p = 0.012$).

Discusión: Los resultados mostraron la presencia de alteraciones analíticas durante las primeras 72 horas de la fase aguda del ictus isquémico. Comparados con los controles, los pacientes presentaron niveles superiores de fibrinógeno, D-dímero, cociente D-dímero/fibrinógeno, VSG, PCR, leucocitos, alfa-1 y alfa-2 globulinas, y menores de albúmina. Dado que los pacientes con complicaciones sistémicas graves fueron excluidos del estudio, las diferencias halladas se deben básicamente al ictus, representando la respuesta de fase aguda y

los procesos asociados a sus causas. Excepto el D-dímero, la ausencia de correlación entre las variables principales de laboratorio y los síndromes TACI sugiere que las diferencias observadas se asocian en parte a las causas del ictus. Los pacientes con ictus cardioembólico presentaron un perfil trombogénico compatible con la activación permanente del sistema de la coagulación-fibrinólisis, mecanismo apoyado por los elevados valores del cociente D-dímero/fibrinógeno. Los pacientes con ictus aterotrombótico presentaron un perfil inflamatorio que sugiere la participación de procesos inflamatorios sistémicos y de la disfunción endotelial. En los pacientes con ictus lacunar se observó un perfil mixto con predominio de la inflamación. En los pacientes con ictus indeterminado se observó un perfil mixto con predominio trombogénico que sugiere que en parte de estos pacientes el mecanismo del ictus puede ser cardioembólico.

Las asociaciones halladas entre la dependencia y la edad y la NIHSS, entre la incidencia de complicaciones infecciosas y la edad, entre el desarrollo de ictus progresivo y la NIHSS, y entre la mortalidad y la NIHSS, son coherentes con los resultados de estudios publicados previamente y confirman el valor pronóstico de la evaluación clínica inicial de los pacientes con ictus.

Palabras clave

Ictus, Mecanismo, D-dímero, Fibrinógeno, Cociente D-dímero/fibrinógeno, Velocidad de Sedimentación Globular, Proteína C Reactiva, Trombogénesis, Fibrinólisis, Inflamación.

Determinación de proteínas plasmáticas de fase aguda en pacientes con ictus isquémico agudo.
Implicaciones etiopatogénicas y diagnósticas.

Abstract

Introduction: Stroke is one of the main causes of mortality and disability in developed countries. Considering ischemic stroke, its different aetiologies and mechanisms are related to differences in prognosis and risk of recurrence. This determines capital differences in strategies of secondary prevention. The classification applied in the Trial of Org 10172 in Acute Ischemic Stroke (TOAST) is one of the more used systems to define the mechanism of stroke. Using clinical and paraclinical data, it classifies subtypes of stroke in large vessel atherosclerotic disease, cardiac embolism, small vessel disease, undetermined aetiology, and other causes. The classification does not use biochemical markers and there are few data to support an association between the biomarkers and the mechanism of stroke. Then, the main aim of the present study was to determine plasmatic levels of thrombosis markers (D-dimer, fibrinogen, D-dimer/fibrinogen rate), and inflammation (C reactive protein -CRP- and erythrocyte sedimentation rate -ESR-), during acute phase of ischemic stroke, to assess the differences between patients and controls, and among subtypes of stroke. Secondarily, the relationship between these variables and additional analytic and clinical parameters was assessed.

Patients and methods: This was a clinical study, prospective and controlled, including 200 patients consecutively admitted to Stroke Unit of Hospital Pêro da Covilhã with diagnosis of less than 24 hours ischemic stroke (50 of each TOAST subtype excluding the category of other aetiologies), and 50 controls. Demographic variables, pathological antecedents, vascular risk factors, clinical severity (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS), and clinical classification of stroke (Oxfordshire Community Stroke Project) were recorded. The main (D-dimer, fibrinogen, ESR, CRP, and D-dimer/fibrinogen rate) and secondary (haemogram, glycaemia, lipid profile, proteinogram) biochemical variables were analysed in two separate samples of venous blood during first 48 hours. Neurological and systemic complications, functional status on discharge (modified Rankin scale, defining dependence as a value greater than 2), and the probable mechanism of stroke (TOAST criteria) were recorded.

Results: Fifty five patients had a TACI syndrome, 56 PACI, 71 LACI, and 18 POCI. The TACI syndrome was associated with higher values of D-dimer and D-dimer/fibrinogen rate. Considering the mechanisms, median of ESR was greater in patients with atherothrombotic or

lacunar stroke. The patients with cardioembolic stroke and the controls showed the smallest values and differences among subtypes were not significant. The median of fibrinogen was significantly higher in all subtypes of stroke compared with controls. The level was greater in the cardioembolic subtype, but differences among subgroups were not significant. The medians of D-dimer and D-dimer/fibrinogen rate were higher in patients with cardioembolic stroke ($p < 0.0001$ after compare both parameters with controls and patients with atherothrombotic or lacunar stroke; $p = 0.002$ after compare D-dimer, and $p = 0.004$ after compare the rate with patients with undetermined stroke). The median of CRP was significantly higher in all groups of stroke versus controls. After compare subtypes of stroke, the median of CRP was significantly higher in patients with atherothrombotic stroke versus those with lacunar ($p = 0.010$), or undetermined ($p = 0.003$) stroke. There were defined three biochemical profiles: (1) inflammatory; (2) prothrombotic; (3) mixed. The inflammatory one was observed in patients with atherothrombotic stroke and it was basically defined by the increase of CRP, and, secondarily, by increase of fibrinogen and ESR values. The prothrombotic profile was observed in patients with cardioembolic stroke and it was mainly characterised by the increase of D-dimer and D-dimer/fibrinogen rate, and, secondarily, by the augmentation of fibrinogen and by the lack of increase of CRP and ESR. The mixed profile was observed in patients diagnosis of lacunar or undetermined stroke and showed intermediate characteristics.

On discharge, 81 patients (40.5%) were independent. The variables independently related were age (OR 1.050, CI 95% 1.010-1.092, $p = 0.014$) and NIHSS (OR 1.576, CI 95% 1.332-1.865, $p < 0.0001$). Seventy seven patients (30.8%) experimented complications during in-hospital period. The variables independently related to infectious complications were age (OR 1.084, CI 95% 1.033-1.138, $p = 0.001$) and NIHSS (OR 1.343, CI 95% 1.205-1.495, $p < 0.0001$). The variables related to progression of stroke were the antecedent of intermittent claudication (OR 12.604, CI 95% 2.297-69.144, $p = 0.004$) and NIHSS (OR 1.156, CI 95% 1.049-1.273, $p = 0.003$). Seven patients (3.5%) died. Mortality was associated with NIHSS (OR 1.197, CI 95% 1.041-1.376, $p = 0.012$).

Discussion: The results showed the presence of analytical alterations during the first 72 hours of acute phase of ischemic stroke. Compared with controls, patients had greater levels of fibrinogen, D-dimer, D-dimer/fibrinogen rate, ESR, CRP, leukocytes, alpha-1 and alpha-2 globulins, and lesser of albumin. As patients with severe systemic complications were excluded from study, these differences may be basically related to stroke, representing the acute phase response and the processes associated with the aetiologies of the ischemic episode. Excepting D-dimer, the lack of correlation between main laboratory variables and TACI syndromes suggests that found difference are partially related to causes of stroke. The patients with

cardioembolic stroke showed a thrombogenic profile suggestive of a continuous activation of coagulation-fibrinolysis system. In these patients, raised values of D-dimer/fibrinogen rate support this mechanism. The patients with atherothrombotic stroke showed an inflammatory profile which suggested the participation of systemic inflammatory processes and endothelial dysfunction in the development of atheromatosis. The patients with lacunar stroke showed a mixed profile with predominance of inflammation. The patients with undetermined stroke showed a mixed profile with predominance of thrombogenesis, suggesting that in someone of these patients the mechanism of stroke is probably cardioembolic.

The associations found between dependence and age and NIHSS score, between incidence of infectious complications and age, between the development of progressing stroke and NIHSS score, and between mortality and NIHSS score agree with results of previous studies and confirm the prognostic value of clinical evaluation of patients with stroke.

Key words

Stroke, Mechanism, D-dimer, Fibrinogen, D-dimer/fibrinogen rate, Erythrocyte Sedimentation Rate, C Reactive Protein, Thrombogenesis, Fibrinolysis, Inflammation.

Determinación de proteínas plasmáticas de fase aguda en pacientes con ictus isquémico agudo.
Implicaciones etiopatogénicas y diagnósticas.

Resumo

Introdução

1. Epidemiologia do AVC

A doença cerebrovascular aguda é uma das principais causas de mortalidade e morbidade nos países desenvolvidos. A taxa de mortalidade registada durante o período 1990-1994 foi de 162 e 2075, e de 63 e 1059, para os grupos etários 35-74 anos e 75-84 anos em Portugal e Espanha, respectivamente. Um estudo realizado na região da Beira Interior, à qual pertencem os doentes incluídos no presente trabalho, evidenciou no ano 2006 264 novos AVC por cada 100.000 habitantes nos varões e 187 novos AVC por cada 100.000 habitantes nas mulheres.

2. Factores de risco vascular

Seguindo a classificação de Wolf, os factores de risco foram divididos em aterogénicos, factores de risco de cardiopatía, factores do hóspede, e factores ambientais.

2.1. Factores aterogénicos

2.1.1. Hipertensão

2.1.2. Lipídios

2.1.3. Diabetes mellitus

2.1.4. Obesidade

2.1.5. Historia familiar de AVC

2.1.6. Fibrinogênio

2.1.7. Inflamação

2.1.8. Elevação da homocisteína plasmática

2.2. Patologias cardíacas

2.2.1. Cardiopatía isquémica

2.2.2. Fibrilhação auricular

2.2.3. Hipertrofia do ventrículo esquerdo

2.3. Factores do hóstede

2.3.1. Raça

2.3.2. Enxaqueca

2.4. Factores ambientais

2.4.1. Consumo de tabaco

2.4.2. Consumo de álcool

2.4.3. Anticonceptivos orais

2.4.4. Tratamento hormonal substitutivo

2.4.5. Actividade física

2.4.6. Dieta

3. Classificação clínica e etiológica do AVC isquêmico

As etiologias e mecanismos do AVC isquêmico implicam importantes diferenças no seu prognóstico posterior e na sua taxa de recorrência, o que determina que as estratégias específicas para a prevenção secundária sejam diferentes. Existem diferentes classificações do AVC, algumas utilizam critérios exclusivamente clínicos, como a definida na Oxfordshire Community Stroke Project, e outras integram dados clínicos e paraclínicos, como as definidas no National Institute of Neurological Disorders and Stroke, no Stroke Data Bank, no Lausanne Stroke Registry, e na Sociedad Española de Neurologia. Um dos sistemas mais aceite para definir o mecanismo é classificação aplicada no Trial of Org 10172 in Acute Ischemic Stroke, desenvolvida e validada nesse ensaio clínico. Os critérios permitem classificar os AVC em patologia aterosclerótica de grande vaso (aproximadamente 30-40%), embolismo cardíaco (20-30%), patologia de pequenos vasos (20-30%), causa indeterminada (15%), e outras etiologias (5-10%).

4. Fisiopatologia do AVC isquêmico

A “via final comum” das diferentes etiologias do AVC é a oclusão e a hipoperfusão do território afectado. No desenvolvimento das causas participam tanto a trombogénese como os processos inflamatórios intravasculares.

4.1. Mecanismos da lesão celular

No tecido isquémico acontecem diferentes processos patológicos, como a acumulação de aminoácidos excitatórios, modificações na expressão gênica, alterações mitocondriais, e

outras lesões secundárias. O resultado final é a morte celular, tanto por necrose como por apoptose. Para explicar os fenómenos celulares que acontecem propõe-se a hipótese excitotóxica.

4.2. Trombogénese no AVC

O processo de formação do trombo está intimamente ligado ao da fibrinólise, e, a sua vez, a trombogénese pode ser estimulada pelos processos inflamatórios.

4.3. Inflamação e AVC

A inflamação participa tanto na fisiopatologia das causas do AVC como nos diferentes processos que se desenvolvem secundariamente. Então, a nível clínico os marcadores da inflamação permitem estimar a susceptibilidade individual para desenvolver um AVC, o seu prognóstico posterior, e o risco de sofrer novos episódios.

O AVC associa-se a modificações quantitativas em proteínas determináveis no plasma, resposta inespecífica conhecida como resposta de fase aguda ou inflamatória sistémica. No sistema nervoso central, inicia-se depois da activação da microglia e da aparição no tecido necrótico de espécies reactivas do oxigênio e dos leucócitos procedentes da corrente sanguínea durante a reperfusão. A resposta inflamatória local participa tanto na potenciação da lesão tecidular como no desenvolvimento dos processos de reparação.

Hipótese

Os dados acerca da relação entre as causas do AVC e os marcadores bioquímicos que podem sugerir o mecanismo são escassos e divergentes. Em geral, é possível definir um perfil protrombótico nos AVC cardioembólico (elevação do D-dímero), e um perfil inflamatório nos AVC aterotrombóticos (elevação das P e E selectinas, ICAM-1, e da Lp (a)). Nos AVC lacunares também foi sugerido um perfil inflamatório crónico de baixo grau (elevação da E-selectina, ICAM-1, e citoquinas). Nos AVC de mecanismo indeterminado não foi descrito um perfil específico.

A hipótese do presente estudo afirma que existem modificações nos estudos analíticos plasmáticos realizados de forma habitual nos doentes durante a fase aguda do AVC isquémico. Uma parte destas modificações pode ser atribuída ao próprio AVC, como resposta de fase aguda, e outra pode ser considerada prévia ao episódio isquémico e definiria um perfil analítico característico. Este perfil analítico caracterizaria o substrato fisiopatológico que favorece a oclusão vascular e seria diferente segundo a etiopatogenia do AVC. Assim, seria protrombótico nos AVC de mecanismo cardioembólico, inflamatório no aterotrombótico e lacunar, e inespecífico nos de mecanismo indeterminado.

Objetivos

6.1. Objectivo principal

Determinar os níveis plasmáticos de D-dímero, fibrinogênio, PCR, e VSG, e o valor do quociente D-dímero/fibrinogênio, durante a fase aguda do AVC isquémico, para estudar as diferenças entre os pacientes com AVC e os controlos e entre os diferentes subtipos etiológicos de AVC.

6.2. Objectivos secundários

Estudar a correlação entre os níveis de fibrinogênio, D-dímero, PCR, VSG, e outros parâmetros analíticos e clínicos adicionais, com as seguintes variáveis:

- Factores clássicos de risco vascular
- Complicações durante a fase aguda do AVC
- Mortalidade dos doentes durante o internamento no hospital
- Estado funcional, medido pela escala de Rankin modificada, no momento da alta

Doentes e métodos

1. Desenho do estudo

Estudo clínico, prospectivo e controlado, que inclui doentes internados na UAVC do Hospital Pêro da Covilhã com diagnóstico de AVC isquémico, e controlos sem evidência de patologia cerebrovascular, procedentes da Consulta Externa de Neurologia.

O estudo desenvolveu-se dentro do manejo habitual dos doentes, pelo que cumpre as Normas de Boa Prática Clínica e as Recomendações da Declaração de Helsínquia. Obteve-se aprovação do Comité Ético do Centro e Consentimento Informado mediante a assinatura do modelo genérico para os pacientes internados na Unidade.

2. Critérios de inclusão dos doentes

- Diagnóstico de AVC isquémico de evolução inferior a 24 horas, ou de AIT
- Internamento na Unidade de AVC do hospital Pêro da Covilhã
- Idade superior a 18 anos

3. Critérios de exclusão dos doentes

- Evolução superior a 24 horas no momento do internamento, ou desconhecida
- Diagnóstico de AVC hemorrágico

- Febre e/ou presença de sinais evidentes de infecção activa
- Presença de anemia na análise realizada no serviço Urgências
- História de hepatopatia crónica activa
- Evidencia de neoplasia activa no momento do internamento
- Diagnóstico de gamapatia monoclonal
- Evidência de doença trombo-embólica venosa no momento do internamento
- Tratamento anticoagulante prévio ao internamento
- Tratamento fibrinolítico na fase aguda do AVC
- Diagnóstico de AVC de “outros mecanismos” (critérios TOAST)

4. Variáveis do estudo

4.1. Variáveis principais

4.1.1. Subtipo de AVC definido segundo os critérios TOAST

4.1.2. Parâmetros analíticos:

- Nível de fibrinogênio
- Nível de D-dímero
- Quociente D-dímero/fibrinogênio
- Nível de PCR
- Valor de VSG

4.2. Variáveis secundárias:

4.2.1. Características demográficas

- Idade
- Sexo

4.2.2. Diagnóstico clínico prévio de factores clássicos de risco cardiovascular

- Hipertensão arterial
- Diabetes mellitus
- Consumo activo de tabaco
- Consumo activo de álcool
- Níveis de colesterol total, colesterol HDL e de colesterol LDL
- Tratamentos específicos dos factores de risco cardiovascular

4.2.3. Diagnóstico de outras patologias associadas

- AVC prévio
- Cardiopatia isquémica
- Portador de pacemaker
- Fibrilhação auricular
- Insuficiência cardíaca congestiva com fracção de ejeção < 50%

- Miocardiopatia dilatada
- Prótese valvular cardíaca
- Claudicação intermitente
- Tratamentos específicos das patologias associadas

4.2.4. Parâmetros analíticos adicionais

- Hematócrito
- Contagem de leucócitos totais e diferencial de neutrófilos e linfócitos
- Contagem de plaquetas
- Glicemia determinada no serviço de urgências
- Proteinograma sérico

4.2.5. Classificação clínica do AVC

Os AVC foram classificados clinicamente segundo os critérios da Oxfordshire Community Stroke Project. Nos doentes com AIT foi registado o tempo da duração em minutos.

4.2.6. Gravidade clínica do AVC no momento do internamento

Foi determinada mediante a pontuação da escala do AVC do National Institute of Health.

4.2.7. Complicações

- Complicações não neurológicas:
 - Pneumonia
 - Enfarte agudo de miocárdio
 - Arritmia grave
 - Insuficiência cardíaca
 - Infecção urinaria
 - Febre de origem não determinado
 - Tromboembolia pulmonar
 - Hemorragia digestiva
- Complicações neurológicas:
 - Deterioração neurológica precoce ou AVC progressivo
 - Transformação hemorrágica sintomática
 - Edema cerebral
 - Crise convulsiva secundária ao AVC
- Morte e sua causa mais provável

4.2.8. Evolução clínica

A evolução foi determinada mediante a pontuação da escala de Rankin modificada no momento da alta. Foi realizada uma análise da dependência, definindo como “independência” as pontuações da escala inferiores ou iguais a 2, e como “dependência” as superiores a 2.

5. Análise estatística

Para a análise estatística foram utilizados os testes T de Student, U de Mann-Whitney, X^2 , ANOVA unidirecional com prova post-hoc de Tukey, e teste de Kruskal-Wallis com prova post-hoc U de Mann-Whitney, segundo o tipo de variável.

A elaboração da base de dados e a análise estatística foram realizadas mediante o software estatístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versão 15.0.

Resultados

1. Distribuição das variáveis

As variáveis principais de laboratório seguiram uma distribuição não paramétrica.

2. Características dos controlos

Todos os valores de laboratório encontraram-se dentro do intervalo normal.

3. Características dos pacientes

A inclusão dos doentes foi realizada desde Novembro de 2007 a Setembro de 2009. No grupo de doentes com AVC de mecanismo cardioembólico, a principal causa foi a fibrilhação auricular. Vinte e quatro dos doentes com AVC associado à doença dos grandes vasos apresentaram uma estenose superior a 50% na artéria carótida interna homolateral, em 10 doentes foi detectada a presença duma estenose da artéria cerebral média sintomática, e nos 14 restantes foi diagnosticada uma estenose na circulação vértebro-basilar. O diagnóstico de AVC de mecanismo indeterminado foi realizado fundamentalmente pela ausência de causas identificáveis, depois de realizar os exames habituais. Só em 2 doentes coexistiram 2 causas potenciais para o AVC.

3.1 Relações entre os factores de risco vascular e as variáveis principais

No grupo de doentes, a idade correlacionou-se de forma positiva com os níveis de D-dímero, fibrinogénio, e VSG, e negativamente com os níveis de colesterol LDL. O nível de PCR correlacionou-se de forma positiva com os valores de VSG, fibrinogénio, e D-dímero. A concentração de fibrinogénio apresentou uma correlação positiva com a VSG.

3.2 Características clínicas dos doentes: NIHSS e classificação OCSP

Cinquenta e cinco doentes apresentaram uma síndrome TACI, 56 PACI, 71 LACI, e 18 POCI. O mecanismo cardioembólico associou-se os TACI ($p < 0.0001$ versus LACI, $p = 0.002$ versus POCI) e PACI ($p < 0.0001$ versus LACI).

4. Comparação entre o total dos doentes e os controlos

A distribuição por idade e sexo foi similar. Todas as variáveis principais de laboratório apresentaram valores significativamente superiores no grupo de doentes.

5. Comparação entre os subgrupos de AVC e os controlos

5.1. Características demográficas e gravidade clínica

A média de idade foi superior nos doentes com AVC cardioembólico em relação à dos controlos ($p = 0.003$) e à dos doentes com AVC aterotrombótico ($p = 0.039$) e lacunar ($p < 0.0001$). Os doentes com AVC cardioembólico apresentaram uma gravidade clínica superior ao serem comparados com os restantes subtipos ($p = 0.058$, $p = 0.013$ e $p = 0.187$ em relação aos doentes com AVC aterotrombótico, lacunar e indeterminado, respectivamente).

5.2. Factores de risco vascular

A prevalência de HTA foi superior em todos os grupos de doentes em relação aos controlos ($p = 0.001$, $p = 0.008$, $p = 0.027$, e $p = 0.012$, respectivamente aos doentes com subtipos de AVC cardioembólico, aterotrombótico, lacunar e indeterminado). O antecedente de DM foi mais frequente nos doentes com AVC indeterminado ($p = 0.038$ versus controlos e $p = 0.004$ versus pacientes com AVC cardioembólico). As doenças cardíacas foram mais frequentes nos doentes com AVC cardioembólico, sendo a prevalência de fibrilhação auricular superior neste grupo comparado com os controlos e com os restantes subtipos ($p < 0.0001$ para todas as comparações).

O antecedente de AVC foi mais frequente nos subtipos cardioembólico ($p = 0.001$), aterotrombótico ($p = 0.008$), lacunar ($p = 0.025$) e indeterminado ($p < 0.0001$), em relação aos controlos. O antecedente de consumo de tabaco foi mais frequente no grupo de doentes com AVC associado a patologia de grandes vasos em relação aos controlos ($p < 0.0001$) e aos doentes com AVC cardioembólico ($p < 0.0001$), lacunar ($p = 0.001$), e indeterminado ($p < 0.0001$). A prevalência do consumo de álcool foi superior nos doentes com AVC aterotrombótico do que nos controlos ($p = 0.007$) e nos doentes com AVC cardioembólico ($p < 0.0001$) e indeterminado ($p = 0.003$).

5.3. Parâmetros de laboratório

A Tabela resume a estatística descritiva correspondentes aos parâmetros de laboratório e os resultados principais dos testes que compararam os controlos e os quatro subgrupos de AVC.

5.3.1 Variáveis principais de laboratório

A mediana da VSG foi superior nos doentes com AVC de mecanismo aterotrombótico e lacunar, enquanto os doentes com AVC cardioembólico e os controlos apresentaram os menores valores ($p=0.253$, $p<0.0001$, $p<0.0001$ e $p=0.040$ respeito a os doentes com AVC cardioembólico, aterotrombótico, lacunar e indeterminado, respectivamente). Não se observaram diferenças entre os subtipos de AVC, ainda que existisse uma tendência à significância ao comparar os doentes dos subtipos cardioembólico e lacunar ($p=0.064$). A mediana de fibrinogênio foi superior em todos os subtipos de AVC comparados com os controlos ($p<0.0001$ respectivamente aos subtipos cardioembólico e aterotrombótico, $p=0.001$ em relação ao lacunar, e $p=0.002$ em relação ao indeterminado). As medianas do D-dímero e do quociente D-dímero/fibrinogênio foram superiores nos doentes com AVC cardioembólico ($p<0.0001$ ao comparar ambos os parâmetros com os valores obtidos nos controlos e nos doentes com AVC aterotrombótico e lacunar; $p=0.002$ ao comparar o D-dímero e $p=0.004$ ao comparar o quociente com os valores dos doentes com AVC indeterminado). A mediana de D-dímero foi superior à dos controlos nos grupos de doentes com AVC aterotrombótico ($p=0.026$), lacunar ($p=0.042$) e indeterminado ($p=0.001$). Comparada com a dos controlos, a mediana da PCR foi superior em todos os grupos de AVC ($p<0.0001$ com relação aos doentes com subtipo cardioembólico e aterotrombótico; $p=0.010$ em relação aos doentes com AVC lacunar; $p=0.001$ em relação aos doentes com AVC indeterminado). A mediana de PCR foi superior no AVC aterotrombótico comparado aos de mecanismo lacunar ($p=0.010$) e indeterminado ($p=0.003$).

5.3.2 Perfil lipídico

A média de colesterol total e LDL foi superior nos doentes com AVC aterotrombótico, comparada com a dos doentes com AVC cardioembólico (colesterol total, $p=0.001$; colesterol LDL, $p=0.002$) e indeterminado (colesterol total, $p=0.009$; colesterol LDL, $p=0.025$).

5.3.3 Hematologia

A mediana da contagem de leucócitos foi significativamente superior em todos os grupos de doentes comparados com os controlos ($p<0.0001$ para todas as comparações).

5.3.4 Proteinograma

A média da albumina foi superior nos controlos respeitante a todos os grupos de doentes. Ao comparar os subtipos de AVC entre si, os doentes com AVC cardioembólico apresentaram menor nível que os restantes ($p=0.039$, $p=0.001$ e $p=0.007$, respeitante aos doentes com subtipo aterotrombótico, lacunar e indeterminado, respectivamente).

Determinación de proteínas plasmáticas de fase aguda en pacientes con ictus isquémico agudo.
Implicaciones etiopatogénicas y diagnósticas.

Tabela. Parâmetros de laboratório nos controles e nos doentes classificados segundo o mecanismo do AVC. As variáveis “‡” e “†” são quantitativas contínuas com distribuição normal e no gaussiana, respectivamente. As primeiras se expressam como média ± desvio padrão e foram comparadas aplicando o teste ANOVA e análise post-hoc mediante o teste de Tukey. As segundas se expressam como mediana (intervalo interquartil) e foram comparadas mediante o teste de Kruskal-Wallis e análise post-hoc mediante o teste U de Mann-Whitney.

	Controles (n=50)	AVC cardioembólico (n=50)	AVC aterotrombótico (n=50)	AVC lacunar (n=50)	AVC indeterminado (n=50)	p
Colesterol total, mg/dl	201.5 ± 41.4	170.8 ± 40.9	207.2 ± 49.9	198.2 ± 49	177.3 ± 40.4	<0.0001‡
Colesterol LDL, mg/dl	121.4 ± 32.6	98.9 ± 37	128 ± 45	119.1 ± 42	104.3 ± 36.7	0.001‡
Colesterol HDL, mg/dl	55.2 ± 15.6	47.6 ± 14.1	44.5 ± 11.1	43.6 ± 12	45.6 ± 13.2	<0.0001‡
Triglicerídeos, mg/dl	114 (85-153)	103.5 (82.5-133.5)	164 (108-214.5)	155.5 (119-228)	117.5 (89.3-144.5)	<0.0001†
Hematócrito, %	40.2 ± 3.9	41 ± 3.5	41.3 ± 4.9	41.4 ± 4.8	41.2 ± 4	0.677‡
Leucócitos, células/mm ³	6.500 (5.075-7.400)	8.000 (6.850-9.600)	7.900 (6.575-10.000)	7.350 (6.300-8.600)	8.300 (6.825-9.900)	<0.0001†
Plaquetas, células/mm ³	228.900 ± 59.071	211.060 ± 56.063	229.580 ± 59.019	215.880 ± 58.893	226.960 ± 66.889	0.424‡
VSG, mm/1ª hora	11 (6-16)	11.5 (8-16.3)	18 (10.3-26)	19 (7.3-27)	13.5 (10-21.5)	0.002†
Fibrinogênio, mg/dl	281 (255-319.5)	340 (293-408.5)	325 (287-374)	322.5 (270-389.5)	312 (280.5-352)	<0.0001†
D-dímero, ng/ml	190.5 (140-240.5)	500 (235.5-674.8)	218 (156.8-406)	224.5 (162-281)	283 (182.3-394)	<0.0001†
D-dímero /fibrinogênio	0.71 (0.49-0.90)	1.26 (0.73-2.01)	0.66 (0.41-1.25)	0.65 (0.50-1.02)	0.81 (0.58-1.24)	<0.0001†
Proteína C Reactiva, mg/dl	0.18 (0.08-0.30)	0.36 (0.24-0.96)	0.58 (0.24-1.09)	0.32 (0.16-0.68)	0.33 (0.18-0.51)	<0.0001†
Albumina, mg/dl	4.4 ± 0.2	3.8 ± 0.5	4 ± 0.4	4.1 ± 0.5	4.1 ± 0.5	<0.0001‡
Alfa-1 globulina, mg/dl	0.17 (0.15-0.19)	0.20 (0.19-0.24)	0.18 (0.16-0.21)	0.18 (0.15-0.20)	0.18 (0.18-0.20)	<0.0001†
Alfa-2 globulina, mg/dl	0.81 ± 0.11	0.89 ± 0.13	0.88 ± 0.12	0.86 ± 0.11	0.87 ± 0.12	0.026‡
Beta-2 globulina, mg/dl	0.82 ± 0.09	0.80 ± 0.14	0.86 ± 0.12	0.88 ± 0.17	0.84 ± 0.11	0.061‡
Gama-globulinas, mg/dl	0.98 ± 0.24	0.97 ± 0.21	0.95 ± 0.26	1.02 ± 0.28	1.00 ± 0.32	0.746‡

5.4 Regressão logística multinomial

A mediana de D-dímero associou-se de forma independente ao mecanismo do AVC, sendo menos constante a relação entre o subtipo e a VSG, o colesterol total, e o consumo de tabaco.

5.5 Perfis bioquímicos

A comparação de cada um dos diferentes subtipos etiológicos de AVC respeitante ao grupo controlo permitiu definir três perfis bioquímicos: (1) perfil inflamatório; (2) perfil protrombótico; (3) perfil misto. O perfil inflamatório foi observado nos doentes com diagnóstico de AVC aterotrombótico e foi definido basicamente pelo aumento do nível de PCR e em menor medida pelo incremento nos valores de fibrinogênio e VSG. O perfil protrombótico foi observado nos doentes com AVC cardioembólico e caracterizou-se basicamente pelo aumento dos valores de D-dímero e do quociente D-dímero/fibrinogênio, e, em menor medida, pelo aumento do nível de fibrinogênio e pela ausência dum incremento relevante dos valores de PCR e VSG. O perfil misto foi observado nos doentes com diagnóstico de AVC lacunar e de mecanismo indeterminado. Nestes doentes observaram-se valores significativamente superiores de todos os parâmetros, comparados com o grupo controlo. Os doentes com AVC lacunar apresentaram um nível superior de VSG, sugerindo que seu perfil misto é de predomínio inflamatório e próximo a o do AVC aterotrombótico. Pelo contrário, os doentes com AVC de mecanismo indeterminado apresentaram valores superiores de D-dímero e do quociente D-dímero/fibrinogênio, sugerindo que este perfil misto possui um predomínio protrombótico, próximo a o do AVC cardioembólico.

6. Evolução dos doentes

6.1 Dependência no momento da alta

No momento da alta, 81 pacientes eram independentes. O modelo de regressão logística binária incluiu o estado de dependência como dependente e a idade, pontuação da NIHSS, antecedente de DM, e níveis de fibrinogênio, D-dímero, PCR e albumina como covariáveis. As variáveis relacionadas independentemente com a dependência à alta foram a idade (OR 1.050, IC 95% 1.010-1.092, $p=0.014$) e a pontuação da NIHSS (OR 1.576, IC 95% 1.332-1.865, $p<0.0001$).

6.2 Complicações e mortalidade durante o internamento hospitalar

6.2.1 Distribuição das complicações

Setenta e sete doentes (30.8%) experimentaram complicações durante o internamento. As complicações não neurológicas mais frequentes foram as pneumonias, as infecções urinárias, e as arritmias graves. A complicação neurológica mais frequente foi o AVC progressivo. A incidência global de complicações foi superior no grupo de doentes com AVC de mecanismo

cardioembólico, seguidos pelos doentes dos grupos indeterminado, aterotrombótico, e lacunar ($p < 0.0001$, teste X^2).

6.2.2 Complicações infecciosas

As complicações infecciosas (pneumonia e/ou infecção urinária) predominaram nos doentes com síndrome TACI ($p < 0.0001$, teste X^2) e nos de mecanismo cardioembólico. Associaram-se à maior pontuação da NIHSS e a presença de maiores contagens leucocitárias, níveis de D-dímero, e de alfa-2 globulina. O modelo de regressão logística binária demonstrou que as únicas variáveis relacionadas independentemente foram a idade (OR 1.084, IC 95% 1.033-1.138, $p = 0.001$) e a maior pontuação da NIHSS (OR 1.343, IC 95% 1.205-1.495, $p < 0.0001$).

6.2.3 AVC progressivo

Observou-se a progressão dos sintomas neurológicos em 17 pacientes. Esta complicação foi mais frequente nos doentes com síndrome TACI e nos de mecanismo aterotrombótico. O modelo de regressão logística binária demonstrou que as variáveis relacionadas independentemente foram o antecedente de claudicação intermitente (OR 12.604, IC 95% 2.297-69.144, $p = 0.004$) e a pontuação da NIHSS (OR 1.156, IC 95% 1.049-1.273, $p = 0.003$).

6.2.4 Mortalidade

Sete doentes faleceram durante o internamento na UAVC (3.5%). Cinco dos falecimentos deveram-se a progressão dos sintomas neurológicos e 2 a pneumonia por aspiração e taquiarritmia. Cinco dos falecidos apresentavam uma síndrome TACI, 1 PACI e 1 POCI ($p = 0.040$, teste X^2). Em 5 dos falecidos AVC foi cardioembólico, em 1 foi aterotrombótico, e em 1 foi indeterminado ($p = 0.033$, teste X^2). O modelo de regressão logística binária demonstrou que a única variável relacionada independentemente com a mortalidade foi a maior pontuação da NIHSS (OR 1.197, IC 95% 1.041-1.376, $p = 0.012$).

Discussão

O presente estudo comparou a distribuição dos factores clássicos de risco vascular e os níveis de diversos parâmetros laboratoriais entre dois grupos, o controlo, formado por 50 sujeitos, e o de doentes, integrado por 200 indivíduos diagnosticados de AVC isquémico classificados segundo o mecanismo. Numa segunda análise foram comparadas as mesmas variáveis entre os diferentes subtipos de AVC. Os resultados demonstraram a existência de alterações analíticas específicas durante a fase aguda do AVC e um perfil bioquímico diferente segundo o mecanismo. Assim, foi encontrada

uma associação entre determinados parâmetros bioquímicos e o desenvolvimento de complicações e a evolução clínica.

1. Comparação dos controlos e doentes

A distribuição por idade e sexo foi similar entre ambos os grupos. A prevalência de hipertensão arterial, fibrilhação auricular e AVC prévio foi significativamente superior no grupo de doentes, enquanto o nível de colesterol HDL foi significativamente inferior neste mesmo grupo.

Os níveis de todas as variáveis principais laboratoriais definidas como marcadores de inflamação ou de actividade trombogénica foram significativamente superiores no grupo de doentes. Dado que os doentes não apresentavam complicações sistémicas evidentes no momento de serem incluídos no estudo, é provável que as diferenças observadas nos parâmetros laboratoriais entre os dois grupos se associem às alterações bioquímicas precoces secundárias ao AVC e ao mecanismo do AVC.

Dois factos sugerem que as alterações bioquímicas podem estar relacionadas com seu mecanismo. Primeiro, seria razoável que ao comparar os parâmetros de comportamento positivo na resposta de fase aguda (fibrinogénio, PCR, VSG, contagem de plaquetas) entre o grupo controlo e os diferentes subtipos de AVC, existiria uma associação entre os maiores níveis dos marcadores e os subtipos etiológicos que apresentam uma maior prevalência de grandes enfartes. Segundo, ainda que o quociente D-dímero/fibrinogénio seja significativamente superior no grupo de doentes com AVC cardioembólico, o quociente foi similar entre os controlos e os restantes subtipos. Este facto sugere que a actividade trombogénica-fibrinolítica seguiu um padrão equivalente nos controlos e nos doentes com AVC não cardioembólico.

2. Relação entre as variáveis principais de laboratório e os factores de risco vascular clássicos

No grupo de doentes observou-se uma correlação positiva entre a idade e todas as variáveis de laboratório, excepto a PCR, e negativa com o nível de colesterol LDL. A associação entre a idade e determinados parâmetros inflamatórios foi relacionada com a presença dum maior grau de lesão endotelial nos indivíduos de maior idade.

3. Comparações entre subtipos de AVC. Variáveis demográficas, gravidade clínica, e factores de risco vascular

Os doentes com AVC cardioembólico apresentaram uma média de idade superior à dos restantes subtipos. Provavelmente, este achado relaciona-se com o aumento idade-dependente da prevalência de fibrilhação auricular descrito na coorte Framingham, que foi a causa mais frequente de AVC neste grupo.

O género masculino e os hábitos de risco, como o consumo de tabaco e álcool, associaram-se aos AVC de mecanismo aterotrombótico, similar ao descrito em estudos prévios realizados em doentes com patologia vascular coronária e carotídea.

4. Comparações entre subtipos de AVC. Variáveis principais de laboratório

Os resultados do presente estudo permitiram definir 3 perfis analíticos: inflamatório, protrombótico, e misto.

A elevação da concentração de D-dímero é um dos achados mais constantes nos processos caracterizados por trombogénese, especialmente quando acontecem no sector venoso. A informação sobre a utilidade da determinação de D-dímero em doentes com patologia cerebrovascular é limitada. A grande parte dos dados existentes relacionam a presença de níveis no intervalo superior com o pior prognóstico vital e funcional depois da fase aguda, e com o maior risco de recidiva durante o seguimento posterior. Os primeiros estudos descreveram a elevação dos níveis de D-dímero durante a fase aguda do AVC isquémico, que em ocasiões permitiu associar a presença de maiores concentrações com o mecanismo cardioembólico.

Nestes doentes, a activação da trombogénese associa-se a um estado de coagulopatia de consumo, que seria detectável mediante a determinação de D-dímero e outros parâmetros hemostáticos. Os resultados do presente estudo são coerentes com estes achados e sugerem que existe um estado protrombótico intracardíaco.

O aumento do valor do quociente D-dímero/fibrinogénio sugeriu que a formação desproporcionada de D-dímero ocorre só nos doentes com AVC cardioembólico, enquanto nos restantes pacientes o equilíbrio entre a degradação de fibrinogénio e a síntese de D-dímero é similar à dos controlos.

O fibrinogénio participa na trombogénese (formação da rede de fibrina), na agregação plaquetar, no mantimento da viscosidade do sangue, na aterogénese, e no desenvolvimento dos processos inflamatórios.

No presente estudo foi encontrado um aumento do nível de fibrinogênio durante a fase aguda do AVC. Enquanto não se observaram diferenças significativas entre subtipos, sua concentração foi superior nos doentes com AVC cardioembólico, seguidos pelos doentes com AVC aterotrombótico. A maior concentração observada nos doentes com AVC cardioembólico pode estar relacionada tanto com o estado inflamatório crônico, característico de determinadas cardiopatias, como com a coagulopatia de consumo intracardíaca habitual na fibrilhação auricular. No caso dos doentes com AVC aterotrombótico, é possível que se relacione com a inflamação e disfunção endoteliais, fenómenos básicos para o desenvolvimento da aterogênese. Esta associação foi demonstrada em diferentes estudos epidemiológicos. O aumento do nível de fibrinogênio pode ser considerado tanto um marcador do estado inflamatório crônico, que incrementa o risco de determinadas cardiopatias, como um marcador da coagulopatia de consumo causada pela própria doença cardíaca. Neste último caso, o quociente D-dímero/fibrinogênio proporcionaria uma informação complementar à determinação isolada do fibrinogênio e D-dímero, sugerindo uma participação maior do fibrinogênio na trombogênese quando este quociente é similar ao dos doentes com AVC cardioembólico, e uma participação predominante nos processos inflamatórios quando seu valor é semelhante ao dos doentes com AVC de mecanismo aterotrombótico ou lacunar.

A associação experimental entre a PCR e a aterogênese também foi confirmada a nível clínico. A nível da patologia cerebrovascular foi demonstrada a associação entre a concentração elevada de PCR e a incidência de AVC, independentemente dos factores de risco cardiovascular clássicos. A grande parte das publicações ligou a PCR ao AVC de mecanismo aterosclerótico, relacionando à PCR com a espessura da íntima carotídea, com a progressão e ruptura da placa carotídea, com a progressão da placa de ateroma a nível intracraniano, com o risco de sofrer um AVC deste mecanismo, e com o pior prognóstico vital e funcional depois do episódio vascular. No entanto, o aumento do nível de PCR também foi relacionado com o aumento do risco de AVC em sujeitos com fibrilhação auricular não valvular e nível elevado, o que reforça a importância dos processos inflamatórios no desenvolvimento e mantimento da arritmia e a interacção inflamação-trombogênese.

Poucos estudos avaliaram a relação entre os níveis de PCR e o subtipo de AVC isquémico durante a fase aguda. Um dos principais achou que existiam níveis

significativamente superiores nos casos respectivos aos controlos e, considerando os subtipos de AVC, que os níveis máximos correspondiam ao cardioembólico, seguido pelo aterotrombótico. Um estudo posterior achou que os níveis de PCR estão elevados durante os primeiros 10 dias em todos os subtipos etiológicos, comparados com os controlos e com a determinação da PCR aos 3 meses realizada nos mesmos doentes. Durante a fase aguda os níveis mais elevados corresponderam ao subtipo cardioembólico, enquanto aos 3 meses corresponderam ao aterotrombótico. Os resultados obtidos no presente estudo são coerentes com as publicações prévias, já que permitem confirmar a associação, durante a fase aguda, entre o nível elevado de PCR e o AVC aterotrombótico e cardioembólico. Provavelmente, a determinação de PCR limitada às primeiras 72 horas e a não inclusão dos doentes com potenciais complicações sistémicas permitiram avaliar com maior precisão o comportamento basal da PCR.

A VSG representa a velocidade com que precipitam os eritrócitos no tubo de ensaio. Dado que este fenómeno pode ser acelerado por numerosos factores, como a presença de maiores concentrações de PFA, permite estimar de forma indirecta a existência de estados inflamatórios. Enquanto os estudos epidemiológicos não permitiram determinar os possíveis mecanismos, conseguiram relacionar a presença de valores superiores de VSG com o risco de sofrer um episódio coronário fatal e não fatal e um AVC.

Nos doentes com AVC isquémico foi descrita a associação entre os valores elevados de VSG e o maior tamanho final do enfarte, e o pior resultado funcional em curto prazo.

O presente estudo confirmou a existência duma intensa correlação linear positiva entre a VSG e o fibrinogénio no grupo de doentes, dado que apoia que, parcialmente, a VSG depende do nível plasmático de fibrinogénio. Os valores superiores da VSG associaram-se aos AVC aterotrombóticos e lacunares, enquanto o valor observado nos doentes com AVC cardioembólico foi similar ao dos sujeitos controlo. Considerando que os doentes com AVC cardioembólico apresentaram o maior nível de fibrinogénio, este achado sugere que outras proteínas não determinadas directamente (possivelmente situadas nas bandas alfa e beta do proteinograma) exercem uma influência significativa sobre o valor final da VSG. Além disso, dado que não se observou uma correlação entre este parâmetro e as síndromes TACI, e que se excluíram do estudo os doentes com

sinais de infecção ou inflamação no momento do internamento, é possível que o maior valor relativo da VSG nos doentes com AVC aterotrombótico e lacunar represente a inflamação sistémica prévia ao AVC, e não só a resposta de fase aguda perante a isquémia.

Os resultados do modelo de regressão logística multinomial confirmaram a existência duma associação independente entre a elevação do nível de D-dímero e o mecanismo cardioembólico, enquanto os AVC de perfil inflamatório (aterotrombótico e, em menor grau, o lacunar) se associaram aos valores superiores de VSG.

5. Relação entre as variáveis principais e as complicações e mortalidade durante o internamento na Unidade de AVC

A frequência e as características das complicações experienciadas pelos doentes durante a fase aguda foram similares às publicadas em estudos prévios. De forma coerente, a incidência de complicações graves foi superior nos doentes com AVC cardioembólico.

Observou-se deterioração neurológica precoce no 8.5% dos doentes. A percentagem aproxima-se ao limite inferior do intervalo de dados publicados (7-37%), provavelmente por infradiagnóstico ligado à não aplicação de escalas neurológicas depois do internamento na UAVC. A progressão do AVC foi mais frequente nos doentes com AVC aterotrombótico e associou-se à maior gravidade clínica, antecedente de claudicação intermitente, maior nível de PCR, e à menor concentração de albumina. Na presente série o 40.5% dos pacientes era independente no momento da alta, percentagem inferior ao descrito noutros estudos, como o German Stroke Data Bank. Sem descartar que a divergência se associe às diferenças entre a população de doentes ou entre os programas existentes de fisioterapia, é provável que o principal factor seja a determinação da escala modificada de Rankin a os 3 meses no estudo multicêntrico alemão, o que permite aumentar o número de doentes que se beneficiam da fisioterapia. A percentagem de falecimentos na presente série foi de 3.5%, valor próximo do limite inferior do intervalo de mortalidade entre os dados publicados. Ao tratar-se de uma fracção sensivelmente reduzida, é provável que não só reflecta os benefícios próprios das Unidades de AVC, pois pode existir também um viés de selecção devido à exclusão dos doentes com hemorragia intracraniana e dos doentes com AVC isquémico nos quais

existiam patologias sistémicas graves ou sinais de infecção no momento do internamento.

6. Relação entre as variáveis secundárias de laboratório e os subtipos etiológicos de AVC, mortalidade, e complicações

No presente estudo, as maiores contagens de leucócitos associaram-se aos AVC de mecanismo indeterminado e cardioembólico, e às síndromes TACI, que predominaram nos dois subtipos. É provável que as contagens mais elevadas representem fundamentalmente a resposta de fase aguda ou que reflectam precocemente a existência de complicações infecciosas subclínicas.

A contagem plaquetar média foi superior nos controlos referentes aos doentes e nos doentes com AVC aterotrombótico relativamente aos outros mecanismos, mas não atingiu significância estatística.

Os diferentes parâmetros determinados no proteinograma representam a combinação de diferentes fracções que habitualmente não são avaliadas de forma individual. A presença dum nível reduzido de albumina foi relacionada com pior prognóstico vital e funcional dos doentes com AVC isquémico. Os resultados obtidos mostraram que a menor concentração de albumina está associada ao AVC cardioembólico, à maior incidência global de complicações sistémicas e de deterioração neurológica precoce, ao pior resultado funcional no momento da alta, e a maior mortalidade durante o internamento. Estes resultados são coerentes com os obtidos em estudos prévios.

A correlação entre os níveis de albumina e o subtipo de AVC não foi estudada previamente, mas foi descrito que a menor concentração de albumina é um factor de risco para o desenvolvimento de cardiopatia isquémica e de fibrilhação auricular, causas fundamentais dos AVC cardioembólicos no presente estudo. Nestes doentes, a menor concentração de albumina pode reflectir a inflamação sistémica crónica que favorece o desenvolvimento da arritmia.

7. Limitações

O presente estudo apresenta uma série de limitações. Primeira, a ausência de seguimento dos doentes após o período de hospitalização, que limita a informação disponível que permite relacionar os marcadores analisados com as complicações e a

mortalidade posteriores à alta. Estudos prévios demonstraram o pior resultado funcional e maior mortalidade depois de um ano, assim como maior risco de recorrência, nos sujeitos que apresentam níveis superiores de fibrinogênio ou PCR durante a fase aguda do AVC. Assim mesmo, é possível que alguns doentes com AVC indeterminado não fossem reclassificados posteriormente em outro subtipo etiológico ao não dispor de informação clínica adicional depois duma possível recidiva durante o seguimento.

Segunda, os marcadores analisados são inespecíficos e só permitem estimar de forma geral a participação de processos inflamatórios ou trombogénicos. Este facto é especialmente importante no caso da VSG, submetida a múltiplos factores, entre eles o próprio fibrinogênio, que participa tanto na inflamação como na formação do trombo. Assim, não foram realizadas medições seriadas dos parâmetros, informação que poderia identificar possíveis aumentos dos mesmos como fenómenos de fase aguda.

Terceira, a definição de deterioração neurológica precoce não foi realizada segundo as modificações da pontuação de uma escala neurológica concreta, já que se baseou nas alterações durante as avaliações diárias por um membro da UAVC. Então, é possível que fossem diagnosticados menos casos desta complicação.

Finalmente, não foram realizadas medições do volume final do enfarte, que permitiriam correlacionar melhor os níveis dos parâmetros bioquímicos e o tamanho da lesão.

8. Aplicabilidade e perspectivas

O presente estudo demonstrou que a determinação rotineira de parâmetros bioquímicos como o fibrinogênio, D-dímero, PCR e VSG plasmáticas, durante as primeiras 72 horas seguintes ao AVC em doentes sem complicações sistémicas evidentes, pode aportar informação diagnóstica. Esta informação é complementar à proporcionada pelos exames paraclínicos habituais e procede de determinações baratas e facilmente aplicáveis em todo tipo de centros. Assim, estes dados aportam informação do prognóstico a curto prazo.

Conclusões

1. Existe um predomínio relativo da actividade trombogénica no AVC cardioembólico, que pode desenvolver-se a nível intracardíaco.
2. A associação entre os marcadores de trombogénese e o subtipo cardioembólico é independente e persiste depois do ajuste por outras variáveis.
3. Existe um predomínio relativo da actividade inflamatória no AVC aterotrombótico e lacunar.
4. Enquanto os níveis de alguns parâmetros analisados se associam a um pior prognóstico vital e funcional do AVC, e ao desenvolvimento de complicações graves, a determinação da gravidade clínica mediante a NIHSS demonstrou ser a única variável relacionada de forma independente com a evolução desfavorável.

