



**Universidad de Santiago de Compostela
Facultad de Medicina**

**Complejo Hospitalario Universitario de
Santiago de Compostela.
Hospital Clínico Universitario.
Servicio de Neurología. Unidad de Ictus**



TESIS DOCTORAL

***Hipertensión arterial
emergente e
inflamación en el ictus
isquémico agudo***

Manuel Rodríguez Yáñez

Director:

Prof. José Castillo Sánchez

Santiago de Compostela, octubre de 2004

**HIPERTENSIÓN ARTERIAL EMERGENTE E
INFLAMACIÓN EN EL ICTUS ISQUÉMICO
AGUDO.**

Tesis Doctoral presentada por D. Manuel Rodríguez Yáñez para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Santiago de Compostela.

Santiago de Compostela, octubre de 2004

AGRADECIMIENTOS:

En primer lugar, quisiera dar las gracias al Profesor José Castillo, por despertar mi interés por la Neurología y la investigación, y por confiar en mí desde el principio, dándome la oportunidad de realizar este trabajo y poder llevar a cabo mi profesión lo mejor posible.

También me gustaría agradecer a todo el Servicio de Neurología del Hospital Clínico Universitario de Santiago que me hayan aceptado tan bien desde el principio, y me hayan ofrecido su apoyo, en especial a los doctores Miguel Blanco y Rogelio Leira.

Gracias al Hospital General Universitario “Gregorio Marañón” de Madrid, donde he realizado mi Residencia, y especialmente al Servicio de Neurología, porque su formación ha sido fundamental para poder dedicarme hoy a la profesión que más me gusta.

Por último, me gustaría dar las gracias a los compañeros de los hospitales Josep Trueta de Girona y La Princesa de Madrid que me han ayudado en la planificación y desarrollo de este trabajo.

*A Isabel y a mi familia,
por su gran apoyo.*

INDICE

	PÁGINA
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. ICTUS.....	3
1.1.1. Concepto.....	3
1.1.2. Epidemiología.....	3
1.1.3. Clasificación.....	4
1.1.4. Factores de riesgo.....	10
1.1.4.1. Factores de riesgo no modificables.....	10
1.1.4.2. Factores de riesgo modificables.....	11
1.1.5. Fisiopatología del ictus isquémico.....	14
1.1.5.1. Factores relacionados con la isquemia cerebral.	17
1.1.5.1.1. Hipoxia.....	17
1.1.5.1.2. Hipoglucemia.....	18
1.1.5.1.3. Flujo sanguíneo cerebral.....	18
1.1.5.1.4. Circulación colateral.....	21
1.1.5.2. Fisiopatología de la isquemia en el tejido cerebral.....	21
1.1.5.2.1. Isquemia en la sustancia gris.....	22
1.1.5.2.2. Isquemia en la sustancia blanca.....	30
1.1.5.3. Mecanismos fisiopatológicos del edema cerebral.....	32
1.1.5.4. Mecanismos bioquímicos de la progresión del ictus isquémico.....	35
1.2. INFLAMACIÓN EN EL ICTUS ISQUÉMICO.....	38
1.2.1. Componente celular.....	42
1.2.1.1. Leucocitos.....	42
1.2.1.2. Células endoteliales.....	44
1.2.1.3. Células gliales.....	45
1.2.2. Citoquinas.....	46
1.2.2.1. Citoquinas proinflamatorias.....	48
1.2.2.2. Citoquinas antiinflamatorias.....	52
1.2.3. Moléculas de adhesión celular.....	55
1.2.3.1. Selectinas.....	56

1.2.3.2. Superfamilia de las Inmunoglobulinas.....	58
1.2.3.3. Integrinas.....	60
1.2.4. Metaloproteasas de matriz.....	62
1.3. HIPERTENSIÓN ARTERIAL.....	63
1.3.1. Definiciones.....	64
1.3.2. Hipertensión arterial e inflamación.....	65
1.3.2.1. Hipertensión y angiotensina II.....	66
1.3.2.2. Hipertensión y radicales libres.....	67
1.3.2.3. Hipertensión y lipoproteínas LDL.....	68
1.3.3. Hipertensión arterial e ictus.....	69
1.3.3.1. Efectos de la hipertensión en la circulación cerebral.....	70
1.3.3.2. Tensión arterial en la fase aguda del ictus.....	71
2. JUSTIFICACIÓN.....	73
3. OBJETIVOS.....	75
4. HIPÓTESIS.....	77
5. PACIENTES Y MÉTODOS.....	79
5.1. CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	80
5.1.1. Criterios de inclusión.....	81
5.1.2. Criterios de exclusión.....	81
5.2. DESCRIPCIÓN DE PARÁMETROS ANALIZADOS Y TÉCNICAS.....	82
5.2.1. Evaluación de la presión arterial.....	84
5.2.2. Evaluación del ictus.....	85
5.2.2.1. Clasificación etiológica.....	85
5.2.2.2. Evaluación clínica.....	85
5.2.2.3. Valoración del tamaño del infarto.....	87
5.2.2.4. Evaluación pronóstica.....	87
5.2.3. Muestras de laboratorio.....	88

5.3. MÉTODO ESTADÍSTICO.....	88
6. RESULTADOS.....	90
6.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO.....	91
6.1.1. Estratificación de los pacientes.....	92
6.2. ANÁLISIS COMPARATIVO.....	95
6.2.1. Comparación de los grupos.....	95
6.2.1.1. Características basales.....	95
6.2.1.2. Características pronósticas.....	98
6.2.1.3. Marcadores de inflamación.....	99
6.2.2. Factores pronósticos.....	103
6.2.3. Relación entre inflamación y presión arterial.....	105
6.2.4. Relación entre inflamación y volumen del infarto...	123
6.2.5. Variables que influyen en la presión arterial.....	124
6.2.5.1. Grupo I: Normotensos.....	125
6.2.5.2. Grupo II: Hipertensos crónicos.....	126
6.2.5.3. Grupo III: Hipertensión emergente.....	128
7. DISCUSIÓN.....	130
8. CONCLUSIONES.....	143
9. BIBLIOGRAFÍA.....	145

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad cerebrovascular adquiere gran importancia, no solo por su frecuencia, sino porque conlleva una mortalidad y morbilidad elevadas.

Se ha considerado que en la patogenia del ictus isquémico están implicados mecanismos inflamatorios. Durante la fase aguda de la isquemia cerebral se produce una cascada citotóxica que origina la liberación de factores quimiotácticos, lo cual desencadena una respuesta inflamatoria.

Existen diferentes moléculas que pueden ser marcadores adecuados de la activación endotelial y la inflamación local o sistémica. Se han observado niveles elevados de algunas de estas moléculas en multitud de enfermedades cardiovasculares, inflamatorias y neoplásicas, y en algunos casos son útiles para predecir el pronóstico clínico. También se han encontrado niveles elevados de varios de estos marcadores inflamatorios en las fases iniciales del ictus isquémico agudo y de la hemorragia intracerebral.

La hipertensión arterial es el principal factor de riesgo en la enfermedad cerebrovascular, y se ha comprobado que la inflamación está implicada en su desarrollo. También se ha sugerido que el incremento de la presión sanguínea puede ser un estímulo para la inflamación, y éste ser el posible mecanismo por el cual la hipertensión es un factor de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis.

La presión arterial desempeña una labor importante en la fase aguda del ictus, pero el mecanismo que justifica su elevación aun es desconocido.

1.1. ICTUS

1.1.1. CONCEPTO

La isquemia cerebral es el resultado de una disminución del flujo sanguíneo cerebral hasta un nivel suficiente como para provocar alteraciones metabólicas y bioquímicas que producen necrosis celular y alteran el funcionamiento del sistema nervioso. Dependiendo del territorio afectado hablamos de isquemia cerebral focal cuando existe un área de disminución de flujo limitada a una zona del encéfalo, y de isquemia cerebral global cuando se afecta la totalidad del tejido, como ocurre en el caso de paro cardíaco o shock prolongado.

La Organización Mundial de la Salud define ictus como el desarrollo clínico rápido de signos focales de alteración de la función cerebral sin otra causa aparente que no sea el origen vascular **(1)**.

1.1.2. EPIDEMIOLOGÍA

El ictus es la enfermedad neurológica que con más frecuencia pone en riesgo la vida, afectando cada año a 500.000 personas en

Estados Unidos. De un estudio realizado en Nueva Zelanda se puede extrapolar que su incidencia es de 160 casos nuevos por 100.000 habitantes y año **(2)**. Constituye la tercera causa de mortalidad después de las enfermedades cardíacas y el cáncer, ocasionando una de cada 15 muertes. Aunque el ictus provoca más frecuentemente discapacidad, en los Estados Unidos se producen cada año 150.000 muertes debido a la enfermedad cerebrovascular.

En España, su incidencia es de 174 casos nuevos por 100.000 habitantes y año **(3)**, y su tasa de mortalidad de 97.7 por cada 100.000 habitantes y año, siendo ligeramente superior en mujeres (111.9 por 100.000 habitantes/año) que en hombres (82.9 por 100.000 habitantes/año) **(4)**.

El ictus es la primera causa de discapacidad en los adultos. De los supervivientes, aproximadamente el 31% necesita ayuda para realizar sus actividades de la vida diaria, el 20% necesita ayuda para caminar y el 16% requieren cuidados institucionales. Todo ello conlleva a un gasto económico muy elevado, estimado en 41 billones de dólares al año en los Estados Unidos.

1.1.3. CLASIFICACIÓN

Existen dos tipos principales de ictus: el isquémico, en el que un flujo sanguíneo inadecuado provoca un área circunscrita de infarto

cerebral, y el hemorrágico, en el que una extravasación sanguínea en el parénquima cerebral o en el espacio subaracnoideo produce lesión y desplazamiento de las estructuras cerebrales. Los ictus isquémicos se dividen a su vez en ataques isquémicos transitorios e infartos cerebrales. Los ictus hemorrágicos se dividen en hemorragias intracerebrales y hemorragias subaracnoideas.

Los ataques isquémicos transitorios (AIT) se definen como la disfunción cerebral focal o monocular, con una duración de los síntomas inferior a 24 horas, causada por la alteración cualitativa o cuantitativa vascular debida a trombosis o embolia arterial en relación con enfermedad arterial, cardíaca o hematológica **(5)**.

El infarto cerebral está ocasionado por la alteración cualitativa o cuantitativa del aporte circulatorio a un territorio encefálico, que determina un déficit neurológico de más de 24 horas de duración, lo cual es expresión de una necrosis tisular.

Dependiendo del mecanismo de producción, el infarto cerebral se subdivide, según los criterios TOAST **(6)**, en:

- *Infarto aterotrombótico*: Presencia de estenosis igual o mayor al 50% del diámetro luminal u oclusión de una arteria extracraneal o intracraneal de gran calibre que supla la región clínicamente afectada, en ausencia de otra etiología.

- *Infarto cardioembólico*: Presencia de fuente embolígena inequívoca (trombo o tumor intracardiaco, estenosis mitral reumática, prótesis aórtica o mitral, endocarditis, fibrilación auricular, enfermedad del nodo sinusal, aneurisma ventricular izquierdo, infarto agudo de miocardio de menos de 3 meses de evolución, o presencia de hipocinesia cardíaca global o discinesia) en ausencia de otra etiología.
- *Infarto lacunar*: Infarto de menos de 15 mm de diámetro en el territorio de una arteria perforante cerebral, que suele ocasionar clínicamente un síndrome lacunar (síndrome motor, sensitivo, sensitivo-motor, hemiparesia ataxia, disartria-mano torpe), en ausencia de otra etiología.
- *Infarto de origen inhabitual*: infarto de pequeño, mediano o gran tamaño, de localización cortical o subcortical, en territorio carotídeo o vertebrobasilar, habiendo descartado origen aterotrombótico, cardioembólico o lacunar. Suele estar producido por enfermedades sistémicas (conectivopatías, infecciones, neoplasias, síndrome mieloproliferativo, alteraciones metabólicas o de la coagulación) o por otras enfermedades como disección arterial, displasia fibromuscular, aneurisma sacular, malformaciones arteriovenosas, trombosis venosa cerebral, vasculitis, migraña, etc.

- *Infarto de origen indeterminado*: Infarto cerebral en el que tras un exhaustivo estudio diagnóstico, han sido descartados los subtipos aterotrombótico, cardioembólico, lacunar o inusual, o bien coexista más de una posible etiología. En este caso se pueden subdividir en indeterminado por estudio incompleto, por más de una etiología o por causa desconocida.

Según la clasificación OCSP (Oxfordshire Community Stroke Project) **(7)** los infartos cerebrales se dividen en función de su localización clínica en:

- *Infarto total de la circulación anterior o TACI* (Total anterior circulation infarction): Cuando se cumplen los tres criterios siguientes:
 1. Disfunción cerebral superior (afasia, disclaculia o alteraciones visoespaciales).
 2. Déficit motor y/o sensitivo en al menos dos extremidades (valorando cara, brazo y pierna).
 3. Hemianopsia homónima.
- *Infarto parcial de la circulación anterior o PACI* (Partial anterior circulation infarction): Cuando se cumple alguno de los siguientes criterios:

1. Disfunción cerebral superior (afasia, disclaculia o alteraciones visoespaciales); o
 2. Cuando se cumplen 2 de los 3 criterios de TACI; o
 3. Déficit motor y/o sensitivo más restringido que el clasificado como LACI (déficit limitado a una sola extremidad, o a cara y mano pero sin afectación del resto del brazo).
- *Infartos lacunares* o *LACI* (Lacunar infarction): Cuando no existe disfunción cerebral superior ni hemianopsia y se cumple uno de los siguientes criterios:
1. Hemisíndrome motor puro que afecte al menos a dos extremidades (valorando cara, brazo y pierna).
 2. Hemisíndrome sensitivo puro que afecte al menos a dos extremidades (valorando cara, brazo y pierna).
 3. Hemisíndrome sensitivo-motor que afecte al menos a dos extremidades (valorando cara, brazo y pierna).
 4. Hemiparesia-ataxia ipsilateral.
 5. Disartria-mano torpe u otro síndrome lacunar.
- *Infartos de la circulación posterior* o *POCI* (Posterior circulation infarction): Cuando se cumple alguno de los criterios siguientes:

1. Afectación ipsilateral de pares craneales con déficit motor y/o sensitivo contralateral.
2. Déficit motor y/o sensitivo bilateral.
3. Patología oculomotora.
4. Disfunción cerebelosa sin déficit de vías largas ipsilaterales.
5. Hemianopsia homónima aislada.

En la **figura 1** se muestran algunos ejemplos de los distintos tipos de infartos cerebrales según la clasificación OCSP.

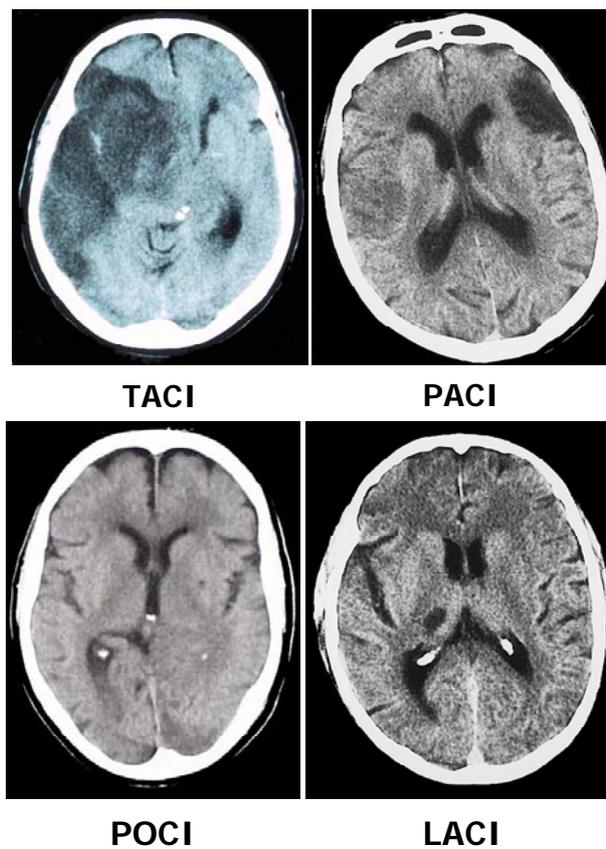


Figura 1. Tipos de infartos cerebrales según su localización clínica (clasificación OCSP).

En cuanto a los ictus hemorrágicos, constituyen el 20 % de las enfermedades cerebrovasculares. Consisten en la extravasación de sangre dentro de la cavidad craneal, secundaria a la rotura de un vaso sanguíneo, arterial o venoso. A su vez, se pueden dividir en hemorragia intracerebral o hemorragia subaracnoidea (8). Dentro de las hemorragias intracerebrales se pueden distinguir la hemorragia intraventricular primaria y la hemorragia parenquimatosa, a su vez subdividida en lobar, profunda, troncoencefálica o cerebelosa.

1.1.4. FACTORES DE RIESGO VASCULAR

Los factores de riesgo para el ictus cerebral se clasifican en factores que no se pueden modificar (como el sexo, la edad o la raza), y factores modificables, y por lo tanto prevenibles. Dentro de los factores modificables los más frecuentes son la hipertensión arterial (52.1%), la fibrilación auricular (27.4%), la diabetes mellitus (20%), la hiperlipemia (16.8%), el infarto cerebral previo (16.4%), la cardiopatía isquémica (13.3%), el ataque isquémico transitorio (12.4%), el tabaquismo (11.5%) y la arteriopatía periférica (7.8%) (9).

1.1.4.1. Factores de riesgo no modificables:

- *Edad:* El envejecimiento es uno de los principales factores de riesgo para el la enfermedad cerebrovascular. La incidencia del

ictus aumenta exponencialmente con la edad, alcanzando sus valores máximos por encima de los 65 años.

- *Sexo:* Se ha visto que los varones tienen mayor incidencia de ictus que las mujeres.
- *Raza:* La ateromatosis de grandes vasos afecta con mayor frecuencia a los individuos de raza caucásica, mientras que la patología de pequeño vaso es más frecuente en africanos y asiáticos.
- *Herencia y genética:* Existe una clara predisposición familiar a padecer ictus, tanto por vía materna como paterna. Puede ser que esta tendencia se deba a la asociación de los factores de riesgo fundamentales, como son la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y la hipercolesterolemia. Sin embargo, sobre todo en personas jóvenes, en ocasiones el único antecedente que se recoge es un familiar de primer grado afecto de ictus.

1.1.4.2. Factores de riesgo modificables:

- *Hipertensión arterial:* Es el principal factor de riesgo para cualquier tipo de ictus, tanto isquémico como hemorrágico. Todos los tipos de hipertensión, tanto sistólica como diastólica o combinada, incrementan el riesgo de ictus a partir de cifras moderadas. Cifras de tensión arterial sistólica en torno a 140-160

mm Hg o diastólica de 90-94 mm Hg incrementan el riesgo de ictus en 1.5 veces.

- *Cardiopatía:* Las enfermedades cardíacas tienen una clara asociación con los ictus, especialmente la fibrilación auricular, las valvulopatías, el infarto de miocardio, la hipertrofia ventricular izquierda y la cardiomegalia.
- *Diabetes mellitus:* Se ha estimado que el riesgo de ictus en pacientes diabéticos aumenta 1.8 veces en varones y en 2.2 veces en mujeres. La diabetes predispone a los ictus isquémicos debido a su influencia en el desarrollo de aterosclerosis.
- *Hiperlipemia:* La hiperlipemia favorece el desarrollo de la ateromatosis y de la isquemia, tanto coronaria como carotídea.
- *Tabaquismo:* El consumo de cigarrillos predispone a la aparición de aterosclerosis en hombres y mujeres, con un incremento del riesgo de 2-3 veces. El tabaco facilita el espasmo arterial y el daño endotelial. Se ha visto que este riesgo añadido del tabaco desaparece tras cinco años de abstinencia.
- *Otros factores:* El sedentarismo, la obesidad, el ronquido nocturno, el síndrome de apneas del sueño, los anticonceptivos orales y el consumo excesivo de alcohol también se han relacionado con un incremento del riesgo de ictus.

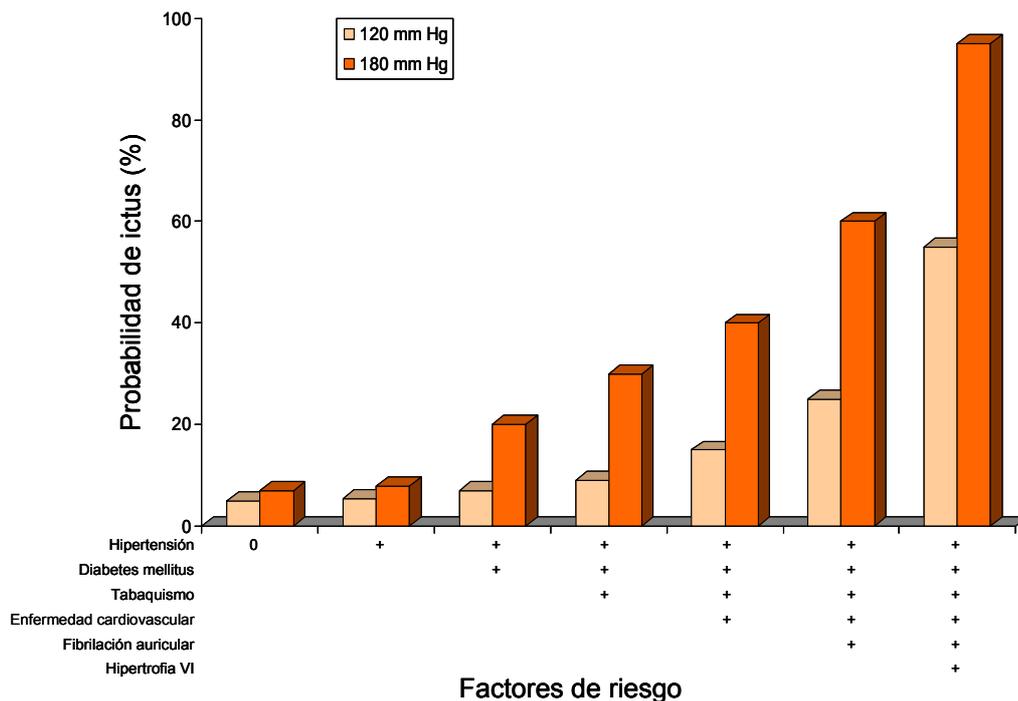
Para ver cuales son los factores de riesgo que más influyen en la enfermedad cerebrovascular, es importante conocer su prevalencia y su riesgo relativo, ya que un factor con un riesgo relativo elevado, puede tener poca relevancia si no es muy frecuente. En la **tabla 1** se resumen la prevalencia y el riesgo relativo de los principales factores modificables.

Factor de riesgo	Prevalencia (%)	Riesgo relativo
Hipertensión arterial	25 a 40	x 3 a 5
Fibrilación auricular	1 a 2	x 5 a 18
Dislipemia	6 a 40	x 1 a 2
Tabaquismo	20 a 40	x 1.5 a 2.5
Diabetes mellitus	4 a 20	x 1.5 a 3
Alcoholismo	5 a 30	x 1 a 3
Inactividad física	20 a 40	x 2.7

Tabla 1. Prevalencia y riesgo relativo de los principales factores de riesgo modificables para el ictus.

Otra peculiaridad importante es la asociación de diferentes factores de riesgo, ya que a medida que se van sumando, el riesgo de padecer un ictus aumenta de manera exponencial. En la **gráfica 1** se resumen los resultados de un estudio en el que se valoró la probabilidad de desarrollar un ictus a los 10 años en relación con la asociación de diferentes factores de riesgo en hombres de 70 años **(9)**.

Los datos se muestran en relación a dos niveles de presión arterial, 120 mm Hg y 180 mm Hg.



Gráfica 1. Probabilidad de desarrollar ictus a los 10 años a dos niveles de presión arterial. Impacto de otros factores de riesgo en varones de 70 años. (*Stroke 1991; 22: 312-318*).

1.1.5. FISIOPATOLOGÍA DEL ICTUS ISQUÉMICO

La isquemia cerebral se origina por la disminución del flujo sanguíneo hasta un nivel suficiente capaz de interferir con la función del sistema nervioso. Este proceso es el resultado de una alteración del equilibrio de numerosos factores hemodinámicos, lo cual puede

producir una serie de alteraciones metabólicas y bioquímicas en las neuronas y en la glía, que conducirán a la necrosis celular **(11)**.

Cuando se obstruye un vaso sanguíneo cerebral se produce un gradiente de perfusión sanguínea. La disminución del flujo sanguíneo cerebral (FSC) en una determinada zona de tejido cerebral por debajo de 10 ml/100 g/min produce una rápida muerte neuronal **(12)**. Sin embargo, entre este núcleo intensamente isquémico y el parénquima normalmente perfundido (FSC > 50 ml/100 g/min), existe una zona moderadamente hipoperfundida, cuya extensión depende del mejor o peor funcionamiento de la circulación colateral **(13, 14)**. Estudios recientes de tomografía por emisión de positrones (PET) han logrado diferenciar en la zona hipoperfundida dos regiones con pronóstico claramente diferenciado: una ligeramente hipoperfundida (FSC > 22 ml/100 g/min) en la que la transformación en infarto sólo sucede en circunstancias especialmente adversas (zona oligohémica), y otra, denominada de penumbra isquémica **(15, 16)**, con una perfusión cerebral críticamente disminuida (FSC < 22 ml/100 g/min), pero en la que el consumo de oxígeno es todavía suficiente para preservar la supervivencia tisular (perfusión de miseria) **(figura 2)**. Sin embargo, la penumbra isquémica no tiene que estar necesariamente alrededor de una zona de necrosis neuronal, sino que puede constituir por sí misma un territorio cerebral con aporte sanguíneo comprometido pero con un metabolismo energético preservado **(17)**.

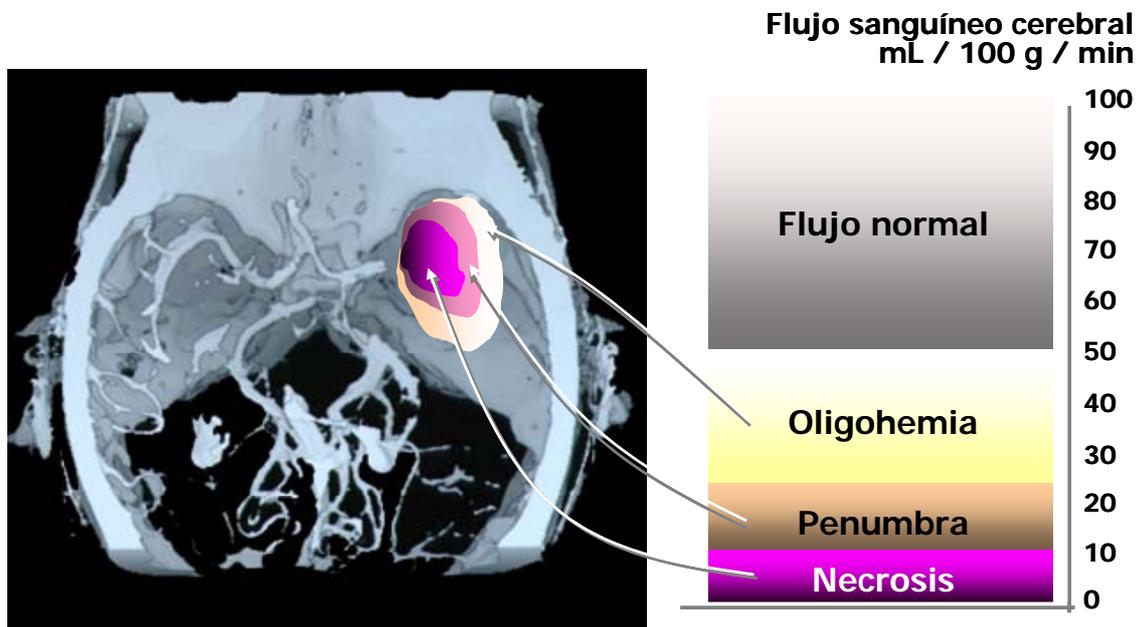


Figura 2. Zonas de tejido cerebral en relación al flujo sanguíneo tras la obstrucción de un vaso.

La penumbra isquémica se define como el tejido cerebral en el cual el flujo sanguíneo cerebral ha disminuido hasta el punto de causar silencio electrofisiológico y pérdidas pasajeras pero recurrentes de los gradientes de membrana y metabolitos energéticos **(18)**. En la penumbra isquémica hay alteración de la actividad funcional de las neuronas, pero se conserva una actividad metabólica mínima que preserva la integridad estructural durante algún tiempo. En esta zona el tejido resulta dañado, se altera el mecanismo de autorregulación, se mantiene parcialmente la reactividad al CO_2 , la transmisión sináptica y el contenido de ATP son normales y disminuye el contenido de glucosa. Esto produce la aparición de síntomas neurológicos, pero no de daños irreversibles **(11)**. Lo importante, y que constituye la base para el

tratamiento de la isquemia cerebral, es que las neuronas de la penumbra isquémica sobreviven, y podrán recuperarse cuando se mejoren las condiciones hemodinámicas y se restaure el flujo sanguíneo cerebral que aporte de nuevo la glucosa y el oxígeno necesarios **(19)**.

1.1.5.1. Factores relacionados con la isquemia cerebral

Existen diferentes factores que pueden condicionar la aparición de un infarto cerebral, como la hipoxia, la hipoglucemia, las alteraciones del flujo sanguíneo cerebral o el estado de la circulación colateral.

1.1.5.1.1. Hipoxia

Un descenso moderado en la presión parcial de oxígeno conlleva un ligero aumento del flujo cerebral, pero cifras inferiores a 40 mm Hg producen confusión, y cifras por debajo de 20 mm Hg ocasionan coma.

La hipoxia aislada, sin la presencia de acidosis o isquemia simultáneas, no ocasiona daño cerebral agudo **(20)**. Sin embargo, los efectos de la hipoxia son potenciados por la presencia simultánea de hipotensión arterial, como ocurre durante el shock o la parada cardiorrespiratoria. Cuando se produce esta situación durante unos minutos, se produce un daño cerebral irreversible, con afectación

fundamentalmente de la sustancia gris de los territorios arteriales más distales o de las zonas fronterizas **(21)**.

1.1.5.1.2. Hipoglucemia

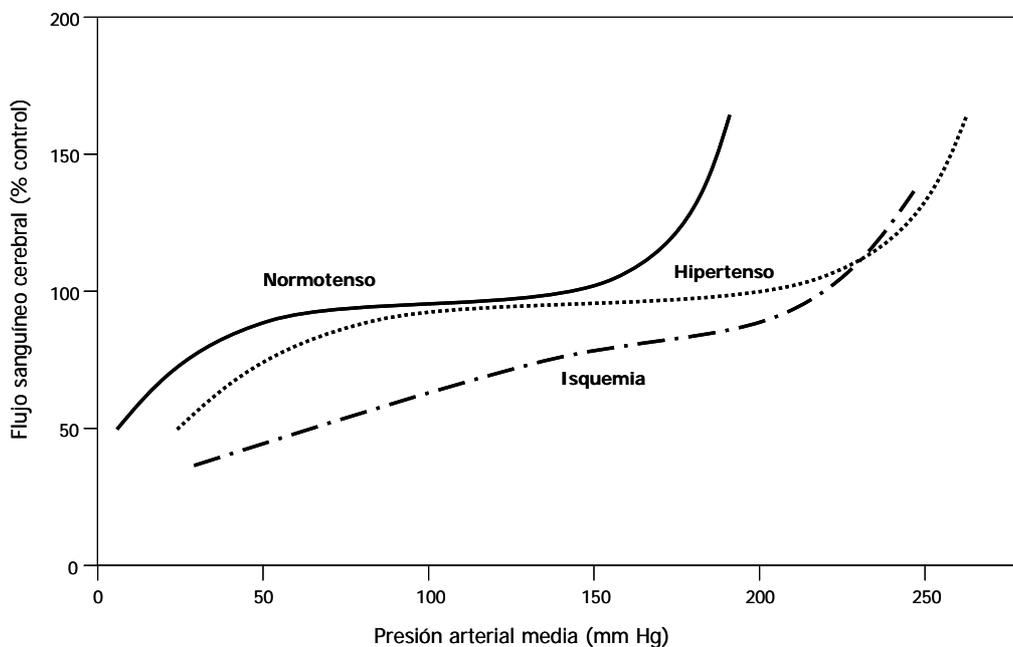
La hipoglucemia es responsable de la aparición de alteraciones funcionales y estructurales en el sistema nervioso central, originando confusión con cifras inferiores a 20 mg/dL, o coma por debajo de 10 mg/dL. Inicialmente el cerebro consume los depósitos de glucosa y glucógeno, sin llegar a producir secuelas neurológicas, siendo la situación reversible. Al cabo de un tiempo, el cerebro empieza a consumir otras sustancias, apareciendo lesiones estructurales, con necrosis neuronal selectiva, preservando el tejido glial **(22)**.

1.1.5.1.3. Flujo sanguíneo cerebral

El flujo sanguíneo cerebral es una variable que depende del gradiente de presión de la perfusión sanguínea y de la resistencia vascular, que depende a su vez de la viscosidad de la sangre y del diámetro de los vasos sanguíneos. Estas variables se pueden afectar de forma compleja durante el desarrollo del infarto cerebral. La presión de perfusión cerebral está determinada por la diferencia entre la presión media de las arterias cerebrales y las presiones intracraneal y venosa **(23)**. En condiciones fisiológicas la presión venosa y la presión

intracraneal son muy pequeñas, por lo que la presión de perfusión cerebral es equiparable a la presión sanguínea de las arterias de mediano calibre. Cuando se produce hipertensión intracraneal, trombosis venosa o respiración artificial se modifica de manera importante la presión de perfusión cerebral, lo que puede condicionar la aparición de infartos cerebrales.

En situaciones fisiológicas, la regulación del flujo sanguíneo cerebral es independiente de variaciones amplias de la presión de arterial, gracias a un complejo mecanismo de autorregulación de la circulación cerebral (**gráfica 2**), en el que intervienen factores miogénicos, bioquímicos, neurogénicos y peptidérgicos (**11**).



Gráfica 2. Autorregulación del flujo sanguíneo cerebral normal, en pacientes hipertensos y en el tejido isquémico.

En pacientes hipertensos, la curva de autorregulación se desplaza a la derecha, por lo que los límites superior e inferior de la autorregulación se desplazan hacia presiones medias más altas. Durante la isquemia cerebral se produce una alteración de los mecanismos de autorregulación del flujo cerebral. Dicho mecanismo desaparece en el territorio isquémico y la presión de perfusión se hace dependiente de la tensión arterial (esta falta de regulación aparece con disminuciones superiores al 40% del flujo cerebral). Esta dependencia es más intensa con la disminución de la tensión arterial que con el aumento, debido a que en el tejido isquémico la presión de perfusión está por debajo del límite inferior de la capacidad autorregulatoria del lecho vascular, y por esta razón los vasos están dilatados al máximo. Una disminución de la presión arterial, en este caso, no puede compensarse con una mayor reducción de la resistencia vascular **(24)**.

Durante el infarto cerebral también se altera la regulación funcional, y se produce una abolición de la reactividad al CO₂ en el centro del territorio afectado. En algunas ocasiones se produce una disminución del flujo al aumentar la concentración de CO₂ por un fenómeno de “robo intracerebral” originado por la vasodilatación de las arterias normales como respuesta a la hipercapnia, que roba sangre del tejido isquémico donde los vasos ya están dilatados al máximo **(25)**. El área con abolición del mecanismo de autorregulación en la isquemia cerebral focal es mayor que la zona de arreactividad al CO₂. Esto origina

en la periferia del infarto un desequilibrio entre el control hemodinámico y metabólico responsable de la “circulación de lujo” cerebral aumentado por encima de las necesidades titulares de oxígeno, lo que conduce a una extracción de oxígeno reducida y a la aparición de una red de sangre venosa **(26)**.

1.1.5.1.4. Circulación colateral

El cerebro se protege contra la isquemia focal mediante la circulación colateral, que constituye un factor adicional de seguridad en la vascularización del cerebro.

La principal anastomosis a nivel extracraneal está situada entre las dos carótidas primitivas. Entre la circulación intracraneal y la carótida externa se establece una comunicación a través de la arteria oftálmica. Dentro de la circulación intracraneal se establecen comunicaciones por medio del polígono de Willis y a través de las anastomosis leptomeníngicas.

1.1.5.2. Fisiopatología de la isquemia en el tejido cerebral

El cerebro consume una tercera parte de su energía en el mantenimiento de la transmisión sináptica, otra tercera parte en el transporte de iones y otro tercio en la preservación de su integridad

estructural. Cuando disminuye la perfusión cerebral, se alteran progresivamente estas funciones, hasta conducir a la muerte celular. Sin embargo, no todas las neuronas reaccionan de la misma manera a la isquemia, existiendo una vulnerabilidad selectiva en relación con la densidad neuronal. Las neuronas de la corteza cerebral, del hipocampo, núcleo amigdalino y cerebelo son más sensibles a la isquemia que el resto de las neuronas o las células gliales, y sufren cambios estructurales de manera más precoz **(27)**.

La mayoría de los infartos cerebrales se produce en la sustancia gris, pero hasta un 20% de los casos se produce en la sustancia blanca como consecuencia de la oclusión de una arteria perforante **(28)**. La fisiopatología de la isquemia cerebral es diferente en la sustancia gris y en la sustancia blanca del cerebro, debido a que ésta no contiene cuerpos neuronales ni sinapsis, pero sí axones mielinizados con una compleja estructura especializada **(29)**.

1.1.5.2.1. Isquemia en la sustancia gris

La hipoxia produce una disminución del ATP, lo que ocasiona un fallo en las bombas de Na⁺ y K⁺, con lo que se origina una rápida depleción del K⁺ intracelular, con la consecuente despolarización neuronal. Este hecho es responsable de la apertura de los canales de Ca²⁺ voltaje-dependientes y el desbloqueo de algunos canales de Ca²⁺

receptor-dependientes, produciendo un incremento de la concentración de Ca^{2+} intracelular de aproximadamente el doble de su valor, que aunque no es capaz de producir la muerte neuronal por sí sola, lo es de originar una despolarización de la membrana **(12, 13, 30, 31)**. Esto produce una cascada citotóxica en la que intervienen diferentes sustancias, desencadenando una respuesta inflamatoria.

Glutamato

El fallo energético y la consecuente despolarización de la membrana neuronal condiciona el aumento de la liberación de cantidades excesivas de glutamato y otros aminoácidos excitadores **(30, 31)**. Esto se debe, en parte, a la inversión de los transportadores de glutámico **(32)**. Existen 5 transportadores de glutamato, 2 gliales (EAAT1 y EAAT2), y 3 neuronales (EAAT3, EAAT4 y EAAT5). Estos transportadores intercambian Na^+ e H^+ por K^+ , y recaptan glutamato hacia el interior de la célula, a través de un mecanismo dependiente de energía. Tras la caída de ATP, los transportadores neuronales de glutamato dejan de recaptar, por lo que aumenta la concentración extracelular de glutamato, que estimula receptores de membrana ionotrópicos (fundamentalmente AMPA y NMDA) y receptores metabotrópicos. La estimulación del receptor AMPA produce una mayor despolarización de membrana al aumentar la concentración intracelular

de Na^+ , induciendo la liberación de más glutamato, lo que produce edema celular y abre canales no específicos voltaje-dependientes permeables al Ca^{2+} . La estimulación de los receptores NMDA es responsable del aumento de la concentración de Ca^{2+} intracelular, desencadenando la cascada isquémica que conducirá a la muerte neuronal (**figura 3**).

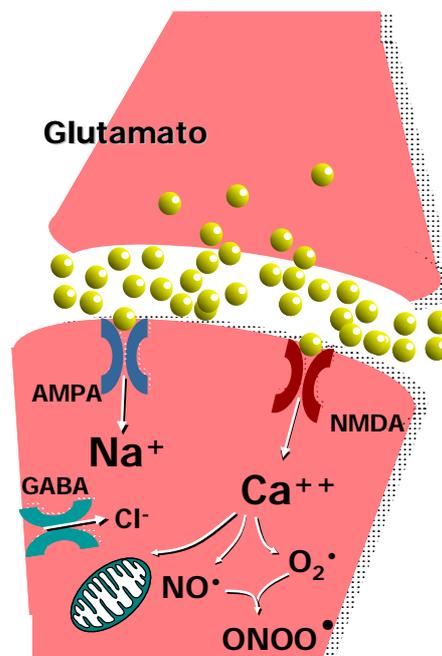


Figura 3. Acción del glutamato. Estimulación de los receptores AMPA y NMDA.