Palavras chave

Acidente Vascular Cerebral, Mecanismo, D-dímero, Fibrinogênio, Quociente D-dímero/fibrinogênio, Velocidade de Sedimentação Globular, Proteína C Reactiva, Trombogénese, Fibrinólise, Inflamação.

Determinación de proteínas plasmáticas de fase aguda en pacientes con ictus isquémico agudo.
Implicaciones etiopatogénicas y diagnósticas.

Índice

Introducción	1
1. Epidemiología del ictus	1
2. Factores de riesgo vascular	3
2.1. Factores aterogénicos.....	3
2.2. Patologías cardíacas	5
2.3. Factores del huésped.....	6
2.4. Factores ambientales.....	6
3. Clasificación clínica y etiológica del ictus isquémico	8
Tabla 1. Clasificación clínica del ictus isquémico definida en el OCSP. Adaptado de Bamford et al.[50].....	9
Tabla 2. Clasificación etiológica del ictus isquémico propuesta en 2006 por la Sociedad Española de Neurología.[53].....	10
Tabla 3. Clasificación etiológica del ictus isquémico definida en el ensayo clínico TOAST. Adaptada de Adams et al.[55].....	12
3.1. Ictus asociado a aterosclerosis de grandes arterias	14
3.2. Ictus asociado a fuentes cardíacas de émbolos	17
3.3. Infartos lacunares	18
3.4. Ictus de mecanismo indeterminado o criptogénico.....	20
4. Fisiopatología del ictus isquémico	21
4.1. Mecanismos de lesión celular	21
4.2. Trombogénesis en el ictus.....	23
4.3. Inflamación e ictus.....	26
Objetivos	30
1. Hipótesis	30
2. Objetivos	31
2.1. Objetivo principal	31
2.2. Objetivos secundarios	31

Pacientes y métodos	32
1. Diseño del estudio	32
2. Criterios de inclusión de los pacientes	32
3. Criterios de exclusión de los pacientes	32
4. Variables del estudio	33
4.1. Variables principales.....	33
4.2. Variables secundarias	33
5. Desarrollo del estudio	36
6. Método de las determinaciones de laboratorio de las variables principales	37
6.1. Fibrinógeno	37
6.2. D-dímero	37
6.3. Proteína C-reactiva	37
6.4. Velocidad de sedimentación globular	37
7. Análisis estadístico	39
8. Aspectos éticos y legales	41
9. Recursos específicos	41
Resultados	42
1. Distribución de las variables cuantitativas continuas	42
2. Características de los controles	42
2.1. Características demográficas y factores de riesgo	42
2.2. Parámetros de laboratorio	44
2.3. Relación entre los factores de riesgo vascular y las variables principales.....	45
3. Características de los pacientes	47
3.1. Características demográficas y factores de riesgo	47
3.2. Etiología del ictus	48
3.3. Parámetros de laboratorio	49
3.4. Relación entre los factores de riesgo vascular y las variables de laboratorio ..	52
3.5. Características clínicas de los pacientes: NIHSS y clasificación OCSP	54
4. Comparación entre el total de pacientes y los controles	58
4.1. Características demográficas y factores de riesgo vascular	58
4.2. Parámetros de laboratorio	59

5. Comparación entre los subgrupos de ictus y los controles	60
5.1. Características demográficas, gravedad, y factores de riesgo vascular	60
5.2. Parámetros de laboratorio	63
5.3. Regresión logística multinomial	66
5.4. Perfiles bioquímicos	67
6. Evolución de los pacientes	68
6.1. Dependencia en el momento del alta	68
6.2. Complicaciones y mortalidad durante el ingreso hospitalario.....	72
Discusión	82
1. Comparación de los controles y los pacientes	82
2. Relación entre las variables principales de laboratorio y los factores de riesgo vascular clásicos	84
3. Comparaciones entre subtipos de ictus. Variables demográficas, gravedad clínica, y factores de riesgo vascular	86
4. Comparaciones entre subtipos de ictus. Variables principales de laboratorio ...	87
5. Relación entre las variables principales y las complicaciones y mortalidad durante el ingreso en la Unidad de Ictus	99
6. Relación entre las variables secundarias de laboratorio y los subtipos etiológicos de ictus, mortalidad, y complicaciones	102
7. Limitaciones	107
8. Aplicabilidad y perspectivas	107
9. Resumen	108
Conclusiones	112
Bibliografía	113

Determinación de proteínas plasmáticas de fase aguda en pacientes con ictus isquémico agudo.
Implicaciones etiopatogénicas y diagnósticas.

Lista de Figuras

Introducción.

Figura 1. Proceso de formación de la placa de ateroma desde la fase de disfunción endotelial hasta la ruptura de placa.....	16
Figura 2. Resumen de las vías que conducen a la formación del trombo.....	24
Figura 3. Resumen de la vía de la fibrinólisis y sus inhibidores.....	25
Figura 4. Interacción entre la inflamación crónica y aguda y su influencia en la susceptibilidad al ictus.....	27

Pacientes y Métodos.

Figura 1. Gráficos de dispersión correspondientes a las correlaciones entre la edad, los niveles de colesterol LDL, y las variables principales de laboratorio en el grupo control.....	46
Figura 2. Gráficos de dispersión correspondientes a las correlaciones entre las variables principales de laboratorio en el grupo control.....	47
Figura 3. Diagramas de cajas que representan los niveles de las variables principales de laboratorio en los controles y en los pacientes clasificados según el subtipo de ictus.....	50
Figura 4. Diagramas de cajas que representan los niveles de las variables secundarias de laboratorio en los controles y en los pacientes clasificados según el subtipo de ictus.....	51
Figura 5. Gráficos de dispersión correspondientes a las correlaciones entre la edad, los niveles de colesterol LDL, y las variables principales de laboratorio en el grupo de pacientes.....	53
Figura 6. Gráficos de dispersión correspondientes a las correlaciones entre las variables principales de laboratorio en el grupo de pacientes.....	53
Figura 7. Distribución de los valores de la escala modificada de Rankin según el subtipo de ictus.....	69

Discusión.

Figura 1. Proteinograma normal.....	104
-------------------------------------	-----

Determinación de proteínas plasmáticas de fase aguda en pacientes con ictus isquémico agudo.
Implicaciones etiopatogénicas y diagnósticas.

Lista de Tablas

Introducción.

Tabla 1. Clasificación clínica del ictus isquémico definida en el OCSF.....	9
Tabla 2. Clasificación etiológica del ictus isquémico propuesta en 2006 por la Sociedad Española de Neurología.....	10
Tabla 3. Clasificación etiológica del ictus isquémico definida en el ensayo clínico TOAST.....	12
Tabla 4. Parámetros bioquímicos asociados al pronóstico funcional y vital después del ictus isquémico.....	29

Pacientes y Métodos.

Tabla 1. Rango de normalidad de las variables bioquímicas principales y secundarias.....	38
--	----

Resultados.

Tabla 1. Resultados de la aplicación del test de Kolgomorov-Smirnov a las variables continuas.....	43
Tabla 2. Distribución de los diferentes factores de riesgo vascular en el grupo control.....	44
Tabla 3. Parámetros de laboratorio en el grupo control.....	45
Tabla 4. Variables principales de laboratorio en los controles según el sexo y la presencia o no de los factores de riesgo cardiovascular clásicos.....	46
Tabla 5. Distribución de los diferentes factores de riesgo vascular en el grupo de pacientes.....	48
Tabla 6. Parámetros de laboratorio y puntuación de la NIHSS en el grupo de pacientes.....	49
Tabla 7. Variables principales de laboratorio en los pacientes según el sexo y la presencia o no de los factores de riesgo vascular clásicos.....	52
Tabla 8. Datos demográficos, factores de riesgo vascular, y etiología del ictus según la clasificación OCSF.....	55
Tabla 9. Parámetros de laboratorio en los 4 grupos de la clasificación OCSF.....	57
Tabla 10. Características demográficas y factores de riesgo del total de pacientes y de los controles.....	58
Tabla 11. Parámetros de laboratorio en el total de pacientes y en los controles.....	59
Tabla 12. Características demográficas y factores de riesgo de los controles y de los pacientes clasificados según el mecanismo del ictus.....	62
Tabla 13. Parámetros de laboratorio en los controles y en los pacientes clasificados según el mecanismo del ictus.....	65

Tabla 14. Modelo de regresión logística multinomial para el mecanismo del ictus, empleando la categoría cardioembólica como referencia.....	67
Tabla 15. Características demográficas, factores de riesgo de los pacientes, y puntuación de la NIHSS, según el estado de dependencia en el momento del alta.....	70
Tabla 16. Parámetros de laboratorio en los pacientes según el estado de dependencia en el momento del alta.....	71
Tabla 17. Resumen de las complicaciones neurológicas y sistémicas en los pacientes, clasificados según el subtipo de ictus.....	73
Tabla 18. Características demográficas, factores de riesgo de los pacientes, y puntuación de la NIHSS en los pacientes que experimentaron y no experimentaron complicaciones infecciosas.....	74
Tabla 19. Parámetros de laboratorio en los pacientes con y sin complicaciones infecciosas.....	75
Tabla 20. Características demográficas, factores de riesgo de los pacientes, y puntuación de la NIHSS, en los pacientes que experimentaron progresión de los síntomas y en los estables.....	77
Tabla 21. Parámetros de laboratorio en los pacientes que experimentaron progresión de los síntomas y en los estables.....	78
Tabla 22. Características demográficas, factores de riesgo de los pacientes, y puntuación de la NIHSS, en los pacientes fallecidos durante la hospitalización y en los que sobrevivieron.....	80
Tabla 23. Parámetros de laboratorio en los pacientes fallecidos durante la hospitalización y en los que sobrevivieron.....	81

Discusión.

Tabla 1. Método de laboratorio, clasificación del ictus, número de pacientes, y resultados principales, de diversos estudios que evaluaron el nivel de D-dímero durante la fase aguda del ictus isquémico.....	90
--	----

Determinación de proteínas plasmáticas de fase aguda en pacientes con ictus isquémico agudo.
Implicaciones etiopatogénicas y diagnósticas.

Lista de Acrónimos

ACM: Arteria cerebral media.

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

AI: Aurícula izquierda.

AIT: Accidente isquémico transitorio.

AMP: Adenosín monofosfato.

AMPA: Ácido propiónico alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol.

Angio-TC: Angiografía por tomografía computerizada.

Angio-RM: Angiografía por resonancia magnética.

ATP: Adenosín trifosfato.

bFGF: Factor básico de crecimiento de fibroblastos, *basic fibroblast growth factor*.

CREB: Proteína de unión al elemento de respuesta al adenosín monofosfato cíclico, *c-AMP response element-binding*.

DM: Diabetes mellitus.

DTC: Doppler transcraneano.

ECG: Electrocardiograma.

FEO₂: Fracción de extracción de oxígeno.

FSCr: Flujo sanguíneo cerebral regional.

HDL-colesterol: Colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad, *high density lipoprotein cholesterol*.

HTA: Hipertensión arterial.

HSP-70: Proteína de golpe de calor de 70 kDa, *heat shock 70 kDa protein*.

IC: Intervalo de confianza.

ICAM-1: Molécula de adhesión intercelular-1, *Inter-cellular adhesion molecule-1*.

IL-6: Interleuquina-6.

JNC-VII: Sexto Informe de la Comité Mixta Nacional para la Prevención, Detección, Evaluación, y Tratamiento de la Presión Arterial Elevada, *Sixth Report on the Joint National Committe on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*.

LACI: Infarto lacunar, *Lacunar infarct*.

LDL-colesterol: Colesterol ligado a proteínas de baja densidad, *low density lipoprotein cholesterol*.

Lp(a): Lipoproteína A.

MAPA: Monitorización ambulatoria de la presión arterial.

MMP-9: Metalo-proteinasa de matriz-9, *Matrix metalloproteinase-9*.

NGF: Factor de crecimiento nervioso, *nerve growth factor*.

NMDA: N-metil-D-aspartato.

NIHSS: Escala del Ictus de los Institutos Nacionales de la Salud, *National Institutes of Health Stroke Scale*.

NINDS: Instituto Nacional de Enfermedades Neurológicas e Ictus, *National Institute of Neurological Disorders and Stroke*.

OCSF: Proyecto del Ictus en la Comunidad de Oxfordshire, *Oxfordshire Community Stroke Project*.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OR: Odds ratio.

PACI: Infarto parcial de la circulación anterior, *Partial anterior circulation infarct*.

PAI-1: Inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1, *Plasminogen activator inhibitor-1*.

PCR: Proteína C reactiva.

PET: Tomografía por emisión de positrones, *Positron emission tomography*.

PFA: Proteína de fase aguda.

POCI: Infarto de la circulación posterior, *Posterior circulation infarct*.

RM: Resonancia magnética.

TA: Tensión arterial.

TACI: Infarto total de la circulación anterior, *Total anterior circulation infarct*.

TAT, complejo: Complejo trombina-antitrombina III.

TC: Tomografía computerizada.

TNF- α : Factor de Necrosis Tumoral- α , *Tumor Necrosis Factor- α* .

TOAST: Ensayo Clínico de Org 10172 en el Ictus Agudo, *Trial of Org 10172 in Acute Stroke*.

t-PA: Activador del plasminógeno tisular, *tissue plasminogen activator*.

UAVC: Unidad de Accidentes Vasculares Cerebrais.

UI: Unidad de Ictus.

VCAM-1: Molécula de adhesión de células vasculares, *Vascular cell adhesion molecule-1*.

VI: Ventrículo izquierdo.

Determinación de proteínas plasmáticas de fase aguda en pacientes con ictus isquémico agudo.
Implicaciones etiopatogénicas y diagnósticas.

Introducción

1. Epidemiología del ictus

La patología cerebrovascular aguda o ictus supone una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en los países desarrollados, tanto en sus formas isquémicas como hemorrágicas. Todos los datos epidemiológicos referentes al ictus varían en función de la localización geográfica considerada, hecho justificado por múltiples factores étnicos, conductuales, y sociales.[1] En los países desarrollados se ha descrito una incidencia global entre 1.3 y 4.1 ictus por 1000 habitantes y año, cifras que son discretamente superiores en los hombres y muestran una relación directa con la edad. La edad media del primer ictus se sitúa en los 69.8 años en los varones y en los 74.8 años en las mujeres, y se ha descrito que, aproximadamente, la incidencia se duplica en la siguiente década de la vida. Los datos de prevalencia muestran cifras de 46.1 a 73.3 casos por 1000 habitantes en la población de edad superior o igual a 65 años.[2,3] Durante los últimos años se ha observado en estos mismos países una reducción progresiva, aparentemente ya estabilizada, de la incidencia y de la mortalidad asociadas al ictus. Esta evolución positiva es parcialmente explicada por la disponibilidad de medios diagnósticos más precisos, por el mejor control de los factores de riesgo, y por los cambios en el estilo de vida y en los hábitos dietéticos.[4]

Los datos disponibles sobre los diferentes tipos de ictus muestran una incidencia superior de los episodios isquémicos, que suponen entre el 67.3% y el 80.5% del total. En segundo y tercer lugar se sitúan los ictus hemorrágicos, que suponen entre el 6.5% y el 19.6%, y los ictus no definidos, que suponen entre el 2% y el 14.5% del total, respectivamente. Aunque al considerar la incidencia de las diferentes causas del ictus isquémico los datos varían de forma importante, la mayor parte de los estudios coinciden en que la patología aterotrombótica justifica el 60% de los mismos (13.4%-68%), la embolia de origen cardiaco el 25.1% (17.8%-26.9%), la patología de arterias de pequeño calibre el 15% (9.7%-22.6%), y, aproximadamente, la causa no puede ser determinada en un 20% de ellos (4.6%-37.1%).[5]

La importancia económica y social del ictus es ampliamente conocida. Según datos de la OMS, el ictus supone la tercera causa de muerte y la primera causa de discapacidad en los países desarrollados. Esta institución comunicó 5.54 millones de muertes debidas al ictus en el año 1999.[6] Asimismo, se ha estimado que en los Estados Unidos el coste de cada paciente durante su periodo de vida posterior al ictus se encuentra entre 59.800 y 230.000 dólares.[7] A pesar de la tendencia favorable observada en los parámetros poblacionales, se ha estimado que

en 2020 el ictus y la patología coronaria serán la primera causa de años de vida con discapacidad y de años de vida perdidos por muerte prematura.[6]

Los datos disponibles sobre Portugal y España son relativamente escasos y parte de ellos proceden del banco de datos de mortalidad de la OMS y de las revisiones publicadas que utilizan esta fuente. Así, durante el periodo 1990-1994 se ha comunicado una tasa de mortalidad de 162 y 2075, y de 63 y 1059, para los grupos etarios 35-74 años y 75-84 años en Portugal y España, respectivamente. Diferentes estudios portugueses estimaron la incidencia de ictus en 1.73 y 2.02 casos por cada 1000 habitantes y año en las áreas de Porto y Trás-os-Montes, respectivamente.[8] Un estudio realizado en la región de la Beira Interior, a la que pertenecen los pacientes incluidos en el presente trabajo, evidenció durante el año 2006 2.64 nuevos ictus por cada 1000 habitantes en los varones y 1.87 nuevos ictus por cada 1000 habitantes en las mujeres.[9] Otro estudio realizado en Coimbra estimó una prevalencia de ictus del 8% en la población de edad superior o igual a 50 años. Las cifras de mortalidad asociada al ictus en Portugal muestran que esta patología justifica 1.29 y 1.07 muertes por 1000 habitantes y año en varones y mujeres, respectivamente. Estos datos son especialmente preocupantes ya que pueden llegar a cuadruplicar a las de otros países de Europa Occidental, como es el caso de Francia.[10] Los datos de incidencia en España oscilan entre 1.32 y 1.74 ictus por 1000 habitantes y año en las áreas de Asturias y Gerona, respectivamente.[11,12] Se ha comunicado una prevalencia de 8.5% en sujetos de edad superior o igual a 65 años en el área de Madrid, y de 2.1% en la población de edad superior o igual a 20 años en la de Alcoy.[13,14] Los datos publicados por el Instituto Nacional de Estadística muestran que la tasa de mortalidad asociada al ictus es de 0.87 fallecimientos por cada 1000 habitantes y año.

En resumen, todos los datos expuestos permiten considerar la magnitud del problema. Asumiendo las importantes diferencias geográficas, ligadas tanto al nivel de desarrollo como a la calidad y a la disponibilidad de los estudios realizados, las cifras indican que la patología cerebrovascular aguda es un problema prioritario de salud pública a nivel global, que justifica la inversión creciente en investigación y atención a los pacientes.

2. Factores de riesgo vascular

Aunque los factores de riesgo vascular varían entre los ictus isquémicos y los hemorrágicos, y también dentro de los diferentes subtipos del ictus isquémico, existen factores comunes a todos ellos. Siguiendo la clasificación propuesta por Wolf, se han dividido en factores aterogénicos, factores de riesgo de cardiopatía, factores del huésped, y factores ambientales.[15]

2.1. Factores aterogénicos

2.1.1. Hipertensión

Considerada el principal factor de riesgo para todos los tipos de ictus isquémico, también lo es para la patología cardíaca, que puede a su vez ser causa de embolias sistémicas. En todas las categorías de edad y en los dos sexos, la HTA incrementa el riesgo de ictus. La aplicación de las guías JNC VI a los datos procedentes del estudio Framingham indican que el riesgo de ictus se multiplica por 1.5 en los sujetos con TA sistólica entre 140 y 159 mmHg y por 3 en los sujetos con TA sistólica \geq 160 mmHg, respecto a los sujetos con TA sistólica inferior a 140 mmHg.[16] Estos datos demuestran que la incidencia de ictus aumenta paralelamente a las cifras tensionales, de forma que por cada incremento de 20 mmHg en la TA sistólica o de 10 mmHg en la diastólica se duplica la mortalidad por ictus y cardiopatía isquémica. Esta es una de las razones que han llevado a la modificación de las cifras límite de TA en las guías JNC VII, reduciéndose a 120 y a 80 mmHg los valores normales de TA sistólica y diastólica, respectivamente, y considerándose que los valores entre 120 y 129 mmHg y entre 80 y 89 mmHg indican pre-hipertensión.[17]

2.1.2. Lípidos

Los niveles de colesterol total y de colesterol LDL se correlacionan de forma directa con el riesgo de cardiopatía isquémica, mientras que los de colesterol HDL lo hacen de forma inversa. En el caso del ictus los datos no son consistentes y este perfil lipídico de riesgo se ha relacionado con el espesor de la íntima de la arteria carótida interna extracraneal, con el riesgo de ictus asociado a la aterosclerosis carotídea a ese nivel,[18-20] y con el riesgo de sufrir un ictus lacunar.[21]

2.1.3. Diabetes mellitus

Al margen de la coexistencia de HTA en aproximadamente el 60% de los diabéticos, el riesgo relativo de ictus en estos pacientes es de 1.8 en los varones y de 2.2 en las mujeres, después de realizar el ajuste por otros factores de riesgo.[22] Dado que la DM se asocia intensamente al desarrollo de patología aterosclerótica a nivel periférico, coronario, y carotídeo, y a la microangiopatía, los subtipos de ictus predominantes en estos pacientes son los de mecanismo aterotrombótico y lacunar.[23]

2.1.4. Obesidad

Se ha descrito un riesgo relativo de ictus de 2.33 en los sujetos obesos, especialmente en aquellos que presentan la forma abdominal o central. Aunque se ha descrito que la obesidad es un factor de riesgo independiente de otros, es probable que este efecto se asocie a la mayor prevalencia de HTA, intolerancia a la glucosa, e hiperlipidemia en estos sujetos.[24]

2.1.5. Historia familiar de ictus

Los datos procedentes del estudio Framingham demostraron que el riesgo de ictus se multiplica aproximadamente por 1.5 en los hijos de padres que sufrieron un ictus fatal o no fatal. Esta asociación es independiente de otros factores de riesgo.[25]

2.1.6. Fibrinógeno y factores de la coagulación

El fibrinógeno participa tanto en la aterogénesis como en la trombogénesis, y diferentes estudios han descrito que el aumento de su nivel plasmático representa un importante factor de riesgo de enfermedad cardiovascular, incluyendo el desarrollo de ictus isquémico.[26] Este riesgo se incrementa cuando el fibrinógeno se combina con la presencia de los factores de riesgo cardiovascular clásicos. Asimismo, se ha relacionado la elevación de los niveles de fibrinógeno y del factor VIII de la coagulación con el desarrollo de aterosclerosis subclínica.[27]

2.1.7. Inflamación

Se considera que la inflamación promueve tanto el crecimiento de las placas como la activación de la cascada de la coagulación. La determinación de la PCR como marcador inflamatorio en el estudio Framingham permitió demostrar que su nivel predice de forma independiente el riesgo de ictus isquémico y de AIT. Estos hallazgos fueron confirmados en estudios posteriores.[28]

2.1.8. Elevación de la homocisteína plasmática

Diferentes estudios han demostrado que el nivel elevado de homocisteína se asocia a un aumento del riesgo de cardiopatía isquémica e ictus, con valores de OR entre 1 y 2.[29,30]

Asimismo, también se ha relacionado con el mayor espesor de la íntima en la arteria carótida interna.[31] Aunque los niveles de homocisteína se relacionan de forma directa con otros factores de riesgo cardiovascular clásicos, su asociación con el ictus isquémico se mantiene de forma independiente en la mayoría de los estudios.

2.2. Patologías cardíacas

2.2.1. Cardiopatía isquémica

La cardiopatía isquémica predispone al ictus por diferentes mecanismos. Los más relevantes son los factores de riesgo compartidos con las restantes causas de ictus y la posibilidad de causar embolias. Otras causas potenciales son los efectos no deseados de los tratamientos de la ateromatosis coronaria y la hipoperfusión asociada a la insuficiencia cardíaca terminal. Entre el 0.7% y el 4.7% de los pacientes con infarto agudo de miocardio sufrirán un ictus cardioembólico, frecuentemente durante las dos semanas posteriores al episodio coronario. El riesgo es especialmente elevado en los pacientes de mayor edad y en aquellos que presentan un infarto anterior y/o menor fracción de eyección.[32]

2.2.2. Fibrilación auricular

La fibrilación auricular es la arritmia más frecuente en el anciano y presenta una incidencia edad dependiente, que se duplica cada década hasta alcanzar los 39 casos por cada 1000 sujetos en la población de 80 a 89 años. Por este motivo, se considera la causa de aproximadamente el 36% de los ictus en los pacientes de este grupo etario.[33]

En general, la presencia de fibrilación auricular aislada multiplica por 4 el riesgo de ictus. Este riesgo varía en función de la edad y de la historia de diabetes, hipertensión, e ictus o AIT. El riesgo embólico asciende en presencia de valvulopatía. Se recomienda el tratamiento anticoagulante crónico en todos los sujetos, excepto en los menores de 65 años con fibrilación aislada y sin evidencia de otros factores de riesgo.[34]

2.2.3. Hipertrofia del ventrículo izquierdo

La hipertrofia ventricular izquierda, determinada mediante ECG o ecocardiografía en modo M, se correlaciona positivamente con la edad y con la HTA, y multiplica el riesgo de ictus por 4 en los hombres y por 6 en las mujeres, después de ajustar por otros factores de riesgo.[35]

2.3. Factores del huésped

2.3.1. Raza

La incidencia de ictus es superior en negros e hispanos. Esta asociación se mantiene tanto en hombres como en mujeres y después de realizar ajustes por la edad.[36]

2.3.2. Migraña

Diferentes estudios han demostrado que la migraña, especialmente con aura, es un factor de riesgo de ictus, con OR entre 2 y 3.8. El riesgo disminuye con la edad y parece ser superior en las mujeres de edad inferior a 45 años que fuman y consumen anticonceptivos orales.[37]

2.4. Factores ambientales

2.4.1. Consumo de tabaco

El tabaquismo es uno de los principales factores de riesgo independiente para el desarrollo de infarto de miocardio, aterosclerosis carotídea, ictus, y muerte súbita. Esta asociación está presente en todos los grupos de edad y tanto en hombres como en mujeres, como ha sido demostrado en diferentes estudios.[38] Los mecanismos subyacentes a la aceleración de la aterogénesis no son completamente conocidos, pero se ha descrito que el consumo de tabaco se asocia al aumento de la actividad inflamatoria, estimada mediante el nivel de PCR.

2.4.2. Consumo de alcohol

Se considera que el consumo de alcohol y el riesgo de cardiopatía isquémica e ictus se relacionan mediante una curva en U. El consumo leve-moderado se asocia a una reducción de los niveles de colesterol HDL y del riesgo de cardiopatía isquémica e ictus, mientras que el elevado se asocia al desarrollo de hipertrigliceridemia e hipertensión, con el consiguiente aumento de la incidencia de episodios vasculares cerebrales y coronarios, tanto fatales como no fatales. Esta relación ha sido firmemente establecida en el caso de la cardiopatía isquémica, mientras que en el caso del ictus existen estudios discordantes. Entre los diferentes mecanismos responsables del incremento del riesgo vascular se han propuesto la trombocitosis reactiva entre ingestas etílicas y las arritmias cardíacas potencialmente embolígenas.[39,40]

2.4.3. Anticonceptivos orales

Se ha publicado que el riesgo de ictus asociado al uso de anticonceptivos orales es reducido (OR 1.18) en mujeres jóvenes que consumen anovulatorios con bajo contenido estrogénico y no son hipertensas ni fumadoras.[41] Sin embargo, la medida de riesgo aumenta (OR 10.7) en los casos en los que los anovulatorios poseen un contenido estrogénico superior, las mujeres presentan una edad igual o superior a 35 años, y son hipertensas y fumadoras.[42] De forma global, un meta-análisis concluyó que, para los anticonceptivos de bajo contenido estrogénico, la OR es de 1.93 (IC 95%, 1.35-2.74), después de ajustar por la presencia de HTA y por el consumo de tabaco.[43] El mecanismo propuesto en estos casos es la potenciación de la coagulación y agregación plaquetaria, causando ictus de perfil embólico.

2.4.4. Tratamiento hormonal sustitutivo

Diferentes estudios han demostrado que el tratamiento hormonal sustitutivo no sólo no presenta beneficios, sino que algunos trabajos lo han asociado a una mayor incidencia de ictus, cardiopatía isquémica, y cáncer de mama.[44,45]

2.4.5. Actividad física

La actividad física moderada y regular se ha asociado a la disminución del riesgo de cardiopatía isquémica e ictus mediante la reducción del peso, de la agregación plaquetaria, de las cifras tensionales, de la frecuencia cardíaca, y del colesterol LDL, y el aumento de los niveles de colesterol HDL, y de la tolerancia a la glucosa.[46]

2.4.6. Dieta

Se ha demostrado que el consumo de cereales, frutas, vegetales, y pescados ricos en ácidos grasos omega-3 puede reducir el riesgo relativo de ictus a 0.69 (IC 95%, 0.52-0.92), después de realizar el ajuste por otros factores de riesgo.[47] No se ha demostrado el beneficio del consumo de vitaminas C y E sobre el riesgo de ictus.[48]

3. Clasificación clínica y etiológica del ictus isquémico

Las diversas etiologías y mecanismos fisiopatológicos del ictus isquémico implican importantes diferencias en su pronóstico posterior y en su tasa de recurrencia, lo que determina que las estrategias específicas para la prevención secundaria sean diferentes.[49] Se han publicado diferentes clasificaciones del ictus, algunas de las cuales utilizan criterios exclusivamente clínicos, como la definida en el Oxfordshire Community Stroke Project,[50] que se resume en la Tabla 1. Sin embargo, la mayoría integran datos clínicos y paraclínicos, como las definidas en el National Institute of Neurological Disorders and Stroke, en el Stroke Data Bank, o en el Lausanne Stroke Registry.[51,52] La clasificación definida en el Lausanne Stroke Registry ha sido adaptada por el comité ad hoc de la Sociedad Española de Neurología, versión que se resume en la Tabla 2.[53] Recientemente se ha publicado una revisión crítica de las principales clasificaciones, seguida de una propuesta de nueva clasificación fenotípica que definiría diferentes grados de certeza y eliminaría la categoría de ictus indeterminado (A-S-C-O, A de Atherosclerosis, S de Small vessel disease, C de Cardiac source, O de otra causa). A pesar de permitir clasificar a todos los pacientes en alguna de las categorías diagnósticas, su aplicabilidad en la práctica clínica puede resultar poco viable.[54] Asimismo, se ha propuesto el uso de un sistema computerizado que utiliza una plataforma de Internet para la clasificación etiológica del ictus en ensayos multicéntricos.[55]

Uno de los sistemas más aceptados para definir el probable mecanismo causante de un ictus es la clasificación aplicada en el Trial of Org 10172 in Acute Ischemic Stroke, desarrollada y validada en ese ensayo clínico.[56] Empleando datos clínicos y métodos diagnósticos (imagen encefálica y vascular y estudios cardíacos), de práctica habitual hoy en día, permite clasificar de forma sencilla los subtipos de ictus en patología aterosclerótica de gran vaso (aproximadamente 30-40% del total), embolismo cardíaco (20-30%), patología de vasos pequeños (20-30%), causas indeterminadas (aproximadamente 15%), y otras etiologías (5-10%). La clasificación TOAST se resume en la Tabla 3. A pesar de ser la clasificación más utilizada y aceptada, ha sido criticada por su limitada fiabilidad interobservador,[57-59] y porque la aplicación de métodos diagnósticos más modernos puede permitir la detección de más de una etiología, aumentando así el porcentaje de diagnósticos finales de mecanismo indeterminado.

A continuación se resumen las principales características etiopatogénicas, clínicas, y diagnósticas de los diversos subtipos de ictus isquémico definidos en las clasificaciones más utilizadas.

Tabla 1. Clasificación clínica del ictus isquémico definida en el OCSP. Adaptado de Bamford et al.[50]

<p>1. Infarto total de la circulación anterior o TACI (<i>total anterior circulation infarction</i>)</p> <p>El déficit neurológico cumple los tres criterios siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Disfunción cerebral superior o cortical (afasia, discalculia o alteraciones visuoespaciales)2. Déficit motor y/o sensitivo en al menos dos de las tres áreas del cuerpo: cara, extremidades superiores e inferiores3. Hemianopsia homónima
<p>2. Infarto parcial de la circulación anterior o PACI (<i>partial anterior circulation infarction</i>)</p> <p>El déficit neurológico cumple alguno de los criterios siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Disfunción cerebral superior o cortical (afasia, discalculia, o alteraciones visuoespaciales)2. Dos de los tres criterios de TACI3. Déficit motor y/o sensitivo más restringido que el clasificado como LACI (déficit limitado a una sola extremidad)
<p>3. Infarto lacunar o LACI (<i>lacunar infarction</i>)</p> <p>No existe disfunción cerebral superior ni hemianopsia y se cumple uno de los siguientes criterios:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Síndrome motor puro que afecta al menos dos de las tres áreas del cuerpo2. Síndrome sensitivo puro que afecta a dos de las tres áreas del cuerpo3. Síndrome sensitivo motor que afecta al menos dos de las tres áreas del cuerpo4. Hemiparesia-ataxia ipsilateral5. Disartria-mano torpe6. Movimientos anormales focales y agudos
<p>4. Infarto en la circulación posterior o POCI (<i>posterior circulation infarction</i>)</p> <p>Se cumple alguno de los criterios siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Afectación ipsilateral de pares craneales con déficit motor y/o sensitivo contralateral2. Déficit motor y/o sensitivo bilateral3. Trastorno oculomotor4. Disfunción cerebelosa sin déficit de vías largas ipsilaterales (hemiparesia-ataxia)5. Hemianopsia homónima aislada

Tabla 2. Clasificación etiológica del ictus isquémico propuesta en 2006 por la Sociedad Española de Neurología.[53]

<p>1. Infarto cerebral aterotrombótico. Aterosclerosis de grandes arterias</p> <p>Infarto generalmente de tamaño medio o grande, de topografía cortical o subcortical y de localización carotídea o vertebrobasilar, que cumple alguno de los dos criterios siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Aterosclerosis con estenosis: estenosis $\geq 50\%$ u oclusión de la arteria extracraneal correspondiente o de la arteria intracraneal de gran calibre (cerebral media, cerebral posterior o troncobasilar), en ausencia de otra etiología2. Aterosclerosis sin estenosis: presencia de placas o de estenosis $< 50\%$ en la arteria cerebral media, cerebral posterior, o basilar, en ausencia de otra etiología y en presencia de más de dos de los siguientes factores de riesgo vascular cerebral: edad > 50 años, hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo o hipercolesterolemia
<p>2. Infarto cerebral cardioembólico</p> <p>Infarto generalmente de tamaño medio o grande, de topografía habitualmente cortical, en el que se evidencia, en ausencia de otra etiología, alguna de las siguientes cardiopatías embolígenas:</p> <ul style="list-style-type: none">- trombo intracardíaco- tumor intracardíaco- estenosis mitral reumática- prótesis aórtica o mitral- endocarditis- fibrilación auricular- enfermedad del nodo sinusal- aneurisma ventricular izquierdo o acinesia después de un infarto agudo de miocardio- infarto agudo de miocardio (menos de tres meses)- hipocinesia cardíaca global o discinesia
<p>3. Enfermedad oclusiva de pequeño vaso arterial. Infarto lacunar</p> <p>Infarto de tamaño < 15 mm en el territorio de una arteria perforante cerebral. Habitualmente causa un síndrome lacunar (hemiparesia motora pura, síndrome sensitivo puro, síndrome sensitivo motor, hemiparesia atáxica y disartria-mano torpe) en un paciente con antecedente personal de hipertensión arterial u otros factores de riesgo vascular cerebral, en ausencia de otra etiología</p> <p style="text-align: right;">Continúa</p>

4. Infarto cerebral de causa rara

Infarto de tamaño pequeño, mediano, o grande, de localización cortical o subcortical, en el territorio carotídeo o vertebrobasilar, en un paciente en el que se ha descartado el origen aterotrombótico, cardioembólico o lacunar

Se asocia a:

- trastornos sistémicos: conectivopatía, infección, neoplasia, síndrome mieloproliferativo, alteraciones metabólicas o de la coagulación, etc.
- otras enfermedades: disección arterial, displasia fibromuscular, aneurisma sacular, malformación arteriovenosa, trombosis venosa cerebral, angeítis, migraña, etc.

5. Infarto cerebral de origen indeterminado

Infarto de tamaño medio o grande, de localización cortical o subcortical, en el territorio carotídeo o vertebrobasilar. En este subtipo, después de un exhaustivo estudio diagnóstico, han sido descartados los subtipos aterotrombótico, cardioembólico, lacunar, y de causa rara, o bien coexistía más de una posible etiología

Tabla 3. Clasificación etiológica del ictus isquémico definida en el ensayo clínico TOAST. Adaptada de Adams et al.[55]

<p>1. Aterosclerosis de grandes arterias</p> <ul style="list-style-type: none">- Evidencia clínica y de imagen de oclusión o estenosis >50% de una arteria cerebral principal o de un ramo cortical, presumiblemente de causa aterosclerótica- Clínica: afectación cortical (afasia, negligencia, afectación motora circunscrita), o de tronco, o de cerebelo- Apoyo clínico: historia de claudicación intermitente, AIT en el mismo territorio vascular, soplo carotídeo o disminución de pulsos- Imagen de infarto en TC/RM > 15 mm en córtex o cerebelo- Evidencia de estenosis >50% u oclusión extra/intracraneal en dúplex o arteriografía- Exclusión de fuentes cardíacas de embolismo				
<p>2. Cardioembolismo</p> <ul style="list-style-type: none">- Las manifestaciones clínicas y de imagen son similares al tipo asociado a aterosclerosis de grandes arterias- La evidencia de AIT o ictus previos en territorios diferentes o de embolismo sistémico apoya el diagnóstico- Se debe excluir origen en grandes arterias- Se debe identificar al menos una fuente cardíaca, de alto riesgo (ictus cardioembólico probable) y medio riesgo (ictus cardioembólico posible) <p style="text-align: center;">Fuentes de cardioembolismo de alto y medio riesgo</p> <table border="0" style="width: 100%;"><thead><tr><th style="text-align: center;">Fuentes de alto riesgo</th><th style="text-align: center;">Fuentes de medio riesgo</th></tr></thead><tbody><tr><td><ul style="list-style-type: none">- Válvula protésica mecánica- Estenosis mitral con fibrilación auricular- Fibrilación auricular no aislada- Trombo en aurícula/apéndice izquierdo- Enfermedad del seno- Infarto de miocardio reciente (< 4 semanas)- Trombo en ventrículo izquierdo- Miocardiopatía dilatada- Segmento acinético en el VI- Mixoma auricular- Endocarditis infecciosa</td><td><ul style="list-style-type: none">- Prolapso de la válvula mitral- Calcificación del anillo mitral- Turbulencia AI (“smoke”)- Aneurisma del septo auricular- Foramen oval patente- Flutter auricular- Fibrilación auricular aislada- Válvula protésica biológica- Endocarditis trombótica no bacteriana- Insuficiencia cardíaca congestiva- Segmento hipocinético en el VI- Infarto de miocardio >4 semanas y < 6 meses</td></tr></tbody></table> <p style="text-align: right;">Continúa</p>	Fuentes de alto riesgo	Fuentes de medio riesgo	<ul style="list-style-type: none">- Válvula protésica mecánica- Estenosis mitral con fibrilación auricular- Fibrilación auricular no aislada- Trombo en aurícula/apéndice izquierdo- Enfermedad del seno- Infarto de miocardio reciente (< 4 semanas)- Trombo en ventrículo izquierdo- Miocardiopatía dilatada- Segmento acinético en el VI- Mixoma auricular- Endocarditis infecciosa	<ul style="list-style-type: none">- Prolapso de la válvula mitral- Calcificación del anillo mitral- Turbulencia AI (“smoke”)- Aneurisma del septo auricular- Foramen oval patente- Flutter auricular- Fibrilación auricular aislada- Válvula protésica biológica- Endocarditis trombótica no bacteriana- Insuficiencia cardíaca congestiva- Segmento hipocinético en el VI- Infarto de miocardio >4 semanas y < 6 meses
Fuentes de alto riesgo	Fuentes de medio riesgo			
<ul style="list-style-type: none">- Válvula protésica mecánica- Estenosis mitral con fibrilación auricular- Fibrilación auricular no aislada- Trombo en aurícula/apéndice izquierdo- Enfermedad del seno- Infarto de miocardio reciente (< 4 semanas)- Trombo en ventrículo izquierdo- Miocardiopatía dilatada- Segmento acinético en el VI- Mixoma auricular- Endocarditis infecciosa	<ul style="list-style-type: none">- Prolapso de la válvula mitral- Calcificación del anillo mitral- Turbulencia AI (“smoke”)- Aneurisma del septo auricular- Foramen oval patente- Flutter auricular- Fibrilación auricular aislada- Válvula protésica biológica- Endocarditis trombótica no bacteriana- Insuficiencia cardíaca congestiva- Segmento hipocinético en el VI- Infarto de miocardio >4 semanas y < 6 meses			

3. Oclusión de arteria de pequeño diámetro (laguna)

- El paciente presenta un síndrome lacunar tradicional sin signos de disfunción cortical
- La historia de diabetes mellitus o de hipertensión arterial apoya el diagnóstico
- La TC/RM es normal o muestra una lesión de diámetro inferior a 15 mm en localización subcortical hemisférica o en el tronco
- Se debe excluir la existencia de una fuente cardíaca de émbolos y de estenosis >50% en un vaso proximal a la oclusión

4. Ictus agudo de otra causa determinada

- Esta categoría incluye pacientes con causas infrecuentes de ictus, como vasculopatías no ateroscleróticas, estados de hipercoagulabilidad, o trastornos hematológicos
- Independientemente del tamaño y localización, los pacientes deben presentar imagen de ictus en TC/RM
- La causa infrecuente debe ser confirmada mediante arteriografía o análisis y se deben excluir causas cardíacas y en las grandes arterias

5. Ictus de causa indeterminada

- No se ha podido determinar la causa por falta de exámenes, por resultados negativos de éstos, o por la coexistencia de dos o más causas

3.1. Ictus asociado a aterosclerosis de grandes arterias

Las lesiones ateroscleróticas se desarrollan con mayor frecuencia en las bifurcaciones arteriales, siendo menos comunes en los vasos intracraneales. Su crecimiento causa una estenosis progresiva de la luz del vaso y finalmente la trombosis y oclusión de la misma, proceso que puede experimentar un curso acelerado si tiene lugar una hemorragia intraplaca. En el desarrollo de este subtipo de ictus es posible diferenciar dos mecanismos fundamentales. El primero es la hipoperfusión del territorio distal del vaso, determinada no sólo por el grado de estenosis, sino también por el desarrollo progresivo de circulación colateral que compense la menor perfusión, y por los trastornos cardíacos y sistémicos que puedan causar hipotensión arterial. Según el vaso principal afectado, el territorio isquémico presenta una distribución característica. En el caso del eje carotídeo se localiza principalmente en las áreas suprasilvianas frontal, central y parietal, así como en su límite interno, localizado en la sustancia blanca de la corona radiata, entre el territorio irrigado por las perforantes piales de la arteria cerebral media y las arterias lentículo-estriadas. En el caso del sistema vértebro-basilar se localiza clásicamente en ambos polos occipitales.[60]

El segundo mecanismo posible para el desarrollo de este subtipo de ictus es la embolia arterio-arterial desde el segmento afectado a un vaso distal. Se considera que éste es más frecuente que el anterior, ya que no sería necesario un elevado grado de estenosis para causar la embolia, que en múltiples casos se podría producir desde una placa de tamaño reducido pero con su superficie ulcerada. Mediante este mecanismo es posible causar de forma secundaria un infarto de características hemodinámicas, como ha sido descrito en oclusiones embólicas de arterias piales.[61]

Desde un punto de vista clínico, este subtipo de ictus se caracteriza por la instauración de síndromes corticales focales. Sin embargo, es frecuente que, al menos inicialmente, se presente como un síndrome lacunar, en especial sensitivo-motor o motor puro. Clásicamente, se asocian con mayor frecuencia que los ictus cardioembólicos a accidentes isquémicos transitorios en el mismo territorio, a factores de riesgo cardiovascular como HTA o DM, al sexo masculino, y a la presencia de déficit motor que predomina de forma segmentaria en la extremidad superior.[62] Sugerir en base a estos criterios clínicos si el mecanismo es embólico arterio-arterial o hemodinámico es extremadamente difícil, y se ha descrito como propio de un mecanismo embólico el desarrollo súbito del déficit. Cuando se compara con la embolia de origen cardíaco, la presencia de una lesión exclusivamente cortical, de un soplo carotídeo homolateral, y de un hematocrito elevado, sugieren origen arterial.[63]

Aunque generalmente la imagen encefálica no permite diferenciar el mecanismo del ictus, se han descrito como características de los ictus de mecanismo hemodinámico las lesiones isquémicas en los mencionados territorios frontera.[61] Sin embargo, en la mayoría de las

ocasiones no es posible diferenciar este mecanismo del embólico arterio-arterial a causa de la posible extensión centripeta, que acabará por afectar a la mayor parte del hemisferio. El mecanismo embólico puede ser sospechado cuando existen lesiones isquémicas en el tejido dependiente del tronco principal del vaso cerebral o de sus ramos, o en los casos en los que es evidente en la TC el signo de la ACM hiperdensa, o una lesión dispersa dentro del territorio de la ACM en secuencias de difusión en RM.[64] Estos hallazgos son superponibles a los observados en el caso de las embolias de origen cardíaco.

Los estudios de imagen vascular son fundamentales para el diagnóstico de este subtipo de ictus. La mayor parte de los pacientes pueden ser diagnosticados mediante ecografía Doppler color (dúplex), DTC, y estudios angiográficos no invasivos, como Angio-TC o Angio-RM. En casos concretos en los que persisten dudas, la arteriografía convencional continúa siendo el examen de referencia. En ocasiones puede ser necesario repetir estudios angiográficos o realizar DTC seriados para confirmar el origen embólico de cualquier fuente (por recuperación de la luz arterial), y diferenciar así la oclusión embólica parcial del vaso de la presencia de una estenosis intracraneana in situ.[65]

El diagnóstico del ictus asociado a aterosclerosis de grandes vasos exige un perfil clínico compatible, la presencia de una lesión vascular isquémica de al menos 15 mm de diámetro, y un grado de estenosis superior o igual al 50% en el vaso responsable (si es inferior al 80% hace menos probable el mecanismo hemodinámico y sugiere el embólico arterio-arterial). Asimismo, en ausencia de una estenosis superior o igual al 50%, la presencia de una placa ulcerada o de placas no ulceradas, en un paciente que presenta al menos dos factores de riesgo cardiovascular clásicos, permite diagnosticar este subtipo de ictus, después de excluir una fuente cardíaca de émbolos. En todos los casos, el hallazgo de una oclusión distal al vaso afectado apoya firmemente este mecanismo.[55,66]

A nivel fisiopatológico, la aterosclerosis es considerada una enfermedad inflamatoria sistémica con diferente expresión según el territorio, por lo que en los ictus de mecanismo aterotrombótico los procesos inflamatorios generales y locales determinan la progresión de las lesiones.[67,68] Estos procesos participan desde la fase de disfunción endotelial, en la que la expresión de moléculas de adhesión como VCAM-1 e ICAM-1 puede reclutar secundariamente macrófagos y linfocitos T, que a su vez promueven la proliferación del músculo liso y la acumulación de macrófagos cargados con lípidos para formar placas maduras. Estas mismas células pueden segregar proteasas, como la MMP-9, que causan la rotura de la cápsula de colágeno de la lesión aterosclerótica madura. Este fenómeno permite la exposición del factor tisular, que actúa como un estímulo activador de la vía extrínseca de la coagulación. El resultado final es la formación de trombos in situ, causantes de la oclusión y/o la embolización distal en el territorio del vaso. En la Figura 1 se representa el proceso de formación de la placa de ateroma.[69-71]

Se han descrito mecanismos adicionales que apoyan el papel de la inflamación. En primer lugar, durante la fase aguda del ictus asociado a patología de grandes vasos, comparado con el lacunar, se ha correlacionado el grado de lesión endotelial que subyace al proceso aterogénico y promueve el reclutamiento de linfocitos y monocitos con el aumento de las concentraciones de factor VIII, de factor von Willebrand,[72] de Lp(a),[73] y de lipoproteína de baja densidad oxidada.[74] En segundo lugar, en este mismo grupo de pacientes se ha hallado un incremento de la agregación plaquetaria, valorada mediante la determinación de niveles de marcadores de adhesión plaquetaria, como la P y E selectinas.[72] Por lo tanto, la inflamación puede favorecer secundariamente procesos que potencian nuevas vías de inflamación, así como la trombogénesis y la agregación plaquetaria.

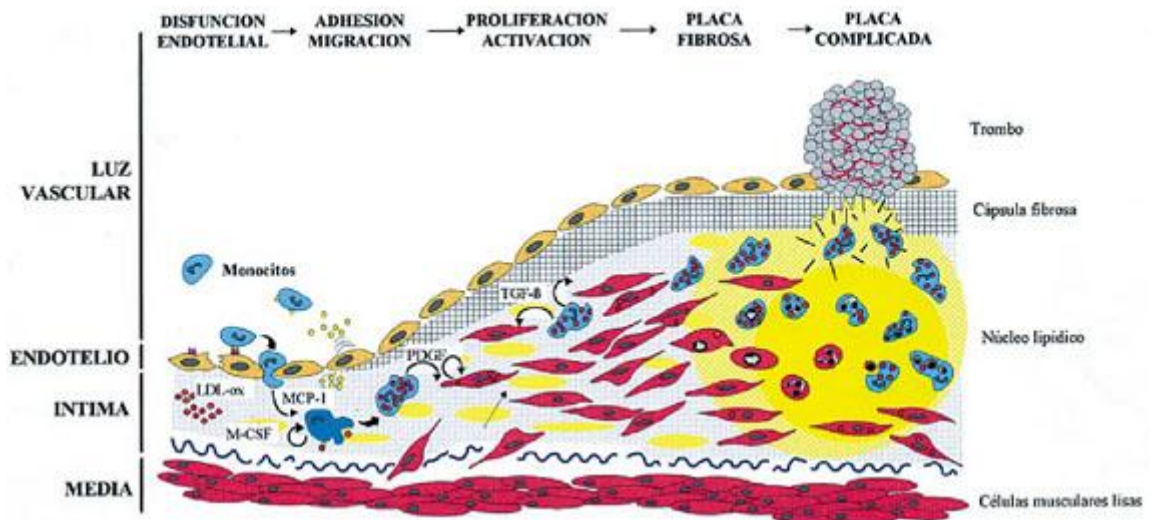


Figura 1. Proceso de formación de la placa de ateroma desde la fase de disfunción endotelial hasta la ruptura de placa. LDL-ox: colesterol LDL oxidado. M-CSF: factor estimulante de colonias de monocitos-macrófagos. MCP-1: proteína quimiotáctica de monocitos. PDGF: factor de crecimiento derivado de las plaquetas. TGF-beta: factor de crecimiento transformante beta 1. Adaptado de la referencia [75]

3.2. Ictus asociado a fuentes cardíacas de émbolos

El material embólico está constituido principalmente por trombos murales y agregados fibrino-plaquetarios. Esto le confiere un carácter friable que favorece las recanalizaciones espontáneas, hecho que fue observado mediante DTC en el 52% de los pacientes examinados después de una semana,[76] y en 14 de 93 pacientes examinados durante las primeras 48 horas después del inicio del ictus.[77] Un estudio previo realizado mediante arteriografía demostró que el porcentaje de recanalizaciones espontáneas puede alcanzar el 70% durante la semana posterior al ictus en pacientes que en un primer examen experimentaban una oclusión arterial.[78] En cualquier caso, ambas técnicas no permiten predecir qué émbolos persistirán y cuáles se disgregarán, así como tampoco estimar su localización final en el árbol vascular, que depende de su tamaño y consistencia, y de la presencia de bifurcaciones y estenosis arteriales. Este proceso de recanalización vascular es habitualmente progresivo, por lo que puede ser arteriográficamente indistinguible de una estenosis primaria.

Desde un punto de vista clínico, se ha descrito que los ictus de origen cardioembólico se asocian a pérdida de conciencia y déficit máximo en su inicio, de forma opuesta a los aterotrombóticos, cuyo curso tendería a ser fluctuante y precedido por AIT en el mismo territorio.[79] Sin embargo, la especificidad de estos datos es reducida y otros trabajos han demostrado que los ictus de mecanismo aterotrombótico pueden presentar un perfil clínico similar al de los cardioembólicos.[80] Aunque clásicamente se ha asociado la presencia de déficit corticales con la embolia de origen cardíaco, las características que se relacionan más firmemente son la recuperación del síndrome carotídeo, después de la migración del émbolo desde la arteria carótida interna hasta la rama angular de la ACM, y la presencia de dos focos de infarto separados en el territorio profundo y superficial de la ACM, después de la migración distal del material embólico.[81]

Las características de imagen del ictus cardioembólico son poco específicas, aunque se sospechará ante una lesión en el territorio de una rama superficial, lesiones en diferentes ramas de un tronco principal, una lesión multilobar, el signo de la ACM hiperdensa, infartos dispersos en RM, o infartos hemorrágicos.[82] La demostración arteriográfica de la oclusión arterial, en ausencia de otras lesiones, es altamente sugestiva. Sin embargo, se considera que sólo su repetición posterior, demostrando la resolución de la oclusión, permite confirmar el diagnóstico de embolia.[83] Obviamente, todos los hallazgos deben ser correlacionados con la presencia de una fuente cardíaca reconocida, las principales de las cuales se resumen en la Tabla de los criterios TOAST.

En pacientes con ictus cardioembólico, tanto asociado a fibrilación auricular como a valvulopatía reumática, se ha descrito la presencia de una coagulopatía de consumo de bajo grado a nivel intracardíaco. Este estado se caracteriza por el aumento de los niveles de

complejos trombina-antitrombina III, de los niveles de β -tromboglobulina y D-dímero, y por la disminución de los niveles de antitrombina III, de proteínas C y S, y del inhibidor de la α_2 -plasmina. Otros trabajos describieron un aumento relativo de las concentraciones de fibrinógeno, PCR, y Lp(a), y una disminución relativa de las concentraciones del cofactor 2 de la heparina y del PAI-1 en los pacientes con ictus isquémico de mecanismo cardioembólico, respecto a los pacientes con ictus no cardioembólico.[84-89] Estas alteraciones se relacionarían con la dilatación y el estasis sanguíneo en la aurícula izquierda y en su orejuela, y con la presencia de lesiones endocárdicas y valvulares. Además de caracterizar el medio en el que se forman los agregados fibrino-plaquetarios, estos parámetros permiten también determinar qué pacientes se encuentran en una situación de mayor riesgo de sufrir una embolia recurrente.[90-92] Sin embargo, estos resultados no fueron confirmados por otros autores, que hallaron mayores niveles de fibrinógeno en los ictus de mecanismo aterotrombótico respecto a los ictus asociados a patología de vaso pequeño,[93] y que no observaron diferencias en la concentración del activador del plasminógeno tisular (tPA) entre los diferentes subtipos de ictus.[86]

3.3. Infartos lacunares

Los infartos lacunares representan entre el 15% y 20% del total de ictus isquémicos.[94] Se definen por la presencia de uno de los síndromes clínicos reconocidos, por la normalidad de los exámenes angiográficos, y por la existencia de un área de isquemia inferior a 15 mm de diámetro en el territorio irrigado por un único vaso perforante, habitualmente a nivel de la cápsula interna, ganglios basales, tálamo, y regiones paramedianas del tronco cerebral. El proceso patológico primario se sitúa en la propia pared del vaso, en forma de microateroma o lipohialinosis.[95,96]

Los infartos lacunares se asocian a síndromes definidos clínicamente, cuya característica fundamental es la ausencia de signos de afectación cortical. Se han definido síndromes clásicos o típicos (motor puro, sensitivo puro, sensitivo-motor, disartria-mano torpe, hemiparesia atáxica) y atípicos (hemicorea/hemibalismo, disartria aislada, paresia facial aislada, o combinaciones de hemiparesia con trastornos oculomotores, entre otros).[97] Aunque las características diferenciales que definen a este subtipo de ictus son aceptadas por la mayor parte de los autores, existen puntos de crítica. Por ejemplo, el perfil clínico puede incluir síntomas corticales que se cree están asociados a fenómenos de diasquisis. A nivel clínico, se considera que la correspondencia entre síndrome lacunar y lesión lacunar depende en gran medida del momento en el que se realiza el examen al paciente, siendo máxima cuando han transcurrido 96 horas desde el inicio de los síntomas, e inferior durante las primeras horas. Otro punto de crítica

es la posibilidad de desarrollar síndromes lacunares como resultado de un ictus trombótico o embólico.[98]

La identificación de las lesiones en los pacientes con síndrome lacunar puede superar el 84% de los casos con el uso de imagen por RM, técnica que ha demostrado ser claramente superior a la TC, especialmente en las lesiones que se sitúan en la fosa posterior.[98] Un estudio de RM realizado en 46 pacientes con ictus, aplicando secuencias de difusión y de Angio-RM, clasificó como patología de pequeño vaso durante las primeras 24 horas del ictus al 100% de los pacientes que fueron clasificados en este subgrupo, según criterios TOAST, en el momento del alta.[99] Como se ha descrito, la presencia de grandes lagunas en el territorio profundo de la ACM plantea problemas diagnósticos por su posible relación con los ictus de mecanismo embólico. Por ello, la aplicación aislada de estas técnicas de imagen sofisticadas puede no ser suficiente para realizar el diagnóstico.[100] Los resultados del DTC y de la angiografía (tanto no invasiva como convencional) son normales, al tratarse de una patología que afecta básicamente a vasos de diámetro entre 200 y 400 μm . [101]

Se considera que los procesos inflamatorios también participan en la patología asociada a la lesión de los pequeños vasos. En pacientes diabéticos tipo I con microangiopatía, comparados con controles y con pacientes diabéticos de similar control glicémico y duración de la enfermedad, se describió el aumento de la expresión plaquetaria de P-selectina y de sus niveles solubles, así como la elevación de los niveles de factor von Willebrand, ligando CD40, y PCR. Estos resultados sugieren la existencia de activación plaquetaria, disfunción endotelial e inflamación crónica de bajo grado en los pacientes con diabetes mellitus tipo I y microangiopatía.[102] En un estudio realizado en voluntarios sanos se observó una asociación entre la lesión vascular microangiopática, valorada mediante RM, y los niveles superiores de fibrinógeno, entre otros factores de riesgo cardiovascular.[103] En pacientes con patología cerebrovascular lacunar se ha descrito un aumento de los niveles plasmáticos, determinados durante las primeras 24 horas posteriores al ictus, de TNF- α , IL-6, e ICAM-1, en aquellos que experimentaron deterioro neurológico precoz (definido como la pérdida de al menos un punto en los ítems motores de la escala Canadiense del Ictus) o mala evolución clínica (definida como muerte o índice de Barthel inferior a 85 a los 3 meses). Estos datos sugieren que en la progresión clínica y en el peor pronóstico evolutivo del ictus lacunar participan mecanismos inflamatorios.[104] La asociación de la patología microvascular cerebral subcortical y los niveles elevados de ICAM-1 ya había sido confirmada en un estudio previo. Los autores encontraron también una asociación entre este tipo de vasculopatía y otras moléculas de adhesión, como la E-selectina, sugestiva de una activación endotelial inflamatoria. Es interesante destacar que los niveles de ambos marcadores estaban elevados tanto en los pacientes con microangiopatía como con macroangiopatía y eran máximos en los que presentaban ictus asociados a macroangiopatía intracraneal, lo que apoyaría la participación de

los procesos inflamatorios en ambas formas de patología vascular.[105] Finalmente, se ha publicado recientemente la asociación entre la extensión de la leucoaraiosis, valorada mediante RM, y el aumento de los niveles de marcadores de inflamación, como la PCR de alta sensibilidad, la fosfolipasa A₂ asociada a lipoproteínas, y la mieloperoxidasa.[106]

3.4. Ictus de mecanismo indeterminado o criptogénico

La causa no determinada, que puede representar hasta el 40% de los ictus, es el diagnóstico reservado para las situaciones en las que no existe una etiología demostrable o en la que coexisten múltiples causas potenciales. La ausencia de una etiología identificable se justifica por la no realización de exámenes diagnósticos, por su realización en un momento inadecuado, o por la normalidad relativa de los hallazgos.[5]

Desde un punto de vista clínico, los ictus de mecanismo indeterminado no se asocian a la presencia de soplo carotídeo, fuente embólica, o a un AIT homolateral previo. Los pacientes tienden a ser más jóvenes, con menor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, y predominan los síndromes hemisféricos, siendo infrecuentes los lacunares. Los hallazgos de TC y RM son extremadamente variables, desde la normalidad a los grandes infartos, pasando por la lesión de ramas superficiales aisladas. En general, los exámenes diagnósticos comúnmente realizados en los pacientes con patología vascular cerebral son normales, aunque la angiografía puede mostrar oclusiones vasculares a nivel del polígono de Willis o de sus ramas distales.[5] Posiblemente, una parte de los ictus criptogénicos son causados por patologías infrecuentes, como arteritis, disecciones, o trastornos protrombóticos, que deben ser clasificados en la categoría de “otras etiologías determinadas”. Algunos autores consideran que la existencia de un síndrome hemisférico, un infarto superficial en TC, y una angiografía cuyo resultado es normal o muestra la oclusión del vaso implicado, permite clasificar al ictus como de mecanismo embólico en el que no se ha podido demostrar la fuente.[78] Sin embargo, y pese a ser una categoría diagnóstica que implica el desconocimiento de la causa, la mayor parte de los especialistas la consideran útil, al definir un subtipo específico de infarto y justificar la investigación de las causas habituales del ictus isquémico.

La información sobre la fisiopatología de los ictus de mecanismo indeterminado es escasa y contradictoria. El hallazgo del aumento de los niveles de D-dímero y PCR en pacientes con ictus indeterminado podría sugerir un perfil similar al del ictus cardioembólico.[89,107] Sin embargo, un marcador ligado a los ictus cardioembólicos, como el péptido natriurético atrial, no mostró el mismo comportamiento,[89] y otros autores no confirmaron la asociación entre el ictus criptogénico y el aumento de las concentraciones de D-dímero y PCR.[84,88]

4. Fisiopatología del ictus isquémico

La “vía final común” de las diferentes etiologías que conducen a un ictus isquémico es la oclusión arterial y la hipoperfusión del territorio afectado. En el desarrollo de las causas intervienen tanto la trombogénesis como los procesos inflamatorios intravasculares. Ambos fenómenos están íntimamente relacionados, aunque es probable que su preponderancia sea diferente según el tipo de ictus considerado. Después de la instauración de la isquemia es posible identificar secundariamente procesos trombogénicos e inflamatorios locales que determinan la evolución de la lesión.

4.1. Mecanismos de lesión celular

En la fisiopatología del ictus isquémico participan diferentes procesos biológicos que determinan la susceptibilidad para el desarrollo de la enfermedad, así como su evolución posterior. Los estudios experimentales han permitido comprobar que si en el momento en el que se produce la interrupción del FSCr éste se mantiene por encima de 21-23 ml/100mg/min, no se desarrollará el infarto. Sin embargo, este proceso ocurrirá irreversiblemente si el FSCr se reduce por debajo de 6-10 ml/100mg/min, con independencia de su posterior restauración.[108] Los valores intermedios de FSCr, entre 11 y 20 ml/100mg/min, definen el tejido en situación de “penumbra isquémica”. Este concepto es tiempo-dependiente e implica que las alteraciones eléctricas y bioquímicas asociadas a la depleción energética son reversibles si el flujo se restaura. Mediante estudios de PET se ha comprobado que el territorio en penumbra presenta “perfusión de miseria”, al observarse un FSCr reducido y un aumento de la FEO₂ por parte del tejido.[109] Cuando el consumo de oxígeno cae, la lesión tisular ya se puede considerar irreversible. El área en penumbra puede ser estimada mediante estudios de RM con secuencias de difusión y perfusión, considerando que son recuperables aquellas que presentan hipoperfusión sin lesión aparente en difusión.[110]

En el tejido isquémico tienen lugar diferentes procesos patológicos, como la acumulación de aminoácidos excitatorios, modificaciones en la expresión génica, alteraciones mitocondriales, y otras lesiones secundarias, por ejemplo, durante la reperfusión.[70,71] El resultado final es la muerte celular, tanto por necrosis como por apoptosis.[111] La muerte celular por necrosis ocurre rápidamente en el core del infarto, mientras que la apoptosis ocurre de forma diferida en la periferia del tejido isquémico. Para explicar los fenómenos celulares que tienen lugar en ese tejido se ha elaborado la hipótesis excitotóxica.[112] Según ella, de forma prácticamente inmediata se produce una depleción energética en el tejido isquémico, con el

consiguiente fracaso de las bombas iónicas de membrana dependientes de ATP. Las consecuencias inmediatas son la acumulación intracelular de agua y sodio y extracelular de potasio, y la entrada de calcio a través de canales voltaje-dependiente, con la consiguiente despolarización de la membrana. Esta situación causa la inhibición de la síntesis proteica, el incremento de la expresión de determinados genes, y la liberación de aminoácido excitatorios al medio extracelular, principalmente glutamato, desde sus depósitos presinápticos. La activación de los receptores NMDA por parte del glutamato aumenta la permeabilidad de la membrana al sodio, incrementando aun más la acumulación intracelular de agua y calcio. La activación de los receptores metabotrópicos y AMPA por el glutamato causa alteraciones adicionales en los flujos iónicos. Se considera que la elevada concentración intracelular de calcio activa a su vez diferentes vías enzimáticas, cuyo resultado final es la muerte celular.[113] En estas vías se ha descrito la participación de proteín-quinasas (quinasa-cam II y proteín-quinasa C, que desestabilizan la homeostasis celular al fosforilar proteínas intracelulares), proteasas (caspasas), lipasas (fosfolipasa A, que interviene en la síntesis del ácido araquidónico y en la formación de especies reactivas del oxígeno, y fosfolipasa C, que permite liberar más calcio desde los depósitos intracelulares), y otras, como las isoformas neural e inducible de la sintetasa del óxido nítrico. La consecuencia final de la activación de las diferentes vías es la disrupción del citoesqueleto, la lesión de las membranas celulares, y el deterioro de la función mitocondrial, que causarán la muerte celular.[71,72,113,114]

Como se ha mencionado anteriormente, la despolarización puede modificar la expresión de determinados genes, que ejercen tanto efectos lesivos diferidos como efectos protectores. Dentro de los primeros se consideran candidatos al factor nuclear kappa B,[115] a la proteína de unión al elemento de respuesta al AMP cíclico o proteína CREB,[116] a la familia de factores de transcripción Forkhead,[117] y al factor silenciador restrictivo neuronal.[118] Los candidatos a genes protectores se han agrupado como genes inmediatos, como, por ejemplo, el gen de la Cox-2.[119] Otros mecanismos endógenos de protección post-isquemia son la síntesis de proteínas de golpe de calor, como HSP70,[120] con capacidad para limitar la agregación de otras proteínas sintetizadas de novo, y de factores de crecimiento, tanto nervioso (NGF) como básico de fibroblastos (bFGF).[121] A su vez, la actividad inflamatoria inducida por la isquemia desencadena la síntesis de citoquinas, como TNF- α e IL-1, y de moléculas de adhesión, como ICAM-1, que incrementan la interacción leucocito-endotelio y favorecen la lesión de la barrera hematoencefálica y la oclusión de la microcirculación.[119,122]

La apoptosis puede desarrollarse en las áreas periféricas del tejido isquémico, consideradas áreas en penumbra, incluso en situaciones clínicas sin gravedad aparente. Uno de los elementos fundamentales en la apoptosis son las serín-proteasas de la familia de las caspasas, cuya activación desde la forma pro-enzimática a la forma activa puede destruir la estructura del ADN y causar la condensación de la cromatina, hecho que se considera el marcador microscópico del

proceso. Probablemente, la vía intrínseca de la apoptosis es la principal determinante en las situaciones de isquemia. En la activación de esta vía las mitocondrias serían lesionadas por especies reactivas del oxígeno y/o por la despolarización, permitiendo así el paso de componentes del citocromo c al citosol. Estos elementos podrían activar las formas proenzimáticas de las caspasas, y/o favorecer el acceso del factor iniciador de la apoptosis directamente al núcleo celular. Aunque su papel en la isquemia del tejido nervioso es menos conocido, también se ha implicado a la vía extrínseca o mediada por receptor, ya que se ha descrito la presencia de TNF- α y de ligando Fas en cerebros isquémicos.[113,114,123]

4.2. Trombogénesis en el ictus

La formación de trombos implica la activación plaquetaria y del sistema de la coagulación, proceso que se superpone con la propia disolución mediante la actividad fibrinolítica. La tríada de Virchow, definida por el estasis sanguíneo, la acumulación de factores de la coagulación, y la lesión endotelial, continúa siendo válida para explicar los procesos que intervienen en el desarrollo del trombo.[124]

El eje central del proceso de formación del trombo es la acción de la trombina o factor IIa, molécula en la que convergen las vías extrínseca (iniciada por la lesión tisular) e intrínseca (iniciada por el factor XII) de la coagulación. La trombina rompe la molécula de fibrinógeno para formar monómeros, que constituirán la red de fibrina, sobre cuya estructura crecerá posteriormente el trombo, y para liberar los fibrinopéptidos A y B. La malla de fibrina debe ser estabilizada por uniones cruzadas en las que participa el factor XIII, después de su activación por la trombina. Las plaquetas aceleran el proceso al aumentar la velocidad de conversión de protrombina en trombina a través de la interacción de sus receptores de membrana con los factores V y VIII.[124-126] En la Figura 2 se representan de forma esquemática los procesos de formación del trombo.

Determinación de proteínas plasmáticas de fase aguda en pacientes con ictus isquémico agudo.
Implicaciones etiopatogénicas y diagnósticas.

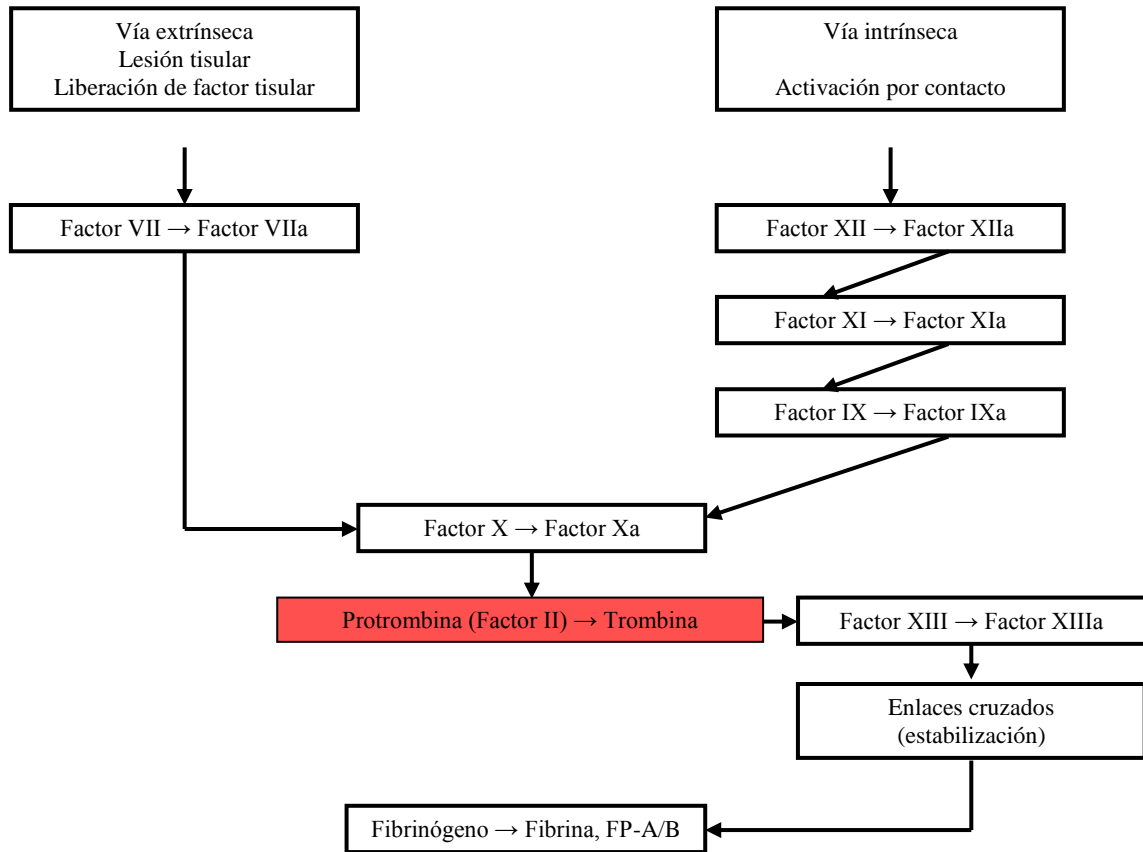


Figura 2. Resumen de las vías que conducen a la formación del trombo. FP-A/B: fibrinopéptidos A y B. Adaptado de Tanaka et al.[126]

El proceso de formación del trombo está íntimamente ligado al de la fibrinólisis. La propia trombina estimula la liberación del activador del plasminógeno tisular por el endotelio, que transforma el plasminógeno en plasmina sobre la superficie del trombo. La activación del plasminógeno a nivel del trombo permite proteger a la plasmina de la degradación inmediata causada por la alfa₂-antiplasmina y por la alfa₂-macroglobulina, fenómeno que ocurre rápidamente cuando la plasmina es circulante. La plasmina rompe la red de fibrina, liberando los fragmentos YY/DXD, YD/DY, y DD/E. Este último puede ser posteriormente degradado, generando fragmentos D-dímero, cuya determinación clínica permite estimar la actividad de trombogénesis y fibrinólisis. La lisis del fibrinógeno por la plasmina circulante genera fragmentos diferentes, conocidos como X, A-alfa, y B-beta.[126,127] En la Figura 3 se esquematiza el proceso de disolución del trombo.

La trombogénesis puede ser estimulada por procesos inflamatorios. Se ha descrito que la infusión endovenosa de TNF-α a voluntarios sanos se asocia al incremento de los niveles de

factor X activado y del fragmento F1+2 de la protrombina. La ausencia de modificaciones relevantes en los niveles de los factores participantes en la vía intrínseca sugiere que esta citoquina tiene capacidad para activar selectivamente la vía extrínseca.[128] La activación de la cascada de la coagulación por procesos inflamatorios permite explicar la asociación entre los antecedentes infecciosos y el desarrollo de un ictus isquémico. Esta relación ha sido descrita por diferentes autores,[129,130] y se han sugerido posibles mecanismos patogénicos, como la capacidad de la elastasa de los neutrófilos para degradar la antitrombina,[131] la reducción de los niveles de proteína C activada, relacionada con el aumento de los títulos de anticuerpos antifosfolípidos secundarios a la infección, y la disminución del ratio t-PA/PAI-1, observada en pacientes con ictus y antecedente de infección durante la semana previa.[129,132]

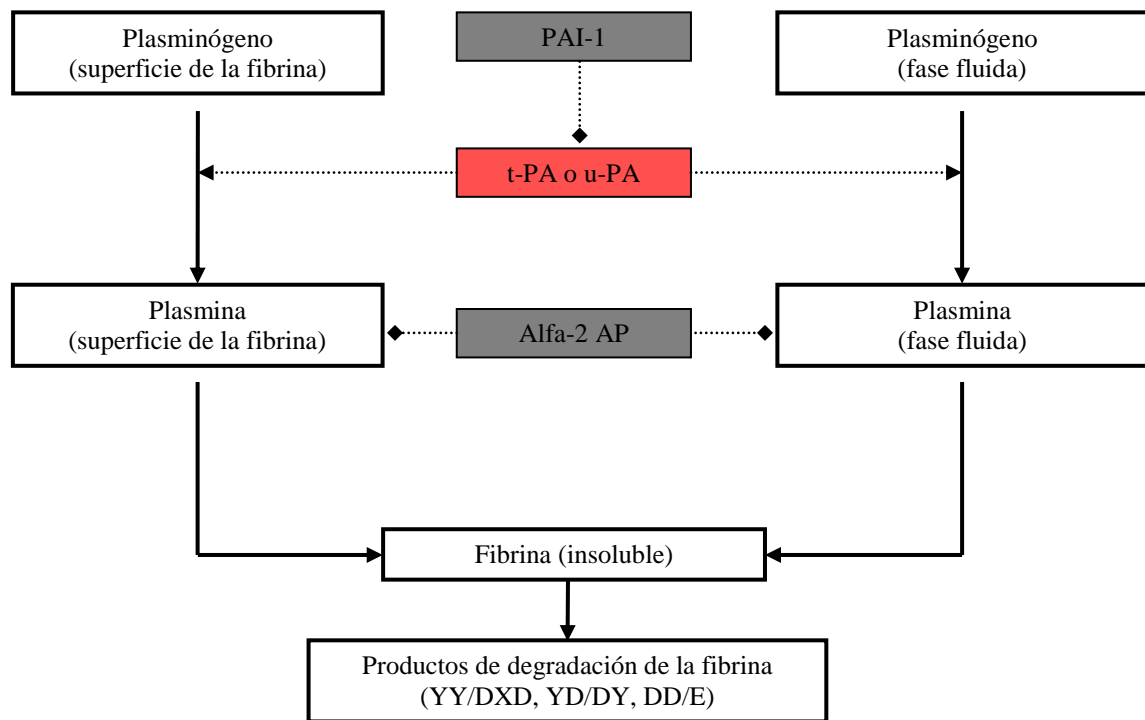


Figura 3. Resumen de la vía de la fibrinolisis y sus inhibidores. PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno 1. t-PA: activador tisular del plasminógeno. u-PA: activador urinario del plasminógeno. Alfa-2 AP: alfa-2 anti-plasmina. Adaptado de Tanaka et al.[126]

4.3. Inflamación e ictus

La inflamación se ha implicado tanto en la fisiopatología de las diversas etiologías del ictus como en los diferentes procesos que se desarrollan secundariamente en el tejido sometido a isquemia. Por lo tanto, a nivel clínico los marcadores de inflamación permiten estimar la susceptibilidad individual para el desarrollo de un ictus, el pronóstico posterior al mismo, y el riesgo de sufrir nuevos episodios.[133,134] Se considera que el perfil inflamatorio individual, valorado mediante estos parámetros, depende de la edad y de la progresión de los factores de riesgo vascular clásicos. La Figura 4 ilustra la evolución teórica del perfil inflamatorio durante la vida de un sujeto.

A su vez, y de una forma limitada gracias al relativo aislamiento del sistema nervioso impuesto por la barrera hematoencefálica, el ictus se asocia a una serie de modificaciones cuantitativas posteriores en proteínas determinables en el plasma, en la composición bioquímica del mismo, y a cambios en la fisiología y conducta del organismo. Esta respuesta inespecífica es conocida como respuesta de fase aguda o respuesta inflamatoria sistémica, asociada a procesos que causan un estado de inflamación tisular local y/o sistémica, como infecciones, traumatismos, cirugía, trastornos mediados inmunológicamente, neoplasias, infartos tisulares, ejercicio intenso, o exposición al calor extremo y a otros agentes físicos. Las proteínas plasmáticas que modifican su concentración durante la respuesta inflamatoria sistémica pueden hacerlo tanto para aumentar como para disminuir su concentración. Cuando este cambio supone al menos el 25% de su valor de base se considera que se trata de una proteína de fase aguda. La magnitud del incremento o de la reducción de sus valores basales, así como el perfil temporal que siguen, varía significativamente entre las diferentes PFA. La síntesis de estas proteínas tiene lugar principalmente en los hepatocitos, regulada por citoquinas liberadas por los macrófagos y monocitos activados en las áreas de inflamación. A su vez, las PFA participan en la regulación de la respuesta inflamatoria, tanto para estimularla (mediante la inducción de la quimiotaxis, de la síntesis de citoquinas y de la oxidación de lipoproteínas), como para ejercer un efecto anti-inflamatorio.[135]

En el sistema nervioso central, esta respuesta inflamatoria se inicia fundamentalmente después de la activación de la microglía y de la aparición en el tejido necrótico de especies reactivas del oxígeno y de leucocitos procedentes del torrente sanguíneo durante la reperusión. La respuesta inflamatoria local participa tanto en la potenciación de la lesión tisular como en el desarrollo de los procesos de reparación y recuperación posteriores al episodio, por lo que durante la fase aguda del ictus puede determinar el aumento de la lesión. Por ello, la evaluación de parámetros considerados marcadores de inflamación permite estimar el pronóstico de la lesión isquémica y predecir el riesgo de sufrir un nuevo episodio vascular cerebral o extracerebral.[136]

Determinación de proteínas plasmáticas de fase aguda en pacientes con ictus isquémico agudo.
Implicaciones etiopatogénicas y diagnósticas.

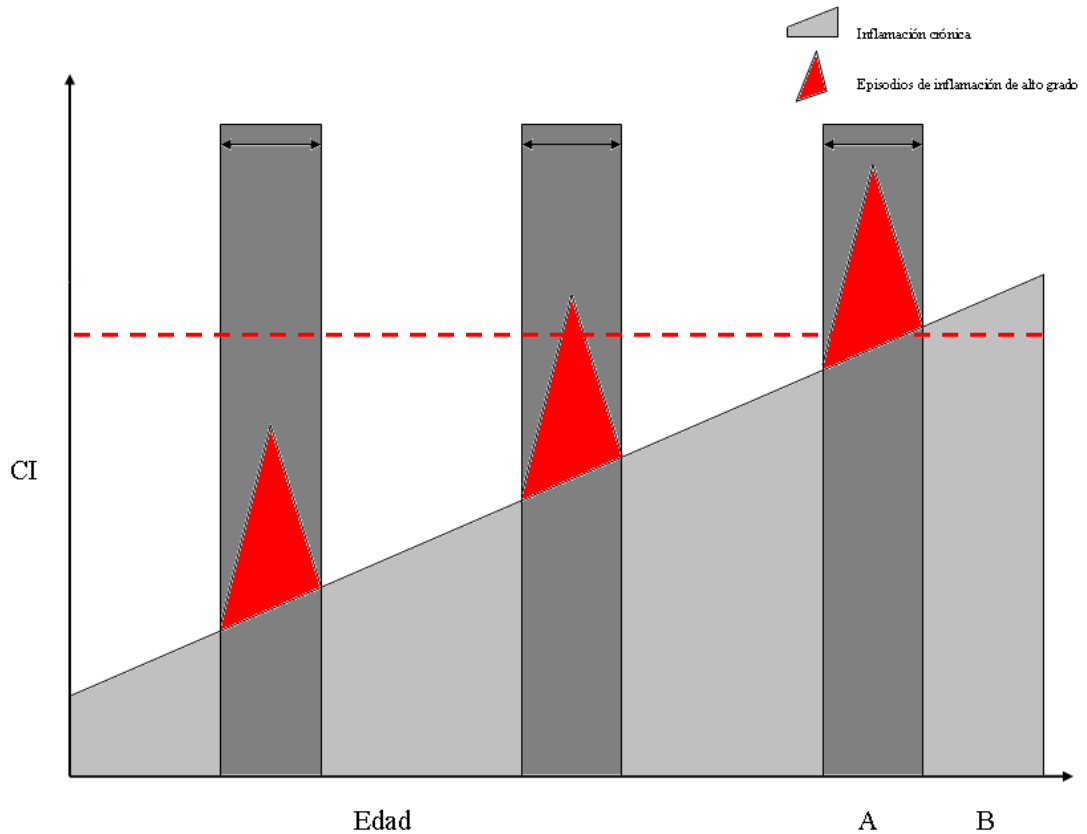


Figura 4. Interacción entre la inflamación crónica y aguda y su influencia en la susceptibilidad al ictus. La inflamación crónica está determinada por la edad y factores de riesgo vascular, como la aterosclerosis, hipertensión, diabetes, enfermedad periodontal, etc. La inflamación aguda, por ejemplo a causa de una infección, incrementa significativamente el riesgo de ictus. Los episodios vasculares que tienen lugar durante estas ventanas de mayor actividad inflamatoria (A) presentan un pronóstico más desfavorable que los que ocurren durante los momentos de inflamación de "bajo grado" (B). El área gris claro representa la inflamación crónica y el área roja representa los episodios transitorios de inflamación de "alto grado". Los rectángulos representan las ventanas temporales de mayor susceptibilidad al ictus, asociadas a los episodios agudos. La línea roja de puntos representa el umbral para el desarrollo del ictus, por ejemplo por la mayor probabilidad de ruptura de placa. CI: carga de inflamación. Adaptado de McColl et al. [133]

Como se representa en la Figura 4, es posible que los factores de riesgo vascular como la HTA, obesidad, DM, y los procesos infecciosos locales y sistémicos, ejerzan sus efectos proaterogénicos incrementando los niveles crónicos y agudos del perfil inflamatorio del individuo. La asociación entre la ateromatosis y los procesos infecciosos se apoya en estudios que demostraron: (1) la presencia de microorganismos en placas de ateroma a nivel coronario y carotídeo;[137] (2) el mayor riesgo de ictus isquémico asociado a aterosclerosis carotídea en pacientes con patología periodontal crónica.[138] Los datos más firmes sobre la presencia de

gérmenes en las placas proceden de *Chlamydia pneumoniae*, al demostrarse mediante reacción en cadena de la polimerasa la existencia de microorganismos intracelulares viables. Sin embargo, la relación de causalidad entre la bacteria y el desarrollo de la aterosclerosis no ha sido demostrada.[139] La asociación entre el desarrollo de placas de ateroma y otros microorganismos, como *Helicobacter pylori* o diferentes virus del grupo herpes, es menos sólida al existir numerosos estudios negativos en relación al menor número de evidencias favorables.[137] Los mecanismos por los que la infección favorece el desarrollo de un ictus isquémico no se limitan a potenciar fenómenos inflamatorios que favorecen el crecimiento de la placa de ateroma. De forma adicional, los procesos infecciosos pueden generar un estado protrombótico mediado por la activación de la vía extrínseca de la coagulación. Se ha demostrado que la liberación de citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, y TNF- α) por neutrófilos y linfocitos activados promueve la expresión de factor tisular en monocitos y células endoteliales.[140] A su vez, el factor tisular puede activar la vía extrínseca al formar complejos con el factor VII, y puede inhibir parcialmente la actividad fibrinolítica endógena. Secundariamente, los factores que participan en la coagulación ejercen efectos pro-inflamatorios a nivel sistémico, que pueden agravar las consecuencias de la lesión y aumentar la actividad protrombótica.[141,142] Estos mecanismos protrombóticos son especialmente intensos en los procesos infecciosos agudos y agresivos, como se ha descrito en pacientes con sepsis.[143]

Existen discrepancias entre los trabajos que describen un peor pronóstico vital y funcional a corto y medio plazo, y un mayor riesgo de complicaciones, primer ictus o recidiva, en los pacientes que presentan mayores niveles de determinadas PFA. Sin embargo, la mayor parte de los estudios permiten relacionar la presencia de valores superiores de los parámetros inflamatorios con el peor pronóstico, definido como mortalidad, dependencia funcional, o recidiva. En la Tabla 4 se resumen los estudios que asocian a las diferentes PFA con el peor pronóstico funcional y vital después del ictus isquémico.

Determinación de proteínas plasmáticas de fase aguda en pacientes con ictus isquémico agudo.
Implicaciones etiopatogénicas y diagnósticas.

Tabla 4. Parámetros bioquímicos asociados al pronóstico funcional y vital después del ictus isquémico.

Referencia	Parámetro	N	Determinación	Resultado principal
Chamorro [144]	VSG	208	Primeras 72 horas	Niveles elevados asociados a peor estado funcional en el momento del alta
Balestrino [145]	VSG	241	Ingreso	Niveles elevados asociados a mayor volumen de infarto en TC y Rankin superior al alta
Erdemoglu [146]	Ferritina	51	Primeras 24 horas	Niveles elevados asociados a mayor volumen de infarto, deterioro neurológico, y muerte
Dávalos [147]	Ferritina	67	Primeras 24 horas	Niveles elevados asociados a peor pronóstico funcional y mortalidad a los 30 días
Eikelboom [148]	PCR	199	Primera semana	Niveles elevados correlacionados con gravedad del ictus al alta
Elkind [149]	PCR	467	Ingreso	Niveles elevados asociados a gravedad del ictus al alta y a la mortalidad en el seguimiento
Muir [150]	PCR	228	Primeras 72 horas	Niveles superiores a 10 mg/L asociados a mayor mortalidad
Barber [151]	D-dímero	219	Primeras 24 horas	Niveles elevados predicen el riesgo de ictus progresivo
Bath [152]	Fibrinógeno	163	Primeras 48 horas	Correlación positiva con la escala de Rankin a los 3 meses
Turaj [93]	Fibrinógeno	900	Primeras 24 horas	Niveles elevados asociados a mortalidad a 3, 6, y 12 meses
Dziedzic [153]	Albúmina	759	Primeras 36 horas	Niveles reducidos asociados a escala de Rankin > 3 o muerte
Zaremba [154]	TNF- α	23	Primeras 24 horas	Correlación positiva con gravedad neurológica (Escala Escandinava)

Objetivos

1. Hipótesis

Los datos acerca de la relación entre los diferentes subtipos de ictus y los marcadores bioquímicos que permiten sugerir un mecanismo fisiopatológico son escasos y han mostrado resultados divergentes. En general, sería posible definir un perfil protrombótico en los ictus de mecanismo cardioembólico, caracterizado por la elevación de los niveles de D-dímero, y un perfil inflamatorio en los ictus asociados a patología de grandes vasos, caracterizado por el aumento de los niveles de marcadores de lesión endotelial, como las P y E selectinas y la ICAM-1, y de la Lp (a). Asimismo, en la fisiopatología del ictus lacunar se ha sugerido que existe un perfil inflamatorio crónico de bajo grado, definido por la elevación de E-selectina, ICAM-1 y citoquinas. Sin embargo, en este subtipo los datos son todavía más escasos y algunos estudios sólo incluyeron esta clase concreta de ictus, sin disponer de comparadores. En la fisiopatología del ictus de mecanismo indeterminado, como era de esperar, no se ha definido un perfil específico, y sólo existen datos aislados que sugieren su similitud con el del ictus cardioembólico.

En cualquier caso, la actividad protrombótica y la inflamatoria están presentes en todos los subtipos de ictus, ya que los factores de riesgo vascular son comunes en todos ellos y la propia inflamación puede activar la cascada de la coagulación, siendo la vía extrínseca y el factor von Willebrand los nexos entre ambos procesos. Además de su relación con la fisiopatología del ictus, se ha demostrado que muchos de estos marcadores bioquímicos se asocian al pronóstico del infarto cerebral y al riesgo posterior de recurrencia.

Partiendo de este contexto, la hipótesis del presente estudio supone que existen modificaciones en los parámetros analíticos plasmáticos realizados de forma habitual a los pacientes durante la fase aguda del ictus isquémico. Una parte de estas modificaciones puede ser atribuida al propio ictus, como respuesta de fase aguda, mientras que otra puede ser considerada previa al episodio isquémico y definiría un perfil analítico característico, diferente según la etiopatogenia del ictus. Así, sería protrombótico en los ictus de mecanismo cardioembólico, inflamatorio en los ictus aterotrombótico y lacunar, e inespecífico en el caso de los ictus de mecanismo indeterminado.

2. Objetivos

2.1. Objetivo principal

Determinar los niveles plasmáticos de D-dímero, fibrinógeno, PCR, y VSG, y el valor del cociente D-dímero/fibrinógeno, durante la fase aguda del ictus isquémico, para estudiar si existen diferencias entre los pacientes con ictus y los controles y entre los diferentes subtipos etiológicos de ictus entre sí.

2.2. Objetivos secundarios

Estudiar la correlación entre los niveles de fibrinógeno, D-dímero, PCR, y VSG, el valor del cociente D-dímero/fibrinógeno, y otros parámetros analíticos y clínicos adicionales, con las siguientes variables:

- Factores clásicos de riesgo vascular.
- Complicaciones durante la fase aguda del ictus.
- Mortalidad de los pacientes durante el ingreso hospitalario.
- Situación funcional, medida por la escala de Rankin modificada, en el momento del alta hospitalaria.

Pacientes y métodos

1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio clínico, prospectivo y controlado, que incluye pacientes ingresados en la UI del Hospital Pêro da Covilhã con el diagnóstico de ictus isquémico, y controles sin evidencia de patología cerebrovascular, ajustados por edad y sexo, procedentes de la Consulta Externa de Neurología del mismo centro.

El presente estudio se desarrolla dentro del manejo habitual de los pacientes, por lo que cumple las Normas de Buena Práctica Clínica y las Recomendaciones de la Declaración de Helsinki. Se ha obtenido aprobación del Comité Ético del Centro y Consentimiento Informado mediante la firma del modelo genérico existente para los pacientes ingresados en la UI.

2. Criterios de inclusión de los pacientes

- Diagnóstico de ictus isquémico de evolución inferior a 24 horas, o de AIT.
- Ingreso en la UI del hospital Pêro da Covilhã.
- Edad superior a 18 años.

3. Criterios de exclusión de los pacientes

- Evolución superior a 24 horas en el momento del ingreso, o desconocida.
- Diagnóstico de ictus hemorrágico.
- Fiebre y/o presencia de signos evidentes de infección activa en el momento del ingreso.
- Presencia de anemia en la analítica realizada en el servicio de Urgencias, definida según la Organización Mundial de la Salud como hemoglobina inferior a 13 g/dl en los varones y 12 g/dl en las mujeres.
- Historia de hepatopatía crónica activa.
- Evidencia de neoplasia activa en el momento del ingreso.

- Diagnóstico de gammapatía monoclonal realizado previamente o durante el examen analítico de rutina posterior al ingreso.
- Evidencia de enfermedad trombo-embólica venosa en el momento del ingreso.
- Tratamiento anticoagulante previo al ingreso.
- Tratamiento fibrinolítico en la fase aguda del ictus.
- Diagnóstico de ictus de “otros mecanismos”, según los criterios TOAST.

4. Variables del estudio

4.1. Variables principales

4.1.1. Subtipo de ictus

El subtipo de ictus se ha definido según los criterios TOAST (Sección Introducción, Tabla 3).[55] El subtipo de ictus fue codificado como una variable cualitativa con 4 valores posibles y, según se ha definido en los criterios de exclusión, no se ha incluido el valor correspondiente al subgrupo de ictus de “otros mecanismos”.

4.1.2. Parámetros analíticos

Los parámetros se han definidos en el objetivo principal y se han codificado como variables cuantitativas continuas:

- Nivel de fibrinógeno
- Nivel de D-dímero
- Cociente D-dímero/fibrinógeno
- Nivel de PCR
- Valor de VSG

4.2. Variables secundarias

4.2.1. Características demográficas

- Edad (variable cuantitativa continua)
- Sexo (variable categórica)

4.2.2. Diagnóstico clínico previo de factores clásicos de riesgo vascular

- Hipertensión arterial (variable categórica)
- Diabetes mellitus (variable categórica)
- Consumo activo de tabaco (variable categórica)
- Consumo activo de alcohol (variable categórica)
- Niveles de colesterol total, colesterol HDL, y de colesterol LDL (variables cuantitativas continuas)
- Tratamientos específicos de los factores de riesgo vascular previos (variables categóricas)

4.2.3. Diagnóstico de otras patologías asociadas, codificadas como variables categóricas

- Ictus previo
- Cardiopatía isquémica
- Portador de marcapasos
- Fibrilación auricular
- Insuficiencia cardíaca congestiva con fracción de eyección < 50%
- Miocardiopatía dilatada
- Prótesis valvular cardíaca
- Claudicación intermitente
- Tratamientos específicos de las patologías asociadas previas

4.2.4. Parámetros analíticos adicionales registrados como variables cuantitativas continuas

- Hematocrito
- Recuento absoluto de leucocitos y diferencial de neutrófilos y linfocitos
- Recuento plaquetario
- Glucemia determinada en el servicio de urgencias
- Proteinograma sérico, en el que se cuantifican los niveles de albúmina y de las fracciones alfa, beta, y gamma

4.2.5. Clasificación clínica del ictus

Los ictus se han clasificado clínicamente según los criterios OCSP (Sección Introducción, Tabla 1).[50] Esta variable fue codificada como categórica con 4 posibles valores. En aquellos pacientes con diagnóstico de AIT se registró el tiempo de duración del mismo en minutos como una variable cuantitativa continua.

4.2.6. Gravedad clínica del ictus en el momento del ingreso

La gravedad clínica se ha determinado mediante la puntuación de la escala del ictus del National Institute of Health, adaptada.[155]

4.2.7. Complicaciones

Se han registrado las complicaciones experimentadas por el paciente durante el ingreso como variables categóricas:

- Complicaciones no neurológicas:
 - Neumonía
 - Infarto agudo de miocardio
 - Arritmia grave (fibrilación auricular rápida, fibrilación ventricular, bradiarritmia sintomática, asistolia)
 - Descompensación de insuficiencia cardíaca
 - Infección urinaria
 - Fiebre de origen no filiado
 - Tromboembolismo pulmonar
 - Hemorragia digestiva
- Complicaciones neurológicas:
 - Deterioro neurológico precoz o ictus progresivo

Siguiendo el estudio realizado por Yamamoto et al,[156] fue definido como el agravamiento de las manifestaciones neurológicas, incluyendo el nivel de conciencia, observado por los examinadores (especialistas en ictus y enfermeras entrenadas) durante los 7 días después de la admisión en la UI

 - Transformación hemorrágica sintomática
 - Edema cerebral
 - Crisis convulsiva secundaria al ictus
- Muerte y su causa más probable

4.2.8. Evolución clínica

La evolución clínica se ha determinado mediante la puntuación de la escala de Rankin modificada en el momento del alta (variable categórica ordinal). Posteriormente se realizó un análisis de la dependencia funcional mediante la escala de Rankin modificada, que fue recodificada como una variable dicotómica con valor “independencia”, para las puntuaciones inferiores o iguales a 2, y con valor “dependencia”, para las puntuaciones superiores a 2.

En el caso de los controles las variables se limitaron a las referidas en los apartados 4.1.2., 4.2.1., 4.2.2., 4.2.3., y 4.2.4.

5. Desarrollo del estudio

El reclutamiento de los pacientes del estudio comenzó en noviembre de 2007 y se realizó de manera consecutiva hasta alcanzar el tamaño muestral calculado para cada subtipo etiológico de ictus.

En el momento del ingreso en la UI se registraron las variables demográficas, los antecedentes patológicos, el tratamiento previo al ingreso hospitalario, y los factores de riesgo cardiovascular de cada paciente.

Los parámetros bioquímicos se analizaron en plasma procedente de dos muestras separadas de sangre venosa. La primera muestra fue obtenida en el Servicio de Urgencias y permitió determinar el hemograma, los tiempos de coagulación, y las concentraciones de glucosa, PCR, y fibrinógeno. La segunda extracción fue realizada durante las 48 horas posteriores al ingreso, permitiendo determinar la VSG, el perfil lipídico, los niveles de D-dímero, y el proteinograma.

El día siguiente al ingreso del paciente el Doctorando fue el responsable de registrar todos los datos de interés de los pacientes incluidos en el estudio, así como de realizar el examen físico y neurológico que permitió clasificar clínicamente a los pacientes según los criterios OCSP. Siguiendo el protocolo establecido en la UI, las constantes de los pacientes (presión arterial, frecuencia cardíaca, saturación de oxígeno mediante pulsioximetría, temperatura timpánica, y registro electrocardiográfico) fueron monitorizadas de forma semi-intensiva durante las 48 horas posteriores al ingreso. Durante los días posteriores al ingreso en la UI se realizaron exámenes paraclínicos, tanto de forma protocolizada (ecocardiograma transtorácico y/o transesofágico, estudio neurosonológico mediante eco-Doppler color de troncos supraaórticos y Doppler transcraneal), como de forma no rutinaria si las características del paciente así lo sugerían (Holter-ECG, MAPA, estudios de imagen vascular, estudios de hipercoagulabilidad y de autoinmunidad). El Doctorando, en colaboración con el equipo de especialistas en ictus de la UI, fue también responsable de analizar todos los datos clínicos y paraclínicos existentes con el fin de clasificar según los criterios TOAST el mecanismo del ictus.

Los pacientes fueron seguidos diariamente hasta el momento del alta o de su fallecimiento. El Doctorando fue el responsable de registrar todas las complicaciones que experimentaron los pacientes en estudio durante el ingreso, la escala de Rankin modificada, y el fallecimiento, en el caso de producirse, determinando su causa más probable.