El papel de los receptores metabotrópicos no está totalmente aclarado. Existen tres grupos de receptores metabotrópicos distintos para el glutamato: Grupo I (mGlu1a, b, c, d, e y mGlu5a, b), cuya

activación libera Ca^{2+} intracelular y activa la protein-kinasa C; Grupo II (mGlu2 y mGlu3), que reduce la formación de AMPc y el Grupo III (mGlu4a, b, mGlu6, mGlu7a, b y mGlu8a, b), que disminuye la concentración intracelular de Ca^{2+} y GMPc. El estímulo de los receptores del grupo I aumenta la liberación de glutámico, mientras que el estímulo de los receptores del grupo II y III la disminuye.

Sustancias reactivas de oxígeno

La elevación de la concentración intracelular de Ca^{2+} es un factor clave en el desarrollo del daño neuronal irreversible. El aumento del Ca^{2+} intracelular activa una serie de enzimas (proteínquinasas, proteasas, endonucleasas, proteínfosfatasas y sintasa de óxido nítrico) y condiciona la expresión de varios genes de respuesta inmediata **(33)**.

En la isquemia cerebral, la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS) puede exceder la capacidad antioxidante de las neuronas, provocando alteraciones de algunos constituyentes celulares, como proteínas, ácidos nucleicos y lípidos. Las ROS responsables del estrés oxidativo de las neuronas son los radicales libres como el anión superóxido ($\text{O}_2^{\bullet-}$), el radical hidroxilo ($\bullet\text{OH}$) y el óxido nítrico (NO^{\bullet}), y otras especies reactivas que no son radicales libres, pero son sustancias muy tóxicas, como el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y el peroxinitrito (ONOO^-) **(34)**.

El anión superóxido se genera a través de múltiples vías metabólicas, e inicia la cascada del estrés oxidativo en la isquemia cerebral. La activación del receptor NMDA estimula la fosfolipasa A₂, liberando ácido araquidónico, prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos. Durante el metabolismo del ácido araquidónico se forma el O₂^{•-}, que estimula de nuevo la fosfolipasa A₂, estableciendo un sistema de retroalimentación positiva. También se puede generar O₂^{•-} por otros mecanismos, como la conversión de la xantina-deshidrogenasa en xantina-oxidasa, los neutrófilos infiltrados y las mitocondrias dañadas. El O₂^{•-} se produce en el interior de la neurona, y allí es donde actúa, ya que es incapaz de atravesar la membrana neuronal. Sin embargo, mediante la actuación del enzima superóxido dismutasa, el O₂^{•-} se transforma en H₂O₂, que difunde fácilmente en la célula donde se origina y en las neuronas situadas en la proximidad **(34)**.

El óxido nítrico (NO[•]) es un gas inorgánico permeable, difusible, con gran capacidad reactiva **(35)**. Se sintetiza a partir del aminoácido L-arginina por medio del enzima sintetasa del óxido nítrico (NOS). En condiciones normales, el NO[•] actúa como mensajero neuronal, pero en situaciones especiales como la isquemia, se origina una elevada producción de NO[•], que se ha puesto en relación con mecanismos antagónicos de neurotoxicidad y de neuroprotección. La acción diferente del incremento del NO[•] depende del tipo de NOS que actúe. Existen tres

isoformas del enzima NOS: la neuronal (nNOS), la endotelial (eNOS) y una forma inmunológicamente inducida (iNOS). El aumento de NO^\bullet producido por la acción de la nNOS produce una lesión neuronal inmediata, mientras que el producido por la iNOS contribuye al daño neuronal retardado. Sin embargo, la producción de NO^\bullet mediada por la eNOS actúa como neuroprotector, al inducir la relajación de la fibra muscular lisa y el mantenimiento del flujo sanguíneo cerebral **(36)**.

La formación de NO^\bullet interviene en la excitotoxicidad por estímulo del NMDA **(37, 38)**. En situaciones de isquemia, la activación de los receptores NMDA y la entrada de Ca^{2+} estimula la nNOS, produciendo un aumento de la síntesis de NO^\bullet .

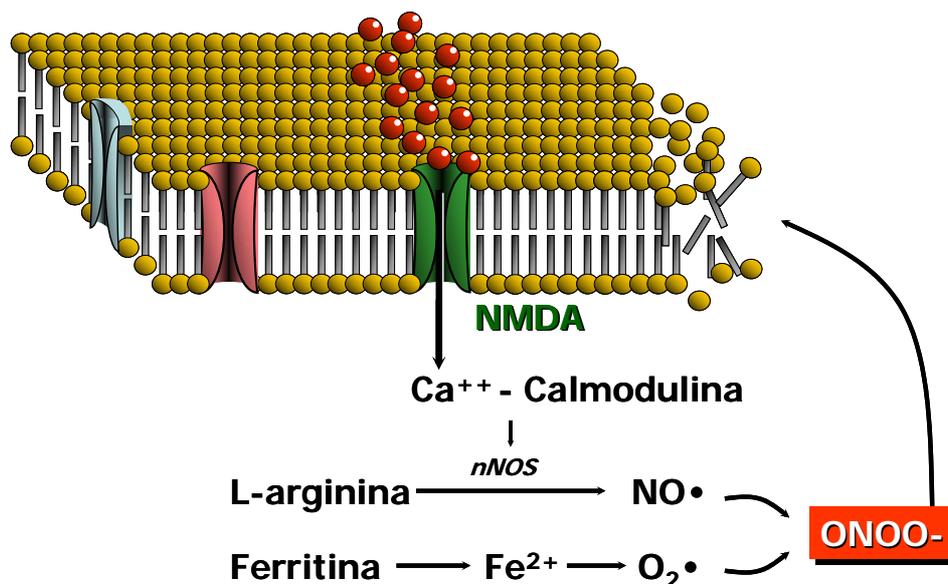


Figura 4. Acción del NO^\bullet sobre la membrana celular.

La toxicidad del NO^\bullet depende de su reacción con el O_2^\bullet (**figura 4**). Cuando se forma NO^\bullet en presencia de O_2^\bullet se origina el anión ONOO^- , que es el responsable directo de la lisis neuronal, al reaccionar con grupos sulfhidrilo, proteínas, lípidos y con los ácidos nucleicos (**39**).

Glicina y GABA

Durante la isquemia cerebral, además del glutamato, aparecen otros neurotransmisores en el espacio extracelular, principalmente la glicina y el ácido γ -aminobutírico (GABA).

La glicina es un coactivador del receptor NMDA. Su excesiva liberación durante la isquemia origina un aumento de la estimulación del receptor, ocasionando un mayor daño neuronal (**40**).

El GABA ejerce una acción inhibitoria. Los niveles de GABA en el cerebro son controlados por el enzima descarboxilasa del ácido glutámico (GAD), que sintetiza GABA a partir del glutamato, y por el enzima GABA-transaminasa (GABA-T), que lo degrada. El GABA actúa a través de dos receptores, el GABA-A, más abundante en la sustancia gris, y el GABA-B, más activo en sustancia blanca. El receptor GABA-A es ionotrópico, y su estimulación condiciona la entrada de Cl^- en el interior de la neurona, facilitando su repolarización. El receptor GABA-B es metabotrópico, acoplado a la proteína G, que actúa a través de un segundo mensajero modificando la conductancia del Ca^{2+} y del K^+ .

Durante la isquemia cerebral se produce un aumento de la síntesis del GABA, por un lado favorecido por el aumento de la concentración de glutamato (por el aumento de actividad del GAD, que es independiente del ATP y más activo en presencia de acidosis) y por otro debido a la inhibición del enzima GABA-T (más activa en presencia de alcalosis). A su vez, la despolarización de la membrana neuronal producida por la isquemia, conduce a la liberación del GABA en el espacio extracelular, donde alcanza niveles hasta 250 veces superior que en condiciones fisiológicas.

Apoptosis

La muerte neuronal que se produce en la zona de penumbra isquémica es también, en parte, el resultado de un proceso apoptótico. La lesión del DNA que se produce por las endonucleasas o las ROS, inicia un complejo mecanismo de autodestrucción en el que se implica una alteración de la expresión génica **(41)**, en el que están implicadas las mitocondrias **(42)**. Reducciones moderadas del ATP mitocondrial originan la liberación de caspasas, citocromo-c y de un factor de inducción de la apoptosis, que actúa como iniciadores de la muerte neuronal apoptótica **(43)**.

También se ha relacionado a la apoptosis con una forma de neuroprotección fisiológica, como la tolerancia isquémica. En las

neuronas de la zona de penumbra isquémica, que sobreviven al daño isquémico inicial, la estimulación del receptor NMDA y el aumento de la concentración intracelular de Ca^{2+} , activan a una familia de genes de respuesta inmediata (c-fos, c-jun), que pueden regular la síntesis proteica en otros genes efectores. Esta síntesis proteica (proteínas de estrés, factores de crecimiento neuronal, factor de necrosis tumoral- α , etc.) puede ejercer un papel promotor de la supervivencia y recuperación neuronal, o bien activar la muerte celular programada o apoptosis **(44)**.

1.1.5.2.2. Isquemia en la sustancia blanca

Aunque la entrada de Ca^{2+} es el factor común de la lesión isquémica, tanto en la sustancia gris como en la sustancia blanca, las vías que conducen a este proceso son diferentes **(28)**. Por un lado, la sustancia blanca hemisférica es menos sensible a la hipoxia/isquemia que la sustancia gris, sin embargo, la sustancia blanca es mucho más sensible a la anoxia. Además, la hipótesis excitotóxica, que está más que demostrada en la sustancia gris, posiblemente es mucho menos importante en la sustancia blanca, la cual no tiene sinapsis ni las complejas estructuras pre y post-sinápticas, donde actúan el glutamato y otros aminoácidos neuroexcitadores.

En situaciones fisiológicas, los astrocitos desarrollan una actividad fundamental para controlar la acción neurotransmisora del glutamato. La recaptación del glutamato por parte de los astrocitos se realiza por medio de diferentes transportadores (fundamentalmente EAAT1 y EAAT2), que consiguen concentraciones de glutamato dentro de los astrocitos entre 3000 y 10000 veces superiores a las del espacio extracelular **(45)**. Para introducir el glutamato al interior del astrocito, estos transportadores emplean el gradiente de membrana de Na⁺. Dentro del astrocito el glutamato se transforma en glutamina a través de la glutamín-sintetasa, que será de nuevo reutilizada por las neuronas para la síntesis de glutamato y GABA.

Durante la isquemia cerebral, el primer cambio que se observa es el edema de los astrocitos. Dicho edema está condicionado por el fallo energético (caída de ATP) que origina la despolarización y la apertura de varios canales iónicos, dependientes o no del glutamato, con la consiguiente entrada de Na⁺ y agua **(46)**. El edema astrocítico es responsable de la disminución de la recaptación de glutamato, además de otros factores como la disminución de los transportadores, el ácido araquidónico, radicales libres, ácido láctico y la presencia de concentraciones elevadas de NO•.

La microglía también contribuye al daño tisular isquémico a través de varios mecanismos, como la producción de citocinas, NO• y otros radicales libres **(47)**.

En los oligodendrocitos, la disminución de energía ocasiona una pérdida de los gradientes iónicos que revierten el funcionamiento de algunas bombas de intercambio de Na⁺ y Ca²⁺, con la consiguiente acumulación de ambos iones en el interior de la célula **(47)**.

Las células de la glia que sobreviven a un episodio isquémico sufren un proceso de hipertrofia y proliferación, fundamentalmente de astrocitos, conocido como gliosis reactiva, que se ha puesto en relación con mecanismos de neuroprotección y reparación de la lesión isquémica. Los astrocitos son una de las fuentes más importantes de factores de crecimiento, que pueden desempeñar un papel importante en la tolerancia isquémica, como el factor de crecimiento neural (NGF), el factor de crecimiento derivado del cerebro (BDNF) y del factor de crecimiento vásculo-endotelial (VEGF) **(48)**.

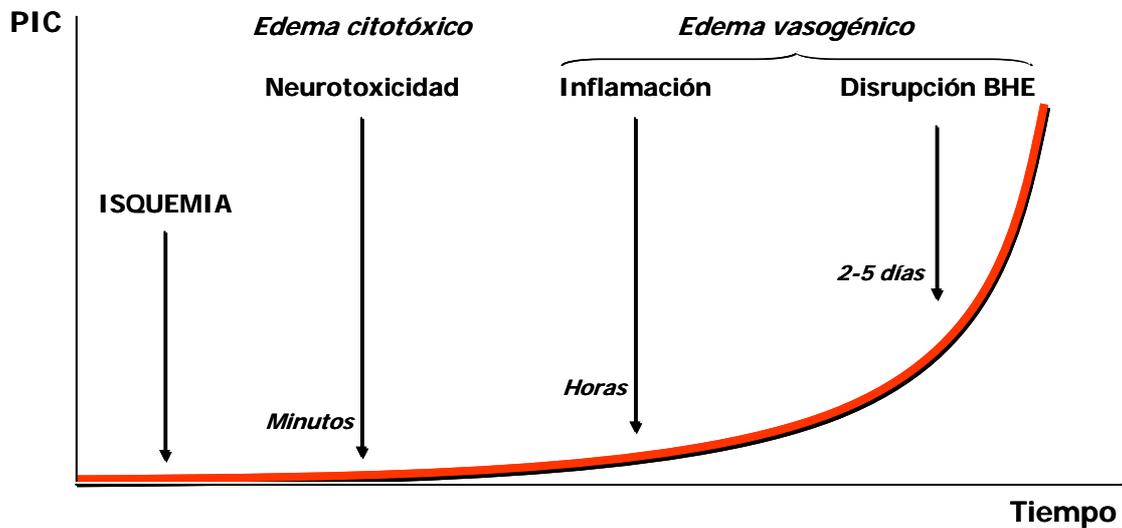
1.1.5.3. Mecanismos fisiopatológicos del edema cerebral

El factor que más contribuye en la morbilidad y mortalidad del ictus es el desarrollo de edema cerebral **(49)**. En pacientes con infartos severos el edema producido puede ocasionar un aumento de la presión intracraneal que conduzca a la herniación, disminución del nivel de

conciencia y muerte **(50)**. Incluso en infartos más pequeños, el edema puede producir un aumento de la presión intracraneal, lo que incrementa la isquemia **(51)**.

El edema que se produce en la isquemia cerebral puede ser citotóxico (acúmulo de líquido en el interior de la célula), vasogénico (acúmulo de líquido en el intersticio) o ambos.

El perfil temporal del desarrollo del edema en el tejido isquémico se refleja en la **gráfica 3**. Inicialmente se produce un edema citotóxico, ya que las neuronas y la glía son más sensibles a la isquemia que el endotelio capilar. El edema citotóxico se origina por alteración de la permeabilidad celular y por el aumento de la osmolaridad intracelular. La alteración de la permeabilidad celular es consecuencia del fallo energético, al ser incapaz de mantener las bombas de intercambio iónico. Como consecuencia de la liberación del glutamato se produce un aumento de la osmolaridad. Posteriormente a la activación de los receptores de glutamato se desarrollan una serie de mecanismos **(52)**, que incluyen desde la entrada inicial de Na^+ **(53, 54)** a la activación de procesos secundarios, como la disfunción endotelial, entrada de Ca^{2+} y producción de ROS **(55-57)**, lo que conducirá a la incorporación de Na^+ y agua en el interior de las células.



Gráfica 3. Perfil temporal del desarrollo del edema y su relación con la presión intracraneal (PIC).

El edema vasogénico se produce por la alteración de la barrera hematoencefálica debido a la persistencia de la isquemia cerebral. Como consecuencia de esta alteración de la barrera hematoencefálica se produce una extravasación de proteínas en el parénquima cerebral, lo que da lugar al acúmulo de líquido en el espacio intercelular **(58)**. Días después del desarrollo de la isquemia, el acúmulo de proteínas en la sustancia blanca es más intensa que en el propio tejido isquémico, donde la mayoría de las proteínas han sido digeridas por enzimas proteolíticas. Esta localización del edema vasogénico con predominio por la sustancia blanca contrasta con el edema citotóxico, que se localiza fundamentalmente en la sustancia gris **(59)**.

La microembolia cerebral origina una forma peculiar de edema. El impacto de un émbolo en un territorio vascular sano no produce una disminución global del flujo sanguíneo cerebral, sino una redistribución del mismo. En estas circunstancias, se produce una alteración inmediata de la barrera hematoencefálica y un edema vasogénico masivo localizado en la sustancia gris, donde habitualmente impactan los émbolos. Pocas horas después, el edema se desplaza a la sustancia blanca adyacente **(60)**.

1.1.5.4. Mecanismos bioquímicos de la progresión del ictus isquémico

Uno de los mecanismos que conduce a la progresión del ictus es la transformación de la penumbra isquémica en una zona de lesión irreversible. En la zona de la penumbra isquémica se produce una mayor demanda de energía debido a que aumentan las necesidades metabólicas al producirse ondas de despolarización recurrentes. Estas mayores necesidades de aporte de nutrientes no pueden ser cubiertas debido a una disminución del flujo sanguíneo cerebral, por lo que el umbral de perfusión se hace cada vez más crítico, y zonas de penumbra se incorporan progresivamente al parénquima cerebral no viable. Sin embargo, la zona de penumbra isquémica es clínicamente expresiva,

por lo que es probable que el deterioro neurológico implique, además, el reclutamiento de la región de oligohemia más periférica **(17)**.

Con niveles de flujo sanguíneo cerebral inferiores a 22 ml/100 g/min se produce la liberación de grandes cantidades de glutamato y de otros aminoácidos neuroexcitadores, capaces de inducir ondas de despolarización recurrentes en la zona de penumbra isquémica **(17)**. El predictor más potente de progresión de infarto cerebral es el glutamato. Niveles plasmáticos de glutamato por encima de 200 $\mu\text{M/I}$ en las primeras 24 horas desde el inicio de la sintomatología predicen el deterioro neurológico con una probabilidad del 92% **(61)**. También se han asociado niveles elevados de glicina con el aumento de la frecuencia de deterioro neurológico precoz **(61)**. La disminución de la concentración del GABA en plasma también es un predictor importante de deterioro neurológico en las primeras 48 horas desde el inicio de la clínica en los infartos lacunares, sobre todos los localizados en los núcleos de la base **(62)**.

Pero para la progresión de la isquemia cerebral son necesarios otros mecanismos secundarios. Se ha demostrado una relación entre el aumento de los depósitos de hierro (como fuente de radicales libres) y el deterioro neurológico **(63)**. También se ha visto que el NO^\bullet es un factor importante en la progresión de la zona de penumbra isquémica, especialmente en las zonas más periféricas, donde la presencia de

oxígeno facilita la producción de peroxinitrilo **(38)**. Los mecanismos inflamatorios también desempeñan un papel fundamental en la progresión del infarto, y concentraciones plasmáticas elevadas de IL-6 son un potente predictor de deterioro neurológico precoz **(64)**.

La hiperglucemia, la hipertermia, la cefalea y las crisis comiciales en las primeras horas del ictus se han relacionado con el infarto cerebral progresivo. Los niveles plasmáticos de glucosa elevados durante la fase aguda del ictus isquémico aumentan la concentración de ácido láctico. Se ha visto que el efecto de la hipertermia sobre la progresión del infarto es dependiente de la neurotoxicidad del glutamato **(65)**, y posiblemente de la IL-6 y del TNF- α . La cefalea al inicio del ictus isquémico está mediada por el glutamato, por el NO \bullet y por al IL-6 **(66)**. Las crisis convulsivas al inicio del ictus aparecen en los infartos corticales, y se relacionan con un empeoramiento neurológico como resultado del aumento de concentración de glutamato extracelular liberado en esta zona **(67)**.

También existen marcadores de neuroimagen del ictus progresivo. La presencia de hipodensidad precoz en la tomografía axial computarizada (TAC) o de hiperseñal en la resonancia magnética de difusión (RM-DWI) se relaciona con la progresión del infarto cerebral. Este hecho se debe a la presencia de edema citotóxico relacionado con el glutamato **(46)** o de edema vasogénico relacionado con el aumento de

la permeabilidad vascular originado por el NO• y por los mecanismos de inflamación **(38, 64, 68, 69)**.

1.2. INFLAMACIÓN EN EL ICTUS ISQUÉMICO

Diferentes estudios han demostrado la asociación entre la inflamación sistémica y un riesgo aumentado de padecer infarto de miocardio e ictus **(70, 71)**.

La isquemia cerebral y la posterior reperfusión inducen una respuesta inflamatoria que se inicia en la microcirculación, que ayudará a la destrucción celular **(37, 64, 72)**. En la periferia de la zona isquémica se activan las células endoteliales, las neuronas, los astrocitos y la glia, para iniciar una respuesta inflamatoria a través de la liberación de citocinas **(69, 73)**, unas glicoproteínas que poseen la capacidad de interaccionar entre ellas mismas y con muchas estirpes celulares.

Las citocinas que inician la inflamación son la interleucina-1 β (IL-1 β) y el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) **(figura 5) (73)**. La activación de estas citocinas en la isquemia cerebral ocurre de manera precoz, aunque de forma transitoria **(64, 74)**.

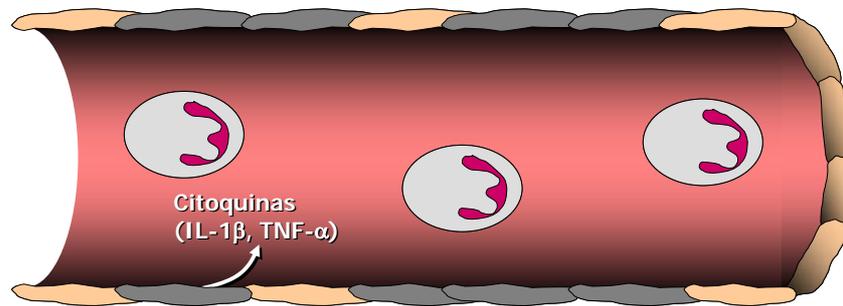


Figura 5. Inicio de la respuesta inflamatoria. Acción de la IL-1 β y TNF- α .

La IL-1 β y el TNF- α inducen una segunda respuesta inflamatoria, mucho más persistente, mediada por otras citocinas, la interleucina-6 (IL-6) y la interleucina-8 (IL-8) (**figura 6**). La IL-6 y la IL-8 juegan un papel importante en el desarrollo de reactantes de fase aguda, incluyendo la fiebre, la proteína C reactiva y el fibrinógeno (**75**), y en la liberación de un grupo de moléculas, conocidas como moléculas de adhesión celular o adhesinas, que originan la agregación leucocitaria y posteriormente su adherencia al tejido conjuntivo de la pared vascular (**76**).

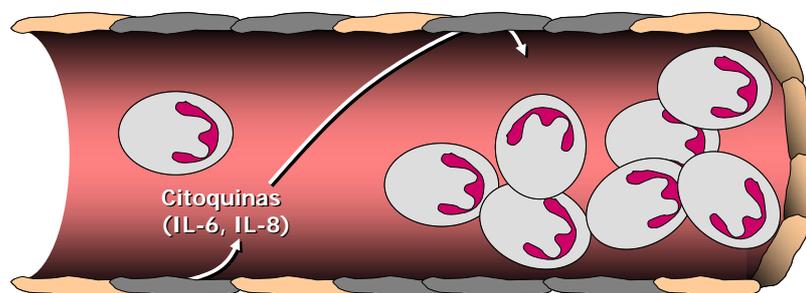


Figura 6. Segunda respuesta inflamatoria. Acción de IL-6 e IL-8

Dentro del grupo de las moléculas de adhesión se conocen diferentes grupos: las selectinas, miembros de la superfamilia de las inmunoglobulinas, y las integrinas. Las selectinas son glicoproteínas que contribuyen a la interacción inicial entre leucocitos y células endoteliales en la periferia del infarto. Su acción es transitoria y reversible, y conduce a otras interacciones celulares secundarias mediadas por otros grupos de adhesinas. Las principales moléculas de la superfamilia de las inmunoglobulinas son la molécula de adhesión intracelular-1 (ICAM-1), la molécula de adhesión vascular-1 (VCAM-1) y la molécula de adhesión plaquetoendotelial-1 (PECAM-1). Las integrinas intervienen en la adhesión intracelular y en la interacción de estas células con elementos de la matriz extracelular. Estas moléculas se activan por la IL-8, a diferencia de las selectinas y la superfamilia de las inmunoglobulinas, que se activan por la IL-6, y su acción es mucho más tardía **(77) (figura 7)**.

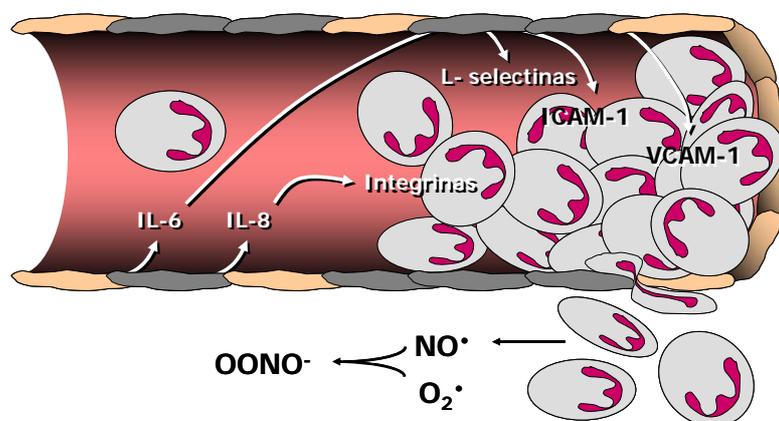


Figura 7. Acción de las moléculas de adhesión celular.

Debido a la activación de las moléculas de adhesión se produce un reclutamiento de leucocitos, y posteriormente, su agregación y adherencia a la pared vascular, lo cual es responsable de la obstrucción de la microvascularización.

Se ha visto que algunas metaloproteasas de matriz (MMPs) intervienen en la lesión tisular tras la isquemia. Los leucocitos que se acumulan y se adhieren por la acción de las citocinas en la isquemia cerebral utilizan la producción de MMPs para migrar a través del endotelio, desestructurar la barrera hematoencefálica y contribuir a la producción del edema (**figura 8**).

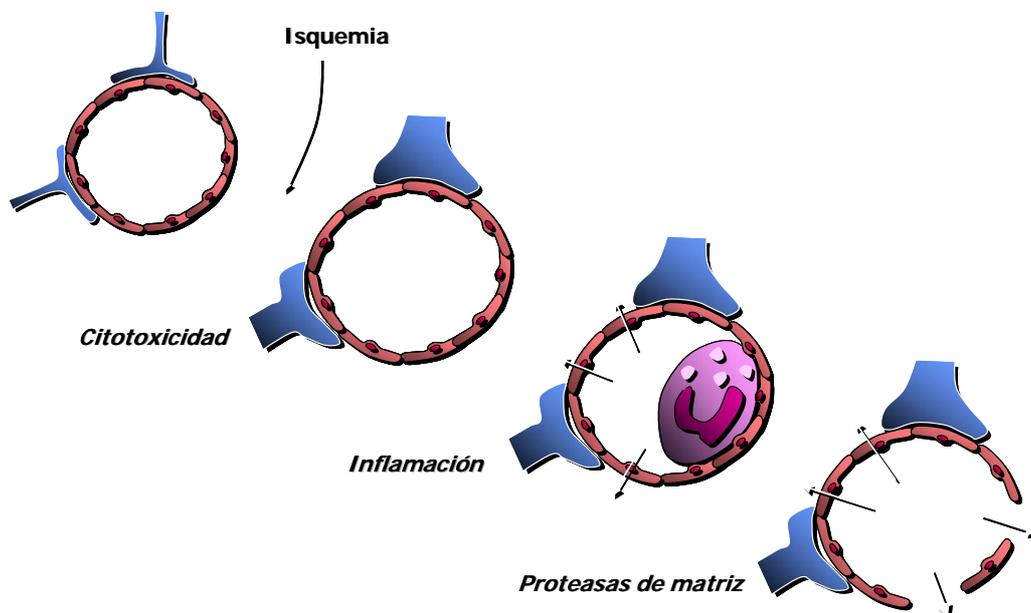


Figura 8. Acción de las metaloproteasas de matriz sobre el endotelio.

1.2.1. COMPONENTE CELULAR

En modelos experimentales se ha observado un acúmulo de leucocitos neutrófilos y linfocitos T en áreas vecinas a la lesión isquémica tras pocas horas de la oclusión de la arteria cerebral media, y a los pocos días de macrófagos que invaden el tejido cerebral dañado **(78-80)**.

También se ha observado un aumento de leucocitos polimorfonucleares (PMN) tras la reperfusión que sigue a una isquemia aguda, que contribuyen al daño tisular produciendo una obstrucción de los vasos sanguíneos y liberando radicales libres, citocinas proinflamatorias y enzimas citolíticas **(81)**.

En el proceso inflamatorio de la isquemia cerebral también intervienen otras células, como las células endoteliales y las células de la glía.

1.2.1.1. Leucocitos

Se ha demostrado que los leucocitos, especialmente los polimorfonucleares (PMN), contribuyen al daño isquémico en diferentes tejidos **(78, 82)**. En modelos experimentales se ha observado que la acumulación de PMN en regiones con circulación disminuida agrava el daño tisular isquémico en el cerebro y en el corazón, y que la

disminución de los leucocitos puede reducir el tejido necrótico **(78, 79, 82, 83)**.

Se ha comprobado mediante estudios de SPECT cerebral que se produce un depósito de leucocitos en las regiones isquémicas **(84)**. Un estudio de la dinámica de los leucocitos muestra que entre 6 y 12 horas después del inicio del ictus se produce un acúmulo de PMN en el tejido isquémico, permaneciendo niveles elevados hasta los 6-9 días, en que las cifras disminuyen y regresan a la normalidad **(85)**. Este mismo estudio demuestra que el acúmulo de PMN se correlaciona con el tamaño del infarto y con un peor pronóstico del ictus isquémico.

Los PMN se pueden acumular dentro del compartimento vascular, posiblemente debido a la adhesión a la pared del vaso, y/o infiltrar el tejido cerebral. Ambos procesos pueden producir daño tisular **(86-89)**. El acúmulo intravascular de PMN puede agravar la microtrombosis, y así aumentar las enfermedades microcirculatorias e iniciar reacciones de vasoespasmo y daño endotelial **(78, 79, 82, 83, 88, 89)**. El acúmulo de PMN también puede aumentar el tejido necrótico estimulando la producción de radicales libres **(78, 79, 86)** y liberando de citocinas y enzimas proteolíticas **(79, 83, 87, 88)**. Finalmente, tras la migración transvascular y la infiltración del tejido isquémico, los PMN pueden inducir directamente efectos citotóxicos **(90)**.

1.2.1.2. Células endoteliales

La principal función de las células endoteliales es mantener la integridad vascular. En condiciones normales, el endotelio tiene un papel anticoagulante y antitrombótico, favoreciendo el flujo sanguíneo.

Ante una lesión como la que se produce en el caso de la isquemia, se origina una disfunción endotelial que altera las propiedades homeostáticas normales del endotelio, produciendo un aumento de la adhesividad y la permeabilidad del endotelio a los leucocitos y a las plaquetas **(91)**.

El endotelio alterado cambia sus propiedades anticoagulantes por otras procoagulantes. Como respuesta al daño endotelial se acumulan lípidos y monocitos en las zonas lesionadas. Debido a la respuesta inflamatoria, se produce la liberación de reactantes de fase aguda por parte del hígado, como la proteína C reactiva y el fibrinógeno. La proteína C reactiva estimula a las células mononucleares para liberar factor tisular, el cual inicia la coagulación, activa la vía del complemento y neutraliza el factor activador plaquetario **(92)**. El fibrinógeno juega un papel importante en la hemostasia al final de la cascada de la coagulación, al transformarse en fibrina con ayuda de la trombina.

Todos estos mecanismos favorecen un estado protrombótico que dificulta la circulación sanguínea.

1.2.1.3. Células gliales

Las células gliales se clasifican en 2 grupos: la macroglía (que incluye a los astrocitos, oligodendrocitos y células endoteliales), y la microglía.

Los astrocitos son las células gliales más numerosas, e intervienen en diferentes procesos. Regulan los iones y metabolitos para mantener un ambiente adecuado para el correcto funcionamiento de las neuronas. También participan en el metabolismo de neurotransmisores como el GABA o el glutamato y colaboran en mantener la integridad de la barrera hematoencefálica. Responden ante el daño neuronal con fenómenos proliferación y fibrosis, y poseen propiedades tanto neuroprotectoras como neurotóxicas **(93-95)**.

La microglía es considerada como el sistema inmune del cerebro, siendo capaz de atacar a microorganismos, destruir desechos celulares y promover la reparación tisular secretando factores de crecimiento **(93)**. Además produce y secreta citocinas **(96-98)**, radicales libres y otras sustancias citotóxicas **(99)**, lo que hace que posea una capacidad neurotóxica potencial.

La proliferación de la microglía en el sistema nervioso central se produce dentro de las primeras horas tras el daño isquémico, observándose un aumento de las moléculas de superficie. Sin embargo,

el pico más alto de esta actividad se origina varios días después, correspondiendo con una pérdida neuronal retardada que se observa en el tejido adyacente al isquémico **(100)**.

1.2.2. CITOCINAS

Las citocinas son glicoproteínas de bajo peso molecular que actúan como mensajeros intercelulares. La producen los macrófagos, monocitos, linfocitos, células endoteliales, fibroblastos y otras células, siempre y cuando éstas sean activadas previamente **(101)**. Actúan a concentraciones muy bajas sobre receptores específicos, cuya expresión es regulada por las propias citocinas. La unión de las citocinas a sus receptores activa sistemas intracelulares de segundo mensajero y, posteriormente, protein-quinasas y fosfatasas. Estas proteínas actúan mediante la regulación de genes a través de la activación de factores de transcripción **(101)**.

Se considera que las citocinas forman parte de los principales mediadores de las respuestas inflamatorias. Se ha visto en estudios in vitro que las citocinas pueden ser producidas por astrocitos, neuronas, células endoteliales y por la microglía **(102-104)**, lo cual también se observa en la isquemia cerebral **(105)**.

Las citocinas poseen varias funciones en la isquemia cerebral. Por un lado, atraen a los leucocitos y estimulan la síntesis de moléculas de

adhesión por parte de los leucocitos, células endoteliales y otras células, promoviendo la respuesta inflamatoria del tejido cerebral dañado. Por otro, facilitan la trombogénesis incrementando los niveles del inhibidor tipo 1 del activador del plasminógeno, del factor tisular y del factor activador plaquetario **(106, 107)** e inhibiendo el activador tisular del plasminógeno y la proteína S **(108)**.

Durante la fase aguda de la isquemia cerebral actúan diferentes citocinas. Algunas poseen una actividad proinflamatoria y otras antiinflamatoria **(tabla 2)**.

Citocinas Proinflamatorias	Citocinas Antiinflamatorias
IL-1	IL-10
TNF- α	IL-4
IL-8	IL-13
IL-6	TGF- β

Tabla 2. Actividad de las principales citocinas implicadas en la fase aguda del infarto cerebral.

1.2.2.1. Citocinas proinflamatorias

Interleucina 1

La interleucina 1 (IL-1) es una molécula de 17 kDa. Tiene dos subtipos (α y β) que derivan de diferentes genes localizados en el cromosoma 2.

La IL-1 se sobreexpresa durante la isquemia cerebral. Se ha observado en modelos animales de oclusión permanente de la arteria cerebral media la inducción síntesis de ARNm de IL-1 β **(109)**. Sin embargo, no se ha podido detectar la IL-1 en sangre periférica de pacientes con ictus, debido a sus bajos niveles plasmáticos **(110)**.

Se ha visto que la IL-1 posee un papel perjudicial en el ictus isquémico, incrementando el tamaño del infarto cerebral y aumentando el edema cerebral **(111)**.

La IL-1 actúa uniéndose a receptores de superficie. Se han identificado dos receptores. El receptor tipo I está presente en varios tipos celulares, y posee la misma actividad por la IL-1 α y 1 β . El tipo II está presente en la superficie de los linfocitos B, neutrófilos y macrófagos, y presenta mayor afinidad por al IL-1 β .

Se cree que en las células inmunológicas, el posible mecanismo de transducción intracelular de la señal incluye efectos del AMPc, proteínkinasa C y fosforilación de proteínas **(112)**. Después de la

activación del receptor de la IL-1 se produce la inmediata inducción de genes como c-jun y c-fos **(113)**.

Se piensa que el efecto nocivo producido por la IL-1 se debe a la inducción de fiebre, el incremento de la presión arterial, el aumento del daño mediado por NMDA, la proliferación de la microglia, la liberación de ácido araquidónico y la estimulación de la síntesis de NO **(114)**.

La IL-1 actúa sobre el endotelio transformándolo en un estado protrombótico **(115)**. Favorece la expresión de factor tisular, que pone en marcha la vía extrínseca de la coagulación, aumenta la síntesis del factor activador de las plaquetas e inhibe la fibrinólisis.

También favorece la producción de otras citocinas, como la IL-6, TNF- α , IL-8 y factores estimulantes del crecimiento de colonias celulares, además de incrementar su propia secreción, lo cual contribuye al aumento de la respuesta inflamatoria.

Factor de necrosis tumoral alfa

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) se descubrió al observar que bloqueaba el crecimiento de las células tumorales, por lo que se le dio ese nombre, pero posee otras acciones. Es el principal mediador de la respuesta inmune frente a bacterias gram negativas, inhibe la lipoproteínlipasa y estimula la expresión del antígeno del complejo

mayor de histocompatibilidad en diversas células **(116)**. Es sintetizado por macrófagos, monocitos, astrocitos y microglía, pero no por células endoteliales.

El TNF- α actúa al unirse a un receptor específico, provocando la activación de numerosas proteínas, como la proteínkinasa C, la fosfolipasa A₂ y la fosfolipasa C **(117)**.

Al igual que la IL-1, el TNF- α induce la expresión de las moléculas de adhesión por las células endoteliales o de la glia **(118)**, lo cual favorece la adherencia de neutrófilos y su acumulación en la microvasculatura **(119)**. El TNF- α también promueve alteraciones en la barrera hematoencefálica, la transformación del endotelio en un estado procoagulante y la activación de células gliales **(118)**.

Interleucina 8

La interleucina 8 (IL-8) es la principal citocina implicada en la quimiotaxis de las células polimorfonucleares. Se produce por monocitos, fibroblastos y células endoteliales. Favorece la expresión de integrinas, promoviendo la adhesión de leucocitos, y su activación, produciendo radicales libres y aumentando la permeabilidad capilar **(120)**.

Se ha demostrado que en el ictus se producen niveles elevados de IL-8, que contribuyen a la activación de leucocitos PMN de forma precoz después de la isquemia **(121)**.

Interleucina 6

La interleucina 6 (IL-6) es una molécula de 26 kDa que se produce por astrocitos, fibroblastos, monocitos, linfocitos y células endoteliales activadas. Juega un papel importante en los mecanismos de defensa del huésped, así como en actividades inflamatorias agudas y crónicas **(122, 123)**. Actúa estimulando los hepatocitos e induce la síntesis y liberación de reactantes de fase aguda, como el fibrinógeno o la proteína C reactiva. Favorece la maduración y diferenciación de las células madre hematopoyéticas y la transformación de los linfocitos B en células plasmáticas secretoras de inmunoglobulinas **(124)**.

En estudios sobre isquemia cerebral en animales se ha visto que se produce un aumento en la producción de IL-6 en las 3 primeras horas, manteniéndose durante al menos 24 horas **(125)**. También se han encontrado niveles elevados de IL-6 en sangre periférica de pacientes con isquemia cerebral aguda **(110, 126-128)**, y se ha visto que los niveles IL-6 en líquido cefalorraquídeo y en plasma se correlacionan con un mayor tamaño del infarto **(126, 127)** y con un

peor pronóstico clínico **(110)**. Asimismo se ha observado que los niveles elevados de IL-6 se asocian con deterioro neurológico precoz **(64)**.

La IL-6 estimula la producción fosfolipasa A₂, y como consecuencia, estimula la producción de leucotrienos, prostaglandinas y factor activador plaquetario **(129)**, lo cual está relacionado con el daño isquémico cerebral **(130)**.

1.2.2.1. Citocinas antiinflamatorias

Interleucina 10

La interleucina 10 (IL-10) es una molécula de 18 kDa. Se secreta fundamentalmente por los linfocitos, monocitos y macrófagos, y bloquea las acciones proinflamatorias **(131)**. Actúa mediante un mecanismo de feed-back negativo que limita la producción de citocinas en el ictus isquémico agudo. Se piensa que puede tener un papel neuroprotector, al observarse en modelos experimentales de isquemia cerebral que la administración de IL-10 reduce el tamaño del infarto **(132, 133)**. También se ha visto que niveles plasmáticos bajos de IL-10 se asocian con un deterioro neurológico precoz en pacientes con ictus isquémico **(134)**.