6. Método de las determinaciones de laboratorio de las variables principales

6.1. Fibrinógeno

La concentración de fibrinógeno fue determinada de forma cuantitativa en plasma siguiendo el método de Clauss. Se empleó el Hemos IL Fibrinogen-C Kit (Beckman Coulter, Brea, CA, USA), que utiliza un exceso de trombina para convertir el fibrinógeno en fibrina en plasma diluido. El nivel de la reacción depende de la concentración de fibrinógeno.

6.2. D-dímero

La concentración de D-dímero fue determinada de forma cuantitativa en plasma siguiendo un método de inmunoensayo automatizado por turbidimetría de partículas de látex. Se empleó el D-dimer Kit (Beckman Coulter, Brea, CA, USA), que utiliza como reactivo una suspensión de partículas de látex que incorporan un anticuerpo monoclonal específico contra el dominio D-dímero presente en los derivados solubles de fibrina. En presencia de D-dímero en el plasma, las partículas aglutinan en un grado proporcional a su concentración y el resultado se valora mediante turbidimetría.

6.3. Proteína C-reactiva

La concentración de PCR fue determinada de forma cuantitativa en plasma siguiendo un método inmunturbidimétrico con intensificación de la reacción por partículas de látex. Se empleó el COBAS INTEGRA C-Reactive Protein (Roche Diagnostics GMBH, Mannheim, Germany), que utiliza como reactivo una suspensión de partículas de látex que incorporan un anticuerpo monoclonal específico contra la PCR. La presencia de PCR en el plasma causa la aglutinación de las partículas, proporcional a su concentración, y el resultado se valora mediante turbidimetría en el precipitado.

6.4. Velocidad de sedimentación globular

El valor de la VSG fue determinado siguiendo el método recomendado por la Organización Mundial de la Salud, descrito por Westergren en 1924, al ser el más utilizado y el menos sensible a los factores que pueden alterar este dato. La agregación de los hematíes en la pipeta se valora después de la primera hora.

En la Tabla 1 se resumen los rangos de normalidad de las variables bioquímicas principales y secundarias utilizados en el laboratorio del hospital de Covilhã.

Determinación de proteínas plasmáticas de fase aguda en pacientes con ictus isquémico agudo.
Implicaciones etiopatogénicas y diagnósticas.

Tabla 1. Rango de normalidad de las variables bioquímicas principales y secundarias.

	Rango normal	Unidades
Hematocrito	39-50	%
Leucocitos	4.500-11.000	células/mm ³
Plaquetas	150.000-400.000	células/mm ³
VSG	0-20	mm/1 ^a hora
Colesterol total	100-200	mg/dl
Colesterol LDL	100-130	mg/dl
Colesterol HDL	40-60	mg/dl
Triglicéridos	60-200	mg/dl
Fibrinógeno	203-472	mg/dl
D-dímero	0-255	ng/ml
Cociente D-dímero/fibrinógeno	1.13 ± 1	
Proteína C reactiva	0-0.75	mg/dl
Albúmina	3.90-4.60	mg/dl
Alfa 1 globulina	0.10-0.20	mg/dl
Alfa 2 globulina	0.50-0.70	mg/dl
Beta 2 globulina	0.50-0.80	mg/dl
Gamma-globulinas	0.50-1.00	mg/dl

7. Análisis estadístico

El cálculo del tamaño muestral fue realizado comparando las medias,[157] según la siguiente fórmula:

$$n = \frac{2 \times (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \times S^2}{d^2}$$

Donde:

n: sujetos necesarios en cada grupo

Z_{α} : valor Z tabulado según la seguridad definida

Z_{β} : valor Z tabulado según la potencia estadística definida

S^2 : varianza de la variable en el grupo de referencia

d: valor mínimo de la diferencia que se pretende detectar

En el trabajo realizado por Ageno et al. se evaluaron los niveles de D-dímero en 126 pacientes con ictus isquémico agudo (34 de mecanismo cardioembólico, 34 aterotrombótico, 31 lacunar, y 27 indeterminado) y 63 controles, empleando un método turbidimétrico similar al descrito en el presente estudio.[88] La media y la desviación estándar del D-dímero en el grupo control fueron 54 y 14 ng/ml, respectivamente, por lo que la varianza en este grupo fue 196. Los pacientes con ictus cardioembólico presentaron los mayores niveles de D-dímero (media \pm desviación estándar, 296 \pm 51 ng/ml) y los pacientes con ictus lacunar los menores (64 \pm 6 ng/ml).

Se ha definido la diferencia mínima entre la media del grupo control y la de uno de los subgrupos de pacientes en 10 ng/ml (considerando para el cálculo de esta diferencia el subgrupo de pacientes con ictus lacunar al presentar el menor valor). Si se definen un grado de significación bilateral de 0.05 ($Z_{\alpha}=1.960$) y una potencia estadística del 90% ($Z_{\beta}=1.282$), el tamaño muestral debería ser de al menos 42 sujetos por grupo. Al estimarse un 10% de pérdidas en las variables principales del estudio, se ha determinado un número final de 50 pacientes por subgrupo etiológico y 50 controles, estando constituida la muestra por un total de 250 individuos.

La normalidad de la distribución de las diferentes variables cuantitativas continuas fue evaluada mediante el test de Kolgomorov-Smirnov. El test, que define normalidad cuando el

nivel de significación del estadístico Z es superior a 0.05, fue aplicado a cada variable continua en la totalidad de la muestra.

Se realizó un primer análisis que comparó las diferencias existentes en las variables del estudio entre el grupo control y los pacientes. En el análisis se aplicaron los test T de Student, U de Mann-Whitney, y X^2 , para las variables cuantitativas continuas con distribución normal, para las cuantitativas continuas con distribución no gaussiana, y para las cualitativas, respectivamente. Posteriormente, se realizó un segundo análisis comparando las diferencias existentes en las mismas variables entre los 4 subtipos de ictus entre sí. Para comparar las variables cuantitativas continuas con distribución normal se aplicó el test ANOVA unidireccional y la prueba post-hoc de Tukey. Para comparar las variables cuantitativas continuas con distribución no gaussiana se aplicó el test de Kruskal-Wallis y el test post-hoc U de Mann-Whitney. Las variables categóricas fueron comparadas mediante el test X^2 , aplicado de forma global a los 4 grupos y de forma pareada entre los diferentes subtipos.

Con el objetivo de determinar la existencia de una relación lineal entre las variables principales de laboratorio, se realizó un análisis de correlación lineal, empleando el test de Pearson cuando al menos una de las variables presentaba distribución normal, o el test de Spearman cuando ambas eran asimétricas. Al esperarse un comportamiento diferente de estas variables en el grupo control y el grupo de pacientes, el test se aplicó por separado en ambos grupos.

Las variables asociadas a los subtipos de ictus se introdujeron en un modelo de regresión logística multinomial para determinar la independencia de las asociaciones y los posibles factores de confusión. Las variables asociadas a la dependencia, mortalidad, o al desarrollo de deterioro neurológico precoz, fueron incorporadas a un modelo de regresión logística binaria (análisis multivariado tipo “condicional hacia adelante”) con el fin de determinar su grado de dependencia.

Para todos los análisis estadísticos, se definió la diferencia significativa por el hallazgo de un valor alfa bilateral inferior o igual a 0.05.

La elaboración de la base de datos y el análisis estadístico descriptivo e inferencial se realizaron mediante el software estadístico Statistical Package for the Social Sciences, versión 15.0.

8. Aspectos éticos y legales

El estudio se realizó dentro de la práctica habitual en la UI, por lo que no implicó la realización de exámenes o medidas terapéuticas adicionales. Todos los pacientes fueron tratados siguiendo los estándares recientemente publicados de Buena Práctica Clínica y conforme a los principios de la Declaración de Helsinki.[158-160]

Todos los datos procedentes de los pacientes y de los controles fueron tratados de forma anónima mediante las iniciales del nombre y el número de historia clínica.

Se obtuvo consentimiento escrito de los pacientes para la cesión de datos biomédicos, o de sus representantes en el caso de incapacidad del paciente, mediante la firma de un modelo genérico del hospital. Se solicitó verbalmente en la Consulta Externa el consentimiento informado a los sujetos control.

9. Recursos específicos

El proyecto se desarrolló dentro de la práctica habitual en la asistencia a los pacientes con ictus isquémico, por lo que no fueron necesarios recursos ni financiación específicos.

El programa informático empleado para el análisis estadístico posee una licencia para su utilización, otorgada a la Universidade da Beira Interior.

Resultados

1. Distribución de las variables cuantitativas continuas

Las variables cuantitativas continuas edad, colesterol total y sus fracciones, hematocrito, recuento de plaquetas, albúmina, alfa-2 globulina, beta-2 microglobulina, y gamma-globulina, siguieron una distribución normal. Por lo tanto, las comparaciones entre dos grupos fueron realizadas aplicando el test T de Student, y para las comparaciones entre más de dos grupos fue aplicado el test ANOVA unidireccional y la prueba post-hoc de Tukey. Las variables cuantitativas continuas puntuación de la NIHSS al ingreso, triglicéridos, recuento de leucocitos, VSG, D-dímero, fibrinógeno, cociente D-dímero/fibrinógeno, PCR, y alfa-1 globulina, no siguieron una distribución gaussiana, por lo que las comparaciones fueron realizadas mediante el test U de Mann-Whitney, para comparar dos grupos, o el test de Kruskal-Wallis para comparar más de dos.

La Tabla 1 muestra los resultados de la aplicación de la prueba de Kolgomorov-Smirnov a las variables continuas.

2. Características de los controles

2.1. Características demográficas y factores de riesgo

El reclutamiento de los 50 controles entre los pacientes atendidos en la Consulta Externa de Neurología fue realizado entre enero de 2008 y marzo de 2009. Los diagnósticos de los controles fueron deterioro cognitivo leve/enfermedad de Alzheimer (n=18), epilepsia idiopática o secundaria de causa no vascular (n=8), temblor esencial (n=7), cefalea primaria tipo tensión o migraña (n=6), enfermedad de Parkinson (n=6), mononeuropatía, disgeusia idiopática, síncope idiopático, vértigo periférico, y trastorno de ansiedad (n=1).

Las características demográficas y la frecuencia de los principales factores de riesgo vascular de los sujetos control se resumen en la Tabla 2.

Determinación de proteínas plasmáticas de fase aguda en pacientes con ictus isquémico agudo.
Implicaciones etiopatogénicas y diagnósticas.

Tabla 1. Resultados de la aplicación del test de Kolgomorov-Smirnov a las variables continuas.

	Z de Kolgomorov-Smirnov	p
Edad, años	1.210	0.107
NIHSS al ingreso	2.343	<0.0001
Colesterol total, mg/dl	0.795	0.552
Colesterol LDL, mg/dl	0.892	0.403
Colesterol HDL, mg/dl	1.776	0.400
Triglicéridos, mg/dl	2.260	<0.0001
Hematocrito, %	1.318	0.062
Leucocitos, unidades/mm ³	2.066	<0.0001
Plaquetas, unidades/mm ³	1.094	0.183
VSG, mm/1 ^a hora	2.399	<0.0001
Fibrinógeno, mg/dl	1.521	0.020
D-dímero, ng/ml	3.138	<0.0001
Cociente D-dímero/fibrinógeno	2.901	<0.0001
Proteína C reactiva, mg/dl	5.140	<0.0001
Albumina, mg/dl	0.671	0.760
Alfa 1 globulina, mg/dl	1.836	0.002
Alfa 2 globulina, mg/dl	1.076	0.197
Beta 2 globulina, mg/dl	0.646	0.799
Gamma-globulinas, mg/dl	1.243	0.091

Tabla 2. Distribución de los diferentes factores de riesgo cardiovascular en el grupo control. Las variables dicotómicas se expresan como n (%). La edad se expresa como media \pm desviación estándar. ICC: insuficiencia cardíaca congestiva.

FE: fracción de eyección.

	Controles (n=50)
Edad, años	69.2 \pm 9.9
Varones	21 (42%)
Hipertensión arterial	26 (52%)
Fibrilación auricular	0
Diabetes mellitus	8 (16%)
Cardiopatía isquémica	6 (12%)
Marcapasos	0
ICC con FE < 50%	0
Prótesis valvular	0
Claudicación intermitente	1 (2%)
Ictus previo	0
Consumo de tabaco	11 (22.9%)
Consumo de alcohol	14 (29.2%)

2.2. Parámetros de laboratorio

En el grupo control, todos los valores de los parámetros de laboratorio se encontraron dentro del rango normal. La Tabla 3 resume los principales estadísticos correspondientes a los parámetros de laboratorio en este grupo.

Tabla 3. Parámetros de laboratorio en el grupo control (n=50).

	Media \pm Desviación estándar	Mediana (Rango intercuartílico)
Colesterol total, mg/dl	201.5 \pm 41.4	203 (171.5-229.5)
Colesterol LDL, mg/dl	121.4 \pm 32.6	121 (98-141)
Colesterol HDL, mg/dl	55.2 \pm 15.6	52 (46-66)
Triglicéridos, mg/dl	124.7 \pm 61.5	114 (85-153)
Hematocrito, %	40.2 \pm 3.9	41 (38-42)
Leucocitos, células/mm ³	6.420 \pm 1.457	6.500 (5.075-7.400)
Plaquetas, células/mm ³	228.900 \pm 59.071	222.000 (190.000-265.000)
VSG, mm/1 ^a hora	11.2 \pm 5.8	11 (6-16)
Fibrinógeno, mg/dl	283.4 \pm 47.2	281 (255-319.5)
D-dímero, ng/ml	197.7 \pm 83.1	190.5 (140-240.5)
D-dímero/fibrinógeno	0.74 \pm 0.36	0.71 (0.49-0.90)
Proteína C reactiva, mg/dl	0.22 \pm 0.20	0.18 (0.08-0.30)
Albúmina, mg/dl	4.4 \pm 0.2	4.4 (4.2-4.7)
Alfa 1 globulina, mg/dl	0.17 \pm 0.03	0.17 (0.15-0.19)
Alfa 2 globulina, mg/dl	0.81 \pm 0.11	0.82 (0.73-0.87)
Beta 2 globulina, mg/dl	0.82 \pm 0.09	0.83 (0.75-0.88)
Gamma-globulinas, mg/dl	0.98 \pm 0.24	0.94 (0.84-1.12)

2.3. Relación entre los factores de riesgo vascular y las variables principales

En el grupo control, los mayores valores de la mediana de VSG se asociaron al sexo femenino y al consumo de tabaco y alcohol. Los sujetos hipertensos presentaron niveles significativamente superiores de D-dímero y de PCR. El nivel de D-dímero se relacionó positivamente con la edad y el de PCR con el de colesterol LDL. No se observaron correlaciones lineales entre los parámetros definidos como variables principales.

La Tabla 4 resume la comparación de las variables principales según el sexo y la presencia o no de los factores de riesgo vascular clásico. En las Figuras 1 y 2 se representan los gráficos de dispersión obtenidos al correlacionar las variables principales, la edad, y los niveles de colesterol LDL.

Determinación de proteínas plasmáticas de fase aguda en pacientes con ictus isquémico agudo.
Implicaciones etiopatogénicas y diagnósticas.

Tabla 4. Variables principales de laboratorio en los controles según el sexo y la presencia o no de los factores de riesgo vascular clásicos. Los valores se expresan como mediana (rango intercuartílico). Las comparaciones se realizaron mediante el test U de Mann-Whitney.

		Fibrinógeno, mg/dL	D-dímero, ng/mL	Ddímero / Fibrinógeno	PCR, mg/dL	VSG, mm/H
Sexo	Varón (n=21)	272 (255-296.5)	198 (170-251.5)	0.82 (0.57-0.99)	0.16 (0.07-0.38)	7 (5.5-13.5)
	Mujer (n=29)	293 (255.5-332.5)	179 (125-232.5)	0.63 (0.42-0.85)	0.18 (0.08-0.28)	12 (8-17)
	p	0.088	0.169	0.058	0.983	0.016
HTA	Sí (n=26)	272 (238.5-311)	190.5 (171-235)	0.76 (0.60-0.96)	0.20 (0.13-0.40)	9.5 (6.8-17)
	No (n=24)	289 (272.5-323.8)	192.5 (106-248)	0.57 (0.41-0.86)	0.12 (0.00-0.22)	11.5 (6-14)
	p	0.139	0.294	0.036	0.034	0.977
DM	Sí (n=8)	276 (262-290.5)	213.5 (139-274)	0.80 (0.51-1.00)	0.11 (0.08-0.16)	16 (8-20)
	No (n=42)	285 (252-324)	190.5 (140-228)	0.69 (0.49-0.89)	0.20 (0.08-0.35)	10 (6-14)
	p	0.586	0.668	0.586	0.100	0.061
Tabaco	Sí (n=11)	300 (240-317)	198 (166-252)	0.90 (0.52-1.00)	0.16 (0.05-0.33)	6 (5-12)
	No (n=39)	282 (256.5-323)	183 (139-228.5)	0.66 (0.47-0.85)	0.18 (0.08-0.28)	12 (7-16)
	p	0.931	0.537	0.227	0.573	0.060
Alcohol	Sí (n=14)	280.5 (252-302)	198 (162-223.3)	0.78 (0.53-0.95)	0.16 (0.05-0.33)	6 (3.5-10.5)
	No (n=36)	285 (256-328.5)	185 (132-240.5)	0.67 (0.44-0.87)	0.18 (0.08-0.24)	12.5 (8-16.5)
	p	0.334	0.708	0.389	0.867	0.001
Estatina	Sí (n=12)	317 (231-326)	181 (101.5-216)	0.61 (0.41-0.99)	0.17 (0.10-0.40)	11 (7.3-17)
	No (n=38)	279.5 (257.5-308)	195 (155-248.8)	0.72 (0.49-0.90)	0.18 (0.08-0.30)	10.5 (6-14.5)
	p	0.518	0.346	0.429	0.468	0.531

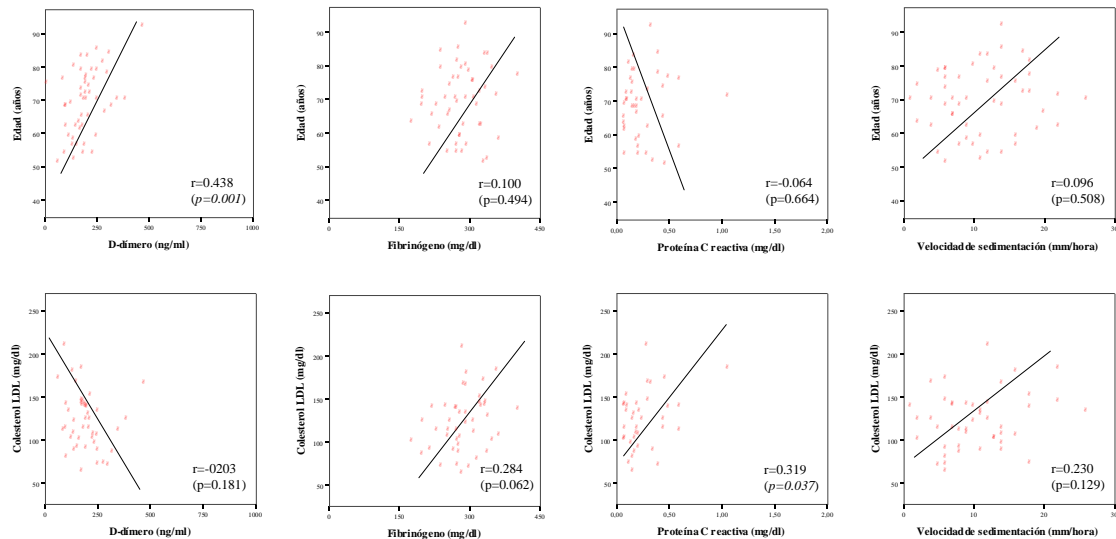


Figura 1. Gráficos de dispersión correspondientes a las correlaciones entre la edad, los niveles de colesterol LDL, y las variables principales de laboratorio en el grupo control. Los valores numéricos representan el coeficiente r de Pearson y su nivel de significación.

Determinación de proteínas plasmáticas de fase aguda en pacientes con ictus isquémico agudo.
Implicaciones etiopatogénicas y diagnósticas.

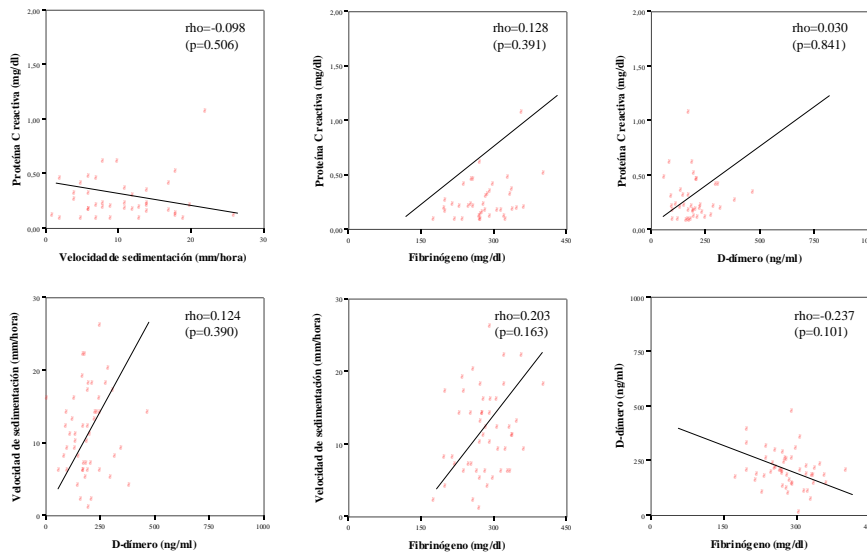


Figura 2. Gráficos de dispersión correspondientes a las correlaciones entre las variables principales de laboratorio en el grupo control. Los valores numéricos representan el coeficiente rho de Spearman y su nivel de significación.

3. Características de los pacientes

La inclusión de pacientes se realizó desde noviembre de 2007 hasta septiembre de 2009. Durante el período de inclusión fueron ingresados en la UI un total de 469 pacientes con diagnóstico neurológico de ictus. Las principales causas de exclusión de los pacientes fueron: ictus hemorrágico (n=72), evolución en el momento de la llegada al servicio de Urgencias superior a 24 horas o desconocida (n=49), fibrinólisis (n=35), falta de una segunda muestra de sangre para estudio analítico (n=31), signos de infección al ingreso (n=21), diagnóstico de neoplasia maligna (n=20), tratamiento anticoagulante (n=16), presencia de anemia (n=12), diagnóstico de gammapatía monoclonal (n=10), cirugía reciente (n=2), y diagnóstico de ictus de “otras etiologías” (n=1).

3.1. Características demográficas y factores de riesgo

En la Tabla 5 se resumen las características demográficas y la frecuencia de los principales factores de riesgo vascular en el grupo de pacientes.

3.2. Etiología del ictus

En el grupo de pacientes con ictus de mecanismo cardioembólico, la principal causa identificada fue la fibrilación auricular, seguida de la cardiopatía isquémica asociada a hipo/aquinesia ventricular izquierda, y de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo inferior o igual al 50%.

Veinticuatro de los pacientes con ictus asociado a patología de grandes vasos presentaron una estenosis superior al 50% en la arteria carótida interna homolateral al ictus, en 10 pacientes se detectó la presencia de una estenosis de la arteria cerebral media sintomática, y en los 14 restantes se diagnosticó una estenosis en la circulación vértebro-basilar, generalmente en el segmento proximal de una de las arterias vertebrales, y en menor medida, en la arteria basilar.

El diagnóstico de ictus de mecanismo indeterminado fue realizado fundamentalmente por la ausencia de causas identificables después de realizar los exámenes habituales, excepto en 2 pacientes, en los que coexistieron 2 causas potenciales para el ictus.

Tabla 5. Distribución de los diferentes factores de riesgo vascular en el grupo de pacientes. Las variables dicotómicas se expresan como n (%). La edad se expresa como media \pm desviación estándar. ICC: insuficiencia cardíaca congestiva. FE: fracción de eyección.

	Pacientes (n=200)
Edad, años	72 \pm 11.5
Varones	104 (52%)
Hipertensión arterial	153 (77.7%)
Fibrilación auricular	43 (21.7%)
Diabetes mellitus	48 (24.2%)
Cardiopatía isquémica	22 (11.2%)
Marcapasos	7 (3.6%)
ICC con FE < 50%	5 (2.5%)
Prótesis valvular	1 (0.5%)
Claudicación intermitente	10 (5.1%)
Ictus previo	42 (21.2%)
Consumo de tabaco	54 (30.7%)
Consumo de alcohol	58 (33%)

3.3. Parámetros de laboratorio

En el grupo de pacientes, los niveles de D-dímero y de alfa-2 y beta-2 globulinas superaron el rango de normalidad, mientras que los restantes parámetros se mantuvieron dentro del mismo. La Tabla 6 resume los principales estadísticos correspondientes a los parámetros de laboratorio y a la puntuación de la NIHSS.

Tabla 6. Parámetros de laboratorio y puntuación de la NIHSS en el grupo de pacientes (n=200).

	Media \pm Desviación estándar	Mediana (Rango intercuartílico)
NIHSS	6 \pm 5	4 (2-9)
Colesterol total, mg/dl	188.3 \pm 47.3	182 (155-216)
Colesterol LDL, mg/dl	112.5 \pm 41.7	109 (83-140)
Colesterol HDL, mg/dl	45.4 \pm 12.6	44 (37.6-51)
Triglicéridos, mg/dl	153.4 \pm 82.9	132 (99-182)
Hematocrito, %	41.2 \pm 4.3	41 (39-44)
Leucocitos, células/mm ³	8.433 \pm 2.923	7.900 (6.600-9.475)
Plaquetas, células/mm ³	220.870 \pm 61.083	215.500 (180.250-258.750)
VSG, mm/1 ^a hora	18.3 \pm 14.8	14 (9-23)
Fibrinógeno, mg/dl	337.4 \pm 77.9	323 (286-381.5)
D-dímero, ng/ml	364.4 \pm 338	272.5 (181.2-471.5)
D-dímero/fibrinógeno	1.12 \pm 1.06	0.78 (0.56-1.32)
Proteína C reactiva, mg/dl	0.81 \pm 1.71	0.36 (0.19-0.77)
Albúmina, mg/dl	4 \pm 0.5	4 (3.7-4.3)
Alfa 1 globulina, mg/dl	0.19 \pm 0.04	0.19 (0.17-0.21)
Alfa 2 globulina, mg/dl	0.87 \pm 0.12	0.86 (0.80-0.94)
Beta 2 globulina, mg/dl	0.84 \pm 0.14	0.85 (0.74-0.93)
Gamma-globulinas, mg/dl	0.99 \pm 0.27	0.94 (0.80-1.14)

Los niveles de los diferentes parámetros de laboratorio según el subtipo de ictus se representan en las Figuras 3 y 4. Los parámetros definidos como variables principales y la edad se exponen en la Figura 3, mientras que los parámetros definidos como variables secundarias se representan en la Figura 4.

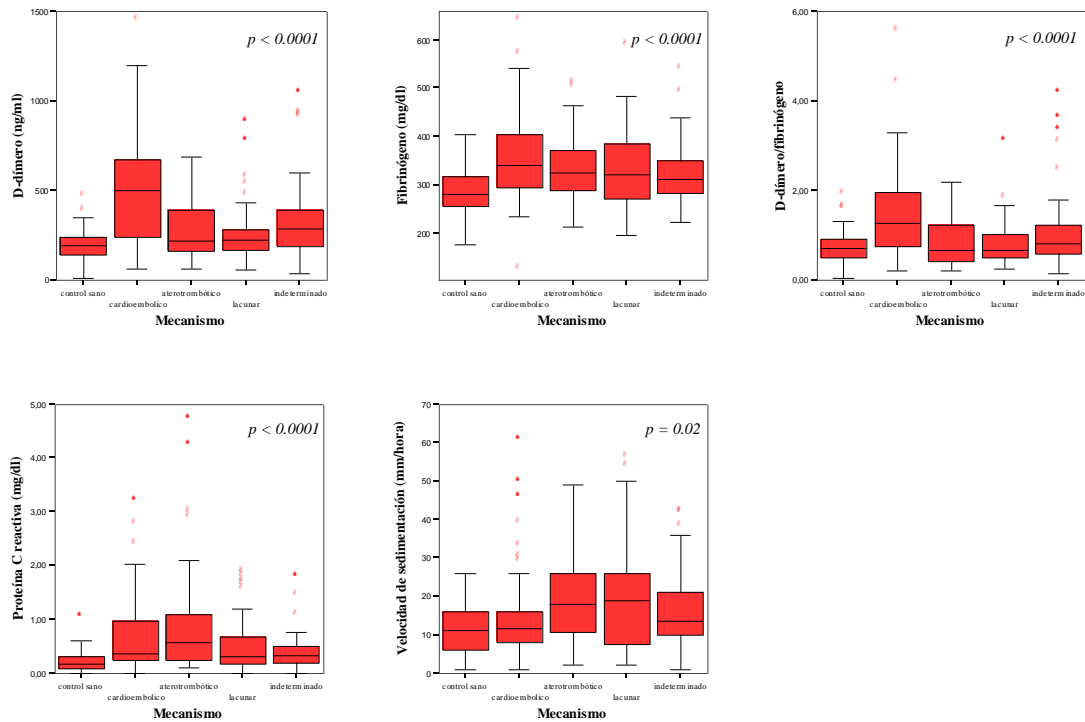


Figura 3. Diagramas de cajas que representan los niveles de las variables principales de laboratorio en los controles y en los pacientes clasificados según el subtipo de ictus. La línea central representa la mediana, la caja el rango intercuartílico, las líneas horizontales extremas se sitúan en 1.5 veces el rango intercuartílico por debajo del primer cuartil y 1.5 veces por encima del tercer cuartil. Los asteriscos señalan los valores extremos y los círculos representan los atípicos. Todas las comparaciones fueron realizadas mediante el test de Kruskal-Wallis.

Determinación de proteínas plasmáticas de fase aguda en pacientes con ictus isquémico agudo.
Implicaciones etiopatogénicas y diagnósticas.

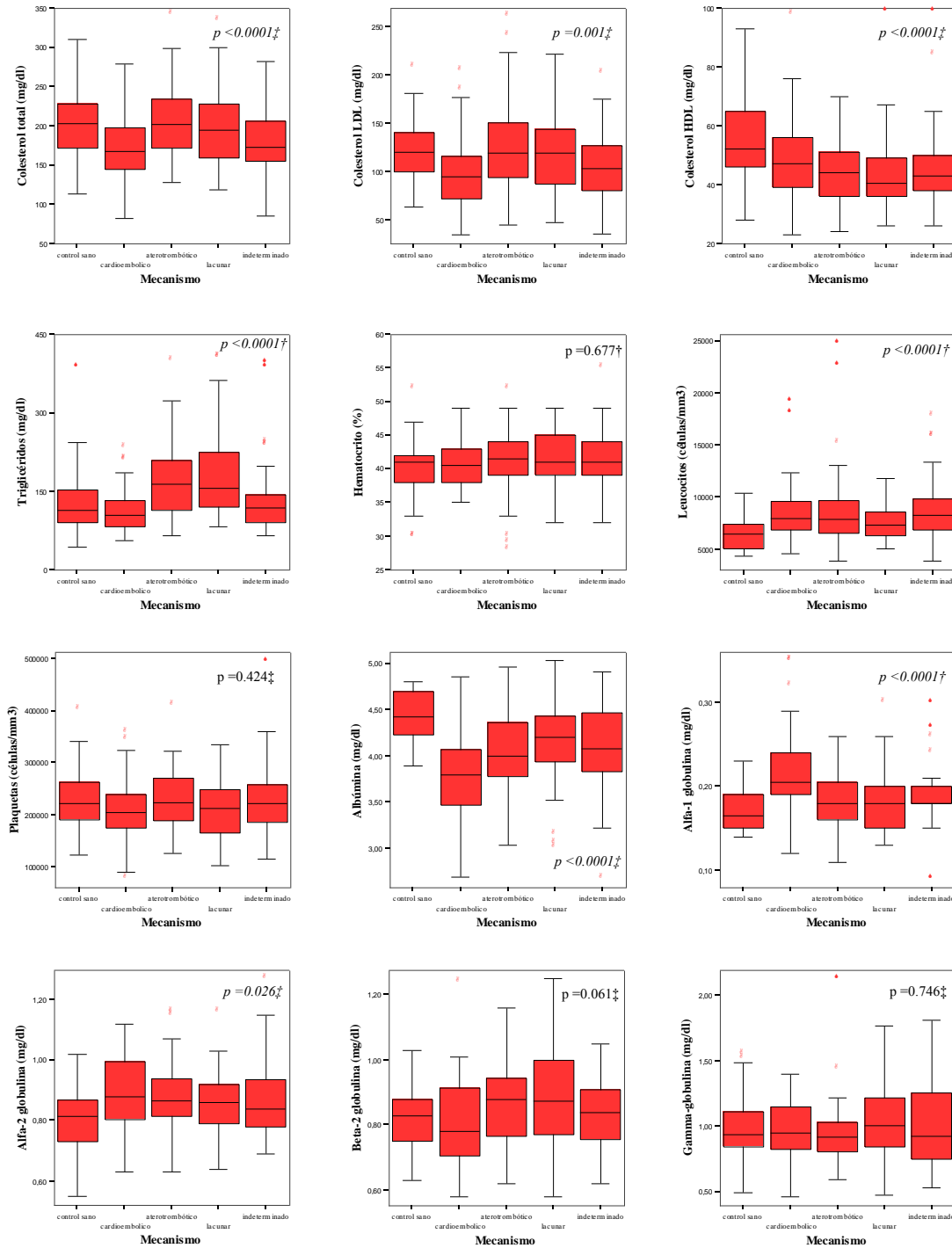


Figura 4. Diagramas de cajas que representan los niveles de las variables secundarias de laboratorio en los controles y en los pacientes clasificados según el subtipo de ictus. La línea central representa la mediana, la caja el rango intercuartílico, las líneas horizontales extremas se sitúan en 1.5 veces el rango intercuartílico por debajo del primer cuartil y 1.5 veces por encima del tercer cuartil. Los asteriscos señalan los valores extremos y los círculos representan los atípicos. La comparación entre variables con distribución normal fue realizada mediante el test ANOVA (\ddagger), o mediante el test de Kruskal-Wallis (\ddagger), entre las variables no paramétricas.

3.4. Relación entre los factores de riesgo vascular y las variables de laboratorio

En el grupo de pacientes, la edad se correlacionó de forma positiva con los niveles de D-dímero, fibrinógeno, y VSG, y negativamente con los niveles de colesterol LDL.

El nivel de PCR se correlacionó de forma positiva con los valores de VSG, fibrinógeno, y D-dímero. La concentración de fibrinógeno presentó una correlación positiva con la VSG, y una tendencia a la misma respecto al nivel de D-dímero. Todos los parámetros evaluados fueron significativamente superiores en las mujeres. Los pacientes hipertensos presentaron mayor concentración de fibrinógeno. Cuarenta y dos pacientes recibían tratamiento con estatinas antes del ictus. La media \pm desviación estándar del colesterol LDL fue 96.4 ± 35.6 mg/dl en los pacientes tratados, y 117.9 ± 42.2 mg/dl en los no tratados ($p=0.003$, test T de Student). Aunque ninguna de las variables principales de laboratorio se asoció al tratamiento previo con estatinas, en el grupo de pacientes tratados existió una tendencia a presentar menores valores de PCR.

Se observó una asociación entre los menores niveles de D-dímero y VSG y el consumo de alcohol. La Tabla 7 resume la comparación de las variables principales según el sexo y la presencia o no de los factores clásicos de riesgo vascular. En las Figuras 5 y 6 se representan los gráficos de dispersión que correlacionan las variables principales, la edad, y los niveles de colesterol LDL.

Tabla 7. Variables principales de laboratorio en los pacientes según el sexo y la presencia o no de los factores de riesgo vascular clásicos. Los valores se expresan como mediana (rango intercuartílico) y fueron comparados mediante el test U de Mann-Whitney.

		Fibrinógeno, mg/dL	D-dímero, ng/mL	D-dímero / Fibrinógeno	PCR, mg/dL	VSG, mm/H
Sexo	Varón (n=104)	312 (274-375.5)	226.8 (164.5-375.5)	0.68 (0.45-1.25)	0.31 (0.18-0.68)	13 (6-20)
	Mujer (n=96)	333 (295-390)	321 (208-546.5)	0.95 (0.60-1.48)	0.44 (0.23-0.87)	17 (10-29)
	p	0.046	0.002	0.010	0.016	0.002
HTA	Sí (n=153)	330 (294-387)	264 (180-496)	0.78 (0.52-1.32)	0.36 (0.20-0.74)	16 (9.5-24)
	No (n=44)	295 (265.8-338)	279 (182.6-410)	0.80 (0.60-1.31)	0.35 (0.15-0.92)	13.5 (7.3-23)
	p	0.001	0.768	0.586	0.564	0.574
DM	Sí (n=48)	327 (288-371)	260.5 (137.8-473)	0.76 (0.40-1.27)	0.39 (0.18-0.81)	17 (11-26)
	No (n=152)	320 (283.8-385.5)	268 (189.2-478)	0.78 (0.57-1.36)	0.35 (0.19-0.74)	14 (8-23)
	p	0.862	0.295	0.320	0.777	0.087
Tabaco	Sí (n=54)	319 (276.5-385)	226.8 (175.9-403)	0.68 (0.49-1.25)	0.36 (0.18-0.79)	14 (10-21.3)
	No (n=122)	324.5 (294-372.5)	288.5 (196.3-501.8)	0.91 (0.58-1.46)	0.36 (0.20-0.73)	15.5 (9.3-26)
	p	0.749	0.114	0.141	0.984	0.483
Alcohol	Sí (n=58)	312 (267.8-377.3)	212 (158.5-325.8)	0.65 (0.45-1.23)	0.34 (0.19-0.69)	13.5 (5.8-21)
	No (n=118)	326 (295-390)	321 (209-535)	0.96 (0.59-1.48)	0.37 (0.21-0.81)	16 (10-27.5)
	p	0.124	0.001	0.003	0.493	0.034
Estatina	Sí (n=42)	323 (293.5-398)	258 (173-487.5)	0.77 (0.50-1.27)	0.26 (0.15-0.41)	15 (9.5-24.5)
	No (n=148)	322.5 (283-384)	275 (189-384)	0.81 (0.57-1.34)	0.39 (0.20-0.86)	14 (10-23)
	p	0.665	0.809	0.711	0.005	0.910

Determinación de proteínas plasmáticas de fase aguda en pacientes con ictus isquémico agudo.
Implicaciones etiopatogénicas y diagnósticas.

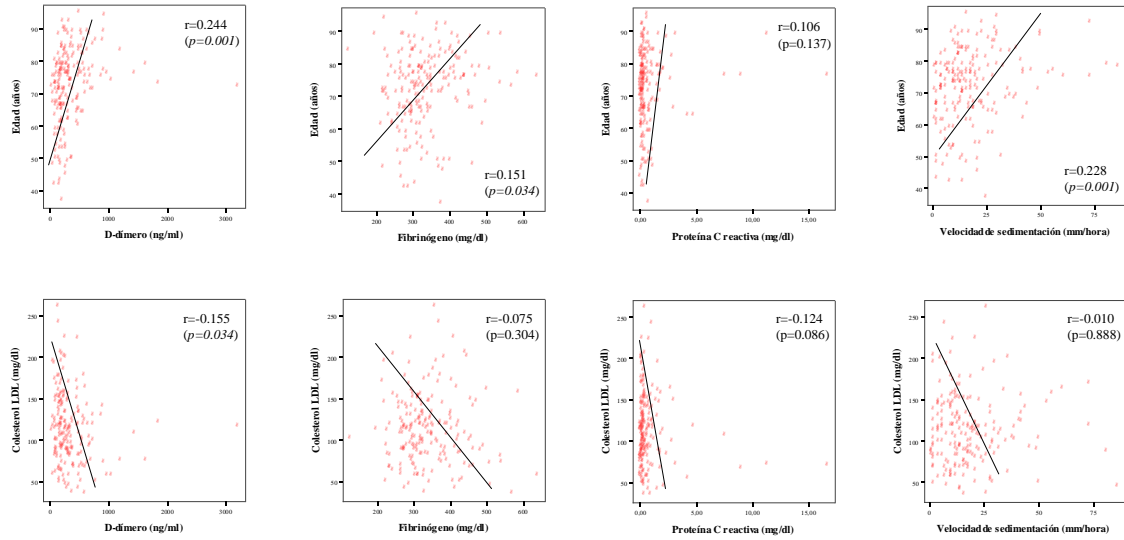


Figura 5. Gráficos de dispersión correspondientes a las correlaciones entre la edad, los niveles de colesterol LDL, y las variables principales de laboratorio en el grupo de pacientes. Los valores numéricos representan el coeficiente r de Pearson y su nivel de significación.

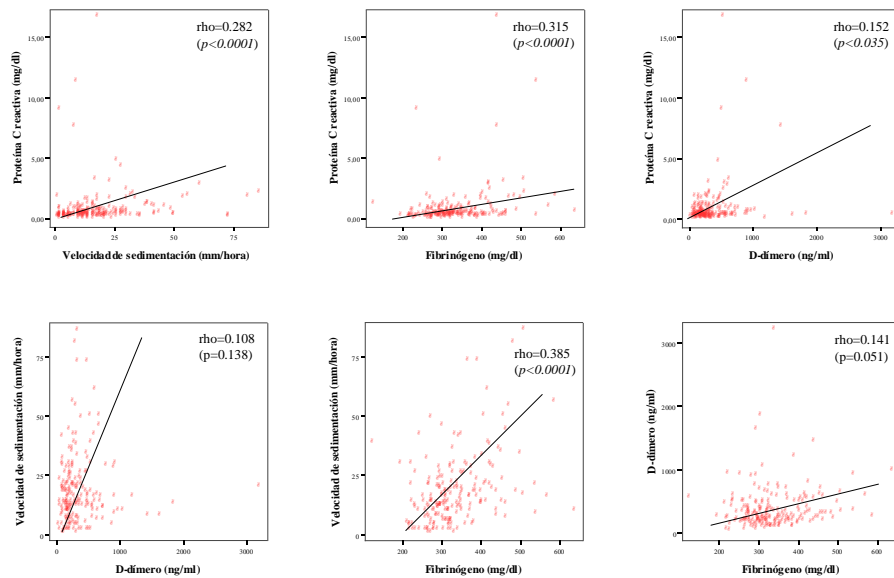


Figura 6. Gráficos de dispersión correspondientes a las correlaciones entre las variables principales de laboratorio en el grupo de pacientes. Los valores numéricos representan el coeficiente rho de Spearman y su nivel de significación.

3.5. Características clínicas de los pacientes: NIHSS y clasificación OCSP

Cincuenta y cinco pacientes presentaron un síndrome TACI, 56 pacientes un síndrome PACI, 71 pacientes un síndrome LACI, y 18 pacientes un síndrome POCI. La edad de los pacientes con TACI fue significativamente mayor que la de los pacientes con LACI ($p=0.050$) y POCI ($p=0.003$). La prevalencia de fibrilación auricular fue significativamente superior en los síndromes TACI respecto a los PACI ($p=0.022$) y LACI ($p<0.0001$), y en los PACI respecto a los LACI ($p=0.033$). Asimismo, la presencia de marcapasos fue más frecuente en los pacientes con síndrome TACI comparados con los LACI ($p=0.013$, test exacto de Fisher). El consumo de tabaco fue más frecuente en los pacientes con síndrome POCI respecto a los pacientes con síndrome TACI ($p=0.012$), PACI ($p=0.020$), y LACI ($p=0.005$). El antecedente de consumo de alcohol fue superior en los pacientes con síndrome POCI comparados con los pacientes con los restantes síndromes, diferencia que fue significativa respecto a los TACI ($p=0.013$), y no respecto a los PACI ($p=0.156$) y LACI ($p=0.065$). No se observaron otras diferencias relevantes en los factores de riesgo vascular entre los síndromes clínicos.

El mecanismo cardioembólico se asoció a los síndromes TACI ($p<0.0001$ versus LACI, $p=0.002$ versus POCI) y PACI ($p<0.0001$ versus LACI), mientras que el mecanismo aterotrombótico se asoció a los síndromes POCI y PACI ($p<0.0001$ versus LACI en ambas comparaciones). La presumible presencia de microangiopatía se asoció intensamente a los síndromes LACI ($p<0.0001$ respecto a los restantes síndromes clínicos). No se observaron diferencias en las etiologías entre los síndromes TACI y PACI ($p=0.104$) y PACI y POCI ($p=0.296$). En la Tabla 8 se resumen los datos demográficos, los factores de riesgo cardiovascular, y las etiologías del ictus, en los 4 grupos de la clasificación OCSP.

La comparación de los parámetros de laboratorio mostró que el nivel medio de colesterol total fue superior en los pacientes con síndrome LACI respecto a los pacientes con síndrome TACI ($p=0.038$). La mediana de los triglicéridos fue inferior en los pacientes con síndrome TACI al ser comparados con los restantes subtipos ($p=0.011$ versus PACI y POCI, $p<0.0001$ versus LACI). En comparación con los pacientes que presentaron un síndrome LACI, los pacientes con TACI mostraron valores significativamente superiores de la mediana del recuento leucocitario ($p=0.008$).

Determinación de proteínas plasmáticas de fase aguda en pacientes con ictus isquémico agudo.
Implicaciones etiopatogénicas y diagnósticas.

Tabla 8. Datos demográficos, factores de riesgo vascular, y etiología del ictus según la clasificación OCSF. Las variables categóricas se expresan como n (%) y fueron comparadas mediante el test Chi cuadrado. Las variables “‡” y “†” son cuantitativas continuas con distribución normal y no gaussiana, respectivamente. Las primeras se expresan como media ± desviación estándar y fueron comparadas aplicando el test ANOVA y análisis post-hoc mediante el test de Tukey. Las segundas se expresan como mediana (rango intercuartílico) y fueron comparadas mediante el test de Kruskal-Wallis y análisis post-hoc mediante el test U de Mann-Whitney. ICC: insuficiencia cardíaca congestiva. FE: fracción de eyección.

	TACI (n=55)	PACI (n=56)	LACI (n=71)	POCI (n=18)	p
Edad, años	75.9 ± 10	72.1 ± 11.4	70.7 ± 11.4	65.1 ± 12.4	0.003‡
NIHSS	10 (5-15)	2 (1-5)	4 (2-6)	4 (2-7)	<0.0001†
Varones	26 (47.3%)	30 (53.6%)	36 (50.7%)	12 (66.7%)	0.542
Hipertensión arterial	41 (75.9%)	42 (76.4%)	56 (80%)	14 (77.8%)	0.947
Fibrilación auricular	22 (40%)	12 (21.4%)	5 (7.1%)	4 (23.5%)	<0.0001
Diabetes mellitus	9 (16.7%)	14 (25%)	19 (27.1%)	6 (33.3%)	0.418
Cardiopatía isquémica	5 (9.4%)	7 (12.5%)	9 (12.9%)	1 (5.6%)	0.793
Marcapasos	5 (9.4%)	2 (3.6%)	0	0	
ICC con FE < 50%	3 (5.7%)	1 (1.8%)	1 (1.4%)	0	
Prótesis valvular	0	1 (1.8%)	0	0	
Claudicación intermitente	3 (5.6%)	4 (7.1%)	3 (4.3%)	0	
Ictus previo	15 (27.8%)	12 (21.4%)	13 (18.6%)	2 (11.1%)	0.426
Consumo de tabaco	13 (27.7%)	14 (29.2%)	16 (25.4%)	11 (61.1%)	0.030
Consumo de alcohol	11 (23.4%)	17 (35.4%)	20 (31.7%)	10 (55.6%)	0.099
Cardioembólico	24 (43.6%)	17 (32.1%)	5 (7%)	3 (16.7%)	
Aterotrombótico	9 (16.4%)	19 (33.9%)	12 (16.9%)	10 (55.6%)	<0.0001
Lacunar	0	1 (1.8%)	48 (67.6%)	1 (5.6%)	
Indeterminado	22 (40%)	18 (32.1%)	6 (8.5%)	4 (22.2%)	

El nivel medio de albúmina fue significativamente inferior en los pacientes con síndrome TACI al compararlos con los restantes síndromes ($p=0.007$ versus PACI, $p=0.008$ versus LACI, y $p=0.018$ versus POCI). Por el contrario, la mediana de alfa-1 globulina fue significativamente superior en los pacientes con síndrome TACI respecto a los pacientes con síndrome PACI ($p=0.041$) y LACI ($p=0.02$). Considerando las variables principales, la mediana de los valores de D-dímero y del cociente D-dímero/fibrinógeno fue superior en los pacientes con síndrome TACI comparados con los pacientes con síndrome PACI ($p=0.008$ y $p=0.035$, respectivamente), LACI ($p=0.002$ y $p=0.004$, respectivamente), y POCI ($p=0.099$ y $p=0.049$, respectivamente). Los niveles de fibrinógeno y PCR fueron superiores en los pacientes con síndrome POCI respecto a los pacientes con síndromes PACI ($p=0.009$ y $p=0.008$, respectivamente) y LACI ($p=0.032$ y $p=0.005$, respectivamente).

En la Tabla 9 se resumen los parámetros de laboratorio en los grupos de pacientes clasificados según los criterios OCSP.

Determinación de proteínas plasmáticas de fase aguda en pacientes con ictus isquémico agudo.
Implicaciones etiopatogénicas y diagnósticas.

Tabla 9. Parámetros de laboratorio en los 4 grupos de la clasificación OCSP. Las variables cuantitativas continuas con distribución normal (‡) se expresan como media ± desviación estándar. Estas variables fueron comparadas aplicando el test ANOVA y análisis post-hoc mediante el test de Tukey. Las variables cuantitativas continuas (†) con distribución no gaussiana se expresan como mediana (rango intercuartílico). Estas variables fueron comparadas mediante el test de Kruskal-Wallis y análisis post-hoc mediante el test U de Mann-Whitney.