La IL-10 inhibe la síntesis de IL-6 y TNF- α , bloqueando la expresión genética, y disminuye la liberación ICAM-1 y MMP **(135-137)**.

Se piensa que la IL-10 puede tener un efecto neuroprotector mediante otras acciones no antiinflamatorias. Regula proteínas apoptóticas detectadas en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con isquemia cerebral **(138)**, modula la vulnerabilidad neuronal al daño isquémico citotóxico **(139)** e inhibe la forma inducible de la óxido nítrico sintetasa (iNOS) **(140)**.

Interleucina 4

La interleucina 4 (IL-4) es una proteína de 19 kDa que se produce por los timocitos y los linfocitos T. Al igual que la IL-10, posee una actividad antiinflamatoria por medio de un mecanismo de feed-back negativo que disminuye la producción de citocinas **(141)**, aunque en el ictus isquémico agudo su capacidad inhibitoria sobre las citocinas proinflamatorias es menos importante que la de la IL-10 **(134)**.

Interleucina 13

La interleucina 13 (IL-13) se expresa en los linfocitos T activados. Actúa de manera similar a la IL-4, inhibiendo la producción de citocinas inflamatorias por los monocitos y macrófagos **(142)**.

Factor de crecimiento transformante beta

El factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) es una proteína de 25 kDa que regula y estimula la proliferación y la diferenciación celular, y juega un papel importante en la reparación de tejidos **(143)**.

Inhibe la síntesis de otras citocinas afectando a la traslación del ARNm. También favorece la expresión de antagonistas de citocinas que compiten con estas por su unión con los receptores e inhiben las síntesis de E-selectina por las células endoteliales activadas **(144)**.

En estudios sobre autopsias de pacientes con ictus se ha encontrado una producción aumentada de TGF- β en el tejido circundante al isquémico (zona de penumbra) **(145)**. Por otro lado, se ha visto que los niveles séricos de TGF- β son más bajos en los pacientes con ictus isquémico que en los controles, posiblemente debido a la acumulación de esta citocina en el tejido isquémico **(128)**.

El TGF- β desempeña un papel protector en la isquemia cerebral **(146-150)**. Algunas de las razones propuestas de este efecto beneficioso incluye la disminución de la adhesión de neutrófilos a la superficie endotelial **(151)**, la supresión de la liberación por parte de los macrófagos de productos derivados del oxígeno y nitrógeno **(152, 153)**, la promoción de la angiogénesis en la zona de penumbra isquémica

(145), y la reducción de la expresión y la eficacia de otras citocinas como el TNF- α (154, 155).

1.2.3. MOLÉCULAS DE ADHESIÓN CELULAR

Las moléculas de adhesión son una serie de glicoproteínas que median las interacciones de distintas células entre sí y de estas células con la matriz extracelular (156). Intervienen en procesos biológicos de vital importancia como la embriogénesis, la reparación tisular, la diferenciación, el crecimiento, la comunicación y la movilización celular.

Existen diferentes familias, cada una con una función diferente. Las más importantes son las selectinas, la superfamilia de las inmunoglobulinas y las integrinas (tabla 3).

Selectinas	Superfamilia de las Ig	Integrinas
E-selectina	ICAM (1y 2)	LFA-1
L-selectina	VCAM-1	Mac-1
P-selectina	PECAM-1	Gp 150.95
	MadCAM-1	VLA-4

Tabla 3. Principales moléculas de adhesión.

Las formas solubles de las moléculas de adhesión celular pueden ser marcadores útiles de la activación endotelial y de inflamación local o sistémica. Median la marginación, adhesión y migración transendotelial de las células circulantes mononucleares del torrente sanguíneo al compartimento extracelular, un paso crítico en la iniciación y progresión de la placa aterosclerótica **(157)**.

1.2.3.1. Selectinas

Las selectinas son glicoproteínas que se expresan selectivamente en la superficie de células relacionadas con la fisiología vascular, como son los leucocitos, las plaquetas y las células endoteliales. Se denominaron así porque contienen un dominio lectina, además de para enfatizar la selectividad en la expresión y función de estas moléculas.

Se conocen tres tipos diferentes de selectinas **(tabla 4)**, denominadas E-selectina, L-selectina y P-selectina en función del tipo de célula en que fueron identificadas (endotelio, leucocitos y plaquetas respectivamente) **(158)**.

MOLÉCULA	Células de origen	Expresión	Células diana
E-selectina (CD62E)	Endotelio activado	Inducida por citocinas	Neutrófilos, monocitos, linfocitos
L-selectina (CD62L)	Leucocitos	Constitutiva	Endotelio activado, plaquetas, eosinófilos
P-selectina (CD62P)	Plaquetas y endotelio activado	Almacenada en gránulos	Neutrófilos, monocitos

Tabla 4. Tipos de selectinas.

La E-selectina se sintetiza por el estímulo de citocinas como el TNF- α y la IL-1, y varias horas después se expresa en la membrana de las células endoteliales **(159)**.

La P-selectina se encuentra en los gránulos α de las plaquetas y en los gránulos de Weibel-Palade de las células endoteliales. Desde ahí se libera, y se expresa en la membrana celular inmediatamente tras la activación de la célula por estímulos como la trombina o la histamina **(159)**.

La L-selectina está presente en los linfocitos, neutrófilos y monocitos, y se libera tras la activación celular **(159, 160)**.

Las selectinas son las responsables del contacto inicial entre los leucocitos y el endotelio. Esta unión inicial es transitoria y reversible,

permitiendo que estas células sigan su trayecto a lo largo de la luz vascular a no ser que intervengan otras moléculas de adhesión celular.

Las selectinas aumentan durante la inflamación. Se han observado niveles elevados de la forma soluble de la P-selectina en diferentes situaciones, como enfermedades trombóticas, diabetes y en patología isquémica cardíaca **(161, 162)**. También se han encontrado niveles elevados de las formas solubles de E-selectina **(163-165)** y P-selectina **(165)** en pacientes con ictus isquémico.

1.2.3.2. Superfamilia de las inmunoglobulinas

Las moléculas de la superfamilia de las inmunoglobulinas (Ig) se caracterizan porque su estructura está basada en dos láminas peptídicas en forma β -plegada y en disposición antiparalela establecidas por puentes disulfuro, característica de las Ig. Se expresan por las células endoteliales, e intervienen en la firme adhesión entre ellas y los leucocitos.

A esta familia pertenecen cinco moléculas **(tabla 5)**: las moléculas de adhesión intercelular tipo 1 y 2 (ICAM-1 e ICAM-2), la molécula de adhesión vascular-1 (VCAM-1), la molécula de adhesión plaqueto-endotelial-1 (PECAM-1) y la molécula de adhesión de adresina de mucosas (MAdCAM-1) **(159)**.

MOLÉCULA	Células de origen	Expresión	Células diana
ICAM-1 (CD54)	Endotelio, leucocitos, fibroblastos, células epiteliales	Regulado por citocinas	Leucocitos
ICAM-2 (CD102)	Endotelio, plaquetas	Constitutiva	Leucocitos
VCAM-1 (CD106)	Endotelio	Regulado por citocinas	Monocitos, linfocitos
PECAM-1 (CD31)	Endotelio, plaquetas, leucocitos	Constitutiva	Endotelio, plaquetas, leucocitos
MAdCAM-1	Endotelio de mucosas, tejido linfoide	Regulado por citocinas	Linfocitos

Tabla 5. Moléculas de la superfamilia de las Ig.

La expresión de la mayoría de estas moléculas está regulada positivamente por varias citocinas, estableciendo una fuerte unión entre los leucocitos y el endotelio durante los procesos inflamatorios.

La molécula ICAM-1 está presente continuamente en pocas cantidades en las membranas de las células endoteliales, leucocitos, células epiteliales y fibroblastos. Su expresión aumenta considerablemente con el estímulo de citocinas. La molécula ICAM-2 es un receptor de membrana de las células endoteliales que no aumenta tras la estimulación, mientras que la expresión de VCAM-1 está inducida por el TNF- α y la IL-1. PECAM-1 tiene un papel en la interconexión de las células endoteliales, en la adhesión de leucocitos y

en la migración de los leucocitos a través del endotelio, y su expresión no aumenta por estímulo de las cotoquinas **(159)**.

Se han encontrado niveles plasmáticos elevados de la forma soluble de ICAM-1 (sICAM-1) en procesos ateroscleróticos, tanto a nivel periférico como en las arterias coronarias **(166)**, y también se ha observado que existe una fuerte relación entre el grosor de la íntima-media de la arteria carótida con los niveles plasmáticos de sICAM-1 **(167)**.

Se ha detectado un aumento en la expresión de ICAM-1 en autopsias de pacientes que han sufrido un infarto cerebral **(168)**. Diferentes estudios han demostrado que existe un aumento de los niveles plasmáticos de sICAM-1 en las fases iniciales del ictus isquémico **(163, 164, 169, 170)**. Además se ha comprobado que niveles elevados de ICAM-1 se asocian a deterioro neurológico precoz en pacientes que han sufrido un infarto lacunar **(74)**.

1.2.3.3. Integrinas

Las integrinas son glicoproteínas transmembrana de células de superficie. Poseen dos subunidades, denominadas α y β , y pueden existir en un estado activo o inactivo. Se trata de moléculas que emplean los leucocitos para unirse al endotelio.

Las células activadas pueden transmitir señales desde el citoplasma que modifican la conformación del dominio extracelular, incrementando la afinidad de la integrina por su ligando. Cuando se produce la unión entre la integrina y su ligando se provoca una transmisión de la señal que afecta a varios procesos celulares, como la proliferación o la apoptosis.

Estas moléculas se clasifican en dos familias en función del tipo de subunidad β que posean (**156**): integrinas $\beta 1$ e integrinas $\beta 2$ (**tabla 6**).

MOLÉCULA	Células de origen	Expresión	Células diana
Integrinas $\beta 2$			
LFA-1 (CD18/11a)	Leucocitos	Constitutiva	Endotelio
Mac-1 (CD18/11b)	Neutrófilos, monocitos y células natural killer	Constitutiva, aumento tras activación	Endotelio
Gp 150.95 (CD18/11c)	Neutrófilos, monocitos y células natural killer	Constitutiva, aumento tras activación	
Integrinas $\beta 1$			
VLA-4 (CD49d/CD29)	Linfocitos y monocitos		Monocitos, macrófagos, endotelio, células epiteliales

Tabla 6. Principales integrinas.

Las integrinas $\beta 1$ también se conocen con el nombre de VLA (very late antigen). Entre ellas destaca la VLA-4, que es la que facilita la unión de la molécula VCAM-1 a la matriz subendotelial.

Dentro de las integrinas de la familia $\beta 2$ destacan la LFA-1, que está presente en todos los leucocitos, y la Mac-1 y la gp 150.95, que se expresan fundamentalmente en los monocitos y neutrófilos. Estas moléculas interactúan con las de la superfamilia de las Ig, favoreciendo la unión de los leucocitos entre sí y al endotelio.

Las integrinas son constituyentes normales de los leucocitos, pero su regulación es funcional. Además de consolidar la unión iniciada por las selectinas, también favorecen la aparición de cambios en el citoesqueleto de los leucocitos, ayudando a su migración.

Se ha visto que en pacientes con infarto cerebral existe una sobreproducción de la integrina LFA-1 en los leucocitos de sangre periférica (**171**), por lo que se piensa que puede estar implicada en el daño tisular isquémico.

1.2.4. METALOPROTEASAS DE MATRIZ

Las metaloproteasas de matriz (MMPs) son una familia de enzimas proteolíticas que se encargan de remodelar la matriz extracelular, y que pueden degradar todos los componentes de la misma. Se secretan como proenzimas que necesitan ser activadas. En

los tejidos existen inhibidores de la acción de las MMPs, como la α_2 -macroglobulina y los inhibidores tisulares de las metaloproteasas (TIMPs).

Existen diferentes tipos de MMPs. En la isquemia cerebral se han implicado a la MMP-2 (gelatinasa A) y a la MMP-9 (gelatinasa B) **(172-174)**, viendo que son responsables de la rotura de la barrera hematoencefálica, desarrollando edema vasogénico y facilitando la transformación hemorrágica del infarto **(175, 176)**.

Existe una relación entre la respuesta inflamatoria y la expresión de las MMPs. Tanto la IL-6 como el TNF- α estimulan la producción de MMP-9. La región promotora del gen de la MMP-9 contiene una zona de unión para la proteína activadora-1 (AP-1) y para el factor nuclear κ B (NF- κ B), que responden a múltiples estímulos inflamatorios. Los genes de respuesta inmediata (c-jos y c-jun) forman el heterodímero AP-1 que activa el gen MMP-9 **(177)**.

1.3. HIPERTENSIÓN ARTERIAL.

La hipertensión arterial afecta a aproximadamente 50 millones de individuos en los Estados Unidos, y a aproximadamente 1 billón de personas a lo largo de todo el mundo. A medida que la población envejece, la prevalencia de hipertensión se incrementará a no ser que se tomen medidas efectivas de prevención.

1.3.1. DEFINICIONES.

Según el informe JNC 7 (*The Seventh Report of the Joint Nacional Comité on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure*) **(178)** los pacientes se clasifican en distintos grupos en función de la tensión arterial. Para ello es necesario calcular la media de al menos dos determinaciones medidas en dos visitas médicas diferentes. Este informe considera normotensas a las personas que presentan cifras de presión arterial sistólica (PAS) menores de 120 mm Hg y cifras de presión arterial diastólica (PAD) menores de 80 mm Hg. Se consideran personas hipertensas en estadio 1 cuando las cifras de PAS están comprendidas entre 140-159 mm Hg y/o las cifras de PAD lo están entre 90-99 mm Hg, e hipertensas en estadio 2 cuando existen cifras de PAS ≥ 160 mm Hg y/o PAD ≥ 100 mm Hg. Los pacientes que tienen cifras de PAS comprendidas entre 120-139 mm Hg y/o de PAD entre 80-89 mm Hg son considerados prehipertensos **(tabla 7)**. Estos pacientes tienen el doble de riesgo de desarrollar hipertensión que las personas con cifras de tensión más bajas **(179)**.

CLASIFICACIÓN	PAS (mm Hg)		PAD (mm Hg)
Normotensos	< 120	y	< 80
Prehipertensión	120-139	o	80-89
Hipertensión estadio 1	140-159	o	90-99
Hipertensión estadio 2	≥ 160	o	≥ 100

Tabla 7. Clasificación de los pacientes en función de su presión arterial. PAS: presión arterial sistólica. PAD: presión arterial diastólica.

En relación con las cifras de tensión arterial en la fase aguda del ictus y los antecedentes de hipertensión arterial, consideramos que los pacientes tienen *hipertensión crónica* cuando presentan cifras elevadas de tensión arterial en la fase aguda del ictus y poseen antecedentes de hipertensión arterial, e *hipertensión emergente*, cuando los pacientes desarrollan hipertensión arterial durante la fase aguda del ictus sin presentar antecedentes de hipertensión.

1.3.2. HIPERTENSIÓN ARTERIAL E INFLAMACIÓN

Diferentes investigaciones han encontrado correlación entre la presión sanguínea y distintos marcadores de la inflamación **(180-184)**.

Algunos estudios sugieren que la inflamación puede jugar un papel importante en el desarrollo de la hipertensión, encontrándose niveles elevados de proteínas plasmáticas sensibles a la inflamación

(ISPs) en aquellos pacientes que presentan una presión sanguínea elevada **(181, 185-187)**. También se ha sugerido que la hipertensión puede inducir la expresión endotelial de citocinas **(188, 189)** y estimular la inflamación **(190, 191)**.

1.3.2.1. Hipertensión y angiotensina II

Cada vez existen más evidencias acerca de que la hipertensión y la aterosclerosis pueden estar ligadas a través de mecanismos inflamatorios.

La angiotensina II es el principal producto del sistema renina-angiotensina, y se encuentra elevada en la mayoría de los pacientes hipertensos.

Además de su acción vasoconstrictora puede contribuir en la aterogénesis, estimulando el crecimiento de las células musculares lisas **(192)**. La angiotensina II se une a receptores específicos de las células del músculo liso, induciendo la activación de la fosfolipasa C, la cual incrementa las concentraciones de calcio, provocando la contracción muscular. También aumenta la síntesis de proteínas y provoca hipertrofia de las células musculares lisas **(193)**. Se ha visto, además, que incrementa la actividad de la lipoxigenasa, la cual incrementa la inflamación y la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL).

Por otro lado, se ha comprobado que la angiotensina II es capaz de incrementar la expresión de citocinas proinflamatorias, como la IL-6 y la VCAM-1, por las células musculares lisas de la pared arterial **(190, 194, 195)**.

1.3.2.2. Hipertensión y radicales libres

La hipertensión posee acciones proinflamatorias al incrementar la formación de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y radicales libres, como el anión superóxido ($O_2^{\bullet-}$) y el radical hidroxilo ($\bullet OH$) **(196-198)**. Estas sustancias reducen la formación de óxido nítrico por el endotelio **(199)**, incrementan la adhesión de leucocitos **(197)** y aumentan la resistencia periférica.

El óxido nítrico que se produce por la isoforma endotelial del enzima sintetasa (eNOS) produce vasodilatación e inhibe la proliferación de las células musculares lisas. También impide la oxidación de las LDL, la adhesión y agregación plaquetaria y la adhesión de monocitos al endotelio **(200-202)**.

Se ha comprobado que a través de la disminución de la producción de óxido nítrico y mediante la alteración del sistema renina-angiotensina, se puede incrementar la tensión arterial, en relación con un mecanismo inflamatorio que produce daño endotelial **(203-205)**.

1.3.2.3. Hipertensión y lipoproteínas LDL

En las grandes arterias de los pacientes hipertensos se encuentra hipertrofia vascular, a menudo con rigidez de los componentes de la capa media **(206)**. En las pequeñas arterias, la hipertensión moderada produce un reordenamiento de las células del músculo liso alrededor de una luz más pequeña, sin que se produzcan cambios en la capa media. Cuando la hipertensión es intensa se puede producir remodelación hipertrófica con aumento de la rigidez. Esta remodelación vascular se acompaña de un incremento en la matriz extracelular, fundamentalmente a expensas del depósito de colágeno **(206)**. Estos cambios producidos en la pared incrementan la susceptibilidad de la pared arterial al LDL-colesterol **(207)**, favoreciendo la aterogénesis.

Las lipoproteínas LDL son la principal causa del daño endotelial. Cuando quedan atrapadas en la arteria, sufren una oxidación progresiva y son introducidas dentro de los macrófagos **(208)**. Esta internalización conduce a la formación de peróxidos lipídicos, y facilita el acúmulo de ésteres de colesterol. Las LDL modificadas intervienen activando la formación de colonias de macrófagos, con lo que contribuyen a expandir la respuesta inflamatoria.

La respuesta inflamatoria por sí misma puede tener un efecto en el movimiento de las lipoproteínas dentro de la arteria. Algunos mediadores de la inflamación, como el TNF- α , IL-1 y el factor

estimulante de colonias de macrófagos, incrementan la unión de las LDL al endotelio y al músculo liso **(209)**. Una vez unidas, las LDL modificadas inician una serie de procesos intracelulares, que incluyen la inducción de urokinasa **(210)** y citocinas inflamatorias como IL-1 **(211)**. De este modo, se forma un círculo vicioso de inflamación, modificación de lipoproteínas y posterior inflamación, que se mantiene en la arteria debido a la presencia de estos lípidos.

Todos estos antecedentes han llevado a pensar que la hipertensión forma parte de una enfermedad inflamatoria, sin embargo, son pocos los datos clínicos que relacionen la inflamación con la incidencia de hipertensión. En dos estudios diferentes se ha comprobado que los niveles de plasmáticos de proteínas sensibles a la inflamación (ISPs) **(212)** y de la proteína C reactiva **(213)** se asocian con un riesgo futuro de desarrollar hipertensión.

1.3.3. HIPERTENSIÓN ARTERIAL E ICTUS

La hipertensión arterial es, junto con la edad, el principal factor de riesgo del ictus isquémico **(214)**. Se ha visto que una disminución de 5 mm Hg en la presión arterial diastólica se asocia con una reducción del riesgo de ictus entre el 30 y el 40% **(215)**.