	TACI (n=55)	PACI (n=56)	LACI (n=71)	POCI (n=18)	p
Colesterol total, mg/dl	173.8 ± 40.6	189.7 ± 36.9	196 ± 49.3	200.3 ± 67.1	0.035‡
Colesterol LDL, mg/dl	101.1 ± 37.1	114.4 ± 36.9	117.5 ± 43.3	122.3 ± 56.9	0.107‡
Colesterol HDL, mg/dl	45.9 ± 13.6	45.7 ± 9.8	45.3 ± 13.1	43.2 ± 16.1	0.892‡
Triglicéridos, mg/dl	106 (79.5-137)	132.5 (100-163)	144 (108.5-207)	171.5 (93-237)	0.001†
Hematocrito, %	40.2 ± 4.2	41.7 ± 4.1	41.2 ± 4.7	42.7 ± 3.4	0.111‡
Leucocitos, células/mm ³	8.400 (7.100-10.400)	7.800 (6.500-9.400)	7.400 (6.300-8.600)	7.600 (6.675-10.425)	0.060†
Plaquetas, células/mm ³	231.764 ± 68.944	220.527 ± 50.037	215.225 ± 63.640	212.000 ± 57.660	0.439‡
VSG, mm/1 ^a hora	14 (10-25)	14 (9.5-19.5)	16 (7-25)	17 (12.5-26.5)	0.581†
Fibrinógeno, mg/dl	324 (291-393)	312.5 (280-353)	322 (278-385)	363.5 (318-444)	0.078†
D-dímero, ng/ml	350 (229-610)	231.6 (174-464)	253.5 (178-340)	207.4 (133-536)	0.010†
Cociente D-dímero/fibrinógeno	1.11 (0.65-1.69)	0.74 (0.58-1.28)	0.71 (0.52-1.14)	0.61 (0.39-1.44)	0.020†
Proteína C reactiva, mg/dl	0.40 (0.22-1.07)	0.32 (0.18-0.67)	0.33 (0.17-0.68)	0.59 (0.39-1.06)	0.028†
Albúmina, mg/dl	3.8 ± 0.5	4.1 ± 0.4	4.1 ± 0.5	4.2 ± 0.4	0.001‡
Alfa-1 globulina, mg/dl	0.20 (0.18-0.23)	0.19 (0.17-0.20)	0.18 (0.16-0.20)	0.19 (0.17-0.26)	0.012†
Alfa-2 globulina, mg/dl	0.89 ± 0.14	0.87 ± 0.11	0.85 ± 0.10	0.93 ± 0.15	0.080‡
Beta-2 globulina, mg/dl	0.81 ± 0.14	0.85 ± 0.12	0.86 ± 0.15	0.87 ± 0.13	0.340‡
Gamma-globulinas, mg/dl	0.94 ± 0.23	1.02 ± 0.30	1.00 ± 0.28	0.92 ± 0.22	0.361‡

4. Comparación entre el total de pacientes y los controles

4.1. Características demográficas y factores de riesgo vascular

La distribución por edad y sexo fue similar en los pacientes y en los controles. Asimismo, si se exceptua la mayor prevalencia de HTA, fibrilación auricular, e ictus previo en el grupo de pacientes, la frecuencia de los diferentes factores de riesgo cardiovascular y del consumo de tabaco y alcohol fue similar en ambos grupos. La comparación de los datos demográficos y de los factores de riesgo vascular se resume en la Tabla 10.

Tabla 10. Características demográficas y factores de riesgo del total de pacientes y de los controles. Las variables dicotómicas se expresan como n (%). Las comparaciones entre estas variables fueron realizadas mediante el test Chi cuadrado o el test exacto de Fisher (*). La variable “ \ddagger ” es cuantitativa continua con distribución normal y se expresa como media \pm desviación estándar. Esta variable fue comparada aplicando el test T de Student. ICC: insuficiencia cardíaca congestiva. FE: fracción de eyección.

	Casos (n=200)	Controles (n=50)	p
Edad, años	72 \pm 11.5	69.2 \pm 9.9	0.107 \ddagger
Varones	104 (52%)	21 (42%)	0.206
Hipertensión arterial	153 (77.7%)	26 (52%)	<0.0001
Fibrilación auricular	43 (21.7%)	0	<0.0001
Diabetes mellitus	48 (24.2%)	8 (16%)	0.213
Cardiopatía isquémica	22 (11.2%)	6 (12%)	0.868
Marcapasos	7 (3.6%)	0	0.428*
ICC con FE < 50%	5 (2.5%)	0	0.586*
Prótesis valvular	1 (0.5%)	0	1.000*
Claudicación intermitente	10 (5.1%)	1 (2%)	0.700*
Ictus previo	42 (21.2%)	0	0.001*
Consumo de tabaco	54 (30.7%)	11 (22.9%)	0.293
Consumo de alcohol	58 (33%)	14 (29.2%)	0.618
Estatina	43 (22.3%)	12 (25%)	0.796

4.2. Parámetros de laboratorio

Todas las variables principales de laboratorio presentaron valores significativamente superiores en el grupo de pacientes. La Tabla 11 resume los parámetros de laboratorio obtenidos en el grupo control y en el total de pacientes.

Tabla 11. Parámetros de laboratorio en el total de pacientes y en los controles. Las variables cuantitativas continuas con distribución normal (‡) se expresan como media \pm desviación estándar. El test aplicado en estas comparaciones fue la T de Student. Las variables cuantitativas continuas (†) con distribución no gaussiana se expresan como mediana (rango intercuartílico). La prueba aplicada en estas comparaciones fue el test U de Mann-Whitney.

	Casos (n=200)	Controles (n=50)	p
Colesterol total, mg/dl	188.3 \pm 47.3	201.5 \pm 41.4	0.086‡
Colesterol LDL, mg/dl	112.5 \pm 41.7	121.4 \pm 32.6	0.183‡
Colesterol HDL, mg/dl	45.4 \pm 12.6	55.2 \pm 15.6	<0.0001‡
Triglicéridos, mg/dl	132 (99-182)	114 (85-153)	0.032†
Hematocrito, %	41.2 \pm 4.3	40.2 \pm 3.9	0.140‡
Leucocitos, unidades/mm ³	7.900 (6.600-9.475)	6.500 (5.075-7.400)	<0.0001†
Plaquetas, unidades/mm ³	220.870 \pm 61.083	228.900 \pm 59.071	0.404‡
VSG, mm/1 ^a hora	14 (9-23)	11 (6-16)	0.002†
Fibrinógeno, mg/dl	323 (286-381.5)	281 (255-319.5)	<0.0001†
D-dímero, ng/ml	272.5 (181-471.5)	190.5 (140-240.5)	<0.0001†
Cociente D-dímero/fibrinógeno	0.78 (0.56-1.32)	0.71 (0.49-0.90)	0.030†
Proteína C reactiva, mg/dl	0.36 (0.19-0.77)	0.18 (0.08-0.30)	<0.0001†
Albúmina, mg/dl	4 \pm 0.5	4.4 \pm 0.2	<0.0001‡
Alfa 1 globulina, mg/dl	0.19 (0.17-0.21)	0.17 (0.15-0.19)	<0.0001†
Alfa 2 globulina, mg/dl	0.87 \pm 0.12	0.81 \pm 0.11	0.002‡
Beta 2 globulina, mg/dl	0.84 \pm 0.14	0.82 \pm 0.10	0.350‡
Gamma-globulinas, mg/dl	0.99 \pm 0.27	0.98 \pm 0.24	0.971‡

5. Comparación entre los subgrupos de ictus y los controles

5.1. Características demográficas, gravedad, y factores de riesgo vascular

La comparación de las características demográficas, gravedad clínica y principales factores de riesgo vascular entre los pacientes y los controles se resume en la Tabla 12.

5.1.1. Características demográficas y gravedad clínica

La media de edad fue significativamente superior en los pacientes con ictus cardioembólico respecto a la de los controles ($p=0.003$) y a la de los pacientes con ictus aterotrombótico ($p=0.039$) y lacunar ($p<0.0001$), y en los pacientes con ictus de mecanismo indeterminado respecto a la de los pacientes con ictus aterotrombótico ($p=0.009$).

Los pacientes de sexo masculino predominaron en el grupo de ictus de mecanismo aterotrombótico respecto a los controles ($p=0.005$) y a los pacientes pertenecientes a los restantes subtipos de ictus ($p=0.003$ versus subgrupo de ictus cardioembólico, $p=0.041$ versus subgrupo de ictus lacunar, y $p=0.025$ versus subgrupo de ictus de mecanismo indeterminado).

Los pacientes con ictus cardioembólico presentaron mayor gravedad clínica al ingreso al ser comparados con los restantes subtipos ($p=0.058$, $p=0.013$, y $p=0.187$, respecto a los pacientes con ictus de mecanismo aterotrombótico, lacunar, e indeterminado, respectivamente).

5.1.2. Factores de riesgo vascular

Aunque no se observaron diferencias entre los subtipos de ictus entre sí, la prevalencia de hipertensión arterial fue significativamente superior en todos los grupos de pacientes respecto a los controles ($p=0.001$, $p=0.008$, $p=0.027$, y $p=0.012$, respecto a los pacientes con subtipos de ictus cardioembólico, aterotrombótico, lacunar, e indeterminado, respectivamente). El antecedente de diabetes mellitus fue más frecuente en los pacientes con ictus de mecanismo indeterminado ($p=0.038$ versus controles y $p=0.004$ versus pacientes con ictus cardioembólico), seguidos por los pacientes con ictus lacunar ($p=0.021$ versus pacientes con ictus cardioembólico) y aterotrombótico.

Como era previsible, las patologías cardíacas de base fueron más frecuentes entre los pacientes con ictus cardioembólico, siendo la prevalencia de fibrilación auricular significativamente superior en este grupo al ser comparado con los controles y con los restantes subtipos de ictus ($p<0.0001$ para todas las comparaciones). Asimismo, la prevalencia de fibrilación auricular en el grupo de pacientes con ictus de mecanismo indeterminado fue significativamente superior a la observada en los controles y en los pacientes con ictus de mecanismo aterotrombótico y lacunar ($p=0.020$ para todas las comparaciones). La prevalencia de cardiopatía isquémica fue similar en todos los subgrupos de ictus y en los controles. Al

comparar a los pacientes con ictus de mecanismo cardioembólico con los controles y con los restantes subtipos de ictus, los primeros presentaron una prevalencia superior de insuficiencia cardíaca crónica ($p=0.027$ para todas las comparaciones, test exacto de Fisher) y del estado de portador de marcapasos ($p=0.006$ para todas las comparaciones, test Chi cuadrado).

El antecedente de ictus fue más frecuente en los subtipos cardioembólico ($p=0.001$), aterotrombótico ($p=0.008$), lacunar ($p=0.025$), e indeterminado ($p<0.0001$), respecto a los controles. No existieron diferencias en la prevalencia de esta variable y en la de claudicación intermitente entre los diferentes subtipos de ictus.

El antecedente de consumo de tabaco fue más frecuente en el grupo de pacientes con ictus asociado a patología de grandes vasos respecto a los controles ($p<0.0001$) y a los pacientes con ictus de mecanismo cardioembólico ($p<0.0001$), lacunar ($p=0.001$), e indeterminado ($p<0.0001$). La prevalencia de consumo de alcohol fue mayor en los pacientes con ictus de mecanismo aterotrombótico que en los controles ($p=0.007$) y que en los pacientes con ictus de mecanismo cardioembólico ($p<0.0001$) e indeterminado ($p=0.003$), mientras que los pacientes con ictus de mecanismo cardioembólico presentaron una prevalencia inferior a la de los controles ($p=0.035$) y a la de los pacientes con ictus lacunar ($p=0.003$). No se observaron otras diferencias entre los grupos de pacientes y los controles.

Determinación de proteínas plasmáticas de fase aguda en pacientes con ictus isquémico agudo.
Implicaciones etiopatogénicas y diagnósticas.

Tabla 12. Características demográficas y factores de riesgo de los controles y de los pacientes clasificados según el mecanismo del ictus. Las variables dicotómicas se expresan como n (%). Las comparaciones entre estas variables se realizaron mediante el test Chi cuadrado o el test exacto de Fisher. Las variables “‡” y “†” son cuantitativas continuas con distribución normal y no gaussiana, respectivamente. Las primeras se expresan como media ± desviación estándar y fueron comparadas aplicando el test ANOVA y análisis post-hoc mediante el test de Tukey. Las segundas se expresan como mediana (rango intercuartílico) y fueron comparadas mediante el test de Kruskal-Wallis y análisis post-hoc mediante el test U de Mann-Whitney. ICC: insuficiencia cardíaca congestiva. FE: fracción de eyección.

	Controles (n=50)	Ictus cardioembólico (n=50)	Ictus aterotrombótico (n=50)	Ictus lacunar (n=50)	Ictus indeterminado (n=50)	p
Edad, años	69.2 ± 9.9	76.9 ± 7.6	66.7 ± 12.5	70.6 ± 12	73.9 ± 10.9	<0.0001‡
NIHSS		6 (2-14)	4 (2-8)	4 (2-6)	6 (2-10)	0.067†
Varones	21 (42%)	20 (40%)	35 (70%)	25 (50%)	24 (48%)	0.023
Hipertensión arterial	26 (52%)	41 (83.7%)	38 (77.6%)	36 (73.5%)	38 (76%)	0.006
Fibrilación auricular	0	36 (72%)	0	0	5 (10.2%)	<0.0001
Diabetes mellitus	8 (16%)	5 (10.2%)	12 (24%)	14 (28.6%)	17 (34%)	0.035
Cardiopatía isquémica	6 (12%)	6 (12.5%)	4 (8%)	5 (10.2%)	7 (14%)	0.901
Marcapasos	0	7 (14.3%)	0	0	0	
ICC con FE < 50%	0	5 (10.2%)	0	0	0	
Prótesis valvular	0	1 (2%)	0	0	0	
Claudicación intermitente	1 (2%)	2 (4.1%)	4 (8.2%)	1 (2%)	3 (6%)	
Ictus previo	0	12 (24.5%)	9 (18%)	7 (14.3%)	14 (28%)	0.007
Consumo de tabaco	11 (22.9%)	7 (15.9%)	26 (61.9%)	12 (27.3%)	9 (19.6%)	<0.0001
Consumo de alcohol	14 (29.2%)	5 (11.4%)	24 (57.1%)	17 (38.6%)	12 (26.1%)	<0.0001
Estatina	12 (25%)	12 (25%)	7 (14.3%)	11 (23.4%)	13 (26.5%)	0.627

5.2. Parámetros de laboratorio

En la Tabla 13 se resumen los estadísticos descriptivos correspondientes a los parámetros de laboratorio, y los resultados principales de los tests que los compararon entre el grupo control y los cuatro subgrupos de ictus.

5.2.1. Variables principales de laboratorio

La mediana de VSG fue mayor en los pacientes con ictus de mecanismo aterotrombótico y lacunar, mientras que los pacientes con ictus cardioembólico y los controles presentaron los menores valores. Con la excepción de los pacientes con ictus cardioembólico, todos los grupos de pacientes presentaron niveles significativamente superiores a los de los controles ($p=0.253$, $p<0.0001$, $p<0.0001$ y $p=0.040$ respecto a los pacientes con ictus cardioembólico, aterotrombótico, lacunar, e indeterminado, respectivamente). No se observaron diferencias entre los subtipos de ictus, aunque existió una tendencia hacia la significación al comparar a los pacientes de los subtipos cardioembólico y lacunar ($p=0.064$).

La mediana de fibrinógeno fue superior en todos los subtipos de ictus al ser comparados con los controles ($p<0.0001$ respecto a los subtipos cardioembólico y aterotrombótico, $p=0.001$ respecto al subtipo lacunar, y $p=0.002$ respecto al subtipo indeterminado). Aunque los niveles fueron superiores en el subtipo cardioembólico, las diferencias entre los grupos de pacientes no fueron significativas. Las medianas de D-dímero y del cociente D-dímero/fibrinógeno fueron superiores en los pacientes con ictus de mecanismo cardioembólico ($p<0.0001$ al comparar ambos parámetros con los valores obtenidos en los controles y en los pacientes con ictus aterotrombótico y lacunar; $p=0.002$ al comparar el D-dímero y $p=0.004$ al comparar el cociente con los valores de los pacientes con ictus indeterminado). La mediana de D-dímero fue superior a la de los controles en los grupos de pacientes con ictus aterotrombótico ($p=0.026$), lacunar ($p=0.042$), e indeterminado ($p=0.001$). No se observaron otras diferencias entre subtipos de ictus al comparar este parámetro y el cociente D-dímero/fibrinógeno.

La mediana de PCR fue superior en todos los grupos de ictus al compararla con la de los controles ($p<0.0001$ respecto a los pacientes con subtipo cardioembólico y aterotrombótico; $p=0.010$ respecto a los pacientes con ictus lacunar; $p=0.001$ respecto a los pacientes con ictus indeterminado). Al comparar los grupos de pacientes entre sí, se observó una mediana de PCR significativamente superior en los pacientes con ictus aterotrombótico respecto a los pacientes con ictus lacunar ($p=0.010$), e indeterminado ($p=0.003$).

5.2.2. Variables secundarias de laboratorio

5.2.2.1. Perfil lipídico

Los niveles medios de colesterol total y LDL fueron superiores en los pacientes con ictus aterotrombótico, comparados con los niveles de los pacientes con ictus cardioembólico (colesterol total, $p=0.001$; colesterol LDL, $p=0.002$), e indeterminado (colesterol total, $p=0.009$; colesterol LDL, $p=0.025$). Los pacientes con ictus lacunar presentaron niveles medios superiores a los de los pacientes con ictus cardioembólico (colesterol total, $p=0.022$; colesterol LDL, $p=0.081$). En ambos subtipos de ictus, los niveles medios fueron similares a los del grupo control, que presentó niveles superiores a los de los pacientes con ictus cardioembólico (colesterol total, $p=0.008$; colesterol LDL, $p=0.043$). Tanto los controles como los pacientes con ictus aterotrombótico y lacunar sobrepasaron el límite superior normal de colesterol total y LDL definido por el laboratorio. El nivel medio de colesterol HDL fue superior en los controles al ser comparados con todos los subtipos de ictus ($p=0.048$, $p=0.001$, $p<0.0001$, y $p=0.005$, respecto a los pacientes con ictus cardioembólico, aterotrombótico, y lacunar, respectivamente), sin que se observaran diferencias entre los subgrupos de pacientes. La distribución de la mediana de triglicéridos fue similar a la del colesterol LDL, al observarse valores máximos en los pacientes con ictus aterotrombótico ($p=0.001$ respecto a los controles, $p<0.0001$ respecto a los pacientes con ictus cardioembólico, y $p=0.010$ respecto a los pacientes con ictus indeterminado) y lacunar ($p<0.0001$ respecto a los controles y a los pacientes con ictus cardioembólico, $p=0.001$ respecto a los pacientes con ictus indeterminado). No se observaron diferencias entre ambos subtipos ($p=0.716$) ni al comparar a los pacientes con ictus cardioembólico e indeterminado entre sí ($p=0.125$) y con los controles ($p=0.412$ respecto a los pacientes con ictus cardioembólico; $p=0.506$ respecto a los pacientes con ictus de mecanismo indeterminado).

5.2.2.2. Hematología

La mediana del recuento de leucocitos fue significativamente superior en todos los grupos de pacientes comparados con los controles ($p<0.0001$ para todas las comparaciones). No se observaron diferencias al comparar los parámetros hematológicos entre los subtipos de ictus.

5.2.2.3. Proteinograma

El nivel medio de albúmina fue superior en los controles respecto a todos los grupos de pacientes con ictus ($p<0.0001$ versus los subtipos cardioembólico y aterotrombótico; $p=0.009$ versus el subtipo lacunar; $p=0.001$ versus el subtipo indeterminado). Al comparar los subtipos de ictus entre sí, los pacientes con ictus cardioembólico presentaron menores niveles que los restantes ($p=0.039$, $p=0.001$, y $p=0.007$, respecto a los pacientes con subtipo aterotrombótico, lacunar, e indeterminado, respectivamente).

Determinación de proteínas plasmáticas de fase aguda en pacientes con ictus isquémico agudo.
Implicaciones etiopatogénicas y diagnósticas.

Tabla 13. Parámetros de laboratorio en los controles y en los pacientes clasificados según el mecanismo del ictus. Las variables “‡” y “†” son cuantitativas continuas con distribución normal y no gaussiana, respectivamente. Las primeras se expresan como media ± desviación estándar y fueron comparadas aplicando el test ANOVA y análisis post-hoc mediante el test de Tukey. Las segundas se expresan como mediana (rango intercuartílico) y fueron comparadas mediante el test de Kruskal-Wallis y análisis post-hoc mediante el test U de Mann-Whitney.

	Controles (n=50)	Ictus cardioembólico (n=50)	Ictus aterotrombótico (n=50)	Ictus lacunar (n=50)	Ictus indeterminado (n=50)	p
Colesterol total, mg/dl	201.5 ± 41.4	170.8 ± 40.9	207.2 ± 49.9	198.2 ± 49	177.3 ± 40.4	<0.0001‡
Colesterol LDL, mg/dl	121.4 ± 32.6	98.9 ± 37	128 ± 45	119.1 ± 42	104.3 ± 36.7	0.001‡
Colesterol HDL, mg/dl	55.2 ± 15.6	47.6 ± 14.1	44.5 ± 11.1	43.6 ± 12	45.6 ± 13.2	<0.0001‡
Triglicéridos, mg/dl	114 (85-153)	103.5 (82.5-133.5)	164 (108-214.5)	155.5 (119-228)	117.5 (89.3-144.5)	<0.0001†
Hematocrito, %	40.2 ± 3.9	41 ± 3.5	41.3 ± 4.9	41.4 ± 4.8	41.2 ± 4	0.677‡
Leucocitos, células/mm ³	6.500 (5.075-7.400)	8.000 (6.850-9.600)	7.900 (6.575-10.000)	7.350 (6.300-8.600)	8.300 (6.825-9.900)	<0.0001†
Plaquetas, células/mm ³	228.900 ± 59.071	211.060 ± 56.063	229.580 ± 59.019	215.880 ± 58.893	226.960 ± 66.889	0.424‡
VSG, mm/1 ^a hora	11 (6-16)	11.5 (8-16.3)	18 (10.3-26)	19 (7.3-27)	13.5 (10-21.5)	0.002†
Fibrinógeno, mg/dl	281 (255-319.5)	340 (293-408.5)	325 (287-374)	322.5 (270-389.5)	312 (280.5-352)	<0.0001†
D-dímero, ng/ml	190.5 (140-240.5)	500 (235.5-674.8)	218 (156.8-406)	224.5 (162-281)	283 (182.3-394)	<0.0001†
Cociente D-dímero/fibrinógeno	0.71 (0.49-0.90)	1.26 (0.73-2.01)	0.66 (0.41-1.25)	0.65 (0.50-1.02)	0.81 (0.58-1.24)	<0.0001†
Proteína C reactiva, mg/dl	0.18 (0.08-0.30)	0.36 (0.24-0.96)	0.58 (0.24-1.09)	0.32 (0.16-0.68)	0.33 (0.18-0.51)	<0.0001†
Albúmina, mg/dl	4.4 ± 0.2	3.8 ± 0.5	4 ± 0.4	4.1 ± 0.5	4.1 ± 0.5	<0.0001‡
Alfa-1 globulina, mg/dl	0.17 (0.15-0.19)	0.20 (0.19-0.24)	0.18 (0.16-0.21)	0.18 (0.15-0.20)	0.18 (0.18-0.20)	<0.0001†
Alfa-2 globulina, mg/dl	0.81 ± 0.11	0.89 ± 0.13	0.88 ± 0.12	0.86 ± 0.11	0.87 ± 0.12	0.026‡
Beta-2 globulina, mg/dl	0.82 ± 0.09	0.80 ± 0.14	0.86 ± 0.12	0.88 ± 0.17	0.84 ± 0.11	0.061‡
Gamma-globulinas, mg/dl	0.98 ± 0.24	0.97 ± 0.21	0.95 ± 0.26	1.02 ± 0.28	1.00 ± 0.32	0.746‡

La mediana de alfa-1 globulina fue significativamente superior en los pacientes con ictus cardioembólico, comparados con los controles ($p < 0.0001$) y con los pacientes pertenecientes a los otros subtipos ($p = 0.001$ versus subtipo aterotrombótico, $p = 0.001$ versus subtipo lacunar, y $p = 0.003$ versus subtipo indeterminado). Los niveles en el grupo control fueron inferiores a los de los pacientes con ictus aterotrombótico ($p = 0.057$), lacunar ($p = 0.078$), e indeterminado ($p = 0.003$). No se observaron otras diferencias al comparar los subtipos de ictus entre sí. Al comparar el nivel medio de alfa-2 globulina en el grupo control con el de los pacientes de los diferentes subtipos de ictus, éste fue superior en los pacientes con ictus cardioembólico ($p = 0.022$) y aterotrombótico ($p = 0.060$). El nivel medio de beta-2 globulina fue superior en los pacientes con ictus lacunar, comparado con el nivel medio de los pacientes con ictus cardioembólico ($p = 0.048$). No se observaron otras diferencias al comparar los parámetros del proteinograma entre los controles y los pacientes según el subtipo de ictus.

5.3. Regresión logística multinomial

Se elaboró un modelo de regresión logística multinomial incluyendo las variables significativamente diferentes entre los subtipos de ictus. Los controles fueron excluidos al no disponer de valores de la NIHSS, y la categoría de referencia seleccionada fue la de los pacientes con ictus cardioembólico. La mediana de D-dímero se asoció de forma consistente e independiente al mecanismo del ictus, siendo menos constante la relación entre el subtipo y la mediana de VSG, el valor medio de colesterol total, y el consumo de tabaco. En comparación con los pacientes con ictus de mecanismo cardioembólico, la presencia de un menor nivel de D-dímero se asoció a una mayor probabilidad de diagnosticar un mecanismo del ictus diferente a la embolia cardíaca. La Tabla 14 resume los valores de las OR y los restantes parámetros del modelo.

Tabla 14. Modelo de regresión logística multinomial para el mecanismo del ictus, empleando la categoría cardioembólica como referencia.

N=200. B: coeficiente beta. OR: Odds ratio. IC: intervalo de confianza.

Bondad del ajuste: Chi-cuadrado (Pearson): 480.032 (p=0.158). Pseudo R-cuadrado (Nagelkerke): 0.498.

	Ictus aterotrombótico vs cardioembólico			Ictus lacunar vs cardioembólico			Ictus indeterminado vs cardioembólico		
	B	OR (IC 95%)	p	B	OR (IC 95%)	p	B	OR (IC 95%)	p
Edad, años	-0.035	0.965 (0.909-1.025)	0.245	-0.021	0.979 (0.925-1.036)	0.468	0.011	1.011 (0.958-1.066)	0.695
Varón	0.255	1.291 (0.274-6.734)	0.762	0.260	1.296 (0.311-5.399)	0.721	0.222	1.249 (0.353-4.415)	0.730
NIHSS al ingreso	-0.072	0.931 (0.832-1.041)	0.211	-0.126	0.882 (0.783-0.994)	0.039	-0.041	0.960 (0.877-1.050)	0.368
Diabetes mellitus	0.359	1.432 (0.335-6.127)	0.628	0.624	1.867 (0.481-7.249)	0.367	1.027	2.791 (0.822-9.484)	0.100
Consumo de tabaco	2.671	14.455 (2.299-90.865)	0.004	1.279	3.593 (0.655-19.698)	0.141	0.333	1.396 (0.289-6.748)	0.678
Colesterol total, mg/dl	0.024	1.024 (1.008-1.040)	0.004	0.014	1.015 (0.999-1.030)	0.069	0.008	1.008 (0.994-1.022)	0.272
D-dímero, ng/ml	-0.003	0.997 (0.994-0.999)	0.025	-0.005	0.995 (0.992-0.999)	0.004	-0.003	0.997 (0.995-0.999)	0.015
PCR, mg/dl	0.086	1.090 (0.737-1.610)	0.666	-0.084	0.920 (0.480-1.762)	0.801	0.040	1.040 (0.835-1.296)	0.725
VSG, mm/hora	0.066	1.068 (1.020-1.118)	0.005	0.052	1.053 (1.006-1.102)	0.026	0.001	1.001 (0.959-1.046)	0.951
Intercept	-2.805		0.366	-0.281		0.926	-1.114		0.689

5.4. Perfiles bioquímicos

La comparación de cada uno de los diferentes subtipos etiológicos de ictus respecto al grupo control permitió definir tres perfiles bioquímicos diferentes: (1) perfil inflamatorio; (2) perfil protrombótico; (3) perfil mixto.

El perfil inflamatorio fue observado en los pacientes con diagnóstico de ictus de mecanismo aterotrombótico y fue definido básicamente por el aumento del nivel de PCR, y, en menor medida, por el incremento de los valores de fibrinógeno y VSG.

El perfil protrombótico fue observado en los pacientes con ictus de mecanismo cardioembólico y se caracterizó básicamente por el aumento de los valores de D-dímero y del

cociente D-dímero/fibrinógeno, y, en menor medida, por el aumento del nivel de fibrinógeno y por la ausencia de un incremento relevante de los valores de PCR y VSG.

El perfil mixto fue observado en los pacientes con diagnóstico de ictus lacunar y de mecanismo indeterminado. En estos pacientes se observaron valores significativamente superiores de todos los parámetros al ser comparados con el grupo control. Los pacientes con ictus lacunar presentaron un nivel superior de VSG, sugiriendo que su perfil mixto es de predominio inflamatorio y próximo al del ictus aterotrombótico. Por el contrario, los pacientes con ictus de mecanismo indeterminado presentaron valores superiores de D-dímero y del cociente D-dímero/fibrinógeno, sugiriendo que en ellos el perfil mixto poseería un predominio protrombótico, próximo al del ictus cardioembólico.

6. Evolución de los pacientes

6.1. Dependencia en el momento del alta

En el momento del alta, 81 pacientes eran independientes (escala modificada de Rankin inferior o igual a 2) y 119 dependientes. La Figura 7 representa el recuento de pacientes para cada valor de la escala de Rankin según el subtipo de ictus. Los pacientes dependientes presentaron una media de edad superior, predominio del sexo femenino, mayor gravedad clínica al ingreso (NIHSS), y menor frecuencia de cardiopatía isquémica que los independientes. La Tabla 15 resume las variables demográficas, los factores de riesgo vascular, y la puntuación de la NIHSS en los pacientes clasificados según el estado de dependencia al alta.

Según la clasificación OCSF, se encontraban en situación de dependencia en el momento del alta 50 pacientes con síndrome TACI (42%), 24 con síndrome PACI (20.2%), 34 con síndrome LACI (28.6%), y 11 con síndrome POCI (9.2%), siendo significativa la diferencia entre grupos ($p < 0.0001$, test X^2). La dependencia al alta se asoció al síndrome TACI respecto a los restantes síndromes ($p < 0.0001$ versus PACI y LACI, $p = 0.003$ versus POCI). No se observaron diferencias al comparar los síndromes PACI, LACI, y POCI entre sí.

Según el mecanismo del ictus, el número de pacientes dependientes en el momento del alta fue 30 (25.2%), 27 (22.7%), 24 (20.2%), y 38 (31.9%), en los grupos de ictus cardioembólico, aterotrombótico, lacunar, e indeterminado, respectivamente ($p = 0.029$, test X^2). El mayor número de pacientes dependientes en el grupo de ictus indeterminado fue significativo al compararlo con el observado en los grupos de ictus aterotrombótico ($p = 0.021$, test X^2) y lacunar ($p = 0.061$, test X^2). No se observaron otras diferencias al comparar entre sí los restantes subtipos etiológicos.

Respecto a los pacientes independientes, los dependientes presentaron al ingreso menores niveles de colesterol total y LDL, triglicéridos, hematocrito, y albúmina, mayor recuento de leucocitos, y niveles más elevados de fibrinógeno, D-dímero, PCR, y alfa-1 globulina. En la Tabla 16 se resumen los valores de los parámetros de laboratorio en los pacientes dependientes e independientes.

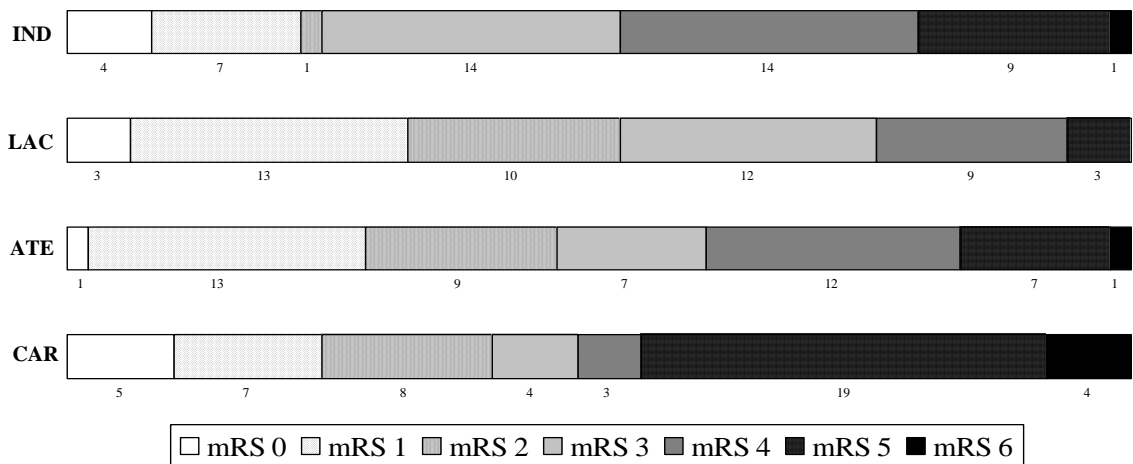


Figura 7. Distribución de los valores de la escala modificada de Rankin según el subtipo de ictus. CAR: ictus cardioembólicos. ATE: ictus aterotrombóticos. LAC: ictus lacunares. IND: ictus indeterminados.

El modelo de regresión logística binaria (método condicional hacia adelante) incluyó el estado de dependencia al alta como variable dependiente y la edad, puntuación de la NIHSS, antecedente de diabetes mellitus, y niveles de fibrinógeno, D-dímero, PCR, y albúmina, como covariables. Las únicas variables relacionadas independientemente con la dependencia al alta fueron la edad (OR 1.050, IC 95% 1.010-1.092, $p=0.014$) y la puntuación de la NIHSS (OR 1.576, IC 95% 1.332-1.865, $p<0.0001$).

Determinación de proteínas plasmáticas de fase aguda en pacientes con ictus isquémico agudo.
Implicaciones etiopatogénicas y diagnósticas.

Tabla 15. Características demográficas, factores de riesgo de los pacientes, y puntuación de la NIHSS, según el estado de dependencia en el momento del alta. Las variables dicotómicas se expresan como n (%). Las comparaciones entre estas variables fueron realizadas mediante el test Chi cuadrado o el test exacto de Fisher (*). La variable “±” es cuantitativa continua con distribución normal y se expresa como media ± desviación estándar. Esta variable fue comparada aplicando el test T de Student. La variable “†” es cuantitativa continua con distribución no gaussiana y se expresa como media (rango intercuartílico). Esta variable fue comparada aplicando el test U de Mann-Whitney. ICC: insuficiencia cardíaca congestiva. FE: fracción de eyección.

	Independientes (n=81)	Dependientes (n=119)	p
Edad, años	69.1 ± 10.8	74 ± 11.5	0.002‡
NIHSS al ingreso	2 (1-4)	7 (4-12)	<0.0001†
Varones	49 (60.5%)	55 (46.2%)	0.047
Hipertensión arterial	61 (76.3%)	92 (78.6%)	0.693
Fibrilación auricular	15 (18.5%)	28 (23.9%)	0.364
Diabetes mellitus	16 (19.8%)	32 (27.4%)	0.220
Cardiopatía isquémica	15 (18.8%)	7 (6%)	0.005
Marcapasos	3 (3.7%)	4 (3.4%)	1.000*
ICC con FE < 50%	1 (1.2%)	4 (3.4%)	0.650*
Prótesis valvular	0	1 (2.2%)	
Claudicación intermitente	6 (7.5%)	4 (3.4%)	0.322*
Ictus previo	16 (19.8%)	26 (22.2%)	0.676
Consumo de tabaco	25 (34.2%)	29 (28.2%)	0.388
Consumo de alcohol	30 (41.1%)	28 (27.2%)	0.063
Etiología cardioembólica	21 (41.2%)	30 (58.8%)	0.909

Determinación de proteínas plasmáticas de fase aguda en pacientes con ictus isquémico agudo.
Implicaciones etiopatogénicas y diagnósticas.

Tabla 16. Parámetros de laboratorio en los pacientes según el estado de dependencia en el momento del alta. Las variables cuantitativas continuas con distribución normal (‡) se expresan como media \pm desviación estándar. El test aplicado en estas comparaciones fue la T de Student. Las variables cuantitativas continuas (†) con distribución no gaussiana se expresan como mediana (rango intercuartílico). La prueba aplicada en estas comparaciones fue el test U de Mann-Whitney.

	Independientes (n=81)	Dependientes (n=119)	p
Colesterol total, mg/dl	202.3 \pm 46.6	179.9 \pm 45.6	0.001‡
Colesterol LDL, mg/dl	124.6 \pm 41.2	104.4 \pm 40.2	0.001‡
Colesterol HDL, mg/dl	46.4 \pm 11.2	44.7 \pm 13.5	0.345‡
Triglicéridos, mg/dl	140 (113-189.5)	118 (88-180.5)	0.049†
Hematocrito, %	42.2 \pm 4.1	40.6 \pm 4.4	0.009‡
Leucocitos, células/mm ³	7.600 (6.350-8.950)	8.200 (6.800-9.900)	0.050†
Plaquetas, células/mm ³	222.099 \pm 60.594	220.034 \pm 61.656	0.815‡
VSG, mm/1 ^a hora	14 (6-21)	16 (10-28)	0.109†
Fibrinógeno, mg/dl	315.5 (274-350.8)	330 (292.5-402.5)	0.039†
D-dímero, ng/ml	240 (171.8-332.8)	313 (189.5-546)	0.009†
Cociente D-dímero/fibrinógeno	0.72 (0.54-1.09)	0.92 (0.56-1.51)	0.078†
Proteína C reactiva, mg/dl	0.31 (0.16-0.56)	0.40 (0.22-0.88)	0.007†
Albúmina, mg/dl	4.2 \pm 0.4	3.9 \pm 0.5	<0.0001‡
Alfa 1 globulina, mg/dl	0.18 (0.16-0.20)	0.19 (0.18-0.22)	0.011†
Alfa 2 globulina, mg/dl	0.86 \pm 0.10	0.89 \pm 0.13	0.099‡
Beta 2 globulina, mg/dl	0.86 \pm 0.14	0.83 \pm 0.14	0.159‡
Gamma-globulinas, mg/dl	1.01 \pm 0.27	0.97 \pm 0.26	0.296‡

6.2. Complicaciones y mortalidad durante el ingreso hospitalario

6.2.1. Distribución de las complicaciones

Setenta y siete pacientes (30.8%) experimentaron complicaciones durante el ingreso hospitalario. Las complicaciones no neurológicas más frecuentes fueron las neumonías, las infecciones urinarias, y las arritmias graves. La complicación neurológica más frecuente fue el ictus progresivo. La incidencia global de complicaciones fue superior en el grupo de pacientes con ictus de mecanismo cardioembólico, seguidos en orden decreciente por los pacientes de los grupos indeterminado, aterotrombótico, y lacunar. La diferencia entre todos los grupos fue significativa ($p < 0.0001$, test X^2). Al comparar los subtipos entre sí, la incidencia global de complicaciones fue superior en los pacientes con ictus cardioembólico respecto a los pacientes con ictus aterotrombótico ($p = 0.001$) y lacunar ($p < 0.0001$), en los pacientes con ictus de mecanismo indeterminado respecto a los pacientes con ictus aterotrombótico ($p = 0.012$) y lacunar ($p < 0.0001$), y en los pacientes con ictus aterotrombótico respecto a los pacientes con ictus lacunar (0.012). La incidencia de neumonía aspirativa fue significativamente superior en los pacientes con ictus cardioembólico respecto a los pacientes con ictus lacunar ($p = 0.050$), y la incidencia de arritmias graves fue superior en los pacientes con ictus cardioembólico, comparados con los pacientes con ictus aterotrombótico ($p = 0.037$) y lacunar ($p = 0.040$). La incidencia de infecciones del tracto urinario fue superior en los pacientes con ictus cardioembólico ($p = 0.062$ respecto a los pacientes con ictus aterotrombótico, y $p = 0.001$ respecto a los pacientes con ictus lacunar) y en los pacientes con ictus de mecanismo indeterminado ($p = 0.008$ respecto a los pacientes con ictus lacunar).

La incidencia de insuficiencia cardíaca y la mortalidad fueron superiores en los pacientes con ictus de mecanismo cardioembólico respecto a los pacientes con ictus lacunar ($p = 0.022$ para ambas comparaciones). El ictus progresivo fue más frecuente en los pacientes con ictus aterotrombótico, comparados con los pacientes con ictus lacunar ($p = 0.050$). Considerando la clasificación OCSF, 38 (69.1%), 17 (30.4%), 14 (19.7%), y 8 (44.4%) pacientes con síndromes TACI, PACI, LACI, y POCI, respectivamente, experimentaron complicaciones ($p < 0.0001$, test X^2). La incidencia global de complicaciones fue superior (test X^2) en los síndromes TACI respecto a los PACI ($p < 0.0001$) y LACI ($p < 0.0001$), y en los síndromes POCI respecto a los LACI ($p = 0.030$). La incidencia de neumonía aspirativa fue superior en los pacientes con síndrome TACI respecto a los LACI ($p = 0.016$), y la mortalidad fue superior en los pacientes con síndrome TACI y POCI respecto a los LACI ($p = 0.010$ y $p = 0.046$, respectivamente).

En la Tabla 17 se resumen las principales complicaciones neurológicas y sistémicas en los pacientes clasificados según el subtipo de ictus.

6.2.2. Complicaciones infecciosas

Se realizó un análisis de las variables asociadas al desarrollo de complicaciones infecciosas (neumonía y/o infección urinaria). Éstas predominaron en los pacientes con síndrome clínico TACI ($p < 0.0001$, test X^2) y en los de mecanismo cardioembólico. El desarrollo de complicaciones infecciosas se asoció a la mayor puntuación de la NIHSS y a la presencia de recuentos leucocitarios superiores al ingreso, y de mayores niveles de D-dímero y de alfa-2 globulina. En las Tablas 18 y 19 se resumen las características demográficas y clínicas, los factores de riesgo vascular, y las variables de laboratorio, en los pacientes con y sin complicaciones infecciosas.

Tabla 17. Resumen de las complicaciones neurológicas y sistémicas en los pacientes, clasificados según el subtipo de ictus. Los valores representan el número (%) de pacientes. Las comparaciones fueron realizadas mediante el test X^2 .

Complicación	Ictus cardioembólico (n=50)	Ictus aterotrombótico (n=50)	Ictus lacunar (n=50)	Ictus indeterminado (n=50)	p
Neumonía	6 (12%)	3 (6%)	1 (2%)	3 (6%)	
Arritmia grave	10 (20%)	3 (6%)	2 (4%)	4 (8%)	
Insuficiencia cardíaca	7 (14%)	2 (4%)	0	2 (4%)	
Infección urinaria	12 (24%)	5 (10%)	1 (2%)	9 (18%)	0.008
Insuficiencia renal aguda	1 (2%)	2 (4%)	0	3 (6%)	
Tromboembolismo pulmonar	0	0	0	0	
Hemorragia digestiva alta	0	0	0	0	
Crisis convulsiva	1 (2%)	1 (2%)	0	2 (4%)	
Edema cerebral	3 (6%)	1 (2%)	0	1 (2%)	
Transformación hemorrágica	3 (6%)	2 (4%)	0	1 (2%)	
Ictus progresivo	5 (10%)	6 (12%)	1 (2%)	5 (10%)	0.285
Nuevo ictus	2 (4%)	0	1 (2%)	1 (2%)	
Muerte	5 (10%)	1 (2%)	0	1 (2%)	
Total	31 (62%)	15 (30%)	5 (10%)	26 (52%)	<0.0001

Determinación de proteínas plasmáticas de fase aguda en pacientes con ictus isquémico agudo.
Implicaciones etiopatogénicas y diagnósticas.

Tabla 18. Características demográficas, factores de riesgo de los pacientes, y puntuación de la NIHSS en los pacientes que experimentaron y no experimentaron complicaciones infecciosas. Las variables dicotómicas se expresan como n (%). Las comparaciones entre estas variables fueron realizadas mediante el test Chi cuadrado o el test exacto de Fisher (“*”). La variable “‡” es cuantitativa continua con distribución normal, se expresa como media \pm desviación estándar, y fue comparada aplicando el test T de Student. La variable “†” es cuantitativa continua con distribución no gaussiana y se expresa como media (rango intercuartílico). Esta variable fue comparada aplicando el test U de Mann-Whitney. ICC: insuficiencia cardíaca congestiva. FE: fracción de eyección.

	Presencia de infección (n=40)	Ausencia de infección (n=160)	p
Edad, años	77.4 \pm 9.2	70.7 \pm 11.6	0.001‡
NIHSS al ingreso	12 (8-17)	4 (2-6)	<0.0001†
Varones	16 (40%)	88 (55%)	0.089
Hipertensión arterial	32 (82.1%)	121 (76.6%)	0.463
Causa cardioembólica	16 (40%)	35 (21.9%)	0.019
Fibrilación auricular	16 (40%)	27 (17.1%)	0.002
Diabetes mellitus	10 (25.6%)	38 (23.9%)	0.820
Cardiopatía isquémica	4 (10.3%)	18 (11.4%)	1.000*
Marcapasos	2 (5.1%)	5 (3.2%)	0.627*
ICC con FE < 50%	1 (2.6%)	4 (2.5%)	1.000*
Prótesis valvular	0	1 (0.6%)	1.000*
Claudicación intermitente	3 (7.7%)	7 (4.4%)	0.418*
Ictus previo	10 (25.6%)	32 (20.1%)	0.450
Consumo de tabaco	8 (23.5%)	46 (32.4%)	0.314
Consumo de alcohol	10 (25.6%)	52 (36.6%)	0.067

Tabla 19. Parámetros de laboratorio en los pacientes con y sin complicaciones infecciosas. Las variables cuantitativas continuas con distribución normal (“±”) se expresan como media ± desviación estándar. El test aplicado en estas comparaciones fue la T de Student. Las variables cuantitativas continuas con distribución no gaussiana (“†”) se expresan como mediana (rango intercuartílico). La prueba aplicada en estas comparaciones fue el test U de Mann-Whitney.

	Presencia de infección (n=40)	Ausencia de infección (n=160)	p
Colesterol total, mg/dl	167.4 ± 45.1	193.4 ± 46.5	0.002‡
Colesterol LDL, mg/dl	96.9 ± 40.7	116.4 ± 41.1	0.009‡
Colesterol HDL, mg/dl	44.2 ± 14	45.7 ± 12.3	0.525‡
Triglicéridos, mg/dl	106 (87-170)	138 (103-190)	0.009†
Hematocrito, %	40.2 ± 4.3	41.5 ± 4.3	0.112‡
Leucocitos, células/mm ³	8.700 (7.475-10.550)	7.750 (6.400-9.000)	0.003†
Plaquetas, células/mm ³	228.875 ± 50.203	218.869 ± 63.494	0.355‡
VSG, mm/1ª hora	16 (10-28)	14 (8-23)	0.531†
Fibrinógeno, mg/dl	353 (294-427)	318.5 (283-371)	0.015†
D-dímero, ng/ml	401 (274-636)	242 (174-381)	<0.0001†
Cociente D-dímero/fibrinógeno	1.24 (0.74-1.69)	0.72 (0.52-1.21)	0.002†
Proteína C reactiva, mg/dl	0.71 (0.36-1.75)	0.32 (0.18-0.60)	<0.0001†
Albúmina, mg/dl	3.7 ± 0.5	4.1 ± 0.4	<0.0001‡
Alfa 1 globulina, mg/dl	0.21 (0.18-0.26)	0.19 (0.16-0.20)	0.001†
Alfa 2 globulina, mg/dl	0.92 ± 0.15	0.86 ± 0.11	0.017‡
Beta 2 globulina, mg/dl	0.84 ± 0.13	0.85 ± 0.14	0.741‡
Gamma-globulinas, mg/dl	0.91 ± 0.23	1.00 ± 0.27	0.099‡

Se realizó un modelo de regresión logística binaria (método condicional hacia adelante) que incluyó el desarrollo de una complicación infecciosa como variable dependiente y la edad, la puntuación de la NIHSS, la etiología cardioembólica del ictus, el recuento de leucocitos, y los niveles de colesterol total, fibrinógeno, D-dímero, PCR, y albúmina, como covariables. Las únicas variables relacionadas independientemente con el desarrollo de una complicación infecciosa fueron la edad (OR 1.084, IC 95% 1.033-1.138, p=0.001) y la mayor puntuación de la NIHSS (OR 1.343, IC 95% 1.205-1.495, p<0.0001).

6.2.3. Ictus progresivo

Se observó la progresión de los síntomas neurológicos en 17 pacientes. Esta complicación fue más frecuente en los pacientes con síndrome clínico TACI y en los de mecanismo aterotrombótico, pero no se observaron diferencias significativas entre las categorías de las clasificaciones OCSP ($p=0.057$) y TOAST ($p=0.285$). La progresión del ictus se asoció a la mayor gravedad clínica en el momento del ingreso, cuantificada mediante la NIHSS, al antecedente de claudicación intermitente, y a la presencia de una mayor concentración de PCR y menor de albúmina. En las Tablas 20 y 21 se resumen las características demográficas y clínicas, los factores de riesgo vascular, y las variables de laboratorio en los pacientes con progresión de los síntomas y en los estables.

Se realizó un modelo de regresión logística binaria (método condicional hacia adelante), que incluyó el desarrollo de ictus progresivo como variable dependiente y la edad, la puntuación de la NIHSS, el antecedente de claudicación intermitente, y los niveles de fibrinógeno, PCR, y albúmina, como covariables. Las únicas variables relacionadas independientemente con el ictus progresivo fueron el antecedente de claudicación intermitente (OR 12.604, IC 95% 2.297-69.144, $p=0.004$) y la mayor puntuación de la NIHSS (OR 1.156, IC 95% 1.049-1.273, $p=0.003$).

Determinación de proteínas plasmáticas de fase aguda en pacientes con ictus isquémico agudo.
Implicaciones etiopatogénicas y diagnósticas.

Tabla 20. Características demográficas, factores de riesgo de los pacientes, y puntuación de la NIHSS, en los pacientes que experimentaron progresión de los síntomas y en los estables. Las variables dicotómicas se expresan como n (%). Las comparaciones entre estas variables fueron realizadas mediante el test Chi cuadrado o el test exacto de Fisher (“*”). La variable “‡” es cuantitativa continua con distribución normal, se expresa como media ± desviación estándar y fue comparada aplicando el test T de Student. La variable “†” es cuantitativa continua con distribución no gaussiana y se expresa como media (rango intercuartílico). Esta variable fue comparada aplicando el test U de Mann-Whitney. ICC: insuficiencia cardíaca congestiva. FE: fracción de eyección.

	Ictus progresivo (n=17)	Ausencia de progresión (n=183)	p
Edad, años	70.9 ± 12.9	72.1 ± 11.3	0.671‡
NIHSS al ingreso	11 (4.5-15)	4 (2-8)	0.007†
Varones	9 (52.9%)	95 (51.9%)	0.935
Hipertensión arterial	14 (82.4%)	139 (77.2%)	0.627
Causa cardioembólica	5 (29.4%)	46 (25.1%)	0.699
Fibrilación auricular	3 (17.6%)	40 (22.1%)	1.000*
Diabetes mellitus	1 (5.9%)	47 (26%)	0.078*
Cardiopatía isquémica	1 (5.9%)	21 (11.7%)	0.699
Marcapasos	1 (5.9%)	6 (3.3%)	0.474*
ICC con FE < 50%	0	5 (2.8%)	1.000*
Prótesis valvular	0	1 (0.6%)	1.000*
Claudicación intermitente	3 (17.6%)	7 (3.9%)	0.044*
Ictus previo	2 (11.8%)	40 (22.1%)	0.534*
Consumo de tabaco	5 (33.3%)	49 (30.4%)	0.816
Consumo de alcohol	5 (33.3%)	53 (32.9%)	0.974

Determinación de proteínas plasmáticas de fase aguda en pacientes con ictus isquémico agudo.
Implicaciones etiopatogénicas y diagnósticas.

Tabla 21. Parámetros de laboratorio en los pacientes que experimentaron progresión de los síntomas y en los estables. Las variables cuantitativas continuas con distribución normal (“‡”) se expresan como media ± desviación estándar. El test aplicado en estas comparaciones fue la T de Student. Las variables cuantitativas continuas con distribución no gaussiana (“†”) se expresan como mediana (rango intercuartílico). La prueba aplicada en estas comparaciones fue el test U de Mann-Whitney.

	Ictus progresivo (n=17)	Ausencia de progresión (n=183)	p
Colesterol total, mg/dl	183.3 ± 38	188.7 ± 48.2	0.651‡
Colesterol LDL, mg/dl	101.1 ± 38.3	113.6 ± 41.9	0.240‡
Colesterol HDL, mg/dl	49.7 ± 18.5	45 ± 11.9	0.144‡
Triglicéridos, mg/dl	161 (76.5-194)	132 (99.8-181.3)	0.712†
Hematocrito, %	40.4 ± 4.5	41.3 ± 4.3	0.393‡
Leucocitos, células/mm ³	8.900 (6.600-12.300)	7.800 (6.600-9.200)	0.156†
Plaquetas, células/mm ³	232.529 ± 62.396	219.787 ± 61.021	0.412‡
VSG, mm/1 ^a hora	12.5 (9.3-21.8)	14 (8-23.8)	0.820†
Fibrinógeno, mg/dl	362.5 (307.5-402)	320 (282-375)	0.070†
D-dímero, ng/ml	240 (184.5-530.8)	273 (181-464.4)	0.704†
Cociente D-dímero/fibrinógeno	0.88 (0.54-1.24)	0.77 (0.56-1.32)	0.985†
Proteína C reactiva, mg/dl	0.69 (0.36-1.05)	0.34 (0.18-0.73)	0.010†
Albúmina, mg/dl	3.7 ± 0.4	4 ± 0.5	0.005‡
Alfa 1 globulina, mg/dl	0.18 (0.17-0.27)	0.19 (0.17-0.21)	0.357†
Alfa 2 globulina, mg/dl	0.90 ± 0.11	0.87 ± 0.12	0.366‡
Beta 2 globulina, mg/dl	0.82 ± 0.15	0.85 ± 0.14	0.530‡
Gamma-globulinas, mg/dl	0.92 ± 0.20	0.99 ± 0.28	0.314‡

6.2.4. Mortalidad

Siete pacientes fallecieron durante el ingreso en la UI (3.5%). Cinco de los fallecimientos se debieron a progresión de los síntomas neurológicos (desarrollo de hipertensión intracraneana asociada a edema maligno, con neumonía aspirativa concomitante en 2 de los casos), y 2 fallecimientos se debieron al desarrollo de una neumonía aspirativa y taquiarritmia. Cinco de los pacientes fallecidos presentaban un síndrome TACI, 1 un PACI y 1 un POCI ($p=0.040$, test X^2). En 5 de los pacientes fallecidos la causa del ictus fue una embolia cardíaca, en 1 paciente el mecanismo fue aterotrombótico, y en 1 paciente el mecanismo fue indeterminado ($p=0.033$, test X^2). La mortalidad durante el ingreso se asoció a la mayor gravedad clínica del ictus (NIHSS), a la etiología cardioembólica (específicamente a la fibrilación auricular), y a la presencia de un nivel reducido de albúmina y de valores elevados de fibrinógeno, D-dímero, y del cociente D-dímero/fibrinógeno. En las Tablas 22 y 23 se resumen las características demográficas y clínicas, los factores de riesgo vascular, y las variables de laboratorio, en los pacientes fallecidos durante la hospitalización y en los que sobrevivieron.

Se realizó un modelo de regresión logística binaria (método condicional hacia adelante) incluyendo la mortalidad como variable dependiente, y la puntuación de la NIHSS, la fibrilación auricular, y los niveles de fibrinógeno, PCR, y albúmina, como covariables. La única variable relacionada independientemente con la mortalidad fue la mayor puntuación de la NIHSS (OR 1.197, IC 95% 1.041-1.376, $p=0.012$).

Determinación de proteínas plasmáticas de fase aguda en pacientes con ictus isquémico agudo.
Implicaciones etiopatogénicas y diagnósticas.

Tabla 22. Características demográficas, factores de riesgo de los pacientes, y puntuación de la NIHSS, en los pacientes fallecidos durante la hospitalización y en los que sobrevivieron. Las variables dicotómicas se expresan como n (%). Las comparaciones entre estas variables fueron realizadas mediante el test exacto de Fisher. La variable “‡” es cuantitativa continua con distribución normal, se expresa como media \pm desviación estándar, y fue comparada aplicando el test T de Student. La variable “†” es cuantitativa continua con distribución no gaussiana y se expresa como media (rango intercuartílico). Esta variable fue comparada aplicando el test U de Mann-Whitney. ICC: insuficiencia cardíaca congestiva. FE: fracción de eyección.

	Muertos (n=7)	Vivos (n=193)	p
Edad, años	78.4 \pm 5.3	71.8 \pm 11.6	0.132‡
NIHSS al ingreso	15 (7-20)	4 (2-8)	0.001†
Varones	2 (28.6%)	102 (52.8%)	0.264
Hipertensión arterial	6 (85.7%)	147 (77.4%)	1.000
Causa cardioembólica	5 (71.4%)	46 (23.8%)	0.013
Fibrilación auricular	4 (57.1%)	39 (20.4%)	0.041
Diabetes mellitus	0	48 (25.1%)	0.199
Cardiopatía isquémica	0	22 (11.6%)	1.000
Marcapasos	1 (14.3%)	6 (3.2%)	0.227
ICC con FE < 50%	1 (14.3%)	4 (2.1%)	0.167
Prótesis valvular	0	1 (0.5%)	1.000
Claudicación intermitente	0	10 (5.3%)	1.000
Ictus previo	2 (28.6%)	40 (20.9%)	0.641
Consumo de tabaco	2 (28.6%)	52 (30.8%)	1.000
Consumo de alcohol	2 (28.6%)	56 (33.1%)	1.000

Determinación de proteínas plasmáticas de fase aguda en pacientes con ictus isquémico agudo.
Implicaciones etiopatogénicas y diagnósticas.

Tabla 23. Parámetros de laboratorio en los pacientes fallecidos durante la hospitalización y en los que sobrevivieron. Las variables cuantitativas continuas con distribución normal (“‡”) se expresan como media ± desviación estándar. La prueba aplicada en estas comparaciones fue el test T de Student. Las variables cuantitativas continuas con distribución no gaussiana (“†”) se expresan como mediana (rango intercuartílico). La prueba aplicada en estas comparaciones fue el test U de Mann-Whitney.

	Muertos (n=7)	Vivos (n=193)	p
Colesterol total, mg/dl	167.4 ± 40.9	189 ± 47.4	0.236‡
Colesterol LDL, mg/dl	90.1 ± 35.5	113.3 ± 41.7	0.147‡
Colesterol HDL, mg/dl	57.7 ± 24.2	46.9 ± 11.9	0.080‡
Triglicéridos, mg/dl	80 (67-107)	132 (100-185)	0.015†
Hematocrito, %	39.3 ± 3.3	41.3 ± 4.4	0.231‡
Leucocitos, células/mm ³	7.200 (7.000-9.900)	7.900 (6.600-9.450)	0.878†
Plaquetas, células/mm ³	207.000 ± 82.219	221.373 ± 60.405	0.542‡
VSG, mm/1 ^a hora	12 (8-26)	14 (9-23)	0.855†
Fibrinógeno, mg/dl	375 (324-458)	320 (283-377.5)	0.030†
D-dímero, ng/ml	636 (515.6-1.047)	264 (180-429)	0.003†
Cociente D-dímero/fibrinógeno	1.50 (1.03-3.28)	0.76 (0.55-1.30)	0.015†
Proteína C reactiva, mg/dl	0.69 (0.36-0.95)	0.34 (0.19-0.77)	0.075†
Albúmina, mg/dl	3.4 ± 0.4	4 ± 0.5	0.006‡
Alfa 1 globulina, mg/dl	0.22 (0.16-0.32)	0.19 (0.17-0.21)	0.302†
Alfa 2 globulina, mg/dl	0.88 ± 0.21	0.87 ± 0.12	0.979‡
Beta 2 globulina, mg/dl	0.84 ± 0.27	0.84 ± 0.13	0.902‡
Gamma-globulinas, mg/dl	0.88 ± 0.30	0.99 ± 0.27	0.380‡

Discusión

El presente estudio comparó la distribución de los factores clásicos de riesgo vascular y los niveles de diversos parámetros de laboratorio entre dos grupos, el control, formado por 50 sujetos, y el de pacientes, integrado por 200 individuos diagnosticados de ictus isquémico clasificados según su mecanismo. En un segundo análisis, se compararon las mismas variables entre los diferentes subtipos de ictus entre sí. Los resultados demostraron la existencia de alteraciones analíticas durante la fase aguda del ictus y un perfil bioquímico diferente según su mecanismo. Asimismo, se halló una asociación entre determinados parámetros bioquímicos y el desarrollo de complicaciones y la evolución clínica del ictus.

1. Comparación de los controles y los pacientes

La distribución por edad y sexo fue similar en ambos grupos. Como era de esperar al tratarse de pacientes vasculares, la prevalencia de hipertensión arterial, fibrilación auricular, e ictus previo, fue significativamente superior en el grupo de pacientes, mientras que el nivel de colesterol HDL fue significativamente inferior en este mismo grupo. Al ser similares los porcentajes de pacientes y controles tratados con estatinas, es posible que la diferencia del nivel de colesterol HDL entre ambos grupos se relacione con los hábitos dietéticos y la presencia de un perfil de riesgo vascular.

Los niveles de todas las variables principales de laboratorio definidas como marcadores de inflamación o de actividad trombogénica fueron significativamente superiores en el grupo de pacientes. El recuento de leucocitos y los niveles de triglicéridos y alfa-1 y alfa-2 globulinas fueron significativamente superiores en el grupo de pacientes, mientras que el nivel medio de albúmina fue superior en el de los controles. Dado que los pacientes no presentaban complicaciones sistémicas evidentes en el momento de ser incluidos en el estudio, las diferencias observadas en los parámetros de laboratorio entre los dos grupos se asocian probablemente a las alteraciones bioquímicas precoces secundarias al ictus y al sustrato fisiopatológico favorecedor o desencadenante del episodio isquémico, relacionado con su mecanismo. Dos hallazgos sugieren que las alteraciones bioquímicas observadas durante las primeras 72 horas después del ictus pueden estar relacionadas preferentemente con su mecanismo, sin excluir su asociación con la respuesta de fase aguda. En primer lugar, sería esperable que al comparar los parámetros cuyo comportamiento positivo caracteriza la respuesta

de fase aguda (fibrinógeno, PCR, VSG, recuento plaquetario) entre el grupo control y los diferentes subtipos de ictus se hubiera observado una asociación entre los mayores niveles de estos marcadores y los subtipos etiológicos que presentan una mayor prevalencia de grandes infartos.[135] Al no disponerse de datos sobre el volumen final del infarto, se relacionaron de forma indirecta los infartos completos del territorio silviano con los síndromes TACI, como ya se ha descrito.[161] Los síndromes TACI predominaron en los ictus de mecanismo cardioembólico e indeterminado, que no presentaron niveles significativamente superiores de fibrinógeno, VSG, y PCR, y mayor recuento de plaquetas, al ser comparados con los restantes subtipos. Este dato se refuerza por el hallazgo de la mayor mediana de VSG en los pacientes con ictus lacunar, cuyo volumen final de infarto es el más reducido de todos los subtipos. Sin embargo, no es posible excluir que estos mismos parámetros positivos de fase aguda experimentarían un incremento posterior que sí pudiera estar relacionado con el síndrome clínico y con el tamaño del infarto. Esta posibilidad no fue valorada en el presente estudio, aunque existen evidencias que sugieren que el comportamiento temporal de los marcadores puede no ser relevante y que su relación con la lesión tisular no es lineal. En general, es un hecho conocido que después del episodio inflamatorio agudo los niveles de PCR y amiloide A sérico alcanzan un pico aproximadamente a los 3 días, mientras que el aumento del nivel de fibrinógeno y el descenso del nivel de albúmina comienzan a desarrollarse aproximadamente desde el tercer día y no alcanzan su punto máximo hasta aproximadamente los 12 días, en el caso del fibrinógeno, y la semana, en el caso de la albúmina.[135] Si se consideran específicamente los pacientes con ictus isquémico, se ha descrito que los niveles de fibrinógeno, PCR, y amiloide A sérico permanecen estables durante al menos los primeros 28 días que siguen al episodio vascular.[162] Sin embargo, otro estudio evaluó de forma seriada el comportamiento de los niveles de fibrinógeno, PCR, haptoglobina, ceruloplasmina, y fracciones del complemento, en pacientes con ictus isquémico y controles, confirmando que el nivel de PCR alcanza su pico el tercer día después del ictus. Los autores hallaron que el nivel de fibrinógeno permanece estable durante los primeros 10 días, al no observar diferencias entre las mediciones de los días 1, 3, 5 y 10, y el de PCR declina hasta alcanzar sus valores basales el décimo día.[163] Estos resultados son similares a los presentados en un estudio previo que analizó estos parámetros en 3 grupos de individuos, el control, el de pacientes con diagnóstico de infarto cerebral, y el de pacientes con diagnóstico de AIT. Además de no observar cambios relevantes en las concentraciones de los parámetros durante las sucesivas determinaciones, es interesante destacar que los pacientes con diagnóstico de AIT presentaron niveles de fibrinógeno próximos a los de los pacientes con infarto cerebral, lo que excluiría una relación directa entre el valor del parámetro y el volumen de tejido infartado.[164]

En segundo lugar, aunque el cociente D-dímero/fibrinógeno fue significativamente superior en el grupo de pacientes con ictus cardioembólico, fue similar entre los controles y los

restantes subtipos de ictus. Este hallazgo sugiere que la actividad trombogénica-fibrinolítica siguió un patrón equivalente en los controles y en los pacientes con ictus no cardioembólico. Un estudio realizado en el Hospital de la Universidad de Berna demostró que los pacientes con tromboembolismo pulmonar, diagnosticados mediante TC torácica helicoidal, presentaban una mediana del cociente D-dímero/fibrinógeno de 1.22, valor que fue de 0.25 en los pacientes en los que se había descartado esta patología. Los autores concluyeron que la presencia de un cociente D-dímero/fibrinógeno superior o igual a 1.03 duplicaba el rendimiento diagnóstico de la determinación de D-dímero para detectar el embolismo pulmonar, respecto a su medición aislada.[165] Estudios previos han demostrado que, al contrario que lo que ocurre con el nivel de fibrinógeno, el nivel de D-dímero permanece estable durante la primera semana después del ictus.[166] Por lo tanto, en los pacientes con ictus cardioembólico existiría una excesiva formación de D-dímero durante las primeras 72 horas, difícilmente atribuible al infarto tisular. Asimismo, la similitud del equilibrio entre la degradación de fibrinógeno y la formación de D-dímero, observada en los pacientes con ictus no cardioembólico y en los controles, sugiere que el incremento precoz de fibrinógeno y D-dímero en los pacientes no se relaciona directa y exclusivamente con la presencia de la lesión isquémica aguda.

2. Relación entre las variables principales de laboratorio y los factores de riesgo vascular clásicos

En el grupo control se observaron valores medios superiores de VSG en las mujeres, que también mostraron una tendencia a presentar mayores niveles de D-dímero y fibrinógeno. En el grupo de pacientes, todos los parámetros fueron significativamente superiores en las mujeres. Estas asociaciones confirman los datos previamente publicados en sujetos a priori sanos, que se han relacionado con el mayor índice de renovación de fibrinógeno que existe en las mujeres.[167]

En el grupo de pacientes se observó una correlación positiva entre la edad y todas las variables de laboratorio, excepto la PCR, relación que fue negativa al considerar el nivel de colesterol LDL. En el grupo control, la edad se correlacionó de forma positiva con el D-dímero. Esta asociación entre la edad y determinados parámetros inflamatorios ha sido explicada por la presencia de un mayor grado de lesión endotelial en los sujetos de edad, además de una prevalencia superior de los diferentes factores de riesgo.[167]

En el grupo control no se observaron correlaciones entre las variables principales. En el grupo de pacientes se obtuvieron asociaciones positivas, con valores discretos del coeficiente r de Pearson. Es posible que la elevación de estos parámetros y la correlación entre los mismos se

expliquen por la falta de especificidad de la respuesta de fase aguda, por su relación con los mecanismos y factores de riesgo subyacentes al ictus, y por el hecho de que determinados parámetros, como la VSG, dependen parcialmente de otras variables analizadas, como el fibrinógeno.[168] La correlación entre el nivel de colesterol LDL y otros parámetros inflamatorios, como la PCR, ya ha sido descrita y ha justificado su uso como objetivo terapéutico en ensayos clínicos con estatinas.[169] De forma coherente con esta observación, en el grupo de pacientes, los niveles de PCR y colesterol LDL fueron significativamente inferiores en los tratados previamente con estatinas, destacando el potencial efecto antiinflamatorio adicional de estas moléculas.

Aunque se observó una tendencia a presentar valores medios superiores de VSG en los sujetos diabéticos, no se hallaron diferencias significativas entre los individuos diabéticos y no diabéticos, tanto en el grupo control como en el grupo de pacientes. Esta relación ha sido descrita en la literatura, y es probable que se deba al aumento de los niveles de fibrinógeno, aunque el mecanismo final no se ha definido con precisión.[170].

En el grupo control, los individuos hipertensos presentaron mayores niveles de PCR, mientras que en el grupo de pacientes el antecedente de hipertensión arterial se asoció a la presencia de niveles superiores de fibrinógeno. La PCR se ha asociado a la disfunción endotelial que inicia los procesos inflamatorios favorecedores del desarrollo acelerado de aterosclerosis en estos pacientes, por lo que se considera un marcador de la inflamación subyacente y del síndrome metabólico.[171] La relación entre la hipertensión y el fibrinógeno también ha sido confirmada en estudios previos,[172-174] en los que los autores consideraron como una de las posibles explicaciones la presencia de un estado inflamatorio subyacente a la hipertensión y a la disfunción endotelial. Aunque el presente estudio no permite determinar el papel de la PCR o del fibrinógeno como factores de riesgo de ictus, la asociación PCR-control hipertenso y fibrinógeno-paciente hipertenso podría sugerir dos estadios evolutivos diferentes del estado inflamatorio que subyace a la hipertensión, desde su inicio hasta el desarrollo de complicaciones isquémicas.

Aunque diferentes estudios han relacionado el consumo de tabaco con la presencia de niveles superiores de fibrinógeno y PCR, esta asociación no ha sido confirmada en el presente trabajo. Es posible que la inclusión como fumadores de sujetos que habían abandonado recientemente el consumo pueda explicar en parte este hallazgo, ya que los trabajos anteriores relacionaron el incremento del nivel de fibrinógeno con el aumento de su síntesis y demostraron la disminución del fibrinógeno y de la PCR después del cese del hábito.[175,176] El consumo de alcohol se asoció a la presencia de menores valores de VSG en ambos grupos y, en el grupo de pacientes, a un menor nivel de D-dímero y de su cociente con el fibrinógeno. La relación negativa entre el consumo moderado de alcohol y los niveles de D-dímero ya ha sido descrita,[177] sugiriéndose que el alcohol presenta un efecto “antitrombótico” al reducir los

niveles del complejo factor von Willebrand-factor VIII en plasma, y un efecto “antiinflamatorio”, mediante la reducción de la disfunción endotelial.[178] Este último mecanismo puede estar relacionado con el menor valor de VSG observado en estos individuos.

Por lo tanto, los hallazgos del presente trabajo sugieren que los factores de riesgo asociados a la aterosclerosis, como la hipertensión arterial y la diabetes mellitus, se asocian a la presencia de niveles superiores de marcadores inflamatorios, como se ha descrito en numerosos estudios previos.

3. Comparaciones entre subtipos de ictus. Variables demográficas, gravedad clínica, y factores de riesgo vascular

Los pacientes con ictus de mecanismo cardioembólico presentaron una media de edad superior a la de los restantes subtipos. Probablemente, este hallazgo se relaciona con el aumento edad-dependiente de la prevalencia de fibrilación auricular descrito en la cohorte Framingham, que fue la causa más frecuente de ictus en este grupo.[179]

La gravedad clínica en el momento del ingreso fue superior en los pacientes con ictus cardioembólico. Este resultado coincide con estudios previos, que relacionaron esta etiología del ictus con la presencia de infartos de mayor tamaño y de puntuaciones superiores de la escala del ictus del NIH.[180] La principal etiología del ictus en el grupo de mecanismo cardioembólico fue la fibrilación auricular, dato coherente con las descripciones previas.[179,181]

El género masculino y los hábitos de riesgo, como el consumo de tabaco y de alcohol, se asociaron a los ictus de mecanismo aterotrombótico, de forma similar a lo descrito en estudios previos realizados en pacientes con patología vascular coronaria y carotídea.[38]

Se observaron diferencias en la prevalencia de diabetes, que fue superior en los pacientes con ictus de mecanismo indeterminado y lacunar, comparados con los pacientes con ictus cardioembólico. Este dato se relaciona con el mayor riesgo de microangiopatía en el paciente diabético.

El nivel de colesterol HDL fue significativamente inferior en los pacientes con ictus aterotrombótico, y los niveles de colesterol total y LDL, y de triglicéridos, fueron significativamente superiores en los pacientes con ictus aterotrombótico y lacunar. Aunque la asociación entre los trastornos del metabolismo lipídico y el ictus isquémico en general es controvertida, a causa de la ausencia de relación observada en diferentes estudios,[182-184] sí existen evidencias que asocian el desarrollo de patología aterosclerótica carotídea y de microateromatosis con los niveles elevados de triglicéridos, colesterol total y LDL, y reducidos

de colesterol HDL.[18,20,21,185,186] Por lo tanto, los hallazgos del presente estudio son coherentes con los obtenidos en las publicaciones previas.

4. Comparaciones entre subtipos de ictus. Variables principales de laboratorio

Los resultados del presente estudio permitieron definir 3 perfiles analíticos. El perfil inflamatorio fue propio de los pacientes con ictus aterotrombótico y se caracterizó por la presencia de niveles superiores de PCR y, en menor medida, de VSG y fibrinógeno. Los valores de D-dímero y del cociente D-dímero/fibrinógeno fueron inferiores en este grupo, lo que sugiere que existe relativamente una menor activación de la trombogénesis.

El perfil protrombótico caracterizó a los pacientes con ictus cardioembólico y fue definido por la presencia de valores significativamente superiores de D-dímero y del cociente D-dímero/fibrinógeno, sin que existiera un incremento de los valores de PCR y VSG.

El perfil mixto fue observado en los pacientes con ictus lacunar e indeterminado. En los primeros predominaron los parámetros que marcan la actividad inflamatoria inespecífica sobre los que caracterizan la trombogénesis, mientras que los segundos presentaron valores elevados de D-dímero y del cociente D-dímero/fibrinógeno, siendo los de los parámetros inflamatorios similares a los de los pacientes con ictus cardioembólico. Por lo tanto, los pacientes con ictus de mecanismo lacunar presentaron un perfil mixto de predominio inflamatorio y los pacientes con ictus de mecanismo indeterminado presentaron un perfil mixto de predominio protrombótico.

La elevación de la concentración de D-dímero es uno de los hallazgos más constantes en los procesos caracterizados por trombogénesis, especialmente cuando tienen lugar en el sector venoso. Aunque la determinación de la concentración de D-dímero tiene múltiples aplicaciones clínicas, las dos más habituales son la exclusión de la trombosis venosa profunda en pacientes de riesgo, y el diagnóstico y monitorización de la actividad protrombótica en los casos en los que se sospecha coagulación intravascular diseminada. Se investiga su aplicabilidad para descartar patología caracterizada por trombogénesis en otros contextos clínicos, como la disección aórtica aguda, el tratamiento con factores de crecimiento hematopoyético, las crisis hemolíticas de determinadas anemias, o el tratamiento de neoplasias con quimioterapia, inmunoterapia, o trasplante de células madre.[187]

La información sobre la utilidad de la determinación de D-dímero en pacientes con patología cerebrovascular es limitada. La mayor parte de los datos existentes relacionan la presencia de niveles en el rango superior con el peor pronóstico vital y funcional después de la fase aguda, y con el mayor riesgo de recidiva durante el seguimiento posterior. Los primeros

estudios que evaluaron el papel de su determinación en el diagnóstico causal del ictus fueron publicados a principios de la década de los 90. En ellos se describió la elevación de los niveles de D-dímero durante la fase aguda del ictus isquémico, y en ocasiones se asoció la presencia de mayores concentraciones con los ictus de mecanismo cardioembólico. En uno de estos trabajos se demostró su aumento, junto con el del complejo trombina/antitrombina III, y la disminución de los niveles de antitrombina III, del inhibidor de la alfa-2 antiplasmina, y de la proteína C, durante las primeras 24 siguientes al ictus en 22 pacientes, comparados con el grupo control. Los autores relacionaron los niveles más elevados de D-dímero y del complejo trombina/antitrombina III con el mayor riesgo de sufrir una nueva embolia de origen cardíaco durante el seguimiento, y concluyeron que en el momento de producirse la embolización existe una activación de la coagulación y de la fibrinólisis a nivel cardíaco. Esta activación mantiene un estado de coagulopatía de consumo, que sería detectable mediante la determinación de D-dímero y los otros parámetros hemostáticos.[90] Un estudio en el que se determinó la concentración plasmática de D-dímero durante las 4 semanas siguientes al inicio del ictus en 31 pacientes, clasificados según el mecanismo en cardioembólico, aterotrombótico, lacunar, o de causa desconocida, halló niveles significativamente superiores en el total de los pacientes, comparados con los controles, aunque no se observaron diferencias significativas entre los diferentes subtipos etiológicos. A pesar de las limitaciones impuestas por su reducido tamaño y por la inclusión de pacientes hasta las 4 semanas de evolución, este estudio mostró que los pacientes con ictus lacunar presentaban niveles de D-dímero similares a los del grupo control y que los niveles de este parámetro permanecían relativamente constantes durante la primera semana después del ictus.[166] Diferentes trabajos posteriores evaluaron un número superior de pacientes, limitaron su inclusión a la primera semana o a las primeras 24 horas después del episodio isquémico, y excluyeron los pacientes con sospecha de patología trombotica venosa, neoplasia, cirugía previa, y otras situaciones que pueden favorecer el desarrollo de una trombosis venosa.[87-90,188,189] En general, e independientemente de las diferencias metodológicas, todos los estudios confirmaron que los pacientes con ictus presentaban un nivel de D-dímero significativamente superior al de los controles, y que los pacientes con ictus de mecanismo cardioembólico presentaban niveles significativamente superiores al ser comparados con los pacientes pertenecientes a los restantes subtipos. En uno de estos estudios, que incluyó 178 pacientes con ictus isquémico y 63 controles, se realizaron determinaciones seriadas de D-dímero los días 1, 6 y 12. Los autores hallaron mayores niveles de este parámetro en los pacientes respecto a los controles y, considerando sólo el grupo de pacientes, los niveles más elevados correspondieron al subgrupo con diagnóstico de ictus cardioembólico. Se determinó un punto de corte de 2 microg/mL, que permitió predecir la etiología cardíaca con una sensibilidad del 59.3%, una especificidad del 93.2%, un valor predictivo positivo del 72.7%, y un valor predictivo negativo del 88.2%. Al igual que en otros estudios previos, los pacientes con ictus

lacunar presentaron los niveles de D-dímero más reducidos, próximos a los del grupo control. No se observaron diferencias entre los niveles de D-dímero determinados el día 1 y el día 6, y no se observó una correlación entre estos niveles y la gravedad del ictus, por lo que los autores concluyeron que la concentración de este parámetro no se asocia a la extensión de la lesión neurológica y sí al mecanismo causal del ictus.[88]

El estudio más reciente fue publicado en 2008 e incluyó un total de 707 pacientes con diagnóstico de ictus isquémico de menos de 24 horas de evolución, clasificados según los criterios TOAST. Además de realizar una profunda evaluación clínica y paraclínica para determinar la probable causa del ictus, los autores analizaron una extensa batería de marcadores bioquímicos en plasma durante las primeras 24 horas posteriores al inicio de los síntomas, incluyendo los niveles de PCR, D-dímero, fracción soluble del receptor de los productos terminales de la glicación avanzada, y el péptido natriurético cerebral, entre otros. Los resultados mostraron que los ictus de mecanismo cardioembólico se asociaban a niveles significativamente superiores de D-dímero, de la fracción soluble del receptor de los productos terminales de la glicación avanzada, y del péptido natriurético cerebral. El análisis de regresión logística mostró que los dos primeros parámetros se relacionaban de forma independiente con el ictus cardioembólico, con OR=2.3 (IC 95%, 1.4-3.7), para los niveles del péptido >76 pg/mL, y OR=2.2 (IC 95%, 1.4-3.7), para los niveles de D-dímero >0.96 microg/mL. Los autores destacaron la utilidad de la determinación precoz de los niveles plasmáticos de D-dímero y del péptido natriurético cerebral para diagnosticar el probable mecanismo cardioembólico del ictus, y propusieron un modelo matemático para predecir esta etiología. El modelo, que incluyó los dos parámetros mencionados y diferentes variables clínicas, alcanzó una sensibilidad del 66.5% y una especificidad del 91.3%. Una de las principales ventajas del diagnóstico basado en la determinación de los biomarcadores fue la rapidez de su disponibilidad, al conseguirse una muestra de sangre venosa durante las primeras 6 horas posteriores al inicio de los síntomas en el 55% de los pacientes.[89]

Por lo tanto, el incremento de la concentración de D-dímero ha sido el hallazgo de laboratorio asociado con mayor frecuencia al ictus agudo en los diferentes estudios, específicamente al de mecanismo cardioembólico. Estos resultados fueron independientes del método de laboratorio y de la ventana temporal empleados, que se resumen en la Tabla 1.

Los resultados del presente estudio son coherentes con estos hallazgos, y también sugieren la presencia de un estado protrombótico intracardíaco en estos pacientes. La falta de asociación entre parámetros de fase aguda y el D-dímero y los grandes infartos, estimados mediante la presencia de síndromes clínicos TACI, es coherente con los resultados publicados por Ageno et al.,[88] y apoya el papel del D-dímero como marcador fisiopatológico del estado protrombótico intracardíaco. El aumento del valor del cociente D-dímero/fibrinógeno sugirió que la formación desproporcionada de D-dímero ocurre sólo en los pacientes con ictus

cardioembólico, mientras que en los restantes pacientes el equilibrio entre la degradación de fibrinógeno y la síntesis de D-dímero es similar a la de los controles. Por lo tanto, en los pacientes con ictus no cardioembólico el aumento del nivel de fibrinógeno, como proteína de fase aguda post-ictus y/o como marcador del estado inflamatorio pre-ictus, se asocia a una formación de D-dímero a un ritmo diferente al de los pacientes que presentan una aceleración de la trombogénesis relacionada con un ictus cardioembólico.

Para explicar la génesis de este estado protrombótico, característico de la fibrilación auricular y de otras cardiopatías embolígenas, continua siendo válida la tríada de Virchow, definida hace más de 150 años. El primer componente de la tríada son las alteraciones de la pared vascular, en forma de modificaciones del tamaño de la aurícula y del apéndice auricular y de lesiones endocárdicas (edema, necrosis, transformación fibrinosa, infiltrados mononucleares e hipertrofia de los miocitos).[190] Estos fenómenos han sido descritos en pacientes con fibrilación auricular y se han asociado a la recidiva de la arritmia después de una cardioversión inicialmente exitosa.[191]

Tabla 1. Método de laboratorio, clasificación del ictus, número de pacientes, y resultados principales, de diversos estudios que evaluaron el nivel de D-dímero durante la fase aguda del ictus isquémico. IAE: análisis enzimático de inmunoabsorción. ITM: inmunturbidimetría.

Referencia	N	Ventana temporal	Método D-dímero	Clasificación del ictus	Asociación con cardioembolismo
Feinberg [166]	31	4 semanas	ELISA	Harvard Cooperative Stroke Registry	No Niveles similares en la primera semana
Takano [90]	22	24 horas	IAE	No definida	Sí
Feinberg [166]	70	1 semana	ELISA	Harvard Cooperative Stroke Registry	Niveles superiores en ictus cardioembólico vs no cardioembólico
Ageno [88]	126	24 horas post ingreso	ITM	Baltimore-Washington Cooperative Young Study	Niveles superiores en ictus cardioembólico vs no cardioembólico
Koch [87]	59	24 horas	ITM	TOAST	Niveles superiores en ictus cardioembólico vs otros subtipos
Montaner [89]	707	24 horas	ELISA	TOAST	Niveles superiores en ictus cardioembólico vs otros subtipos

El segundo componente de la tríada es la estasis sanguínea anómala, debida en este contexto al fallo sistólico y a la dilatación de las cavidades cardíacas. Este mecanismo es especialmente importante en los casos en los que se asocia una valvulopatía, considerada un factor asociado de forma independiente al riesgo de embolia sistémica.

El tercer constituyente de la tríada es la presencia de alteraciones en la composición de la sangre, entre las que se incluyen modificaciones hemostáticas, fibrinolíticas, y plaquetarias. En pacientes con fibrilación auricular sin evidencia de embolismo periférico, diferentes estudios han definido un estado protrombótico intracardíaco mediante la elevación de índices de actividad coaguladora como el D-dímero, entre otros.[193,194] Estos marcadores se han relacionado con el riesgo embólico posterior y con determinados parámetros ecocardiográficos, como el ecocontraste espontáneo o la disfunción del apéndice de la aurícula izquierda.[195] Por ello, se ha sugerido que sería posible monitorizar la eficacia del tratamiento anticoagulante y estratificar el riesgo embólico mediante la determinación de los niveles de los fragmentos 1 y 2 de la protrombina o del D-dímero.[196,197] Estas recomendaciones se podrían aplicar tanto a los pacientes con fibrilación auricular aguda como crónica, y su rendimiento mejoraría al combinar los niveles de los marcadores con datos procedentes del ecocardiograma transesofágico.[198] Aunque otros estudios posteriores han permitido definir otros mecanismos que participarían en la génesis del estado protrombótico intracardíaco, los resultados no son constantes y todavía deben ser confirmados. Entre otros, se ha descrito la activación del factor von Willebrand,[199] secundaria a la lesión endotelial (sus niveles se han asociado al riesgo de formación intraauricular de trombos), la disfunción plaquetaria (estudios aislados hallaron niveles elevados de marcadores de su activación, como la beta tromboglobulina y la P-selectina soluble,[200,201] lo que sugiere la participación plaquetaria en la formación del trombo intracavitario), y las alteraciones locales en la fibrinólisis (se ha sugerido que podría existir un aumento de los niveles de activador del plasminógeno tisular y de su inhibidor, como respuesta al estado protrombótico).[202] Finalmente, existen evidencias que relacionan el estado protrombótico en la fibrilación auricular con la inflamación y la liberación de determinados factores de crecimiento pro-angiogénicos, como el factor de crecimiento del endotelio vascular y la angiopoyetina 2.[203] El origen de la inflamación en la fibrilación auricular sería tanto la lesión endotelial local propia de la arritmia como la inflamación sistémica asociada a otros factores de riesgo vascular coexistentes. Aunque es posible que la inflamación determine el riesgo embólico, los datos disponibles son contradictorios al existir estudios divergentes, que confirman o descartan la relación de la trombogénesis intracardíaca con el hallazgo de niveles elevados de IL-6 y de PCR.[204,205] Los mecanismos mediante los cuales estos parámetros ejercen sus efectos protrombóticos serían el aumento de la producción de factor tisular, el incremento del número de plaquetas, y la estimulación de la síntesis de fibrinógeno, en el caso de la IL-6, y el aumento de la producción de factor tisular, en el caso de la PCR.[190]

Por lo tanto, es posible estimar analíticamente la trombogénesis intracardíaca, que ha sido asociada de forma persistente con el desarrollo de embolias en pacientes con cardiopatía. Probablemente, los procesos inflamatorios sistémicos crónicos relacionados con los factores de

riesgo vascular participan en el desarrollo inicial y en el mantenimiento de este estado, en el que la interrelación entre procesos trombóticos e inflamatorios limita la identificación de un perfil bioquímico específico en los pacientes con diagnóstico de ictus de mecanismo cardioembólico.

El fibrinógeno es una glicoproteína de estructura compleja sintetizada fundamentalmente en el hígado. Su síntesis, mediada por citoquinas como las IL 1 y 6, y el TNF- α , se produce en respuesta a diferentes estímulos inflamatorios. A nivel funcional participa en la trombogénesis (formación de la red de fibrina que será después estabilizada por el factor XIIIa), en la agregación plaquetaria (mediante su unión a la glicoproteína IIb/IIIa), en el mantenimiento de la viscosidad de la sangre, en la aterogénesis, y en el desarrollo de procesos inflamatorios. Aunque no ha podido ser confirmado en todos los modelos experimentales, su papel en la aterogénesis e inflamación estaría mediado por su unión a diferentes moléculas, como el receptor de integrina de la superficie leucocitaria o la ICAM-1, que favorecen la quimiotaxis de leucocitos y macrófagos. Estas células, a su vez, modulan la permeabilidad endotelial para permitir el paso de células y mediadores inflamatorios a la pared del vaso.[135,206]

En el presente estudio se ha hallado un aumento del nivel de fibrinógeno durante la fase aguda del ictus. Aunque no se observaron diferencias significativas entre subtipos, su concentración fue superior en los pacientes con ictus cardioembólico, seguidos por los pacientes con ictus aterotrombótico. El aumento de la concentración de fibrinógeno durante la fase inicial del ictus, permaneciendo relativamente estable durante la primera semana, ya ha sido descrito. Este comportamiento fue asociado a la respuesta de fase aguda ante la isquemia cerebral.[207] La falta de asociación entre el aumento de los niveles de fibrinógeno y los grandes infartos sugiere que la concentración de este parámetro depende de otros factores, como el mecanismo del ictus. La mayor concentración observada en los pacientes con ictus cardioembólico puede estar relacionada tanto con el estado inflamatorio crónico característico de determinadas cardiopatías, como con la coagulopatía de consumo intracardíaca propia de la fibrilación auricular.[191,196] En el caso de los pacientes con ictus de mecanismo aterotrombótico, es posible que se relacione con la inflamación y disfunción endoteliales, fenómenos básicos para el desarrollo de la aterogénesis. Esta asociación ha sido demostrada en diferentes estudios epidemiológicos, que han permitido relacionar firmemente la elevación del nivel plasmático de fibrinógeno con el aumento del riesgo de desarrollo de enfermedad coronaria.[26,27,208,209] Aunque el número de publicaciones que analizaron el riesgo de ictus es sensiblemente inferior, en general se considera que el aumento de la concentración de fibrinógeno se asocia también a un aumento del riesgo global de ictus, diferenciando únicamente algunos estudios entre isquémicos y hemorrágicos, sin valorar su causa de forma específica.[152,210,211] El estudio de casos y controles EUROSTROKE confirmó que el riesgo de ictus, tanto isquémico como

hemorrágico, aumentaba en paralelo al cuartil de fibrinógeno, siendo los valores de la OR, al comparar el primer cuartil con los sucesivos, de 1.08 (IC 95%, 0.63-1.84), 1.91 (1.12-3.26), y 2.78 (1.64-4.72), respectivamente.[212] Un estudio posterior realizado con pacientes que habían experimentado un ictus isquémico demostró que los niveles superiores a la mediana de la cohorte se asociaban a una razón de riesgo de 1.34 (IC 95%, 1.13-1.60) para el desarrollo de un nuevo ictus. En este estudio, los mayores niveles de fibrinógeno se asociaron a los ictus isquémicos no lacunares. De forma coherente con estudios previos, la concentración elevada de fibrinógeno se asoció al riesgo de desarrollar episodios coronarios agudos y episodios vasculares isquémicos en general.[213] Los resultados obtenidos en el Copenhagen City Heart Study, en el que se siguieron 8.755 sujetos durante 6 años, demostraron una asociación entre el nivel elevado de fibrinógeno y el riesgo de sufrir un ictus isquémico. Los subanálisis adicionales mostraron una asociación entre los niveles de fibrinógeno y el desarrollo de estenosis carotídea $\geq 50\%$, aunque no se asociaron a la presencia de placas ecolucentes inestables.[214] Por lo tanto, el aumento de la concentración de fibrinógeno puede ser un fenómeno previo al ictus, que refleja la inflamación crónica y la activación de la coagulación, y que actúa como un marcador independiente de riesgo vascular. Aunque es posible que el riesgo sea superior para el desarrollo de ictus aterotrombótico, la mayor parte de los datos consideran únicamente al ictus en general.

Como ya se ha mencionado, diferentes estudios han descrito la elevación de los niveles de fibrinógeno durante la fase aguda del ictus. En ellos se considera que este incremento puede ser secundario tanto a la causa del ictus como a la respuesta aguda debida a la lesión vascular.[207,215] Sin embargo, en ninguno de estos estudios se consideró el subtipo de ictus o se correlacionó la elevación del fibrinógeno con la gravedad clínica, por lo que los resultados no permiten obtener conclusiones adicionales. Los estudios que valoraron dentro de sus objetivos la asociación entre la concentración de fibrinógeno y el subtipo de ictus durante la fase aguda son escasos y algunos analizaron principalmente la frecuencia de diversos polimorfismos del fibrinógeno entre los diferentes subtipos. En un estudio se determinaron, según el mecanismo probable del ictus, el nivel de fibrinógeno y la prevalencia del polimorfismo G/A-455 del beta-fibrinógeno, que se ha asociado a mayores concentraciones de esta molécula y al riesgo de desarrollar patología coronaria y cardiopatía isquémica. Los autores no emplearon la clasificación TOAST, aunque sí consideraron las categorías de ictus asociado a enfermedad de grandes vasos, lacunar, cardioembólico, y otros, incluyendo en este grupo tanto al indeterminado como a las causas menos frecuentes. Los resultados no mostraron una asociación entre el polimorfismo en estudio y el ictus en general. En los diferentes subanálisis los autores hallaron una asociación entre la homocigosis para el alelo A y el ictus secundario a patología de grandes vasos. La presencia del alelo A también se asoció a niveles superiores de fibrinógeno, especialmente en fumadores, por lo que sería posible resumir los hallazgos en que los niveles más elevados de fibrinógeno se observaron en sujetos fumadores y portadores del alelo A, cuya

presencia en homocigosis se asoció al ictus aterotrombótico.[216] Un estudio posterior demostró la asociación entre la presencia del alelo A y la existencia de múltiples (3 o más) infartos lacunares, especialmente en fumadores e hipertensos. Sin embargo, no se confirmó su asociación con la presencia de ictus isquémicos en general ni con los secundarios a patología de grandes vasos.[217] Los mismos autores describieron una asociación entre la presencia de un ictus lacunar y el polimorfismo P1^{A1/A2} de la glicoproteína IIb/IIIa, receptor plaquetario de fibrinógeno, en los pacientes fumadores.[218] Ambos estudios emplearon una muestra de 486 pacientes, que fueron evaluados a los 3 meses del episodio isquémico, y no se analizaron específicamente los niveles de fibrinógeno. Estudios realizados en población sana demostraron que los niveles de fibrinógeno ≥ 328 mg/dL se asociaban a la presencia de lesiones difusas y lacunares en la sustancia blanca, con una OR de 1.99 (IC 95%, 1.34-.97; p=0.0007),[219] y que el polimorfismo C148-T del beta-fibrinógeno se asociaba a la presencia de mayores grados de estenosis carotídea asintomática.[220] El análisis de datos no publicados procedentes de 3 estudios realizados en pacientes que habían sufrido un AIT o ictus minor demostró que el riesgo de ictus no lacunar y de episodios coronarios agudos se incrementaba de forma lineal con los niveles de fibrinógeno.[213]

Por lo tanto, el fibrinógeno se ha asociado al desarrollo de ictus en general, y algunos estudios han sugerido que existe una relación más intensa con los de mecanismo aterotrombótico y lacunar, lo que puede deberse a su papel en el desarrollo de la placa y en la agregación plaquetaria. En el presente trabajo, los niveles de fibrinógeno fueron superiores en los pacientes con ictus respecto a los controles. Considerando los subtipos, los pacientes con ictus cardioembólico presentaron el nivel más elevado, seguidos por los pacientes con ictus aterotrombótico y lacunar. Estos resultados son parcialmente coherentes con los estudios previos. Al igual que el incremento de los niveles de D-dímero y factor von Willebrand, el aumento de la concentración de fibrinógeno también se ha asociado a la fibrilación auricular crónica, independientemente de la presencia o no de lesiones estructurales, y se considera marcador del estado protrombótico local y del riesgo embólico.[196] Por ello, el aumento del nivel de fibrinógeno en este subtipo puede ser considerado tanto un marcador de inflamación crónica, que incrementa el riesgo de desarrollar ciertas cardiopatías, como un marcador de la coagulopatía de consumo causada por la propia patología cardíaca. En este último caso, el cociente D-dímero/fibrinógeno proporcionaría una información complementaria a la determinación aislada del fibrinógeno y D-dímero, ya que podría sugerir una participación mayor del fibrinógeno en la trombogénesis, cuando este cociente es similar al de los pacientes con ictus de mecanismo cardioembólico, y una participación predominante en los procesos inflamatorios, cuando su valor es semejante al de los pacientes con ictus de mecanismo aterotrombótico o lacunar.

Al igual que con las restantes proteínas de fase aguda, la síntesis de PCR se produce fundamentalmente en el hígado, estimulada por citoquinas inflamatorias.[135] A pesar de su carácter inespecífico, su papel en la fisiopatología de la inflamación ligada a la progresión de la lesión endotelial y al crecimiento de la placa aterosclerótica ha sido ampliamente descrito y se han sugerido los siguientes mecanismos: (1) inducción de la formación de células grasas al unirse a las moléculas de colesterol LDL oxidado y favorecer su opsonización por los macrófagos;[221] (2) inhibición de la supervivencia y diferenciación de las células progenitoras endoteliales;[222] (3) activación del complemento a nivel de la placa de ateroma;[223] (4) estimulación de la síntesis de citoquinas y moléculas de adhesión, como la E-selectina, VCAM-1 e ICAM-1;[224] (5) sensibilización de las células endoteliales a la agresión por linfocitos T CD4, permitiendo así la exposición del factor tisular y con ello la trombogénesis, fenómeno necesario para la progresión de la placa y que podría desarrollarse también a nivel intracardíaco.[225]

La asociación experimental entre la PCR y la aterogénesis también ha sido confirmada a nivel clínico. En patología coronaria, se ha demostrado que el nivel elevado de PCR se relaciona con: (1) el mayor riesgo de sufrir un síndrome coronario agudo;[226,227] (2) el aumento de los niveles de troponina durante la fase aguda de la isquemia miocárdica;[228] (3) la ruptura de la placa coronaria, valorada mediante ultrasonidos endovasculares;[229] (4) el aumento de la mortalidad durante la fase aguda y el seguimiento posterior;[230,231] (5) la recurrencia del síndrome coronario agudo.[230,232] La predicción del riesgo cardiovascular mediante la determinación de PCR puede ser complementada y estratificada asociando marcadores adicionales de riesgo, como la fosfolipasa A₂ asociada a lipoproteínas o el colesterol LDL oxidado.[233]

A nivel de la patología cerebrovascular también se ha demostrado la asociación de la concentración elevada de PCR y la incidencia de ictus, independientemente de los factores de riesgo cardiovascular clásicos,[234-237] aunque existen estudios que no la han confirmado.[238,239] La mayor parte de las publicaciones consideraron el ictus de mecanismo aterosclerótico y relacionaron la concentración de PCR con el espesor de la íntima carotídea, con la progresión y ruptura de la placa aterosclerótica carotídea,[240,241] con la progresión de la placa de ateroma a nivel intracraneano,[242] con el riesgo de desarrollar un ictus aterotrombótico,[241,243] y con el peor pronóstico vital y funcional después del episodio vascular.[244,245] Sin embargo, no sólo se ha relacionado el aumento del nivel de PCR con el ictus aterotrombótico, ya que otros trabajos han encontrado un aumento del riesgo de sufrir un ictus en sujetos con fibrilación auricular no valvular y nivel elevado de PCR, lo que refuerza la importancia de los procesos inflamatorios en el desarrollo y mantenimiento de esta arritmia y la interacción inflamación-trombogénesis. En estos estudios, el mayor nivel de PCR se asoció de forma positiva a los restantes factores de riesgo embólico, definidos en las escalas de riesgo

publicadas, y al peor pronóstico después del ictus, definido como el aumento de la mortalidad y del riesgo de nuevos episodios.[246]

El número de estudios que evaluaron la relación entre los niveles de PCR y el subtipo de ictus isquémico durante la fase aguda es escaso. Uno de estos estudios determinó el nivel de PCR durante los primeros 7 días después del ictus isquémico en 199 pacientes y 202 controles. Los autores clasificaron el mecanismo del ictus como asociado a patología de grandes vasos, cardioembólico, asociado a patología de pequeños vasos, y otros. Los hallazgos fundamentales fueron la presencia de niveles significativamente superiores en los casos respecto a los controles y, considerando los subtipos de ictus, la existencia de niveles máximos en el subtipo cardioembólico, seguido del aterotrombótico. La conclusión principal fue que durante la fase aguda del ictus los niveles de PCR se asociaban a la gravedad del mismo, sugiriendo que reflejaban la intensidad de la respuesta de fase aguda. Sin embargo, los autores no aplicaron criterios de exclusión para evitar patologías que puedan interferir con los niveles de PCR ni describieron las complicaciones, especialmente infecciosas, que sufrieron los pacientes. Este segundo aspecto es de gran importancia dada la ventana temporal de 7 días elegida, ya que es un hecho conocido que la frecuencia de complicaciones infecciosas en los ictus de mayor gravedad aumenta en función del tiempo de evolución.[148] Un trabajo posterior comparó los niveles de PCR en 600 pacientes con ictus isquémico agudo, clasificados siguiendo los criterios TOAST y OCSP, y 600 controles, todos ellos habitantes del área de Shlgrenska, en Suecia.[84] La PCR fue determinada en dos ocasiones, la primera durante los 10 días posteriores al inicio del episodio y la segunda a los 3 meses. Se realizó un análisis de los polimorfismos de PCR asociados con mayor frecuencia a la patología coronaria y cerebrovascular. Los autores hallaron niveles elevados durante los primeros 10 días en todos los subtipos etiológicos, al compararlos con los controles y con la determinación de PCR a los 3 meses realizada en los mismos pacientes. Durante la fase aguda, los niveles más elevados correspondieron al subtipo de ictus cardioembólico, mientras que a los 3 meses correspondieron al subtipo aterotrombótico. Los mayores niveles de PCR se asociaron específicamente a 3 polimorfismos en el grupo control, mientras que el polimorfismo 1059 G-C se asoció débilmente al ictus de mecanismo cardioembólico. Adicionalmente, los niveles elevados de PCR durante la fase aguda se asociaron a los ictus de mayor tamaño (síndromes TACI) y al peor estado funcional a los 3 meses. En sus conclusiones, los autores destacaron la relación entre la PCR y el tamaño del ictus durante la fase aguda, y entre la PCR y el mecanismo aterotrombótico durante la fase crónica. Esta asociación entre el aumento de la PCR y la etiología cardioembólica durante la fase aguda fue confirmada en un estudio posterior.[247] Asimismo, consideraron relevante la ausencia de asociación entre la PCR y los ictus lacunares. Al igual que en el estudio anteriormente citado,[148] los autores no excluyeron a los pacientes con potenciales causas de

aumento de la PCR diferentes al ictus y sus mecanismos, y emplearon una ventana temporal de 10 días.