La hipertensión está relacionada con el ictus a través de diferentes mecanismos que producen numerosas lesiones en múltiples

órganos. Por un lado promueve la macroangiopatía aterosclerótica. Además, ocasiona enfermedad vascular periférica e infarto de miocardio, microangiopatía aterosclerótica (provocando ictus, demencia vascular, retinopatía y neuropatía) **(216, 217)**, hemorragia intracerebral y fallo cardíaco **(218)**. Por otro lado, favorece de manera indirecta el ictus cardioembólico, a través del infarto de miocardio y el posterior desarrollo de trombos intracavitarios en la zona infartada, especialmente cuando se produce un aneurisma, o a través del desarrollo de arritmias, fundamentalmente la fibrilación auricular **(219)**.

1.3.3.1. Efectos de la hipertensión en la circulación cerebral

La hipertensión arterial ejerce potentes efectos sobre la circulación cerebral. Produce hipertrofia y remodelación en los vasos sanguíneos cerebrales, provocando una disminución del diámetro externo de los mismos **(220)**. Estos cambios proliferativos favorecen la aterosclerosis **(221)**.

Por otro lado, la hipertensión altera la capacidad de las células endoteliales de liberar sustancias vasoactivas e incrementa el tono constrictor de las arterias cerebrales y sistémicas **(222)**.

Además, altera la autorregulación vascular cerebral **(11, 220)**, una propiedad que poseen las arteriolas cerebrales, que mantiene el

flujo sanguíneo cerebral relativamente constante a pesar de variaciones en la presión de perfusión dentro de un rango, generalmente entre 70 y 150 mm Hg.

La hipertensión crónica modifica el rango de autorregulación hacia niveles más altos de presión arterial, dejando al cerebro más vulnerable a disminuciones de la presión de perfusión **(220)**. Estas alteraciones estructurales y funcionales incrementan la susceptibilidad del tejido cerebral al daño isquémico.

1.3.3.2. Tensión arterial en la fase aguda del ictus

Tras un ictus isquémico, la presión sanguínea se eleva inmediatamente para mantener la perfusión cerebral de la zona de penumbra isquémica, para evitar que se transforme en tejido necrótico. Esta respuesta fisiológica se normaliza al cabo de 4-7 días **(223)**.

No existe un acuerdo en cuanto a cómo se debe manejar la tensión arterial en la fase aguda del ictus isquémico **(224, 225)**. Las diferentes opiniones varían entre no tratar **(224)**, y tratar cuando la presión sistólica es mayor de 220 mm Hg o la diastólica mayor de 120 mm Hg, recomendándose niveles de corte más bajos en el caso de los pacientes que reciben tratamiento trombolítico **(226)**.

Por un lado, el uso de fármacos antihipertensivos puede reducir el flujo sanguíneo cerebral en la zona de penumbra isquémica,

aumentando el tamaño del infarto. Por otro lado, las cifras elevadas de presión arterial durante la fase aguda del ictus, puede ser perjudicial y facilitar la formación de edema en el tejido cerebral isquémico **(227, 228)**.

Un estudio reciente demuestra que los niveles, tanto elevados como disminuidos, de presión arterial sistólica y diastólica en la fase aguda del ictus, se asocian con un peor pronóstico **(229)**. Esto refleja un efecto en U, en el que se observa que por cada 10 mm Hg de presión arterial sistólica menor de 180 mm Hg se incrementa el riesgo de deterioro neurológico, peor pronóstico y mortalidad en un 6%, 25% y 7% respectivamente, y por cada 10 mm Hg de presión arterial sistólica mayor de 180 mm Hg, el riesgo de deterioro neurológico se incrementa en un 40% y el riesgo de peor pronóstico en un 23%, sin observarse ningún efecto sobre la mortalidad.

También se ha visto que una caída prominente de la tensión arterial en la fase aguda del ictus se asocia con un peor pronóstico **(229)**.

2. JUSTIFICACIÓN

Se ha demostrado la asociación que existe entre la inflamación sistémica y un mayor riesgo de infarto de miocardio e ictus **(70, 71)**.

También se ha comprobado que la inflamación juega un papel importante en el desarrollo de hipertensión, encontrándose niveles plasmáticos elevados de marcadores de la inflamación en pacientes con presión arterial elevada **(181, 185-187)**.

Por otro lado se ha visto que la inflamación puede incrementar la presión sanguínea reduciendo la producción de óxido nítrico y alterando el sistema renina-angiotensina en relación con una disfunción endotelial **(203-205)**.

Como resultado de todo esto, se ha planteado la hipótesis de que la hipertensión puede formar parte de una enfermedad inflamatoria. Sin embargo, los datos clínicos que relacionan la inflamación con la incidencia de hipertensión son escasos **(212, 213)**.

Entre el 75 y el 85% de los pacientes presentan hipertensión arterial durante la fase aguda del ictus **(229)**, pero el mecanismo que justifica la elevación de la presión arterial durante la fase aguda del ictus es desconocido. Tampoco se conoce la incidencia de la hipertensión arterial durante la fase aguda del ictus, así como su relación con los marcadores de la inflamación.

3. OBJETIVOS

El objetivo principal de este estudio es conocer la asociación entre hipertensión arterial y la inflamación durante la fase aguda de la isquemia cerebral.

Como objetivos secundarios nos planteamos conocer la incidencia de la hipertensión arterial emergente, así como su valor pronóstico en los pacientes con ictus isquémico agudo.

4. HIPÓTESIS

La hipertensión arterial emergente se asocia con un mayor daño cerebral a los 3 meses que la hipertensión arterial crónica, así como con los marcadores moleculares de inflamación (recuento de leucocitos, IL-6, TNF- α , sVCAM-1, sICAM-1 y MMP-9).

5. PACIENTES Y MÉTODOS

Se ha realizado un análisis retrospectivo en el que se han estudiado 844 pacientes con diagnóstico de ictus isquémico hemisférico de menos de 24 horas de evolución.

Los pacientes incluidos procedían de tres bancos de datos prospectivos, que no incluían pacientes comunes, preparados con el propósito de estudiar los marcadores moleculares de isquemia (n=249), la influencia de la presión arterial durante la fase aguda del infarto cerebral (n=352), y el fenómeno de tolerancia isquémica (n=283).

Los tres registros se incluyeron en una base de datos común, y cumplían las siguientes características:

1. Se recogieron un gran número de variables comunes, incluyendo escalas neurológicas y funcionales.
2. Los datos fueron recogidos por los mismos investigadores en los mismos centros, utilizando un método clínico similar.
3. Las muestras de sangre congelada para la determinación de los marcadores de inflamación se recogieron usando un protocolo común.

5.1. CRITERIOS DE SELECCIÓN

Se seleccionaron los pacientes que cumplían los criterios de inclusión y no presentaban ninguno de los criterios de exclusión.

5.1.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes ingresados primer episodio de ictus isquémico hemisférico de menos de 24 horas de evolución, en los que persista la sintomatología neurológica durante al menos 2 horas.
2. Edad mayor de 18 años.
3. Ausencia de discapacidad previa (puntuación en la escala de Rankin modificada ≤ 1).

5.1.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Infarto cerebral no confirmado por tomografía computerizada.
2. Inclusión en ensayos clínicos con tratamiento versus placebo en la fase aguda del ictus.
3. Tratamiento con aminas vasoactivas.
4. Enfermedades sistémicas graves.
5. Demencia o enfermedades psiquiátricas.
6. Patología cardiovascular inestable.
7. Asociación con procesos inflamatorios crónicos.

5.2. DESCRIPCIÓN DE PARÁMETROS ANALIZADOS Y TÉCNICAS

En el momento de la llegada al hospital se realizó extracción de sangre para la determinación de glucosa, fibrinógeno y recuento de leucocitos, radiografía de tórax, electrocardiograma y tomografía computerizada. También se extrajo una muestra de sangre para la determinación de los marcadores de la inflamación.

Los datos iniciales que se recogieron fueron:

1. Edad.
2. Sexo.
3. Tiempo de latencia, definido como el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la llegada al hospital.
4. Antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus, fibrilación auricular u otro factor de riesgo vascular.
5. Tratamiento previo con antidiabéticos orales, estatinas o fibratos.
6. Temperatura corporal medida en el hueco axilar.
7. Situación neurológica del paciente.
8. Tensión arterial no invasiva.

Para evaluar la situación funcional previa de los pacientes se empleó la Escala de Rankin modificada (mRS). Dicha escala valora la

discapacidad en diferentes grados, con una puntuación comprendida entre 0 y 6 puntos (**tabla 8**) (**230**).

Escala de Rankin modificada (mRS)	
0	Asintomático
1	Incapacidad no significativa pese a la existencia de síntomas: capaz de realizar su trabajo y actividad habituales.
2	Incapacidad ligera: incapaz de realizar todas sus actividades habituales previas, capaz de realizar sus necesidades personales sin ayuda
3	Incapacidad moderada: requiera alguna ayuda, capaz de caminar sin ayuda.
4	Incapacidad moderadamente severa: incapaz de caminar sin ayuda, incapaz de atender sus necesidades sin ayuda.
5	Incapacidad severa: limitado a cama, incontinencia, requiere cuidados de enfermería y atención constante
6	Muerte

Tabla 8. Escala de Rankin modificada.

Sólo los pacientes con presión arterial sistólica (PAS) ≥ 220 mm Hg o diastólica (PAD) ≥ 120 mm Hg recibieron medicación antihipertensiva durante las primeras 48 horas desde el ingreso. La hiperglucemia se trató con insulina cuando los niveles de glucosa fueron ≥ 160 mg/dl. Para el tratamiento de la hipertermia (temperatura axilar >37.5 °C) se inició tratamiento con metamizol o paracetamol intravenoso. Como profilaxis del tromboembolismo pulmonar se emplearon heparinas de bajo peso molecular. También se administró medicación antiagregante. Sólo se administraron anticoagulantes cuando existía una fuente cardioembólica mayor, pero no como tratamiento del deterioro neurológico precoz.

5.2.1. EVALUACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL

La cifra de tensión arterial al ingreso se calculó como la media de todas las determinaciones de la presión arterial que se realizaron durante las primeras 24 horas.

Se definió hipertensión arterial en fase aguda cuando se objetivaron cifras de presión arterial sistólica superiores a 140 mm Hg o diastólica superior a 90 mm Hg, de acuerdo con el informe JNC 7 **(178)**.

Se consideró que el paciente tenía antecedentes de hipertensión arterial cuando se cumplía alguna de las siguientes características:

1. El mismo paciente lo refería.
2. Había un diagnóstico previo de hipertensión.
3. El paciente estaba con medicación antihipertensiva.
4. Existían evidencias de dos o más determinaciones previas con cifras de presión arterial sistólica por encima de 140 mm de Hg o diastólica por encima de 90 mm de Hg.
5. Se demostraba la presencia de hipertrofia ventricular izquierda mediante ecocardiografía.
6. Presencia de retinopatía hipertensiva.

En función de los antecedentes y la presencia de hipertensión arterial en la fase aguda, los pacientes se estratificaron en 3 grupos **(tabla 9)**. El grupo I (normotensos) corresponde a los pacientes que presentan cifras normales de tensión arterial durante la fase aguda del

ictus (incluye a los pacientes que nunca han sido hipertensos y a los pacientes con antecedentes de hipertensión arterial bien controlada), el grupo II a los que presentan hipertensión arterial crónica, y el grupo III a los que desarrollan hipertensión arterial emergente.

GRUPO	
GRUPO I	Normotensos
Subgrupo A	<i>Nunca hipertensos</i>
Subgrupo B	<i>Hipertensos bien controlados</i>
GRUPO II	Hipertensos crónicos
GRUPO III	Hipertensión emergente

Tabla 9. Estratificación de los pacientes según el comportamiento de la presión arterial

5.2.2. EVALUACIÓN DEL ICTUS

5.2.2.1. Clasificación etiológica

Los ictus se clasificaron etiológicamente según los criterios TOAST **(6)** en 4 grupos:

1. Aterotrombóticos.
2. Cardioembólicos.
3. Lacunares
4. Indeterminados.

5.2.2.2. Evaluación clínica

Para cuantificar el grado de afectación neurológica inicial se empleó la Escala Canadiense (CSS) **(231)** al ingreso y a las 48 horas. Su

puntuación varía entre 1.5 puntos (máximo déficit) y 10 puntos (sin déficit), evaluando las funciones que se muestran en la **tabla 10**.

Escala Canadiense (CSS)			Puntos		
A. ESTADO MENTAL	1. Nivel de conciencia	Alerta	3		
		Obnubilado	1.5		
	2. Orientación	Orientado	1		
		Desorientado o no aplicable	0		
	3. Lenguaje	Normal	1		
		Déficit de expresión	0.5		
		Déficit de comprensión	0		
	B. FUNCIONES MOTORAS	B1. Si no hay defecto de comprensión	1. Afectación de cara	Ausente	0.5
				Presente	0
2. Afectación de brazo proximal			Ninguna	1.5	
			Leve	1	
			Significativa	0.5	
3. Afectación de brazo distal			Completa	0	
		Ninguna	1.5		
		Leve	1		
		Significativa	0.5		
4. Afectación de pierna		Completa	0		
		Ninguna	1.5		
		Leve	1		
		Significativa	0.5		
		B2. Si existe déficit de comprensión	1. Afectación de cara	Ninguna	1.5
				Completa	0
2. Afectación de brazo			Presente	0.5	
			Ausente	0	
3. Afectación de pierna			Presente	0.5	
	ausente		0		

Tabla 10. Escala Canadiense

5.2.2.3. Valoración del tamaño del infarto

El volumen del infarto se midió en centímetros cúbicos. Para su determinación se realizó una segunda tomografía computerizada entre el 4º y el 7º día. Se empleó la fórmula $0.5 \times a \times b \times c$, donde “a” y “b” corresponden a los diámetros mayores en sentido perpendicular, y “c” al número de cortes de 10 mm en los que aparecía el infarto cerebral.

5.2.2.4. Evaluación pronóstica

Para evaluar el pronóstico de los pacientes, se emplearon las siguientes variables:

- El volumen del infarto medido entre el 4º y el 7º día.
- La puntuación en la CSS a los 3 meses.
- El porcentaje de pacientes con mal pronóstico.

Se consideró mal pronóstico cuando los pacientes presentaban una puntuación menor de 7 puntos en la CSS o se producía el fallecimiento del paciente (asignando una puntuación de 0 en dicha escala). Se consideró buen pronóstico cuando presentaban una puntuación mayor o igual a 7 puntos en la CSS.

También se valoró el porcentaje de pacientes que presentan hipertensión arterial a los 3 meses, tanto si estaban con medicación antihipertensiva como si no.

5.2.3. MUESTRAS DE LABORATORIO

Al ingreso se les extrajo a todos los pacientes una muestra de sangre por punción de la vena cubital, y se recogió en tubos de vidrio con edetato potásico (EDTA-K3). Se cetrifugaron a 3000g durante 5 minutos, y el sobrenadante se congeló y almacenó inmediatamente en 4 alícuotas de 1 cc a -80°C.

Los niveles plasmáticos de IL-6, TNF- α , sICAM-1 y sVCAM-1 se midieron mediante kits comercializados de análisis cuantitativo de inmunoabsorción ligada a enzimas (Quantikine), obtenidos de los Sistemas R&D (Minneapolis, MN). Los niveles plasmáticos de MMP-9 se determinaron mediante la misma técnica, obtenida de Biotrack, Amersham Pharmacia, UK.

El análisis de estos marcadores de inflamación se llevó a cabo sin conocer los datos clínicos ni de neuroimagen.

5.3. MÉTODO ESTADÍSTICO.

Inicialmente se realizó un análisis descriptivo del grupo de pacientes. Las distintas proporciones entre los grupos se compararon con el test de Kruskal-Wallis.

Las cifras de tensión arterial y de los marcadores moleculares de inflamación se utilizaron como variables continuas. Dado que su distribución es irregular, se aplicaron pruebas no paramétricas (Mann-

Whitney-Wilcoxon). Para las variables no cuantitativas se utilizó la prueba de chi-cuadrado.

Se consideraron estadísticamente significativos aquellos valores de $p < 0.05$.

Para analizar la asociación entre las moléculas inflamatorias y las variables continuas, como la edad, el tiempo de latencia, la puntuación en la CSS, la tensión arterial sistólica y diastólica, la temperatura corporal y parámetros bioquímicos y hematológicos, se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman y modelos de regresión lineal múltiple.

La puntuación en la CSS se categorizó en dos (buen pronóstico ≥ 7 puntos y mal pronóstico < 7). La significación de la hipertensión arterial y de los marcadores moleculares de la inflamación en la CSS se determinó mediante un modelo de regresión logística. La influencia de estos parámetros en el volumen del infarto se determinó mediante modelos de regresión lineal múltiple.

Para el análisis de todos estos datos se empleó el paquete informático SPSS 12.0 para Windows XP.

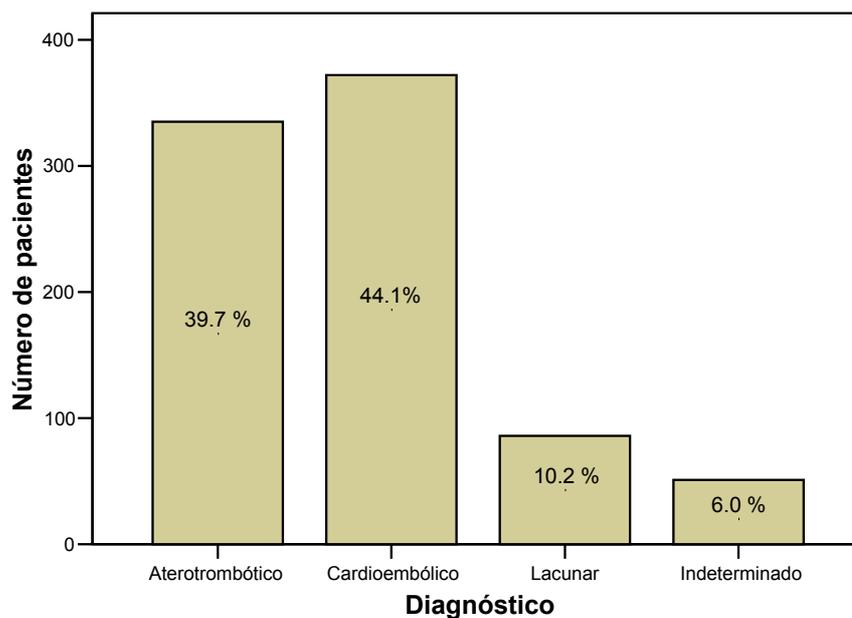
6. RESULTADOS

En este estudio se han incluido 844 pacientes con el diagnóstico de ictus isquémico de menos de 24 horas de evolución.

6.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

En nuestra muestra, la edad fue de 71 [66-77], expresada como la mediana y los percentiles 25 y 75. La distribución por sexos fue de 468 hombres (55.5 %) y 376 mujeres (44.5 %).

En cuanto al diagnóstico etiopatogénico, la mayoría de los pacientes tuvo un infarto cardioembólico (372 pacientes, 44.1 %). El 39.7 % (335 pacientes) presentó un infarto aterotrombótico, el 10.2 % (86 pacientes) un infarto lacunar y el 6.0 % (51 pacientes) un infarto indeterminado (**Gráfica 4**).



Gráfica 4. Clasificación etiopatogénica (criterios TOAST)

La cifra de presión arterial que se recogió al ingreso fue la media de todas las determinaciones de presión arterial que se realizaron durante las primeras 24 horas (2.5 ± 1.3 determinaciones/24 h). De todos los pacientes con ictus isquémico agudo, 617 (el 73.1 %) presentaron hipertensión arterial en las primeras 24 horas. De ellos, 216 desarrollaron hipertensión arterial emergente, lo que representa el 44.7 % de los pacientes que presentan cifras elevadas de tensión arterial durante la fase aguda del ictus, y el 32.7 % de todos los pacientes.

6.1.1. ESTRATIFICACIÓN DE LOS PACIENTES

Los pacientes se clasificaron en 3 grupos, según el comportamiento de la presión arterial durante la fase aguda del ictus y los antecedentes de hipertensión arterial (**tabla 8**).