En resumen, los estudios previos confirman que el nivel de PCR se incrementa durante la fase aguda de la enfermedad cerebrovascular, especialmente en los ictus de mecanismo cardioembólico y en los de mecanismo aterotrombótico. Algunos autores han sugerido que durante el período agudo representa una respuesta de fase, y que durante la cronicidad se asocia al desarrollo de ateromatosis carotídea y puede predecir el riesgo de nuevos episodios cerebrovasculares. Los resultados obtenidos en el presente estudio son coherentes con las publicaciones previas, ya que confirman la asociación, durante la fase aguda, del nivel elevado de PCR y los ictus de mecanismo aterotrombótico, y, en menor medida, de mecanismo cardioembólico. Probablemente, la determinación de PCR limitada a las primeras 72 horas y la no inclusión de pacientes con complicaciones sistémicas permitieron valorar con mayor precisión el comportamiento basal de la PCR, al observar resultados semejantes a los del grupo de Shlgrenska en la determinación de PCR a los 3 meses.[84] De forma coherente con este argumento, no se observó una asociación entre los síndromes TACI y la concentración de PCR, sugiriendo que la respuesta de fase no fue el factor principal que determinó el nivel de PCR en los pacientes estudiados, sino que podría reflejar el estado inflamatorio crónico ligado a los factores de riesgo cardiovascular y a la aterosclerosis.

La VSG representa la velocidad con la que precipitan los eritrocitos en el tubo de ensayo. Dado que este fenómeno puede ser acelerado por numerosos factores, como la presencia de mayores concentraciones de proteínas de fase aguda, permite estimar de forma indirecta e inespecífica la existencia de estados inflamatorios.[248] Aunque los estudios epidemiológicos no permitieron determinar los posibles mecanismos, sí relacionaron la presencia de valores superiores de VSG con el riesgo de sufrir un episodio coronario fatal y no fatal,[249] y con el riesgo de sufrir un ictus.[250]

En pacientes con ictus isquémico se ha descrito una asociación entre los valores elevados de VSG y el mayor tamaño final del infarto y el peor resultado funcional a corto plazo.[251] Un estudio realizado en 208 pacientes con ictus isquémico, en los que se determinó la VSG durante las 72 horas posteriores al inicio de los síntomas, demostró la relación entre los valores elevados de VSG y el mayor tamaño del infarto, la mayor gravedad clínica en el momento del ingreso, y el peor pronóstico funcional al alta.[144] Asimismo, los valores superiores de VSG se relacionaron con el riesgo de sufrir deterioro neurológico durante las primeras 24 horas posteriores al inicio del ictus. Apoyándose en estudios previos, los autores sugirieron que podría existir una correlación positiva entre el valor de la VSG y el nivel de fibrinógeno. Por ello, el supuesto aumento de fibrinógeno causaría una reducción secundaria del flujo sanguíneo cerebral (favoreciendo la progresión del trombo o la obstrucción de la

microcirculación), que tendría como resultado agravar las consecuencias precoces y tardías del ictus. Los hallazgos de este trabajo son similares a otro publicado posteriormente, en el que sus autores determinaron el recuento de leucocitos y la VSG durante las 72 horas posteriores al inicio de los síntomas en 241 pacientes ingresados con diagnóstico de ictus isquémico. La elevación de ambos parámetros se correlacionó con mayores puntuaciones en la escala modificada de Rankin a los 30 días. Sin embargo, en este trabajo no se observó una asociación entre la VSG y el tamaño del infarto, por lo que los autores consideraron que este parámetro no se incrementaba como respuesta al ictus y que actuaba como un marcador de peor pronóstico asociado a la presencia de procesos inflamatorios sistémicos, de un estado prothrombótico (apoyándose en la correlación entre la VSG y el ligando C4b procoagulante), o de infecciones sistémicas clínicamente silentes.[145] Estos dos últimos estudios presentan dos limitaciones importantes, como son la inclusión de pacientes con potenciales patologías sistémicas, que podrían justificar elevaciones de la VSG, y la ausencia de análisis de los ictus según el subtipo etiológico.

El presente estudio confirmó la existencia de una intensa correlación lineal positiva entre la VSG y el fibrinógeno en el grupo de pacientes. Este dato apoya que, al menos parcialmente, la VSG depende del nivel plasmático de fibrinógeno. Los valores superiores de VSG se asociaron a los ictus aterotrombóticos y lacunares, mientras que el valor observado en los pacientes con ictus cardioembólico fue similar al de los sujetos control. Considerando que los pacientes con ictus cardioembólico presentaron el mayor nivel de fibrinógeno, este hallazgo sugiere que otras proteínas no determinadas directamente, sino que posiblemente estarían ubicadas en la región de las bandas alfa y beta del proteinograma, ejercen una influencia significativa sobre el valor final de la VSG. Además, dado que no se observó una correlación entre este parámetro y los síndromes TACI, y que se excluyeron del estudio los pacientes con signos de infección o inflamación en el momento del ingreso, es posible que el mayor valor relativo de VSG en los pacientes con ictus aterotrombótico y lacunar se relacione con la inflamación sistémica previa al ictus, además de con la respuesta de fase aguda ante la isquemia.

Finalmente, los resultados del modelo de regresión logística multinomial confirmaron la existencia de una asociación independiente entre la elevación del nivel de D-dímero y el mecanismo cardioembólico, mientras que los ictus de perfil inflamatorio se asociaron a valores superiores de VSG. Este análisis permitió descartar razonablemente que otras variables relacionadas con determinadas categorías de ictus, como la edad, el sexo, y la puntuación de la NIHSS, pudieran actuar como factores de confusión, al no conservar la asociación con los mecanismos observada después del análisis univariado.

5. Relación entre las variables principales y las complicaciones y mortalidad durante el ingreso en la Unidad de Ictus

La frecuencia y las características de las complicaciones experimentadas por los pacientes durante la fase aguda fueron similares a las publicadas en estudios previos. De forma coherente con estos datos, la incidencia de complicaciones graves (neumonías y arritmias que causaron compromiso hemodinámico) fue superior en los pacientes con ictus cardioembólico.[180]

Las complicaciones infecciosas fueron analizadas conjuntamente en el total de pacientes. Se relacionaron con la edad avanzada, la mayor gravedad clínica en el momento del ingreso, la etiología cardioembólica del ictus, los menores niveles de colesterol total y LDL, triglicéridos, y albúmina, y con los mayores niveles de fibrinógeno, D-dímero, PCR, y alfa-1 y alfa-2 globulinas. La asociación con los valores elevados de estos biomarcadores puede sugerir que los pacientes presentaban una infección subclínica en el momento de realizar la extracción sanguínea, o bien que estos parámetros caracterizan a los pacientes con mayor gravedad clínica y con ictus de causa cardioembólica, que son lo que presentan una incidencia superior de complicaciones. El modelo de regresión logística mostró que las variables relacionadas de manera independiente con estas complicaciones fueron únicamente la edad y la mayor puntuación de la NIHSS, sugiriendo que los parámetros inflamatorios pueden reflejar la gravedad del ictus y no una infección latente. Aunque el presente estudio no permite confirmar ninguna de ambas hipótesis, a nivel práctico sí permite destacar el valor de la determinación precoz de los parámetros inflamatorios evaluados, en combinación con las variables clínicas específicas, para evaluar la presencia de las diferentes infecciones.

Se observó la presencia de deterioro neurológico precoz en el 8.5% de los pacientes. Este porcentaje se sitúa próximo al límite inferior del rango de datos publicados (7-37%), probablemente por infradiagnóstico ligado a la no aplicación de escalas neurológicas después del ingreso en la UI. Aunque la definición actual de deterioro neurológico precoz no es definitiva, sí existe un consenso general que recomienda basarla en la aplicación de escalas del ictus. En el presente estudio, el deterioro fue diagnosticado mediante la observación de agravamiento neurológico por parte del médico y/o enfermera de la UI. Aunque esta definición ya ha sido aplicada previamente, es probable que limite significativamente el número de pacientes diagnosticados.[156]. La progresión del ictus fue más frecuente en los pacientes con ictus de mecanismo aterotrombótico y se asoció a la mayor gravedad clínica al ingreso, al antecedente de claudicación intermitente, al mayor nivel de PCR, y a la menor concentración de

albúmina. El modelo de regresión mostró que las variables relacionadas independientemente fueron la puntuación de la NIHSS y la presencia de claudicación intermitente. Los factores predictivos hallados ya han sido previamente descritos, con la excepción del antecedente de claudicación intermitente, que al ser un antecedente más prevalente en los pacientes con ictus aterotrombótico probablemente representa a esta etiología del ictus.[252-254]

En la presente serie, el 40.5% de los pacientes eran independientes en el momento del alta, porcentaje inferior al descrito en otros estudios, como el German Stroke Data Bank.[180] Sin descartar que la divergencia se asocie a las diferencias entre la población de pacientes o entre los programas existentes de rehabilitación, es probable que el principal factor sea la determinación de la escala modificada de Rankin a los 3 meses en el estudio multicéntrico alemán, lo que permite aumentar el número de pacientes que se benefician de la fisioterapia. En el presente estudio, la dependencia se asoció al ictus indeterminado o cardioembólico, al síndrome TACI, al sexo femenino, a la mayor edad, a la mayor gravedad clínica al ingreso, y a diferentes parámetros inflamatorios. El modelo de regresión mostró que las únicas variables asociadas eran la mayor puntuación de la NIHSS y la edad. Todas las variables coinciden con las previamente descritas en la literatura, y probablemente definen a los pacientes con mayores infartos y mayor gravedad clínica, que por tanto presentan un riesgo superior de sufrir una evolución clínica desfavorable y de ser dependientes en el momento del alta.[180,252-254]

El porcentaje de fallecimientos en la presente serie fue de 3.5%, valor próximo al límite inferior del rango de mortalidad entre los datos publicados. Al tratarse de una cifra sensiblemente reducida, es probable que no sólo refleje los beneficios propios de las Unidades de Ictus, si no que exista también un sesgo de selección, debido a la exclusión de los pacientes con hemorragia intracraneal y de los pacientes con ictus isquémico en los que existían patologías sistémicas graves o signos de infección en el momento del ingreso hospitalario. Asimismo, el porcentaje de fallecimientos podría ser superior si se considerara la mortalidad a los 3 meses, como se ha definido en series previas.[180,255] La mortalidad fue superior en los pacientes que presentaban un síndrome clínico TACI, ictus de mecanismo cardioembólico, mayor gravedad clínica al ingreso, mayores niveles de fibrinógeno y D-dímero, y menor concentración de albúmina. El nivel de PCR fue superior entre los fallecidos, pero no alcanzó significación estadística. El modelo de regresión logística mostró que la única variable relacionada de manera independiente con la mortalidad era la mayor puntuación de la NIHSS. Todos los factores asociados a la mortalidad son similares a los ya descritos, y confirman que la gravedad inicial, representada por los síndromes TACI y los valores superiores de la NIHSS, determina el peor pronóstico vital.[180,252,255]

Diversos trabajos han descrito una asociación entre los valores superiores de fibrinógeno y PCR, determinados durante las primeras 24 horas después del ictus, y la mortalidad precoz y un año después del episodio isquémico,[93,256] aunque la relación entre el nivel elevado de fibrinógeno y la mortalidad precoz (definida al mes del ictus) no pudo ser confirmada en uno de ellos.[93] Un estudio posterior realizado en 231 pacientes con ictus isquémico sí confirmó la relación de los niveles elevados de fibrinógeno y de PCR con la mortalidad precoz, limitada en este caso al período de hospitalización. Los autores consideraron que el incremento de PCR podía reflejar la mayor extensión del infarto, actuando como un marcador indirecto de la liberación de citoquinas proinflamatorias, que secundariamente favorecerían procesos inflamatorios en el tejido isquémico para aumentar así la lesión final. Los procesos inflamatorios activarían el sistema de la coagulación, reflejado en el incremento del nivel de fibrinógeno.[257] La asociación entre los niveles superiores de D-dímero y otros parámetros, como el fragmento 1+2 de la protrombina, el complejo TAT, y la PCR, y el deterioro neurológico precoz y la mortalidad durante la hospitalización fue demostrada en un estudio realizado en 219 pacientes ingresados por ictus isquémico. Los autores explicaron la asociación entre la evolución desfavorable y el aumento de la concentración de D-dímero mediante diferentes mecanismos no excluyentes por los que el D-dímero podría actuar: potenciar procesos inflamatorios secundarios similares a los descritos para la PCR; actuar como marcador de un estado protrombótico sistémico; reflejar la extensión posterior del trombo ubicado en el vaso cerebral; actuar como marcador de procesos infecciosos en otra localización.[192] Diferentes estudios experimentales han demostrado que la administración exógena de albúmina se asocia a menores volúmenes de lesión isquémica, sugiriendo que esta proteína presenta propiedades neuroprotectoras.[258-261] Estos hallazgos poseen un correlato clínico en estudios que han demostrado una asociación entre los menores niveles y el mayor riesgo de mortalidad y de peores resultados clínicos después del ictus,[153,262] y han justificado el desarrollo de ensayos clínicos controlados en los que los pacientes con ictus isquémico recibieron albúmina exógena o placebo.[263-265] En resumen, es posible que los mayores niveles de fibrinógeno, D-dímero, y PCR, y los menores de albúmina, observados en los pacientes fallecidos y en los dependientes se relacionen con el mayor tamaño de la lesión, definida por la existencia de un síndrome TACI, y la causa cardioembólica, más frecuentes en estos pacientes. No es posible descartar que el incremento de parámetros como el fibrinógeno participe en las consecuencias finales del ictus mediante mecanismos diferentes, como la oclusión microvascular, o que la menor concentración de albúmina se asocie a una reducción de la capacidad neuroprotectora atribuida a esta proteína.[180,252-262]

6. Relación entre las variables secundarias de laboratorio y los subtipos etiológicos de ictus, mortalidad, y complicaciones

El recuento leucocitario y los niveles de alfa-1 y alfa-2 globulinas fueron significativamente superiores en los pacientes, mientras que el nivel medio de albúmina fue significativamente superior en el grupo control. Los mayores recuentos leucocitarios se asociaron a los ictus de mecanismo indeterminado y cardioembólico y a los síndromes TACI, que predominaron en ambos subtipos. Los pacientes dependientes en el momento del alta y aquellos que desarrollaron complicaciones durante el ingreso presentaron una mediana del recuento de leucocitos superior a la de los independientes y a la de los pacientes que no sufrieron complicaciones. Por ello, es probable que los recuentos leucocitarios más elevados representen fundamentalmente la respuesta de fase aguda o que reflejen precozmente la existencia de complicaciones infecciosas subclínicas. Esta hipótesis es coherente con las publicaciones previas, que describen que el desarrollo de la leucocitosis tiene lugar durante las primeras 12 horas después del ictus, y que relacionan el recuento leucocitario superior con el peor pronóstico funcional al alta, con la mayor mortalidad en la etapa de hospitalización aguda,[266,267] y con el mayor tamaño del infarto.[145] Independientemente de su papel como fenómeno secundario al ictus, el recuento leucocitario también ha sido considerado un marcador de riesgo de ictus. Los datos procedentes de la cohorte del estudio epidemiológico First National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I), realizado entre 1971 y 1987, indicaron que los sujetos con recuentos leucocitarios superiores a 8.100 células/mm³ presentaban una incidencia de ictus, ajustada por la edad, un 39% superior a la observada en los sujetos con recuentos inferiores a 6.600 células/mm³. La asociación fue observada en varones de raza blanca y se consideró un efecto relacionado con el consumo de tabaco.[250] Estudios posteriores realizados en la comunidad y en poblaciones de pacientes de riesgo cardiovascular han reforzado estas conclusiones, aunque no ha sido posible definir el mecanismo exacto. En el Northern Manhattan Stroke Study se observó una relación entre los recuentos leucocitarios más elevados y el desarrollo de placas de ateroma a nivel carotídeo, lo que podría sugerir la participación de la inflamación en el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica.[268] En el estudio Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) se asoció el recuento superior a 7.000 células/mm³ (cuartil superior de la muestra) con el riesgo de desarrollar episodios coronarios e ictus isquémico, tanto en varones como mujeres de raza blanca y afro-americana.[269] En pacientes con patología coronaria seguidos ambulatoriamente, se asoció la presencia de un recuento leucocitario en el tercil superior, respecto al tercil inferior, con el mayor riesgo de sufrir un episodio cerebrovascular isquémico.[270] Por lo tanto, diferentes estudios han demostrado la importancia del recuento leucocitario como marcador del riesgo de experimentar

un ictus isquémico, sugiriendo que probablemente refleja procesos inflamatorios a nivel de la placa de ateroma, aunque no se dispone de información acerca del subtipo de ictus al que puede estar asociado. En el presente estudio, la ausencia de asociación con los ictus de mecanismo aterotrombótico y lacunar, contraria a lo que se esperaría si el recuento leucocitario evaluase de forma predominante los mecanismos del ictus, sugiere también que durante la fase aguda este parámetro representa fundamentalmente la respuesta secundaria a la lesión tisular y/o la presencia de complicaciones infecciosas incipientes.

El recuento plaquetario medio fue superior en los controles respecto a los pacientes y en los pacientes con ictus de mecanismo aterotrombótico respecto a los otros mecanismos, aunque no alcanzó significación estadística. Asimismo, tampoco se halló una relación entre este parámetro y el síndrome clínico, la incidencia de complicaciones, la mortalidad, o la dependencia al alta. Este dato puede reflejar el consumo de plaquetas, ya descrito en el ictus isquémico y asociado al mayor tamaño del infarto y al peor pronóstico clínico.[271] Existen muy pocos estudios que hayan analizado este parámetro en función del subtipo de ictus, y básicamente se ha valorado la actividad plaquetaria en lugar del recuento total. Se ha descrito un recuento superior de plaquetas “hiperactivas” en el total de los pacientes con ictus, y una mayor presencia de plaquetas activadas (determinando esta activación plaquetaria mediante el análisis de las plaquetas “coated” o del ligando CD 40) en los pacientes con ictus de mecanismo aterotrombótico.[272,273] Por lo tanto, es probable que los resultados negativos obtenidos en el presente estudio se justifiquen por la ausencia de variables dirigidas a evaluar la función plaquetaria y no sólo su número absoluto.

Los parámetros determinados en el proteinograma representan la combinación de diferentes fracciones, que habitualmente no son valoradas de forma individual. Por ello, este resultado está sometido a factores que probablemente no fueron controlados en el presente estudio. La Figura 1 representa un proteinograma normal con las diferentes fracciones que lo componen.[274]

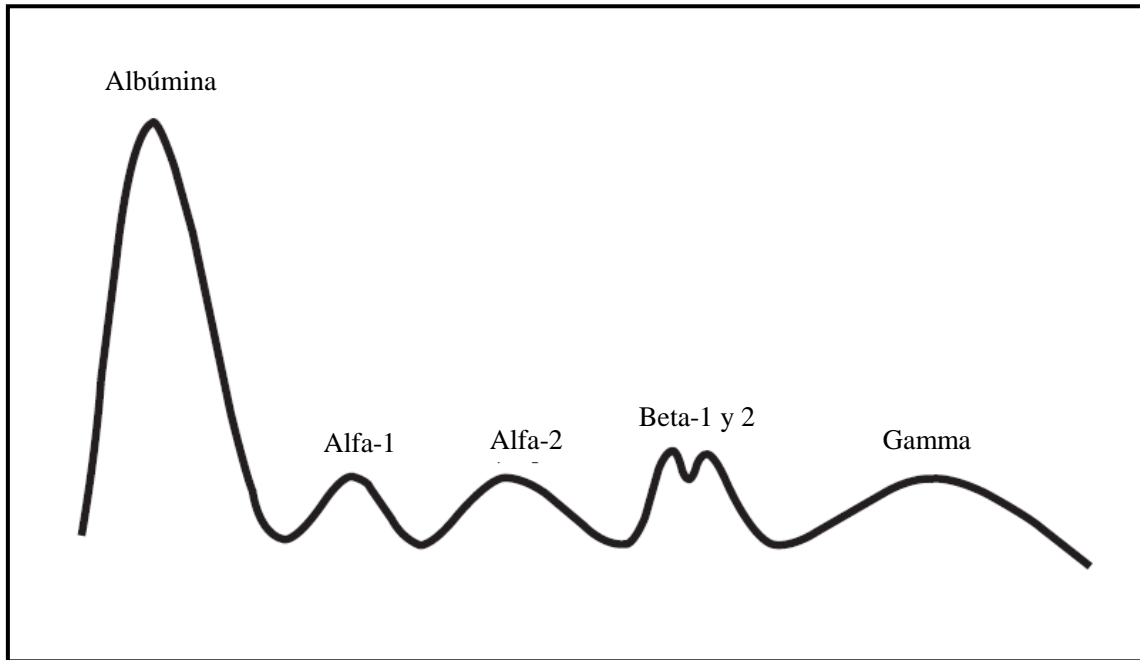


Figura 1. Proteinograma normal. Adaptado de O'Connell.[274]

La presencia de un nivel reducido de albúmina ha sido relacionada con el peor pronóstico vital y funcional de los pacientes con ictus isquémico.[153,262] Esta evidencia es coherente con los datos obtenidos a nivel experimental, que han demostrado que ejerce efectos neuroprotectores en el tejido isquémico,[258-261] y con los obtenidos a nivel clínico, procedentes de la publicación de los resultados favorables del ensayo clínico de fase III Albumin In Acute Stroke (ALIAS), en el que se administró albúmina endovenosa a 82 pacientes dentro de las primeras 16 horas del ictus isquémico.[263,264] Los mecanismos que median el efecto de la albúmina no están definidos, y se han intentado explicar por la presencia contaminante en los viales de albúmina de la proteína ácida alfa-1,[275] de dudoso efecto anti-edema cerebral, o por la capacidad de la albúmina exógena para captar las moléculas de lisofosfatidilcolina, generada por la actividad de la fosfolipasa A₂ circulante y con capacidad proinflamatoria a nivel del tejido isquémico.[276] Los resultados obtenidos en el presente estudio mostraron que la menor concentración de albúmina, determinada durante las primeras 72 horas después del ictus, se asocia al mecanismo cardioembólico, a la mayor incidencia global de complicaciones sistémicas y de deterioro neurológico precoz, al peor resultado funcional al alta, y a la mayor mortalidad durante el ingreso. Estos resultados son coherentes con los obtenidos en estudios previos, y apoyan que el menor nivel de albúmina se asocia a un peor pronóstico vital y funcional a corto plazo después del ictus.[153,262]. La correlación entre los niveles de albúmina y el subtipo de ictus no ha sido estudiada previamente, pero sí se ha

descrito que la menor concentración de albúmina es un factor de riesgo para el desarrollo de cardiopatía isquémica y de fibrilación auricular,[277,278] causas fundamentales de los ictus cardioembólicos en el presente estudio. En estos pacientes, la menor concentración de albúmina podría reflejar la inflamación sistémica crónica que favorece el desarrollo de la arritmia.[191] Además de la mayor gravedad inherente a los ictus de mecanismo cardioembólico, esta inflamación basal podría actuar como un factor que aumentaría las consecuencias del ictus, como se ha descrito en los pacientes con aumento del nivel de fibrinógeno y PCR. La presencia de una menor concentración plasmática de albúmina también reduce su presumible efecto neuroprotector sobre el tejido isquémico y puede reflejar un estado nutricional deficiente, agravando así las consecuencias del ictus.[93,149,150,279]

La banda alfa-1 del proteinograma está constituida por la alfa-1 antitripsina, la tiroglobulina, y la transcortina, y se considera que el incremento de su valor refleja la respuesta de fase aguda.[274] En el presente estudio, los niveles de alfa-1 globulina fueron superiores en el grupo de pacientes y, dentro de éste, los valores más elevados se asociaron a la dependencia al alta, a la mayor incidencia de infecciones, a los síndromes clínicos TACI, y al subtipo de ictus cardioembólico. Por lo tanto, estos resultados sugieren que la banda alfa-1 refleja de forma precoz el desarrollo de una respuesta de fase aguda de mayor intensidad, asociada a los infartos de mayor tamaño, de mecanismo preferentemente cardioembólico, y que presentan un mayor riesgo de desarrollar complicaciones graves.

La banda alfa-2 del proteinograma está constituida por la alfa-2 macroglobulina, la ceruloplasmina, y la haptoglobina. Al igual que ocurre con la banda alfa-1, se considera que su incremento refleja la respuesta de fase aguda.[274] En el presente estudio, el nivel de esta banda fue superior en el grupo de pacientes y, dentro de éste, se asoció al ictus cardioembólico respecto al lacunar, a la mayor incidencia de complicaciones infecciosas, y de forma débil a los síndromes TACI y POCI. Estos resultados sugieren que la banda alfa-2 se comporta como un reactante de fase aguda, relacionado con la incidencia posterior de complicaciones sistémicas. No se han observado diferencias consistentes entre los subtipos de ictus, aunque algunos estudios recientes han descrito que la haptoglobina (una de las fracciones que integran la banda alfa-2) puede asociarse a la patología aterotrombótica, incluyendo la cardiopatía isquémica. La haptoglobina es una sialoproteína que se comporta como una proteína de fase aguda positiva. Su función es unirse a la hemoglobina libre para evitar su pérdida renal y reducir su capacidad para formar radicales libre del oxígeno, además de inhibir la producción endotelial de óxido nítrico y prostaglandinas, y de reducir la activación de las células inflamatorias, por lo que se considera que su función puede ser antioxidante y antiinflamatoria.[280] Se ha descrito que el mecanismo antiinflamatorio dependiente de la haptoglobina está reducido en los sujetos diabéticos, en los

que la elevada glicosilación de la hemoglobina interfiere con la unión de la haptoglobina, y en los portadores del fenotipo 2-2 de la proteína, que presentan de forma natural una afinidad inferior por la hemoglobina. Aunque la asociación entre el polimorfismo 2-2 de la haptoglobina y el desarrollo de ateromatosis en diabéticos ya había sido descrita,[281], estudios realizados recientemente han relacionado los niveles superiores de la proteína con el riesgo de desarrollar patología cardiovascular,[282] tanto a nivel coronario como cerebral, y con los ictus aterotrombóticos; en este último caso también se observó una asociación con el componente A del amiloide.[283]

La banda beta-2 del proteinograma está constituida por la beta lipoproteína y otras proteínas relacionadas con la inflamación, como IgA, IgM, IgG, y proteínas del complemento.[274] Es considerada un indicador de la respuesta de fase aguda.

La banda gamma del proteinograma representa básicamente los anticuerpos circulantes y es posible ubicar a la PCR entre esta banda y la beta.[274] En el presente estudio no se observaron diferencias entre los pacientes y los controles en la cuantificación de ambas bandas proteicas. Asimismo, ninguno de los parámetros se asoció al desarrollo de complicaciones, al estado de dependencia, o a la mortalidad. Aunque ninguno de los parámetros se asoció a un subtipo concreto de ictus, los pacientes con ictus lacunar presentaron los mayores valores de ambos, alcanzando significación estadística cuando la concentración media de la beta-2 globulina en los ictus lacunares fue comparada con la de los ictus cardioembólicos. No se han hallado estudios previos que relacionaran estos parámetros con el ictus isquémico. Posiblemente, su incremento se relaciona con la existencia de un estado inflamatorio de base, ya que se han asociado a los síndromes lacunares y no a los que reflejan una mayor la extensión de la lesión isquémica. Dada la relación de la banda gamma con el complemento, una hipótesis a considerar sería la participación de este sistema en la progresión de la microangiopatía. Además de la participación del complemento en la lesión post-isquémica,[284] estudios recientes han confirmado que el aumento de las concentraciones de sus fracciones C3 y C4 supone un factor de riesgo independiente de ictus, que podría estar relacionado de forma más específica con el subtipo cardioembólico.[285] Sin embargo, estos resultados no fueron confirmados por otros autores,[286] por lo que su papel está por definir.

7. Limitaciones

El presente estudio presenta una serie de limitaciones. En primer lugar, la ausencia de seguimiento de los pacientes después del período de hospitalización, que limita la información disponible que permite relacionar los marcadores analizados con las complicaciones y la mortalidad posteriores al alta. Estudios previos han demostrado un peor resultado funcional y mortalidad después de un año, así como un mayor riesgo de recurrencia, en los sujetos que presentan niveles superiores de fibrinógeno o PCR durante la fase aguda del ictus. Asimismo, es posible que algunos pacientes con ictus indeterminado no hayan sido reclasificados posteriormente en otro subtipo etiológico de la clasificación TOAST, al no disponerse de información clínica después de una posible recidiva a lo largo del seguimiento.

En segundo lugar, los marcadores analizados son inespecíficos y sólo permiten estimar de forma general la participación de procesos inflamatorios o trombogénicos. Este hecho es especialmente importante en el caso de la VSG, sometida a múltiples factores, entre ellos el propio fibrinógeno, que participa tanto en la inflamación como en la formación del trombo. Asimismo, no se han realizado mediciones seriadas de los parámetros, dato que podría identificar posibles incrementos de los mismos como fenómenos de fase aguda. Sin embargo, este análisis más costoso no fue considerado fundamental por la existencia de estudios previos en pacientes con ictus que describen la relativa estabilidad de estos parámetros durante la primera semana, e incluso durante los primeros 28 días después del ictus.

En tercer lugar, la definición de deterioro neurológico precoz no fue realizada según las modificaciones de la puntuación de una escala neurológica concreta, sino que se basó en el estado clínico después de las evaluaciones diarias por un miembro de la UI. Por ello, es posible que se hayan producido menos diagnósticos de esta complicación.

Finalmente, no se han realizado mediciones del volumen final del infarto. Este dato hubiera permitido obtener una mejor correlación entre los niveles de los parámetros y el tamaño de la lesión que la estimada mediante la clasificación clínica OCSP.

8. Aplicabilidad y perspectivas

El presente estudio demostró que la determinación rutinaria de parámetros bioquímicos como el fibrinógeno, D-dímero, PCR, y VSG en plasma durante las primeras 72 horas siguientes al ictus, en pacientes sin complicaciones sistémicas evidentes, puede aportar información diagnóstica. Esta información complementa a la proporcionada por los exámenes paraclínicos habituales y procede de determinaciones baratas y fácilmente aplicables en todo

tipo de centros. Asimismo, estos datos aportan información sobre la fisiopatología del episodio isquémico y sobre su pronóstico a corto plazo.

Considerando las limitaciones ya comentadas sobre el estudio actual, sería interesante desarrollar futuras investigaciones potenciando una serie de aspectos:

1. Determinación de marcadores más específicos, tanto inflamatorios (IL1, IL-6, TNF- α), como de lesión endotelial (selectinas) y de actividad protrombótica (fragmentos 1 y 2 de la protrombina, complejo TAT, factores de la coagulación).
2. Cálculo del volumen final del infarto y su correlación con variables clínicas y bioquímicas.
3. Evaluación detallada de los parámetros determinables en el proteinograma, analizando individualmente los componentes de las subfracciones del mismo.
4. Seguimiento a largo plazo de los pacientes para comprobar el estado funcional, el desarrollo de complicaciones, y el riesgo de recidiva, según los niveles de parámetros determinados durante la fase aguda y la de convalecencia.
5. Determinación de la aplicabilidad de los parámetros considerados y otros adicionales para monitorizar el tratamiento posterior de los pacientes. La información proporcionada por los marcadores podría permitir estratificar el riesgo individual del paciente y así decidir la aplicación de terapias más intensivas que mejoren la prevención secundaria en estos individuos.

9. Resumen

En el presente estudio se compararon las características demográficas y clínicas, y diversos parámetros plasmáticos representativos de la actividad trombogénica (D-dímero, fibrinógeno, cociente D-dímero/fibrinógeno) e inflamatoria (VSG y PCR), entre un grupo de 200 pacientes con diagnóstico de ictus isquémico agudo, clasificados tanto por sus manifestaciones clínicas como por su etiología, y un grupo de 50 controles sin evidencia de patología cerebrovascular.

El objetivo principal fue evidenciar diferencias entre los niveles plasmáticos de estos parámetros entre los pacientes con ictus y los controles, y entre los diferentes subtipos etiológicos de ictus entre sí, para definir perfiles característicos de cada etiología. Los resultados mostraron la presencia de alteraciones analíticas durante las primeras 72 horas de la fase aguda del ictus isquémico. Comparados con los controles, los pacientes presentaron niveles superiores de fibrinógeno, D-dímero, cociente D-dímero/fibrinógeno, VSG, PCR, leucocitos, alfa-1 y alfa-

2 globulinas, y menores de albúmina. Dado que los pacientes con complicaciones sistémicas graves fueron excluidos del estudio, las diferencias halladas se deben básicamente al ictus, representando la respuesta de fase aguda y los procesos asociados a las causas del episodio isquémico. La ausencia de correlación entre las variables principales de laboratorio del estudio y los síndromes clínicos TACI sugiere que las diferencias observadas en los citados parámetros se asocian en gran parte a las causas del ictus.

Los pacientes con ictus de mecanismo cardioembólico presentaron los mayores niveles de fibrinógeno y D-dímero. Este perfil fue considerado trombogénico, y sugiere una activación permanente del sistema de la coagulación-fibrinólisis, como ya se ha descrito en pacientes con fibrilación auricular y en pacientes con ictus de mecanismo cardioembólico. Asimismo, en este subgrupo de pacientes se hallaron los mayores valores del cociente D-dímero/fibrinógeno, parámetro que hasta la fecha sólo había sido aplicado a pacientes con tromboembolismo pulmonar para valorar la presencia de trombosis intravascular. El aumento significativo de su valor medio en los pacientes con ictus cardioembólico sugiere el mismo proceso, que ocurre presumiblemente a nivel intracardíaco. El análisis de regresión logística multivariada confirmó la independencia de la asociación entre la concentración de D-dímero y el mecanismo cardioembólico.

Los pacientes con ictus de mecanismo aterotrombótico presentaron los niveles más elevados de PCR y sólo fueron superados por los pacientes con ictus lacunar y cardioembólico en los valores de VSG y fibrinógeno, respectivamente. Por el contrario, los niveles de D-dímero y del cociente D-dímero/fibrinógeno fueron los más reducidos dentro del grupo de pacientes. Este perfil fue definido como inflamatorio, y sugiere la participación de procesos inflamatorios sistémicos y de la disfunción endotelial en el desarrollo de la ateromatosis (tanto cervical como intracraneal) y del ictus, como se ha descrito previamente.

En los pacientes con ictus lacunar se observó el mayor valor de VSG, y niveles relativamente reducidos de D-dímero y del cociente D-dímero/fibrinógeno. Este perfil fue definido como mixto con predominio relativo de los marcadores de actividad inflamatoria, sugiriendo que en la patogenia del ictus lacunar participa de forma preferente la inflamación intravascular.

En los pacientes con ictus de mecanismo indeterminado se observaron niveles elevados de D-dímero y del cociente D-dímero/fibrinógeno, sólo superados por los pacientes con ictus cardioembólico. Por el contrario, estos pacientes presentaron valores reducidos de la mediana de VSG y PCR, siendo inferiores a la de este subtipo sólo la de los pacientes con ictus cardioembólico, en el caso de la VSG, y la de los pacientes con ictus lacunar, en el caso de la PCR. Este perfil fue también definido como mixto, en este caso de predominio trombogénico. Este resultado sugiere que en una parte de estos pacientes el mecanismo principal del ictus es posiblemente cardioembólico, aunque la fuente no pueda ser identificada.

Los objetivos secundarios del estudio fueron determinar la existencia de correlaciones entre los niveles de fibrinógeno, D-dímero, PCR, VSG, y otros parámetros analíticos y clínicos adicionales, y estudiar la relación entre las diferentes variables de laboratorio y: (1) los factores clásicos de riesgo vascular; (2) el desarrollo de complicaciones durante la fase aguda del ictus; (3) la mortalidad de los pacientes durante el ingreso hospitalario; (4) la situación funcional en el momento del alta hospitalaria.

Se confirmó la existencia de una asociación entre los factores de riesgo asociados a la aterosclerosis, como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y el consumo de tabaco, y los niveles superiores de marcadores inflamatorios, específicamente PCR y fibrinógeno, como se ha descrito en numerosos estudios previos.

También se confirmó la presencia de valores superiores de fibrinógeno, D-dímero, y VSG, en los pacientes de sexo femenino, así como la relación lineal positiva de estos 3 parámetros con la edad, y la existencia de una fuerte correlación positiva entre la VSG y el fibrinógeno. En todos los casos, los hallazgos confirman las asociaciones descritas previamente en la literatura.

La presencia de una menor concentración de albúmina y de una mayor concentración de las globulinas alfa-1 y alfa-2 se asoció a la etiología cardioembólica del ictus y, excepto la alfa-2 globulina, a la presencia de un síndrome clínico TACI. Además de la asociación con el mecanismo cardioembólico, es probable que las concentraciones de alfa-1 y alfa-2 globulina reflejen principalmente la respuesta de fase aguda ante la isquemia.

El estado de dependencia, definido por una puntuación superior a 2 en la escala modificada de Rankin, se asoció a la mayor edad, a las puntuaciones superiores de la NIHSS, y a la presencia de valores superiores de fibrinógeno, D-dímero, cociente D-dímero/fibrinógeno, PCR, alfa-1 globulina, y leucocitos, y de concentraciones inferiores de colesterol total y LDL, y de albúmina. El análisis de regresión logística confirmó que sólo la edad (OR 1.050, IC 95% 1.010-1.092, $p=0.014$) y la puntuación de la NIHSS (OR 1.576, IC 95% 1.332-1.865, $p<0.0001$) se asociaron a la dependencia en el momento del alta, resultado coherente con estudios previos. La incidencia de complicaciones infecciosas se asoció a la edad, a la gravedad inicial del ictus, a la etiología cardioembólica del mismo, y a la presencia de valores superiores de fibrinógeno, D-dímero, cociente D-dímero/fibrinógeno, PCR, alfa-1 y alfa-2 globulinas, y leucocitos, y de concentraciones inferiores de colesterol total y LDL, triglicéridos, y albúmina. De forma similar a lo observado en el estado de dependencia al alta, el análisis de regresión confirmó que sólo la edad (OR 1.084, IC 95% 1.033-1.138, $p=0.001$) y la mayor puntuación de la NIHSS (OR 1.343, IC 95% 1.205-1.495, $p<0.0001$) se asociaron de forma independiente al riesgo de desarrollar complicaciones infecciosas.

El desarrollo de ictus progresivo se asoció a la gravedad inicial del ictus, al antecedente de claudicación intermitente, y a la presencia de concentraciones superiores de PCR y menores de albúmina. Las únicas variables relacionadas independientemente con el ictus progresivo fueron el antecedente de claudicación intermitente (OR 12.604, IC 95% 2.297-69.144, p=0.004) y la mayor puntuación de la NIHSS (OR 1.156, IC 95% 1.049-1.273, p=0.003).

La mortalidad observada en el estudio fue reducida, probablemente por la exclusión de pacientes con complicaciones iniciales y patologías sistémicas graves. La mortalidad se asoció a la gravedad clínica inicial, a la etiología cardioembólica del ictus, y a la presencia de valores superiores de fibrinógeno, D-dímero, cociente D-dímero/fibrinógeno, y de concentraciones inferiores de triglicéridos y albúmina. El modelo de regresión logística confirmó que la única variable relacionada de forma independiente con la mortalidad fue la mayor puntuación de la NIHSS (OR 1.197, IC 95% 1.041-1.376, p=0.012).

Del análisis de los es posible extraer las siguientes conclusiones.

Conclusiones

1. Existe un predominio relativo de la actividad trombogénica en los ictus de etiología cardioembólica, cuyo origen es probablemente intracardíaco.
2. La asociación entre los marcadores de trombogénesis y el subtipo cardioembólico es independiente y persiste después del ajuste por otras variables.
3. Existe un predominio relativo de la actividad inflamatoria en los ictus de mecanismo aterotrombótico y lacunar.
4. Dados su reducido precio y su amplia disponibilidad, los parámetros estudiados pueden ser aplicados en la mayor parte de los centros.
5. Aunque los niveles de algunos de los parámetros analizados se asocian al peor pronóstico vital y funcional del ictus y al desarrollo de complicaciones graves, la determinación inicial de la gravedad clínica mediante la NIHSS demostró ser la única variable relacionada de forma independiente con la evolución desfavorable.

Bibliografía

1. MacKay J, Mensah G. The atlas of heart disease and stroke. Ginebra: World Health Organization; 2010. Chapter 15, Global burden of stroke; p.50.
2. Feigin VL, Lawes CMM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of populationbased studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurology* 2003;2:43–53.
3. Bejot Y, Benatru I, Rouaud O, Fromont A, Besancenot JP, Moreau T, Giroud M. Epidemiology of stroke in Europe: Geographic and environmental differences. *J Neurol Sci.* 2007;262:85–88.
4. Kuller LH. Epidemiology and prevention of stroke, now and in the future. *Epidemiol Rev.* 2000;22:14-17.
5. Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP, Tatemichi TK, Hier DB, Price TR, Wolf PA. Infarcts of undetermined cause: The NINCDS stroke data bank. *Ann Neurol.* 1989;25:382-90.
6. World Health Organization. The world health report 2000 - Health systems: improving performance. Ginebra: World Health Organization; 2000. Annex Table 3: Deaths by cause, sex and mortality stratum in WHO Regions, estimates for 1999; p.160-70.
7. Caro JJ, Huybrechts KF, Duchesne I, for the Stroke Economic Analysis Group. Management patterns and costs of acute ischemic stroke. An international study. *Stroke* 2000;31:582-90.
8. Sarti C, Rastenyte D, Cepaitis Z, Tuomilehto J. International trends in mortality from stroke, 1968 to 1994. *Stroke* 2000;31:1588-1601.
9. Castelo-Branco, M. Aspectos epidemiológicos do acidente vascular cerebral na Cova da Beira – importância dos dados regionais para o planeamento de saúde [PhD thesis]. Covilhã: Beira Interior University; 2007.
10. Correia M. A epidemiologia dos AVC em Portugal. *Saúde Publica* 2006;50:14.
11. Caicoya M, Rodríguez T, Lasheras C, Cuello R, Corrales C, Blazques B. Stroke incidence in Asturias. *Rev Neurol.* 1996;24:806-11. Spanish.
12. López-Pousa S, Vilalta J, Llins J. Prevalence of cerebrovascular disease in Spain: a study in a rural area of Girona. *Rev Neurol.* 1995;23:1081-6. Spanish.
13. Bermejo F, Vega S, Morales JM, Díaz J, López L, Parra D, Colmenarejo C, Gabriel R. Prevalence of stroke in two samples (rural and urban) of old people in Spain.

- A pilot door-to-door study carried out by health professionals. *Neurologia* 1997;12:157-61.
14. Matias-Guiu J, Oltra A, Falip R, Martin R, Galiano L. Occurrence of transient ischemic attacks in Alcoi: descriptive epidemiology. *Neuroepidemiology* 1994;13:34-39.
 15. Wolf PA. Epidemiology of stroke. In: Mohr JP, Choi DW, Grotta JC, Weir B, Wolf PA, editors. *Stroke. Pathophysiology, diagnosis, and management*. 4th ed. Philadelphia. Churchill Livingstone;2004.
 16. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med*. 1997;157:2413-46.
 17. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-52.
 18. Chambless LE, Folsom AR, Clegg LX, Sharrett AR, Shahar E, Nieto FJ, Rosamond WD, Evans G. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Epidemiol*. 2000;151:478-87.
 19. Iso H, Jacobs DR, Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *N Engl J Med*. 1989;320:904-10.
 20. Wilson PW, Hoeg JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, Belanger AM, Poehlmann H, O'Leary D, Wolf PA. Cumulative effects of high cholesterol levels, high blood pressure, and cigarette smoking on carotid stenosis. *N Engl J Med*. 1997;337:516-22.
 21. Imamura T, Doi Y, Arima H, Yonemoto K, Hata J, Kubo M, Tanizaki Y, Ibayashi S, Iida M, Kiyohara Y. LDL cholesterol and the development of stroke subtypes and coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama study. *Stroke* 2009;40:382-8.
 22. Barrett CE, Khaw KT. Diabetes mellitus: an independent risk factor for stroke? *Am J Epidemiol*. 1988;128:116-23.
 23. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: The Framingham Study. *JAMA* 1979;241:2035-8.

24. Walker SP, Rimm EB, Ascherio A, Kawachi I, Stampfer MJ, Willett WC. Body size and fat distribution as predictors of stroke among US men. *Am J Epidemiol.* 1996;144:1143-50.
25. Kiely DK, Wolf PA, Cupples LA, Beiser AS, Myers RH. Familial aggregation of stroke: The Framingham Study. *Stroke* 1993;24:1366-71.
26. Kannel WB, D'Agostino RB, Belanger AJ. Fibrinogen, cigarette smoking, and risk of cardiovascular disease: insights from the Framingham Study. *Am Heart J.* 1987;113:1006-10.
27. Tracy RP, Bovill EG, Yanez D, Psaty BM, Fried LP, Heiss G, Lee M, Polak JF, Savage PJ. Fibrinogen and factor VIII, but not factor VII, are associated with measures of subclinical cardiovascular disease in the elderly. Results from The Cardiovascular Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995;15:1269-79.
28. Rost NS, Wolf PA, Kase CS, Kelly-Hayes M, Silbershatz H, Massaro JM, D'Agostino RB, Franzblau C, Wilson PW. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: The Framingham Study. *Stroke* 2001;32:2575-9.
29. Nygard O, Vollset SE, Refsum H, Stensvold I, Tverdal A, Nordrehaug JE, Ueland M, Kvåle G. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile: The Hordaland Homocysteine Study. *JAMA* 1995;274:1526-33.
30. Perry IJ, Refsum H, Morris RW, Ebrahim SB, Ueland PM, Shaper AG. Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle-aged British men. *Lancet* 1995;346:1395-8.
31. Malinow MR, Nieto FJ, Szklo M, Chambless LE, Bond G. Carotid artery intimal-medial wall thickening and plasma homocysteine in asymptomatic adults: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation* 1993;87:1107-13.
32. Loh E, Sutton MSJ, Wun CC, Rouleau JL, Flaker GC, Gottlieb SS, Lamas GA, Moyé LA, Goldhaber SZ, Pfeffer MA. Ventricular dysfunction and the risk of stroke after MI. *N Engl J Med.* 1997;336:251-7.
33. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-8.
34. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomised controlled trials. *Arch Intern Med.* 1994;154:1449-57.
35. Bikkina M, Levy D, Evans JC, Larson MG, Benjamin EJ, Wolf PA, Castelli WP. Left ventricular mass and risk of stroke in an elderly cohort. *JAMA* 1994;272:33-6.

36. Sacco RL, Boden-Albala B, Gan R, Chen X, Kargman DE, Shea S, Paik MC, Hauser WA. Stroke incidence among white, black, and Hispanic residents of an urban community: The Northern Manhattan Stroke Study. *Am J Epidemiol.* 1998;147:259-68.
37. Carolei A, Marini C, De Matteis G. History of migraine and risk of cerebral ischemia in young adults. The Italian National Research Council Study Group on Stroke in the Young. *Lancet* 1996;347:1503-6.
38. Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, Bonita R, Belanger AJ. Cigarette smoking as a risk factor for stroke: The Framingham Study. *JAMA* 1988;259:1025-9.
39. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of moderate alcohol consumption and the risk of coronary disease and stroke in women. *N Engl J Med.* 1988;319:267-73.
40. Djoussé L, Ellison RC, Beiser A, Scaramucci A, D'Agostino RB, Wolf PA. Alcohol consumption and risk of ischemic stroke: The Framingham Study. *Stroke* 2002; 33:907-12.
41. Petiti DB, Sidney S, Bernstein A, Wolf S, Quesenberry C, Ziel HK. Stroke in users of low-dose oral contraceptives. *N Engl J Med.* 1996;335:8-15.
42. Ischaemic stroke and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet* 1996;348:498-505.
43. Gillum LA, Mamidipudi SK, Johnston SC. Ischemic stroke risk with oral contraceptives: a meta-analysis. *JAMA* 2000;284:72-8.
44. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2001;345:1243-9.
45. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy post-menopausal women: principal results from the women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
46. Kiely DK, Wolf PA, Cupples LA, Beiser AS, Kannel WB. Physical activity and stroke risk: The Framingham Study. *Am J Epidemiol.* 1994;140:608-20.
47. Liu S, Manson JE, Stampfer MJ, Rexrode KM, Hu FB, Rimm EB, Willett WC. Whole grain consumption and risk of ischemic stroke in women: a prospective study. *JAMA* 2000; 284:1534-40.