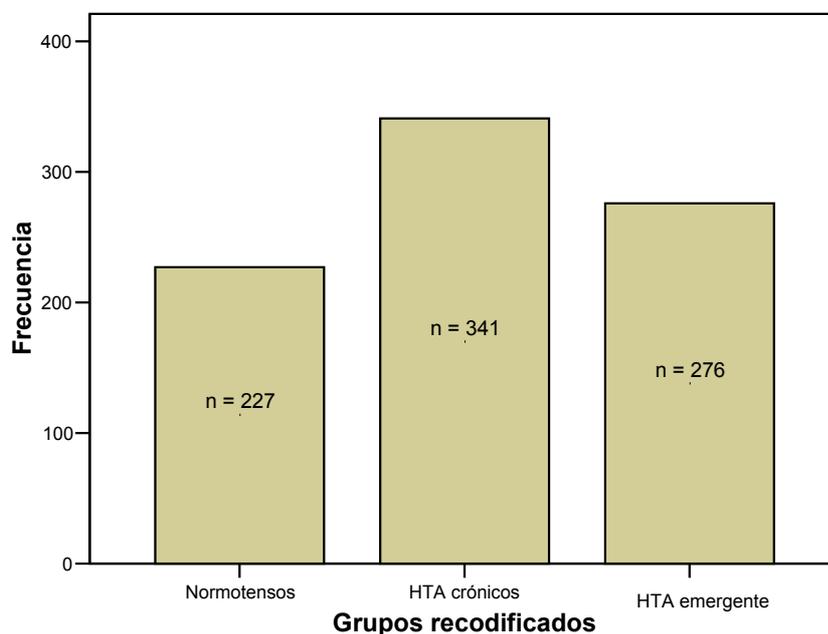
GRUPO		
GRUPO I	Normotensos	n = 227
GRUPO II	Hipertensos crónicos	n = 341
GRUPO III	Hipertensión emergente	n = 276

Tabla 8. Estratificación de los pacientes según el comportamiento de la presión arterial durante la fase aguda del ictus.

El **grupo I** incluye a 227 pacientes, y está formado por aquellos que presentaron cifras normales de presión arterial durante la fase

aguda del ictus (*normotensos*). El **grupo II** está formado por 341 pacientes, y lo constituyen aquellos que presentaban antecedentes de hipertensión arterial y mantuvieron cifras de presión arterial elevadas en la fase aguda del ictus (*hipertensos crónicos*). El **grupo III** incluye a 276 pacientes, y son aquellos que, sin presentar antecedentes de hipertensión arterial, desarrollaron cifras elevadas de presión arterial durante la fase aguda del ictus (*hipertensión emergente*).

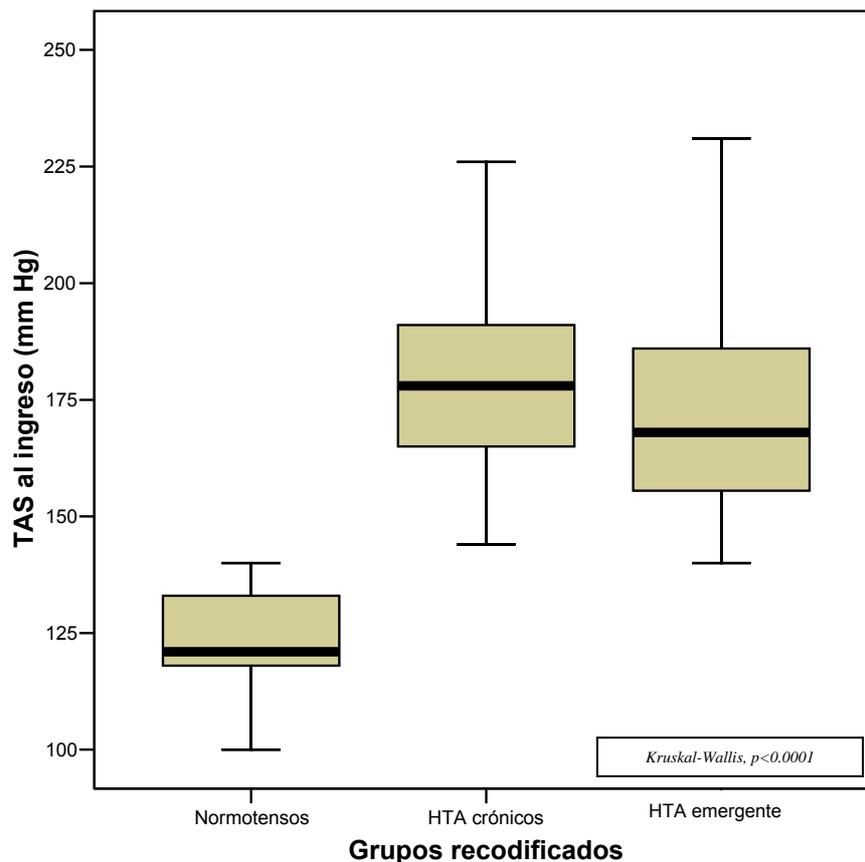
La frecuencia de los distintos grupos está representada en la **gráfica 5**.



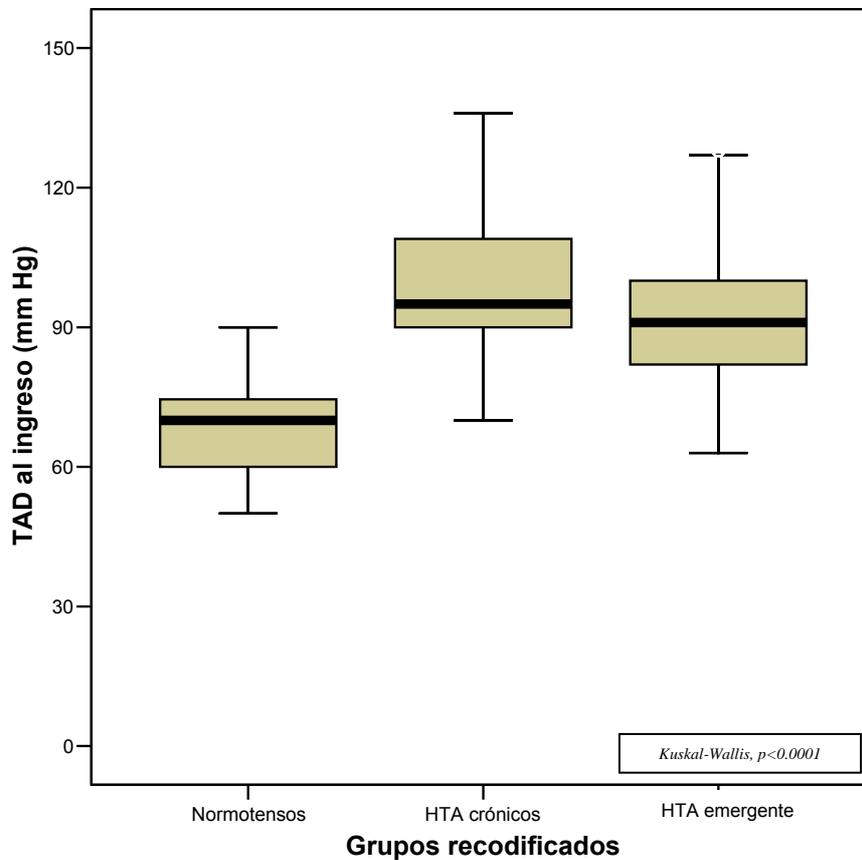
Gráfica 5. Estratificación de los pacientes según el comportamiento de la presión arterial durante la fase aguda del ictus.

Se observó que existía una diferencia significativa en los valores de presión arterial sistólica y diastólica en las primeras 24 horas del

ictus entre los distintos grupos, con una $p < 0.0001$ (**Gráficas 6 y 7**). Dichas cifras, expresadas como la mediana y los percentiles 25 y 75, fueron las siguientes: En el grupo I, la cifra de presión arterial sistólica (PAS) fue de 121 [118-133] mm Hg, y de presión arterial diastólica (PAD) de 70 [60-75] mm Hg. En el grupo II, la cifra de PAS fue de 178 [165-191] y de PAD de 95 [90-109] mm Hg. En el grupo III, la cifra de PAS fue de 168 [155.2-186] y de PAD de 91 [82-100].



Gráfica 6. Cifras de tensión arterial sistólica (TAS) medidas al ingreso en los distintos grupos de pacientes.



Gráfica 7. Cifras de tensión arterial diastólica (TAD) medidas al ingreso en los distintos grupos de pacientes.

6.2. ANÁLISIS COMPARATIVO

6.2.1. COMPARACIÓN DE LOS GRUPOS

6.2.1.1. Características basales

La **tabla 11** recoge los datos de los distintos grupos referidos a la edad, distribución por sexos, antecedentes de diabetes mellitus y fibrilación auricular, tiempo de latencia, puntuación en la Escala Canadiense al ingreso, temperatura, y cifras de glucosa, fibrinógeno y leucocitos. Se expresan con el valor de la mediana y los percentiles 25 y

75, salvo para el sexo y los antecedentes de diabetes mellitus y fibrilación auricular, que se expresan como porcentaje.

	Grupo I Normotensos (n = 227)	Grupo II HTA crónicos (n = 341)	Grupo III HTA emergente (n = 276)	<i>Kruskal- Wallis</i>
Edad (años)	70 [60-75]	71 [68-77]	71.5 [66-77]	<0.0001
Hombres (%)	61.2	54.5	51.8	0.097
Ant. DM (%)	24.7	25.5	21.0	0.401
Ant. FA (%)	20.3	30.5	36.2	<0.0001
T. latencia (h)	6.5 [5-11]	6.5 [4.5-10.2]	6.7 [4.5-12]	0.145
CSS ingreso	6 [5-7.5]	5 [3-6.5]	5 [3-6]	<0.0001
Temp. (°C)	36.9 [36.5-37.5]	36.9 [36.4-37.6]	37.3 [36.8-38]	<0.0001
Glucemia (mg/dL)	136 [123-209]	150 [119-200]	140 [123-180.7]	0.723
Fibrinógeno (mg/dL)	409 [321-515]	427 [371-498]	433.5 [329-504.7]	0.026
Leucocitos (x10³/mmc)	6 [4.4-8.1]	6.5 [5.1-8.1]	6.6 [5.1-8.8]	0.008

Tabla 11. Características basales de los distintos grupos.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos, viendo que los pacientes con hipertensión arterial emergente tenían mayor edad (71.5 años frente a 70 años en el grupo I y 71 años en el grupo II, $p < 0.0001$), más antecedentes de fibrilación auricular (36.2 % vs 20.3 % [grupo I] y 30.5 % [grupo II], $p < 0.0001$), mayor temperatura (37.3 °C vs. 36.9 [grupo I y II], $p < 0.0001$), mayores cifras de fibrinógeno (433.5 mg/dL vs. 409 [grupo I] y 427 [grupo II], $p =$

0.026), y mayores cifras de leucocitos (6.6×10^3 vs. 6 [grupo I] y 6.5 [grupo II], $p = 0.008$).

Los pacientes normotensos son los que presentan una mejor situación clínica al ingreso, reflejada en una mayor puntuación en la CSS (6 vs 5 [grupos II y III], $p < 0.0001$).

En relación al diagnóstico etiológico, se encontraron diferencias estadísticamente significativas para los distintos grupos de pacientes, con una $p < 0.0001$ (**tabla 12**). En el grupo I (normotensos), la mayoría presentó un infarto cardioembólico (46.1 %), seguido por el infarto aterotrombótico (44.1 %), el lacunar (7.0 %) y el indeterminado (2.2 %). En el grupo II (hipertensos crónicos), el 45.2 % presentó un infarto aterotrombótico, 37.5 % cardioembólico, el 16.1 % lacunar y el 1.2 % indeterminado. En el grupo III (hipertensión emergente), la mayoría de los pacientes presentó un infarto cardioembólico (53.6 %), seguido por el infarto aterotrombótico (36.2 %), el lacunar (8.7 %), y el indeterminado (1.4 %).

	Grupo I Normotensos (n = 227)	Grupo II HTA crónicos (n = 341)	Grupo III HTA emergente (n = 276)	Kruskal- Wallis
Aterotrombótico (%)	44.1	45.2	36.2	<0.0001
Cardioembólico (%)	46.1	37.5	53.6	
Lacunar (%)	7.0	16.1	8.7	
Indeterminado (%)	2.2	1.2	1.4	

Tabla 12. Diagnóstico según criterios TOAST estratificado por grupos.

6.2.1.2. Características pronósticas

Para evaluar el pronóstico de los pacientes se ha valorado el volumen del infarto medido entre el 4º y el 7º día, el valor de la CSS a los 3 meses, el porcentaje de pacientes con mal pronóstico y el porcentaje que presenta hipertensión arterial a los 3 meses.

Todos esos datos se reflejan en la **tabla 13**. Los resultados se expresan como porcentaje, salvo para el volumen del infarto y la CSS a los 3 meses, que se expresan con el valor de la mediana y los percentiles 25 y 75.

	Grupo I Normotensos (n = 227)	Grupo II HTA crónicos (n = 341)	Grupo III HTA emergente (n = 276)	Kruskal- Wallis
Volumen 4º-7º día (mL)	29 [4-89]	61 [42-106]	72 [54-133]	<0.0001
CSS 3 meses	8 [5-9]	8 [5.5-9]	6 [4-8]	<0.0001
Mal pronóstico a los 3 meses (%)	40.1	45.7	70.3	<0.0001
HTA a los 3 meses				
<i>Sin medicación antihipertensiva (%)</i>	3.5	6.5	1.4	<0.0001
<i>Con medicación antihipertensiva (%)</i>	1.8	24.3	5.8	

Tabla 13. Características pronósticas estratificadas por grupos

Los pacientes que desarrollan hipertensión arterial emergente presentan un peor pronóstico que el resto de los pacientes, reflejado en

un mayor volumen del infarto (72 mL vs. 29 [grupo I] y 61 [grupo II], $p < 0.0001$), menor puntuación en la CSS (6 vs. 8 [grupos I y II], $p < 0.0001$) y un mayor porcentaje de pacientes con CSS < 7 puntos a los 3 meses (definido como mal pronóstico) (70.3 % vs. 40.1 [grupo I] y 45.7 [grupo II], $p < 0.0001$).

En el grupo de pacientes con hipertensión emergente se encontró un menor porcentaje de personas que persistían con cifras elevadas de tensión arterial a los 3 meses en relación al grupo de hipertensos crónicos (7.2 % en el grupo III vs. 30.8 % en el grupo II; $p < 0.0001$), a pesar de la medicación antihipertensiva.

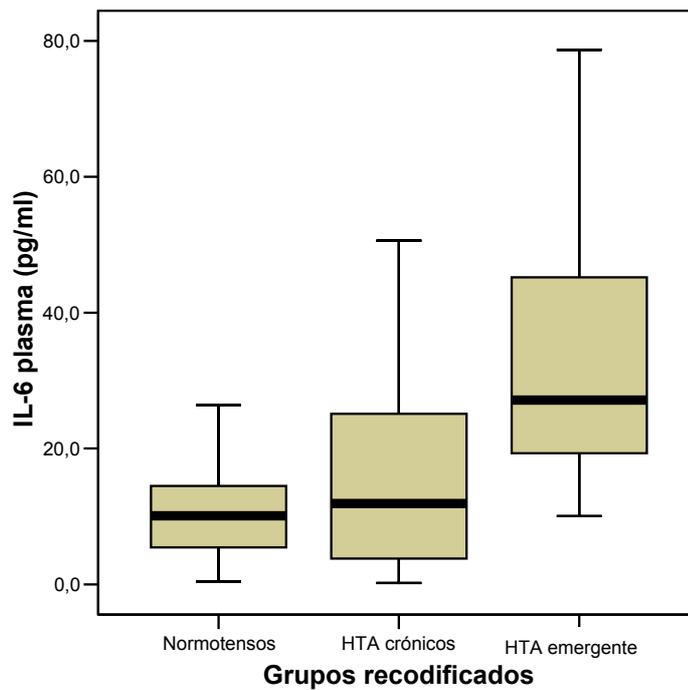
6.2.1.3. Marcadores de inflamación

Los niveles plasmáticos de las moléculas IL-6, TNF- α , ICAM-1, VCAM-1 y MMP-9 obtenidos para cada grupo, se muestran en la **tabla 14** y en las **gráficas 8-12**. Los valores se expresan como la mediana y los percentiles 25 y 75.

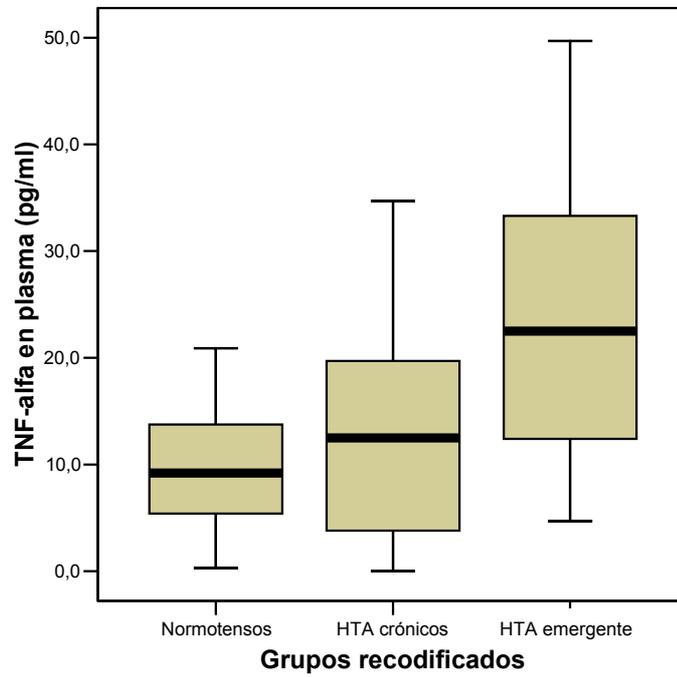
Se ha visto que los marcadores de la inflamación estaban más elevados en los pacientes con hipertensión emergente que en el resto de los pacientes ($p < 0.0001$), y en el grupo de los hipertensos crónicos en relación con los normotensos, aunque con menor diferencia.

	Grupo I Normotensos (n = 227)	Grupo II HTA crónicos (n = 341)	Grupo III HTA emergente (n = 276)	<i>Kruskal-Wallis</i>
IL-6 (pg/mL)	10.1 [5.4-14.5]	11.9 [3.8-25.1]	27.1 [19.2-45.4]	<0.0001
TNF-α (pg/mL)	9.2 [5.4-13.8]	12.5 [3.7-12.5]	22.5 [12.4-33.3]	<0.0001
ICAM-1 (ng/ml)	223.7 [167.6-283.5]	271.9 [173.1-483.8]	485.6 [291.1-832.5]	<0.0001
VCAM-1 (ng/ml)	386.4 [318.5-492.5]	451.8 [388.9-574.2]	562.9 [444.5-845.4]	<0.0001
MMP-9 (ng/ml)	31.1 [24.5-41.5]	43.1 [25.3-96.9]	86.6 [66.7-145.1]	<0.0001

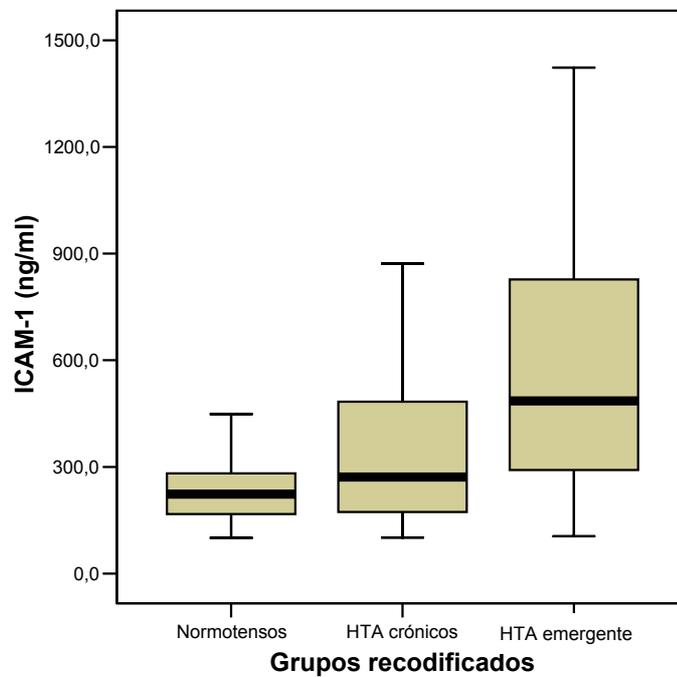
Tabla 14. Valores de los marcadores de la inflamación en los distintos grupos



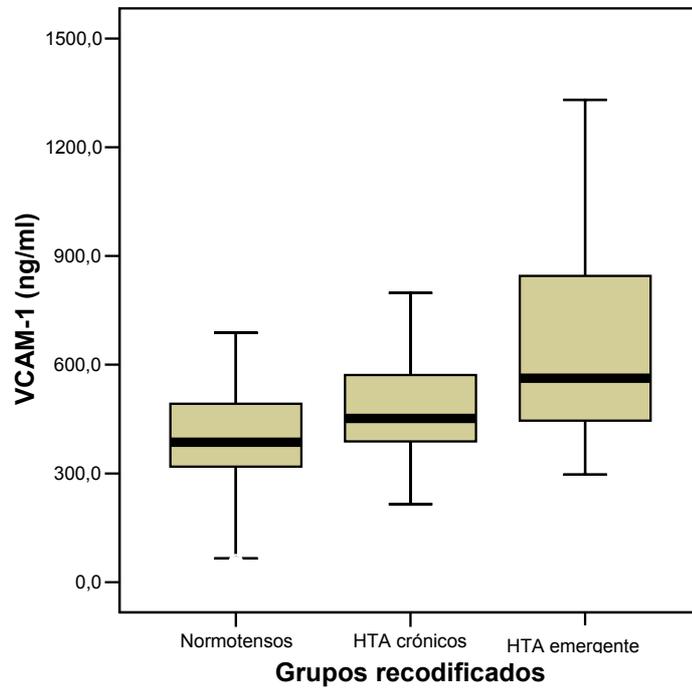
Gráfica 8. Niveles plasmáticos de IL-6 en los distintos grupos.