48. Ascherio A, Rimm EB, Hernan MA, Giovannucci E, Kawachi I, Stampfer MJ, Willett WC. Relation of consumption of vitamin E, vitamin C, and carotenoids to risk for stroke among men in the United States. *Ann Intern Med.* 1999;130:963-70.
49. Sacco RL, Toni D, Brainin M, Mohr JP. Classification of ischemic stroke. In: Mohr JP, Choi DW, Grotta JC, Weir B, Wolf PA, editors. *Stroke. Pathophysiology, diagnosis, and management.* 4th ed. Philadelphia. Churchill Livingstone;2004.
50. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991;337:1521-6.
51. Mohr JP, Caplan LR, Melski JW, Goldstein RJ, Duncan GW, Kistler JP, Pessin MS, Bleich HL. The Harvard Cooperative Stroke Registry: a prospective registry. *Neurology* 1978;28:754-62.
52. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. *Stroke* 1988;19:1083-92.
53. Arboix A, Diaz J, Perez-Sempere A, Alvarez Sabin J, for the ad hoc committee of the Cerebrovascular Diseases Study Group of the Spanish Neurological Society. Chapter 1. Stroke: aetiological types and diagnostic criteria. Guidelines for the treatment and prevention of stroke 2006 [Internet] [Access: 2008 November 5]. Available in: <http://www.ictussen.org/?q=node/3>. Spanish.
54. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. Classification of stroke subtypes. *Cerebrovasc Dis.* 2009;27:493-501.
55. Ay H, Benner T, Arsava EM, Furie KL, Singhal AB, Jensen MB, Ayata C, Towfighi A, Smith EE, Chong JY, Koroshetz WJ, Sorensen AG. A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: the Causative Classification of Stroke System. *Stroke* 2007;38:2979-84.
56. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke* 1993;24:35-41.
57. Goldstein LB, Jones MR, Matchar DB, Edwards LJ, Hoff J, Chilukuri V, Armstrong SB, Horner RD. Improving the reliability of stroke subgroup classification using the Trial of Org 10172 in Acute Ischemic Stroke (TOAST) criteria. *Stroke* 2001;32:1091-8.
58. Gordon DL, Bendixen BH, Adams HP, Clarke W, Kappelle LJ, Woolson RF. Interphysician agreement in the diagnosis of subtypes of acute ischemic stroke: implications for clinical trials. The TOAST Investigators. *Neurology* 1993;43:1021-7.

59. Schulz UG, Rothwell PM. Differences in vascular risk factors between etiological subtypes of ischemic stroke: importance of population-based Studies. *Stroke* 2003;34:2050-9.
60. Mounier-Vehier F, Leys D, Pruvo JP. Stroke patterns in unilateral atherothrombotic occlusion of the internal carotid artery. *Stroke* 1995;26:422-5.
61. Angeloni U, Bozzao L, Fantozzi L, Bastianello S, Kushner M, Fieschi C. Internal borderzone infarction following acute middle cerebral artery occlusion. *Neurology* 1990;40:1196-8.
62. Timsit SG, Sacco RL, Mohr JP, Foulkes MA, Tatemichi TK, Wolf PA, Price TR, Hier DB. Early clinical differentiation of cerebral infarction from severe atherosclerotic stenosis and cardioembolism. *Stroke* 1992;23:486-91.
63. Timsit SG, Sacco RL, Mohr JP, Foulkes MA, Tatemichi TK, Wolf PA, Price TR, Hier DB. Brain infarction severity differs according to cardiac or arterial embolic source. *Neurology* 1993;43:728-33.
64. von Kummer R, Meyding-Lamadé U, Forsting M, Rosin L, Rieke K, Hacke W, Sartor K. Sensitivity and prognostic value of early CT in occlusion of the middle cerebral artery trunk. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1994;15:9-15.
65. Dalal PM, Shah PM, Aiyar RR. Arteriographic study of cerebral embolism. *Lancet* 1965;2:358-61.
66. Pessin MS, Hinton RC, Davis KR, Duncan GW, Roberson GH, Ackerman RH, Mohr JP. Mechanisms of acute carotid stroke. *Ann Neurol.* 1979;6:245-52.
67. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340:115-26.
68. Markus H. The pathophysiology of stroke. *Br J Cardiol.* 2001;8:586-9.
69. Baron JC. Mapping the ischaemic penumbra with PET: implications for acute stroke treatment. *Cerebrovasc Dis.* 1999;9:193-252.
70. Yenari MA. Pathophysiology of acute ischemic stroke. *Cleve Clin J Med.* 2004;71 Suppl 1:S25-7.
71. Grotta JC, Helgason C. Ischemic stroke pathophysiology. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 1999;8:114-6.
72. Catto AJ, Carter AM, Barrett JH, Bamford J, Rice PJ, Grant PJ. Von Willebrand factor and factor VIII:C in acute cerebrovascular disease. Relationship to stroke subtype and mortality. *Thromb Haemost.* 1997;77:1104-8.
73. Petersen NH, Schmied AB, Zeller JA, Plendl H, Deuschl G, Zunker P. Lp(a) lipoprotein and plasminogen activity in patients with different etiology of ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2007;23:188-93.

74. Vibo R, Korv J, Roose M, Kampus P, Muda P, Zilmer K, Zilmer M. Acute phase proteins and oxidised low-density lipoprotein in association with ischemic stroke subtype, severity and outcome. *Free Radic Res.* 2007;41:282-7.
75. Atherosclerosis. Free Universal Encyclopedia [Internet] [Access: 2008 November 5]. Available in: <http://enciclopedia.us.es/index.php/Aterosclerosis>. Spanish.
76. Zanette EM, Roberti C, Mancini G, Pozzilli C, Bragoni M, Toni D. Spontaneous middle cerebral artery reperfusion in ischemic stroke. A follow-up study with transcranial Doppler. *Stroke* 1995;26:430-3.
77. Toni D, Fiorelli M, Zanette EM, Sacchetti ML, Salerno A, Argentino C, Solaro M, Fieschi C. Early spontaneous improvement and deterioration of ischemic stroke patients: A serial study with transcranial Doppler ultrasonography. *Stroke* 1998;29:1144-8.
78. Fieschi C, Argentino C, Lenzi GL, Sacchetti ML, Toni D, Bozzao L. Clinical and instrumental evaluation of patients with ischemic stroke within the first six hours. *J Neurol Sci.* 1989;91:311-21.
79. Ramirez Lassepas M, Cipolle RJ, Bjok RJ, Kowitz J, Snyder BD, Weber JC, Stein SD. Can embolic stroke be diagnosed on the basis of neurologic clinical criteria? *Arch Neurol.* 1987;44:87-9.
80. Fisher CM, Pearlman A. The non-sudden onset of cerebral embolism. *Neurology* 1967;17:1025-32.
81. Minematsu K, Yamaguchi T, Omae T. 'Spectacular shrinking deficit': rapid recovery from a full hemispherical syndrome by migration of an embolus. *Neurology* 1992;42:157-62.
82. Bogousslavsky J, Cachin C, Regli F, Despland PA, Van Melle G, Kappenberger L. Cardiac sources of embolism and cerebral infarction--clinical consequences and vascular concomitants: the Lausanne Stroke Registry. *Neurology* 1991;41:855-9.
83. Irino T, Tande M, Minami T. Angiographic manifestations in postrecanalized cerebral infarction. *Neurology* 1977;27:471-5.
84. Ladenvall C, Jood K, Blomstrand C, Nilsson S, Jern C, Ladevall P. Serum C-reactive protein concentration and genotype in relation to ischemic stroke subtype. *Stroke* 2006;37:2018-23.
85. Dahl T, Kontny F, Slagsvold CE, Christophersen B, Abildgaard U, Odegaard OR, Morkrid L, Dale J. Lipoprotein(a), other lipoproteins and hemostatic profiles in patients with ischemic stroke: the relation to cardiogenic embolism. *Cerebrovasc Dis.* 2000;10:110-7.

86. Zunker P, Schick A, Padró T, Kienast J, Phillips A, Ringelstein EB. Tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor in patients with acute ischemic stroke: relation to stroke etiology. *Neurol Res.* 1999;21:727-32.
87. Koch HJ, Horn M, Bogdahn U, Ickenstein GW. The relationship between plasma D-dimer concentrations and acute ischemic stroke subtypes. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2005;14:75-9.
88. Ageno W, Finazzi S, Steidl L, Biotti MG, Mera V, Melzi D'Eril G, Venco A. Plasma measurement of D-dimer levels for the early diagnosis of ischemic stroke subtype. *Arch Intern Med.* 2002;162:2589-93.
89. Montaner J, Perea-Gainza M, Delgado P, Ribó M, Chacón P, Rosell A, Quintana M, Palacios ME, Molina CA, Alvarez-Sabín J. Etiologic diagnosis of ischemic stroke subtypes with plasma biomarkers. *Stroke* 2008;39:2280-7.
90. Takano K, Yamaguchi T, Kato H, Omae T. Activation of coagulation in acute cardioembolic stroke. *Stroke* 1991;22:12-6.
91. Ludlam CA, Allan N, Blandford RB, Dowdle R, Bentley NJ, Bloom AL. Platelet and coagulation function in patients with abnormal cardiac valves treated with sulphinpyrazone. *Thromb Haemost.* 1981;46:743-6.
92. Shah AB, Beamer N, Coull BM. Enhanced in vivo platelet activation in subtypes of ischemic stroke. *Stroke* 1985;16:643-7.
93. Turaj W, Slowik A, Dziedzic T, Pułyk R, Adamski M, Strojny J, Szczudlik A. Increased plasma fibrinogen predicts one-year mortality in patients with acute ischemic stroke. *J Neurol Sci.* 2006;246:13-9.
94. Kunitz SC, Gross CR, Heyman A, Kase CS, Mohr JP, Price TR, Wolf PA. The pilot Stroke Data Bank: definition, design, and data. *Stroke* 1984;15:740-6.
95. Fisher CM. Lacunes: small, deep cerebral infarcts. *Neurology* 1965;15:774-84.
96. Fisher CM. The arterial lesions underlying lacunes. *Acta Neuropathol.* 1968;12:1-15.
97. Arboix A, Lopez-Grau M, Casasnovas C, Garcia-Eroles L, Massons J, Balcells M. Clinical study of 39 patients with atypical lacunar syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:381-4.
98. Gan R, Sacco RL, Kargman DE, Roberts JK, Boden-Albala B, Gu Q. Testing the validity of the lacunar hypothesis: the Northern Manhattan Stroke Study experience. *Neurology* 1997;48:1204-11.
99. Lee JL, Chelsea SK, Alger J, Starkman S, Saver JL. Impact on stroke diagnosis of early diffusion-weighted magnetic resonance imaging and magnetic resonance angiography. *Stroke* 2000;31:1081-9.

100. Chamorro AM, Sacco RL, Mohr JP, Foulkes MA, Kase CS, Tatemichi TK, Wolf PA, Price TR, Hier DB. Clinical-computed tomographic correlations of lacunar infarction in the Stroke Data Bank. *Stroke* 1991;22:175-81.
101. Rascol A, Clanet M, Manelfe C. Pure motor hemiplegia: CT study of 30 cases. *Stroke* 1982;13:11-7.
102. Yngen M, Ostenson CG, Hu H, Li N, Hjemdahl P, Wallen NH. Enhanced P-selectin expression and increased soluble CD40 ligand in patients with type 1 diabetes mellitus and microangiopathy: evidence for platelet hyperactivity and chronic inflammation. *Diabetologia* 2004;47:537-40.
103. Schmidt R, Fazekas F, Hayn M, Schmidt H, Kapeller P, Roob G, Offenbacher H, Schumacher M, Eber B, Weinrauch V, Kostner GM, Esterbauer H. Risk factors for microangiopathy-related cerebral damage in the Austrian stroke prevention study. *J Neurol Sci.* 1997;152:15-21.
104. Castellanos M, Castillo J, García MM, Leira R, Serena J, Chamorro A, Dávalos A. Inflammation-mediated damage in progressing lacunar infarctions: a potential therapeutic target. *Stroke* 2002;33:982-7.
105. Fassbender K, Bertsch T, Mielke O, Mühlhauser F, Hennerici M. Adhesion molecules in cerebrovascular diseases. Evidence for an inflammatory endothelial activation in cerebral large- and small-vessel disease. *Stroke* 1999;30:1647-50.
106. Wright CB, Moon Y, Paik MC, Brown TR, Rabbani L, Yoshita M, DeCarli C, Sacco R, Mitchell MS, Elkind SV. Inflammatory biomarkers of vascular risk as correlates of leukoaraiosis. *Stroke* 2009;40:3466-71.
107. Ince B, Bayram C, Harmanci H, Ulutin T. Hemostatic markers in ischemic stroke of undetermined etiology. *Thromb Res.* 1999;96:169-74.
108. Powers WJ. Cerebral hemodynamics in ischemic cerebrovascular disease. *Ann Neurol.* 1991;29:231-40.
109. Baron JC. Pathophysiology of acute cerebral ischemia: PET studies in humans. *Cerebrovasc Dis.* 1991;1 Suppl 1:S22-31.
110. Neumann-Haefelin T, Moseley ME, Albers GW. New magnetic resonance imaging methods for cerebrovascular disease: emerging clinical applications. *Ann Neurol.* 2000;47:559-70.
111. Chiarugi A. Poly (ADP-ribose) polymerase: killer or conspirator? The 'suicide hypothesis' revisited. *Trends Pharmacol Sci.* 2002;23:122-9.
112. Choi DW. Calcium-mediated neurotoxicity: relationship to specific channel types and role in ischemic damage. *Trends Neurosci.* 1988;11:465-9.

113. Nicholson DW, Thornberry NA. Caspases: killer proteases. *Trends Biochem Sci.* 1997;22:299-306.
114. Cohen GM. Caspases: the executioners of apoptosis. *Biochem J.* 1997;326 (Pt 1):1-16.
115. Mattson MP, Camandola S. NF-kappa B in neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. *J Clin Invest.* 2001;107:247-54.
116. Lonze BE, Ginty DD. Function and regulation of CREB family transcription factors in the nervous system. *Neuron* 2002;35:605-23.
117. Burgering BM, Kops GJ. Cell cycle and death control: long live Forkheads. *Trends Biochem Sci.* 2002;27:352-60.
118. Schoenherr CJ, Anderson DJ. Silencing is golden: negative regulation in the control of neuronal gene transcription. *Curr Opin Neurobiol.* 1995;5:566-71.
119. Iadecola C. Bright and dark sides of nitric oxide in ischemic brain injury. *Trends Neurosci.* 1997;20:132-9.
120. Sharp FR, Massa SM, Swanson RA. Heat-shock protein protection. *Trends Neurosci.* 1999;22:97-9.
121. Eckenstein FP. Fibroblast growth factors in the nervous system. *J Neurobiol.* 1994;25:1467-80.
122. Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. Pathobiology of ischemic stroke: an integrated view. *Trends Neurosci.* 1999;22:391-7.
123. Yuan J, Yankner BA. Apoptosis in the nervous system. *Nature* 2000;407:802-9.
124. Davie EW, Fujikawa K, Kiesel W. The coagulation cascade: initiation, maintenance, and regulation. *Biochemistry* 1991;30:10363-70.
125. Hermans J, McDonagh J. Fibrin: structure and interactions. *Semin Thromb Hemost.* 1982;8:11-24.
126. Tanaka KA, Key NS, Levy JH. Blood coagulation: hemostasis and thrombin regulation. *Anesth Analg.* 2009;108:1433-46.
127. Collen D. On the regulation and control of fibrinolysis. Edward Kowlaski Memorial Lecture. *Thromb Haemost.* 1980;43:77-89.
128. van der Poll T, Büller HR, ten Cate H, Wortel CH, Bauer KA, van Deventer SJ, Hack CE, Sauerwein HP, Rosenberg RD, ten Cate JW. Activation of coagulation after administration of tumor necrosis factor to normal subjects. *N Engl J Med.* 1990;322:1622-7.
129. Macko RF, Ameriso SF, Barndt R, Clough W, Weiner JM, Fisher M. Precipitants of brain infarction. Roles of preceding infection/inflammation and recent psychological stress. *Stroke* 1996;27:1999-2004.

130. Zeller JA, Lenz A, Eschenfelder CC, Zunker P, Deuschl G. Platelet-leucocyte interaction and platelet activation in acute stroke with and without preceding infection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:1519-23.
131. Jordan RE, Nelson RM, Kilpatrick J, Newgren JO, Esmon PC, Fournel MA. Inactivation of human antithrombin by neutrophil elastase. Kinetic of the heparin-dependent reaction. *J Biol Chem.* 1989;264:10493-500.
132. Macko RF, Ameriso SF, Gruber A, Griffin JH, Fernandez JA, Barndt R, Quismorio FP Jr, Weiner JM, Fisher M. Impairments of the protein C system and fibrinolysis in infection-associated stroke. *Stroke* 1996;27:2005-11.
133. McColl BW, Allan SM, Rothwell NJ. Systemic infection, inflammation and acute ischemic stroke. *Neuroscience* 2009;158:1049-61.
134. Lindsberg PJ, Grau AJ. Inflammation and infections as risk factors for ischemic stroke. *Stroke* 2003;34:2518-32.
135. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med.* 1999;40:448-54.
136. Muir KW, Tyrrell P, Sattar N, Warburton E. Inflammation and ischaemic stroke. *Curr Opin Neurol.* 2007;20:334-42.
137. Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Blankenberg S, Bickel C, Kopp H, Rippin G, Hafner G, Pfeifer U, Meyer J. Are morphological or functional changes in the carotid artery wall associated with *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, cytomegalovirus, or herpes simplex virus infection? *Stroke* 2000;31:2127-33.
138. Wu T, Trevisan M, Genco RJ, dorn JP, Falkner KL, Sempos CT. Periodontal disease and risk of cerebrovascular disease: the First National Health and Nutrition Examination Survey and its follow-up study. *Arch Intern Med.* 2000;160:2749-55.
139. Grayston JT, Kuo CC, Coulson AS, Campbell LA, Lawrence RD, Lee MJ, Strandness ED, Wang SP. *Chlamydia pneumoniae* (TWAR) in atherosclerosis of the carotid artery. *Circulation* 1995;92:3397-400.
140. Strukova S. Blood coagulation-dependent inflammation. Coagulation-dependent inflammation and inflammation-dependent thrombosis. *Front Biosci.* 2006;11:59-80.
141. Chu AJ. Blood coagulation as an intrinsic pathway for proinflammation: a mini review. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2010;9:32-44.
142. Schoenmakers SH, Reitsma PH, Spek CA. Blood coagulation factors as inflammatory mediators. *Blood Cells Mol Dis.* 2005;34:30-7.
143. Zeerleder S, Hack E, Willemin WA. Disseminated intravascular coagulation in sepsis. *Chest* 2005;128:2864-75.

144. Chamorro A, Vila N, Ascaso C, Saiz A, Montalvo J, Alonso P, Tolosa E. Early prediction of stroke severity. Role of the erythrocyte sedimentation rate. *Stroke* 1995;26:573-6.
145. Balestrino M, Partinico D, Finocchi C, Gandolfo C. White blood cell count and erythrocyte sedimentation rate correlate with outcome in patients with acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 1998;7:139-44.
146. Erdemoglu AK, Ozbakir S. Serum ferritin levels and early prognosis of stroke. *Eur J Neurol.* 2002;9:633-7.
147. Dávalos A, Fernández-Real JM, Ricart W, Soler S, Molins A, Planas E, Genís D. Iron-related damage in acute ischemic stroke. *Stroke* 1994;25:1543-6.
148. Eikelboom JW, Hankey GJ, Baker RI, McQuillan A, Thom J, Staton J, Cole V, Yi Q. C-reactive protein in ischemic stroke and its etiologic subtypes. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2003;12:74-81.
149. Elkind MS, Tai W, Coates K, Paik MC, Sacco RL. High-sensitivity C-reactive protein, lipoprotein-associated phospholipase A2, and outcome after ischemic stroke. *Arch Intern Med.* 2006;166:2073-80.
150. Muir KW, Weir CJ, Alwan W, Squire IB, Lees KR. C-reactive protein and outcome after ischemic stroke. *Stroke* 1999;30:981-5.
151. Barber M, Langhorne P, Rumley A, Lowe GD, Stott DJ. Hemostatic function and progressing ischemic stroke: D-dimer predicts early clinical progression. *Stroke* 2004;35:1421-5.
152. Bath PM, Blann A, Smith N, Butterworth RJ. Von Willebrand factor, P-selectin and fibrinogen levels in patients with acute ischaemic and haemorrhagic stroke, and their relationship with stroke sub-type and functional outcome. *Platelets* 1998;9:155-9.
153. Dziedzic T, Slowik A, Szczudlik A. Serum albumin level as a predictor of ischemic stroke outcome. *Stroke* 2004;35:156-8.
154. Zaremba J, Losy J. Early TNF-alpha levels correlate with ischemic stroke severity. *Acta Neurol Scand.* 2001;104:288-95.
155. Montaner J, Álvarez-Sabín J. NIH stroke scale and its adaptation to Spanish. *Neurologia* 2006;21:192-202. Spanish.
156. Yamamoto H, Bogousslavsky J, van Melle G. Different predictors of neurological worsening in different causes of stroke. *Arch Neurol.* 1998;55:481-6.
157. Martín Andrés A, Luna del Castillo JD. *Bioestadística para las ciencias de la salud.* 4th ed. Madrid. NORMA; 1993. Chapter 5, Intervalos de confianza y de aceptación; p. 134-171. Spanish.

158. Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, Goldstein LB, Gorelick P, Halperin J, Harbaugh R, Johnston SC, Katzan I, Kelly-Hayes M, Kenton EJ, Marks M, Schwamm LH, Tomsick T. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006;37:577-617.
159. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis.* 2008;25:457-507.
160. Declaration of Helsinki [Internet] [Access: 2008 November 5]. Available in: http://www.isciii.es/htdocs/terapia/documentos/Declaracion_de_Helsinki.pdf. Spanish.
161. Pittock SJ, Meldrum D, Hardiman O, Thornton J, Brennan P, Moroney JT. The Oxfordshire Community Stroke Project classification: correlation with imaging, associated complications, and prediction of outcome in acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2003;12:1-7.
162. Elkind MS, Coates K, Tai W, Paik MC, Boden-Abala B, Sacco RL. Levels of acute phase proteins remain stable after ischemic stroke. *BMC Neurology* 2006;6:37-43.
163. Tamam Y, Ilmutur K, Apak I. Assessment of acute phase proteins in acute ischemic stroke. *Tohoku J Exp Med.* 2005;206:91-9.
164. Bartosik-Psujek H, Belniak E, Stelmasiak Z. Markers of inflammation in cerebral ischemia. *Neurol Sci.* 2003;24:279-80.
165. Kucher N, Kohler HP, Dornhöfer T, Wallmann D, Lämmle B. Accuracy of D-dimer/fibrinogen ratio to predict pulmonary embolism: a prospective diagnostic study. *J Thromb Haemost.* 2003;1:708-13.
166. Feinberg W, Bruck DC, Ring ME, Corrigan JJ. Hemostatic markers in acute stroke. *Stroke* 1989;20:592-7.
167. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H. Which factors affect high D-dimer levels in the elderly? *Thromb Res.* 1991;62:501-8.
168. Bain BJ. Some influences on the ESR and the fibrinogen level in healthy subjects. *Clin Lab Haematol.* 1983;5:45-54.
169. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Crowe T, Sasiela WJ, Tsai J, Orazem J, Magorien RD, O'Shaughnessy C, Ganz P; Reversal of Atherosclerosis with Aggressive

- Lipid Lowering (REVERSAL) Investigators. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005;352:29-38.
170. Sox HC Jr, Liang MH. The erythrocyte sedimentation rate. Guidelines for rational use. *Ann Intern Med.* 1986;104:515-23.
171. Nyström T, Nygren A, Sjöholm A. Persistent endothelial dysfunction is related to elevated C-reactive protein (CRP) levels in Type II diabetic patients after acute myocardial infarction. *Clin Sci. (Lond)* 2005;108:121-8.
172. Shankar A, Wang JJ, Rochtchina E, Mitchell P. Positive association between plasma fibrinogen level and incident hypertension among men: population-based cohort study. *Hypertension* 2006;48:1043-9.
173. Folsom AR, Peacock JM, Nieto FJ, Rosamond WD, Eigenbrodt ML, Davis CE, Wu KK. Plasma fibrinogen and incident hypertension in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *J Hypertens.* 1998;16:1579-83.
174. Dotevall A, Johansson S, Wilhelmsen L. Association between fibrinogen and other risk factors for cardiovascular disease in men and women. Results from the Göteborg MONICA survey 1985. *Ann Epidemiol.* 1994;4:369-74.
175. Hunter KA, Garlick PJ, Broom I, Anderson SE, McNurlan MA. Effects of smoking and abstention from smoking on fibrinogen synthesis in humans. *Clin Sci. (Lond)* 2001;100:459-65.
176. Ohsawa M, Okayama A, Nakamura M, Onoda T, Kato K, Itai K, Yoshida Y, Ogawa A, Kawamura K, Hiramori K. CRP levels are elevated in smokers but unrelated to the number of cigarettes and are decreased by long-term smoking cessation in male smokers. *Prev Med.* 2005;41:651-6.
177. Lee AJ, Fowkes FGR, Lowe GDO, Rumley A. Determinants of Fibrin D-Dimer in the Edinburgh Artery Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995;15:1094-7.
178. Wannamethee SG, Lowe GD, Shaper G, Whincup PH, Rumley A, Walker M, Lennon L. The effects of different alcoholic drinks on lipids, insulin and haemostatic and inflammatory markers in older men. *Thromb Haemost.* 2003;90:1080-7.
179. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med.* 1982;306:1018-22.
180. Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, Glahn J, Brandt T, Hacke W, Diener HC. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German Stroke Data Bank. *Stroke* 2001;32:2559-66.
181. Ferro JM. Cardioembolic stroke: an update. *Lancet Neurology* 2003;2:177-88.
182. Kannel WB, Gordon T, Dawber TR. Role of lipids in the development of brain infarction: The Framingham Study. *Stroke* 1974;5:679-85.

183. Hart CL, Hole DJ, Smith GD. Risk factors and 20-year stroke mortality in men and women in the Renfrew/Paisley Study in Scotland. *Stroke* 1999;30:1999-2007.
184. Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, Kuller L, Lee DJ, Sherwin R, Shih J, Stamler J, Wentworth D. Serum cholesterol levels and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med.* 1992;152:1490-500.
185. Heiss G, Sharrett AR, Barnes R, Chambless LE, Szklo M, Alzola C. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: associations with cardiovascular risk factors in the ARIC study. *Am J Epidemiol.* 1991;134:250-6.
186. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
187. Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood* 2009;113:2878-87.
188. Feinberg W, Erickson LP, Bruck D, Kittelson J. Hemostatic markers in acute ischemic stroke. Association with stroke type, severity, and outcome. *Stroke* 1996;27:1296-1300.
189. Haapaniemi E, Soinne L, Syrjala M, Kaste M, Tatlisumak T. Serial changes in fibrinolysis and coagulation activation markers in acute and convalescent phase of ischemic stroke. *Acta Neurol Scand.* 2004;110:242-7.
190. Watson T, Shantsila E, Lip G. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet* 2009;373:155-66.
191. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997;96:1180-4.
192. Barber M, Langhorne P, Rumley A, Lowe GDO, Stott DJ. D-dimer predicts early clinical progression in ischemic stroke: confirmation using routine clinical assays. *Stroke* 2006;37:1113-5.
193. Gustafsson C, Blombäck M, Britton M, Hamsten A, Svensson J. Coagulation factors and the increased risk of stroke in nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke* 1990;21:47-51.
194. Kumagai K, Fukunami M, Ohmori M, Kitabatake A, Kamada T, Hoki N. Increased intracardiovascular clotting in patients with chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 1990;16:377-80.
195. Heppell RM, Berkin KE, McLenachan JM, Davies JA. Haemostatic and haemodynamic abnormalities associated with left atrial thrombosis in non-rheumatic atrial fibrillation. *Heart* 1997;77:407-11.

196. Lyp GY, Lowe GD, Rumley A, Dunn FG. Increased markers of thrombogenesis in chronic atrial fibrillation: effects of warfarin treatment. *Br Heart J.* 1995;73:527-33.
197. Vene N, Mavri A, Kosmelj K, Stegnar M. High D-dimer levels predict cardiovascular events in patients with chronic atrial fibrillation during oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost.* 2003;90:1163-72.
198. Roldán V, Marín F, García-Herola A, Lip GY. Correlation of plasma von Willebrand factor levels, an index of endothelial damage/dysfunction, with two point-based stroke risk stratification scores in atrial fibrillation. *Thromb Res.* 2005;116:321-5.
199. Sato M, Suzuki A, Nagata K, Uchiyama S. Increased von Willebrand factor in acute stroke patients with atrial fibrillation. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2006;15:1-7.
200. Yip H, Lai S, Lan M, Chang W, Liu JS, Kao Y, Chang YY, Lu C, Chen W, Lin H, Liou C. Time course of platelet activation and von Willebrand factor in patients with non-valvular atrial fibrillation after ischemic stroke evaluation of prognostic determinants. *Circ J.* 2007;71:321-6.
201. Conway DS, Pearce LA, Chin BS, Hart RG, Lip GY. Plasma von Willebrand factor and soluble p-selectin as indices of endothelial damage and platelet activation in 1321 patients with nonvalvular atrial fibrillation. Relationship to stroke risk factors. *Circulation* 2002;106:1962-7.
202. Wang TD, Chen WJ, Su SS, Su TC, Chen MF, Liao CS, Lee YT. Increased levels of tissue plasminogen activator antigen and factor VIII activity in nonvalvular atrial fibrillation: relation to predictors of thromboembolism. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2001;12:877-84.
203. Choudhury A, Freestone B, Patel J, Lip GY. Relationship of soluble CD40 ligand to vascular endothelial growth factor, angiopoietins, and tissue factor in atrial fibrillation: a link among platelet activation, angiogenesis, and thrombosis? *Chest* 2007;132:1913-9.
204. Conway DS, Buggins P, Hughes E, Lip GY. Relationship of interleukin-6 and C-reactive protein to the prothrombotic state in chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:2075-82.
205. Watson T, Arya A, Sulke N, Lip GY. Relationship of indices of inflammation and thrombogenesis to arrhythmia burden in paroxysmal atrial fibrillation. *Chest* 2010;137:869-76.
206. Drazen P, Rudan I. The past decade: fibrinogen. *Coll Antropol.* 2005;29:341-9.
207. Mistry P, Chawla KP, Rai HP, Jaiswal P. Plasma fibrinogen levels in stroke. *J Postgrad Med.* 1990;36:1-4.

208. Lee AJ, Lowe GD, Woodward M, Tunstall-Pedoe H. Fibrinogen in relation to personal history of prevalent hypertension, diabetes, stroke, intermittent claudication, coronary heart disease, and family history: the Scottish Heart Health Study. *Br Heart J*. 1993;69:338-42.
209. Wilhelmsen L, Svärdsudd K, Korsan-Bengtson K, Larsson B, Welin L, Tibblin G. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1984;311:501-5.
210. Rudnicka AR, Mt-Isa S, Meade TW. Associations of plasma fibrinogen and factor VII clotting activity with coronary heart disease and stroke: prospective cohort study from the screening phase of the Thrombosis Prevention Trial. *J Thromb Haemost*. 2006;4:2405-10.
211. Sato S, Iso H, Noda H, Kitamura A, Imano H, Kiyama M, Ohira T, Okada T, Yao M, Tanigawa T, Yamagishi K, Nakamura M, Naito Y, Shimamoto T. Plasma fibrinogen concentrations and risk of stroke and its subtypes among Japanese men and women. *Stroke* 2006;37:2488-92.
212. Bots ML, Elwood PC, Salonen JT, Freire de Concalves A, Sivenius J, Di Carlo A, Nikitin Y, Benetou V, Tuomilehto J, Koudstaal PJ, Grobbee DE. Level of fibrinogen and risk of fatal and non-fatal stroke. EUROSTROKE: a collaborative study among research centres in Europe. *J Epidemiol Community Health* 2002;56 Suppl 1:i14-8.
213. Rothwell PM, Howard SC, Power DA, Gutnikov SA, Algra A, van Gijn J, Clark TG, Murphy MF, Warlow CP. Fibrinogen concentration and risk of ischemic stroke and acute coronary events in 5113 patients with transient ischemic attack and minor ischemic stroke. *Stroke* 2004;35:2300-5.
214. Kofoed SC, Wittrup HH, Sillesen H, Nordestgaard BG. Fibrinogen predicts ischaemic stroke and advanced atherosclerosis but not echolucent, rupture-prone carotid plaques. *Eur Heart J*. 2003;24:567-76.
215. Van Goor MP, Gomez-Diaz EB, Leebeek FW, Brouwers GJ, Koudstaal PJ, Dippel DW. The 2148 C/T fibrinogen gene polymorphism and fibrinogen levels in ischaemic stroke: a case-control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:121-3.
216. Kessler C, Spitzer C, Stauske D, Mende S, Stadlmüller J, Walther R, Rettig R. The apolipoprotein E and beta-fibrinogen G/A-455 gene polymorphisms are associated with ischemic stroke involving large vessel-disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17:2880-4.
217. Martiskainen M, Pohjasvaara T, Mikkelsen J, Mäntylä R, Kunnas T, Laippala P, Ilveskoski E, Kaste M, Karhunen PJ, Erkinjuntti T. Fibrinogen gene promoter -455 A allele as a risk factor for lacunar stroke. *Stroke* 2003;34:886-91.

218. Oksala NK, Heikkinen M, Mikkelsen J, Pohjasvaara T, Kaste M, Erkinjuntti T, Karhunen PJ. Smoking and the platelet fibrinogen receptor glycoprotein IIb/IIIa P1^{A1/A2} polymorphism interact in the risk of lacunar stroke and midterm survival. *Stroke* 2007;38:50-5.
219. Aono Y, Ohkubo T, Kikuya M, Hara A, Kondo T, Obara T, Metoki H, Inoue R, Asayama K, Shintani Y, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Izumi S, Imai Y. Plasma fibrinogen, ambulatory blood pressure, and silent cerebrovascular lesions. The Ohasama Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27:963-8.
220. Schmidt H, Schmidt R, Niederkorn K, Horner S, Becsagh P, Reinhart B, Schumacher M, Weinrauch V, Kostner GM. Beta-fibrinogen gene polymorphism (C148-T) is associated with carotid atherosclerosis. Results of the Austrian Stroke Prevention Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18:487-92.
221. Zwaka T, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implication for atherosclerosis. *Circulation* 2001;103:1194-7.
222. Verma S, Kuliszewski M, Li S, Szmitko P, Zucco L, Wang C, Badiwala M, Mickle D, Weisel R, Fedak P, Stewart D, Kutryk M. C-reactive protein attenuates endothelial progenitor cell survival, differentiation, and function: further evidence of a mechanistic link between C-reactive protein and cardiovascular disease. *Circulation* 2004;109:2058-67.
223. Lagrand W, Niessen H, Wolbink G, Jaspars L, Visser C, Verheugt F, Meijer C, Hack C. C-reactive protein colocalizes with complement in human hearts during acute myocardial infarction. *Circulation* 1997;95:97-103.
224. Pasceri V, Willerson J, Yeh E. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000;102:2165-8.
225. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein and atherothrombosis. *Ital Heart J.* 2001;2:196-9.
226. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol.* 1996;144:537-47.
227. Koenig W, Sund M, Frohlich M, Fischer HG, Löwel H, Döring A, Hutchinson WL, Pepys MB. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999;99:237-42.

228. Ferreiros E, Boissonnet C, Pizarro R, Merletti P, Corrado G, Cagide A, Bazzino O. Independent prognostic value of elevated C-reactive protein in unstable angina. *Circulation* 1999;100:1958-63.
229. Sano T, Tanaka A, Namba M, Nishibori Y, Nishida Y, Kawarabayashi T, Fukuda D, Shimada K, Yoshikawa J. C-reactive protein and lesion morphology in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2003;108:282-5.
230. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, Braunwald E. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *Thrombolysis in Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol.* 1998;31:1460-5.
231. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997;349:462-6.
232. Armstrong EJ, Morrow DA, Sabatine MS. Inflammatory biomarkers in acute coronary syndromes. Part II: acute-phase reactants and biomarkers of endothelial cell activation. *Circulation* 2006;113:152-5.
233. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, Coresh J, Folsom AR, Chambless LE, Myerson M, Wu KK, Sharrett AR, Boerwinkle E. Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident ischemic stroke in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Arch Intern Med.* 2005;165:2479-84.
234. Tanne D, Benderly M, Goldbourt U, Haim M, Tenenbaum A, Fisman EZ, Matas Z, Adler Y, Zimlichman R, Behar S. C-reactive protein as a predictor of incident ischemic stroke among patients with preexisting cardiovascular disease. *Stroke* 2006;37:1720-4.
235. Wakugawa Y, Kiyohara Y, Tanizaki Y, Kubo M, Ninomiya T, Hata J, Doi Y, Okubo K, Oishi Y, Shikata K, Yonemoto K, Maebuchi D, Ibayashi S, Iida M. C-reactive protein and risk of first-ever ischemic and hemorrhagic stroke in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Stroke* 2006;37:27-32.
236. Purroy F, Montaner J, Molina CA, Delgado P, Arenillas JF, Chacon P, Quintana M, Alvarez-Sabin J. C-reactive protein predicts further ischemic events in transient ischemic attack patients. *Acta Neurol Scand.* 2007;115:60-6.
237. Di Napoli M, Schwaninger M, Cappelli R, Ceccarelli E, Di Gianfilippo G, Donati C, Emsley HC, Forconi S, Hopkins SJ, Masotti L, Muir KW, Paciucci A, Papa F, Roncacci S, Sander D, Sander K, Smith CJ, Stefanini A, Weber D. Evaluation of C-

- reactive protein measurement for assessing the risk and prognosis in ischemic stroke: a statement for health care professionals from the CRP Pooling Project members. *Stroke* 2005;36:1316-29.
238. Bos MJ, Schipper CM, Koudstaal PJ, Witteman JC, Hofman A, Breteler MM. High serum C-reactive protein level is not an independent predictor for stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 2006;114:1591-8.
239. Zee RY, Diehl KA, Ridker PM. Complement factor H Y402H gene polymorphism, C-reactive protein, and risk of incident myocardial infarction, ischaemic stroke, and venous thromboembolism: a nested case-control study. *Atherosclerosis* 2006;187:332-5.
240. Van Der Meer IM, De Maat MP, Hak AE, Kiliaan AJ, Del Sol AI, Van Der Kuip DA, Nijhuis RL, Hofman A, Witteman JC. C-reactive protein predicts progression of atherosclerosis measured at various sites in the arterial tree: the Rotterdam Study. *Stroke* 2002;33:2750-5.
241. Cao JJ, Thach C, Manolio TA, Psaty BM, Kuller LH, Chaves PH, Polak JF, Sutton-Tyrrell K, Herrington DM, Price TR, Cushman M. C-reactive protein, carotid intima-media thickness, and incidence of ischemic stroke in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2003;108:166-70.
242. Arenillas JF, Alvarez-Sabin J, Molina CA, Chacon P, Montaner J, Rovira A, Ibarra B, Quintana M. C-reactive protein predicts further ischemic events in first-ever transient ischemic attack or stroke patients with intracranial large-artery occlusive disease. *Stroke* 2003;34:2463-8.
243. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women. *Circulation* 2003;107:391-7.
244. Christensen H, Boysen G. C-reactive protein and white blood cell count increases in the first 24 hours after acute stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2004;18:214-9.
245. Winbeck K, Poppert H, Etgen T, Conrad B, Sander D. Prognostic relevance of early serial C-reactive protein measurements after first ischemic stroke. *Stroke* 2002;33:2459-64.
246. Muir KW, Weir CJ, Alwan W, Squire IB, Lees KR. C-reactive protein and outcome after ischemic stroke. *Stroke* 1999;30:981-5.
247. Lip GY, Patel JV, Hughes E, Hart RG. High-sensitivity C-reactive protein and soluble CD40 ligand as indices of inflammation and platelet activation in 880 patients with non valvular atrial fibrillation. Relationship to stroke risk factors, stroke risk stratification schema, and prognosis. *Stroke* 2007;38:1229-37.

248. Terruzzi A, Valente L, Mariani R, Moschini L, Camerlingo M. C-reactive protein and aetiological subtypes of cerebral infarction. *Neurol Sci.* 2008;29:245-9.
249. International Council for Standardization in Haematology (Expert Panel on Blood Rheology): ICSH recommendations for measurement of erythrocyte sedimentation rate. *J Clin Pathol.* 1993;46:198-208.
250. Gillum RF, Mussolino ME, Makuc DM. Erythrocyte sedimentation rate and coronary heart disease: the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *J Clin Epidemiol.* 1995;48:353-61.
251. Gillum RF, Ingram DD, Makuc DM. White blood cell count and stroke incidence and death. The NHANES I epidemiologic follow-up study. *Am J Epidemiol.* 1994;139:894-902.
252. Zaremba J, Skrobański P, Losy J. Acute ischaemic stroke increases the erythrocyte sedimentation rate, which correlates with early brain damage. *Folia Morphol.* 2004;63:373-6.
253. Weimar C, Mieck T, Buchthal J, Ehrenfeld CE, Schmid E, Diener HC, for the German Stroke Study Collaboration. Neurologic worsening during the acute phase of ischemic stroke. *Arch Neurol.* 2005;62:393-7.
254. DeGraba TJ, Hallenbeck JM, Pettigrew KD, Dutka AJ, Kelly BJ. Progression in acute stroke: value of the initial NIH stroke scale score on patient stratification in future trials. *Stroke* 1999;30:1208-12.
255. Thanvi B, Treadwell S, Robinson T. Early neurological deterioration in acute ischaemic stroke: predictors, mechanisms and management. *Postgrad Med J.* 2008;84:412-7.
256. Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL, Misselwitz B, Hermanek P, Leffmann C, Janzen RW, Rother J, Buecker-Nott HJ, Berger K; German Stroke Registers Study Group. Predictors of in-hospital mortality and attributable risks of death after ischemic stroke: the German Stroke Registers Study Group. *Arch Intern Med.* 2004;164:1761-8.
257. Di Napoli M, Papa F, Bocola V. Prognostic influence of increased C-reactive protein and fibrinogen levels in ischemic stroke. *Stroke* 2001;32:133-8.
258. Rallidis LS, Vikedis M, Panagiotakos DB, Liakos GK, Krania E, Kremastinos DT. Usefulness of inflammatory and haemostatic markers to predict short-term risk for death in middle-aged ischaemic stroke patients. *Acta Neurol Scand.* 2008;117:415-20.
259. Belayev L, Liu Y, Zhao W, Busto R, Ginsberg MD. Human albumin therapy of acute ischemic stroke. Marked neuroprotective efficacy at moderate doses and with a broad therapeutic window. *Stroke* 2001;32:553-60.

260. Zoellner H, Hofler M, Beckmann R, Hufnagl P, Vanyek E, Bielek E, Wojta J, Fabry A, Lockie S, Binder BR. Serum albumin is a specific inhibitor of apoptosis in human endothelial cells. *J Cell Sci.* 1996;109:2571-80.
261. Belayev L, Busto R, Zhao W, Clemens JA, Ginsberg MD. Effect of delayed albumin hemodilution on infarction volume and brain edema after transient middle cerebral artery occlusion in rats. *J Neurosurg.* 1997;87:595-601.
262. Belayev L, Zhao W, Pattany PM, Weaver RG, Huh PW, Lin B, Busto R, Ginsberg MD. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging confirms marked neuroprotective efficacy of albumin therapy in focal cerebral ischemia. *Stroke* 1998;29:2587-99.
263. Idicula TT, Waje-Andreassen U, Brogger J, Naess H, Thomassen L. Serum albumin in ischemic stroke patients: the higher the better. The Bergen Stroke Study. *Cerebrovasc Dis.* 2009;28:13-7.
264. Ginsberg MD, Hill MD, Palesch YY, Ryckborst KJ, Tamariz D. The ALIAS Pilot Trial. A dose-escalation and safety study of albumin therapy for acute ischemic stroke-I: physiological responses and safety results. *Stroke* 2006;37:2100-6.
265. Palesch YY, Hill MD, Ryckborst KJ, Tamariz D, Ginsberg MD. The ALIAS Pilot Trial. A dose-escalation and safety study of albumin therapy for acute ischemic stroke-II: neurologic outcome and efficacy analysis. *Stroke* 2006;37: 2107-14.
266. Shin DH, Moon GJ, Bang OY. Albumin therapy in acute stroke patients. *J Neurol.* 2007;254:870-8.
267. Yoon SS, Zheng ZJ. Elevated total white blood cell count with high blood glucose is associated with poor outcome after ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2005;14:88-93.
268. Kazmierski R, Guzik P, Ambrosius W, Ciesielska A, Moskal J, Kozubski W. Predictive value of white blood cell count on admission for in-hospital mortality in acute stroke patients. *Clin Neurol Neurosurg.* 2004;107:38-43.
269. Elkind MS, Cheng J, Boden-Albala B, Paik MC, Sacco RL; Northern Manhattan Stroke Study. Elevated white blood cell count and carotid plaque thickness: The Northern Manhattan stroke study. *Stroke* 2001;32:842-9.
270. Lee CD, Folsom AR, Nieto FJ, Chambless LE, Shahar E, Wolfe DA. White blood cell count and incidence of coronary heart disease and ischemic stroke and mortality from cardiovascular disease in African-American and White men and women: atherosclerosis risk in communities study. *Am J Epidemiol.* 2001;154:758-64.

271. Koren-Morag N, Tanne D, Goldbourt U. White blood cell count and the incidence of ischemic stroke in coronary heart disease patients. *Am J Med.* 2005;118:1004-9.
272. D'Erasmus E, Acca M, Celi FS, Medici F, Palmerini T, Pisani D. Plasma fibrinogen and platelet count in stroke. *J Med.* 1993;24:185-91.
273. Cha JK, Jeong MH, Jang JY, Bae HR, Lim YJ, Kim JS, Kim SH, Kim JW. Serial measurement of surface expressions of CD63, P-selectin and CD40 ligand on platelets in atherosclerotic ischemic stroke. A possible role of CD40 ligand on platelets in atherosclerotic ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2003;16:376-82.
274. Prodan CI, Joseph PM, Vincent AS, Dale GL. Coated-platelets in ischemic stroke: differences between lacunar and cortical stroke. *Thromb Haemost.* 2008;6:609-14.
275. O'Connell TX, Horita TJ, Kasravi B. Understanding and interpreting serum protein electrophoresis. *Am Fam Physician* 2005;71:105-12.
276. Muchitsch EM, Schwarz HP. Beneficial effect of albumin therapy attributable to alpha-1 acid glycoprotein? *Stroke* 2003;34:4-5;author reply.
277. Parkkinen J, Ojala P, Niiranen J, Jolkkonen J. Molecular mechanisms underlying neuroprotective effects of albumin after ischemic stroke. *Stroke* 2007;38:255;author reply 256.
278. Mukamal KJ, Tolstrup JS, Friberg J, Grønbaek M, Jensen G. Fibrinogen and albumin levels and risk of atrial fibrillation in men and women (the Copenhagen City Heart Study). *Am J Cardiol.* 2006;98:75-81.
279. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease. Meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 1998;279:1477-82.
280. Dávalos A, Ricart W, Gonzalez-Huix F, Soler S, Marrugat J, Molins A, Suñer R, Genís D. Effect of malnutrition after acute stroke on clinical outcome. *Stroke* 1996;27:1028-32.
281. Levy AP, Asleh R, Blum S, Levy NS, Miller-Lotan R, Kalet-Litman S, Anbinder Y, Lache O, Nakhoul FM, Asaf R, Farbstein D, Pollak M, Soloveichik YZ, Strauss M, Alshiek J, Livshits A, Schwartz A, Awad H, Jad K, Goldenstein H. Haptoglobin: basic and clinical aspects. *Antioxid Redox Signal* 2010;12:293-304.
282. Levy AP. Haptoglobin: a major susceptibility gene for diabetic cardiovascular disease. *Isr Med Assoc J.* 2004;6:308-10.
283. Holme I, Aasveit AH, Hammar N, Jungner I, Walldius G. Haptoglobin and risk of myocardial infarction, stroke, and congestive heart failure in 342,125 men and

- women in the Apolipoprotein MOrtality RiSk study (AMORIS). *Ann Med.* 2009;41:522-32.
284. Brea D, Sobrino T, Blanco M, Fraga M, Agulla J, Rodriguez-Yañez M, Rodriguez-Gonzalez R, Perez de la Ossa N, Leira R, Forteza J, Davalos A, Castillo J. Usefulness of haptoglobin and serum amyloid A proteins as biomarkers for atherothrombotic ischemic stroke diagnosis confirmation. *Atherosclerosis* 2009;205:561-7.
285. Imm MD, Feldhoff PW, Feldhoff RC, Lassiter HA. The administration of complement component C9 augments post-ischemic cerebral infarction volume in neonatal rats. *Neurosci Lett.* 2002;325:175-8.
286. Cavusoglu E, Eng C, Chopra V, Ruwende C, Yanamadala S, Clark LT, Pinsky DJ, Marmur JD. Usefulness of the serum complement component C4 as a predictor of stroke in patients with known or suspected coronary artery disease referred for coronary angiography. *Am J Cardiol.* 2007;100:164-8.
287. Engström G, Hedblad B, Janzon L, Lindgärde F. Complement C3 and C4 in plasma and incidence of myocardial infarction and stroke: a population-based cohort study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007;14:392-7.