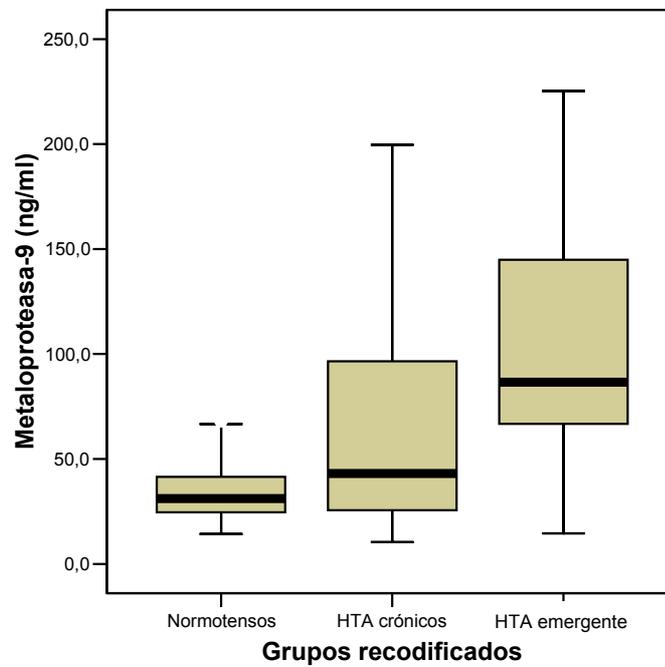
Gráfica 9. Niveles plasmáticos de TNF- α en los distintos grupos.



Gráfica 10. Niveles plasmáticos de ICAM-1 en los distintos grupos.



Gráfica 11. Niveles plasmáticos de VCAM-1 en los distintos grupos.



Gráfica 12. Niveles plasmáticos de MMP-9 en los distintos grupos.

6.2.2. FACTORES PRONÓSTICOS

Para ver qué factores influyen en el pronóstico de los pacientes con ictus isquémico agudo, hemos utilizado la puntuación en la CSS a los 3 meses, comparando a los pacientes con mal pronóstico (CSS < 7 puntos) con los pacientes con buen pronóstico (CSS ≥ 7 puntos) (**tabla 15**).

	CSS 3 meses ≥ 7 (n = 403)	CSS 3 meses < 7 (n = 407)	p
Edad (años)	71 [66-77]	71 [66-76]	0.706
Hombres (%)	56.3	54.7	0.337
Ant. DM (%)	21.8	25.6	0.113
Ant. FA (%)	18.1	40.1	<0.0001
Tiempo de latencia (h)	6 [4.5-9]	7.5 [5-13]	<0.0001
CSS al ingreso	6.5 [5-7]	4 [2.5-5]	<0.0001
Temperatura (°C)	36.9 [36.4-37.4]	37.2 [36.7-37.8]	<0.0001
Leucocitos (x10³/mL)	6.3 [4.6-8.1]	6.6 [5.1-8.8]	0.002
Glucemia (mg/dL)	138 [117-182]	153 [123.5-200.5]	0.006
Fibrinógeno (mg/dL)	407 [344-500]	440 [379-512]	0.001
Grupos de PA en fase aguda			
<i>Normotensos (%)</i>	33.7	20.6	<0.0001
<i>Hipertensos crónicos (%)</i>	45.9	35.4	
<i>Hipertensión emergente (%)</i>	20.3	44.0	
Diagnóstico			
<i>Aterotrombótico (%)</i>	44.7	39.5	<0.0001
<i>Cardioembólico (%)</i>	33.5	56.0	
<i>Lacunar (%)</i>	20.3	2.9	
<i>Indeterminado (%)</i>	1.5	1.6	

Tabla 15. Factores que influyen en el pronóstico de los pacientes con ictus.

Se ha evaluado la edad, sexo, antecedentes de diabetes mellitus, antecedentes de fibrilación auricular, tiempo de latencia, puntuación en la CSS al ingreso, temperatura, cifra de leucocitos, glucosa y fibrinógeno, grupos de pacientes en función del comportamiento de la presión arterial durante la fase aguda y diagnóstico etiológico. Los resultados se expresan como porcentaje o como la mediana y los percentiles 25 y 75.

Los factores se relacionan con un peor pronóstico son los antecedentes de fibrilación auricular (40 % vs. 18.1 %, $p < 0.0001$), el tiempo de latencia (7.5 h vs. 6, $p < 0.0001$), la puntuación en la CSS al ingreso (4 vs. 6.5, $p < 0.0001$), la temperatura (37.2 °C vs 36.9, $p < 0.0001$), la cifra de leucocitos (6.6×10^3 vs. 6.3, $p = 0.002$), la glucemia (153 mg/dL vs. 138, $p = 0.006$) y los niveles de fibrinógeno (440 mg/dL vs. 407, $p = 0.001$).

Dentro de los distintos grupos de presión arterial, el que presentó peor pronóstico fue el grupo de pacientes con hipertensión emergente. En cuanto al diagnóstico, presentaron peor pronóstico los pacientes con ictus cardioembólico.

Utilizando un modelo de regresión logística, en el que se considera como variable dependiente el valor de la CSS a los 3 meses, se obtiene que las variables independientes asociadas a peor pronóstico son los antecedentes de fibrilación auricular (OR: 2.391, IC 95 %:

1.606-3.559, $p < 0.0001$), el tiempo de latencia (OR: 1.044, IC 95 %: 1.000-1.080, $p = 0.014$), el valor de la CSS al ingreso (OR: 0.458, IC 95 %: 0.406-0.517, $p < 0.0001$) y los grupos de presión arterial en la fase aguda (hipertensos crónicos: OR: 0.465, IC 95 %: 0.301-0.720, $p = 0.001$; hipertensión emergente: OR: 1.737, IC 95 %: 1.093-2.760, $p = 0.019$) (**tabla 16**).

Variables independientes	OR	Intervalo de confianza para OR al 95 %		p
		Límite inferior	Límite superior	
Ant. FA	2.391	1.606	3.559	<0.0001
Tiempo latencia	1.044	1.000	1.080	0.014
CSS al ingreso	0.458	0.406	0.517	<0.0001
Temperatura	1.012	0.766	1.338	0.934
Leucocitos	1.057	0.979	1.141	0.160
Glucemia	1.000	0.997	1.003	0.889
Fibrinógeno	1.001	1.000	1.002	0.183
Hipertensos crónicos	0.465	0.301	0.720	0.001
Hipertensión emergente	1.737	1.093	2.760	0.019
Diagnóstico	1.048	0.819	1.340	0.710

Tabla 16. Variables independientes que influyen en el pronóstico del ictus. Se considera como variable dependiente: CSS a los 3 meses ($\geq 7=0$; $< 7=1$).

6.2.3. RELACIÓN ENTRE LA INFLAMACIÓN Y LA PRESIÓN ARTERIAL

Para ver la correlación en los distintos grupos entre las cifras de tensión arterial, tanto sistólica como diastólica, y los marcadores de la

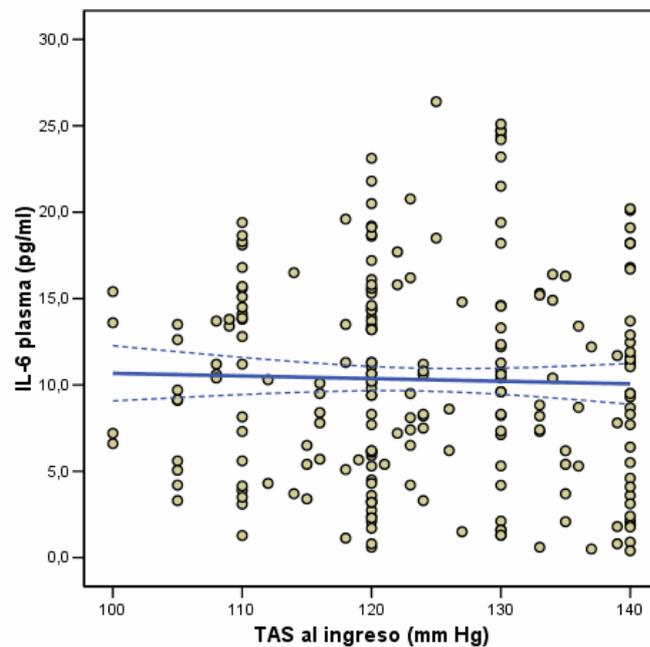
inflamación, se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman. Los resultados obtenidos se resumen en la **tabla 17**.

GRUPO		PAS		PAD	
		Coef. Spearman	p	Coef. Spearman	p
NORMOTENSOS	IL-6	-0.035	0.597	0.046	0.486
	TNF-α	0.063	0.343	0.023	0.729
	ICAM-1	-0.114	0.087	-0.002	0.997
	VCAM-1	-0.045	0.499	0.002	0.980
	MMP-9	0.173	0.009	0.021	0.749
HTA CRÓNICA	IL-6	0.188	< 0.0001	0.144	0.008
	TNF-α	0.031	0.573	0.128	0.018
	ICAM-1	0.200	< 0.0001	0.132	0.015
	VCAM-1	0.102	0.060	0.104	0.055
	MMP-9	0.485	< 0.0001	0.317	< 0.0001
HTA EMERGENTE	IL-6	0.416	< 0.0001	0.360	< 0.0001
	TNF-α	0.160	0.008	0.239	< 0.0001
	ICAM-1	0.736	< 0.0001	0.453	< 0.0001
	VCAM-1	0.359	< 0.0001	0.232	< 0.0001
	MMP-9	0.693	< 0.0001	0.485	< 0.0001

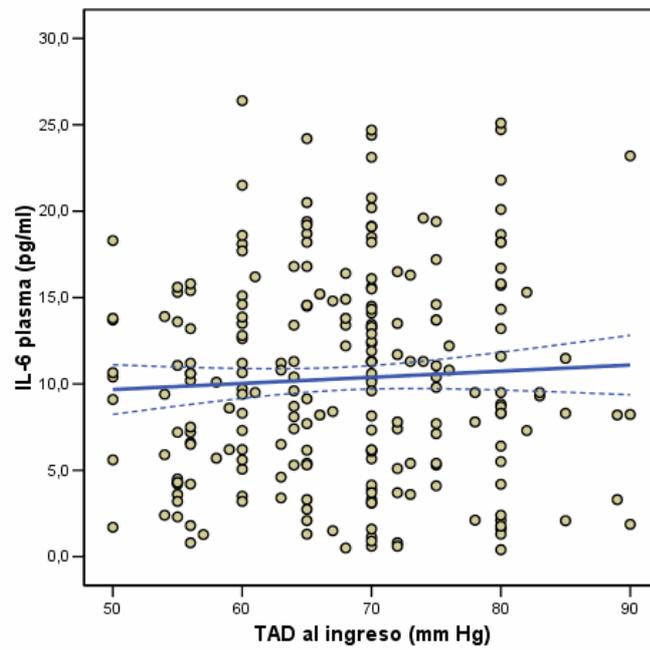
Tabla 17. Resumen de correlaciones entre la inflamación y la presión arterial.

En el grupo de normotensos, la relación de la presión arterial (sistólica y diastólica) con los niveles de IL-6 se expresa en las **gráficas 13 y 14**, con los niveles de TNF- α en las **gráficas 15 y 16**, con los niveles de ICAM-1 en las **gráficas 17 y 18**, con los niveles de VCAM-1 en las **gráficas 19 y 20**, y con los niveles de MMP-9 en las **gráficas 21 y 22**. En este grupo, ninguno de los marcadores de la inflamación

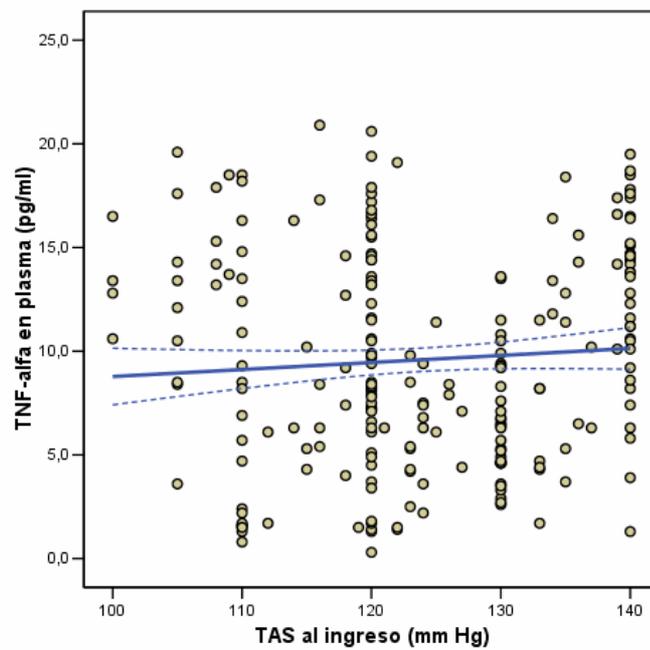
muestra correlación con las cifras de presión arterial sistólica o diastólica, salvo la MMP-9, que muestra una correlación positiva con la presión arterial sistólica, donde a medida que aumenta la PAS, aumentan los niveles de MMP-9.



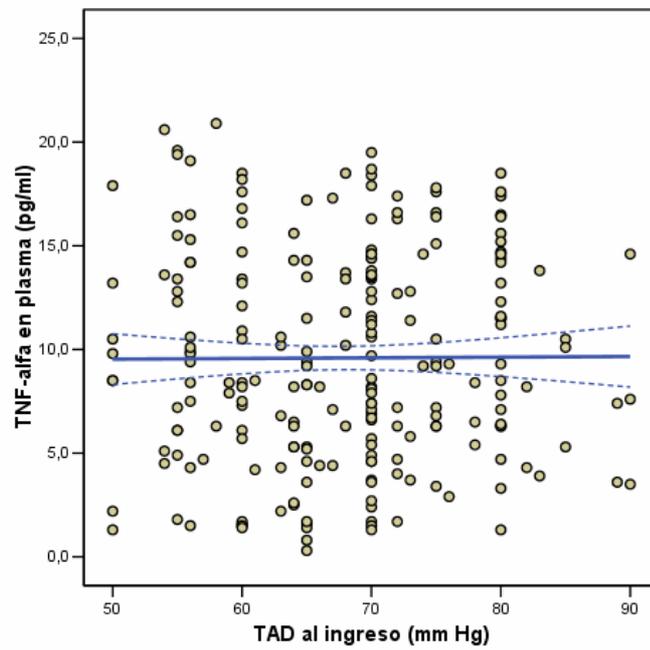
Gráfica 13. Relación entre IL-6 y TAS al ingreso en pacientes normotensos. Coef. Spearman = -0.035, $p = 0.597$.



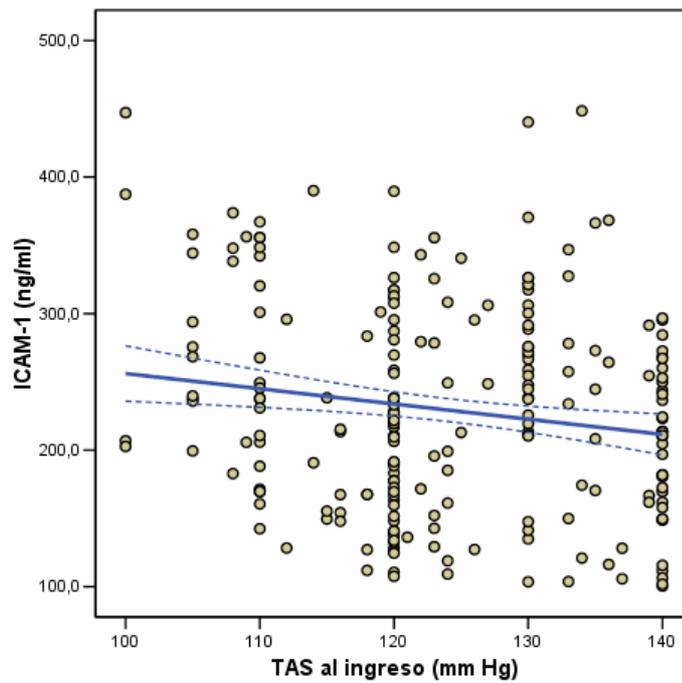
Gráfica 14. Relación entre IL-6 y TAD al ingreso en pacientes normotensos. Coef. Spearman = 0.046, $p = 0.0486$.



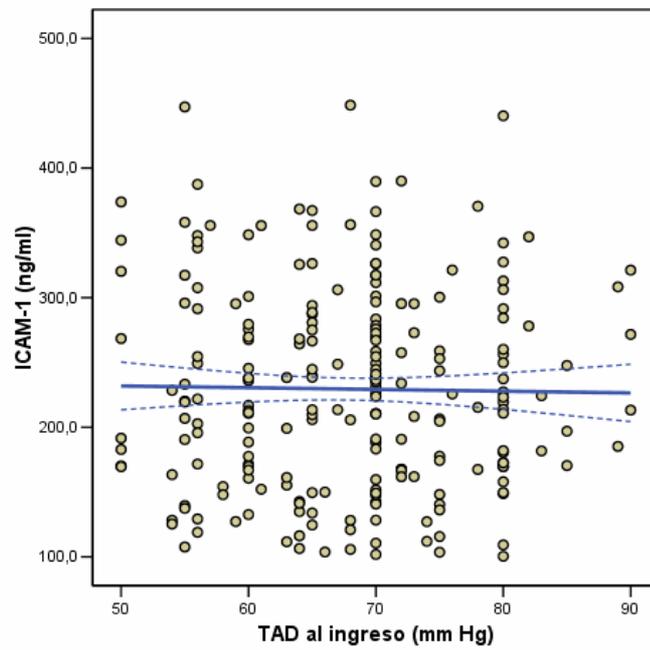
Gráfica 15. Relación entre TNF- α y TAS al ingreso en pacientes normotensos. Coef. Spearman = 0.063, $p = 0.343$.



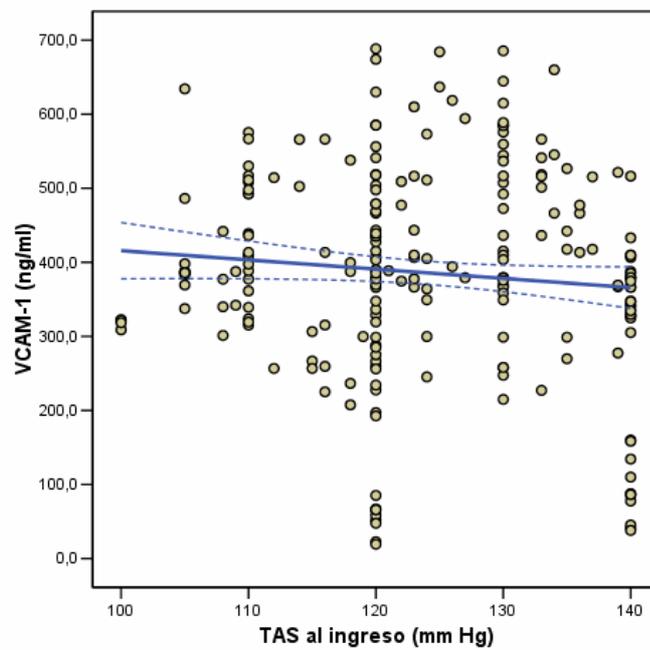
Gráfica 16. Relación entre TNF- α y TAD al ingreso en pacientes normotensos. Coef. Spearman = 0.023, $p = 0.729$.



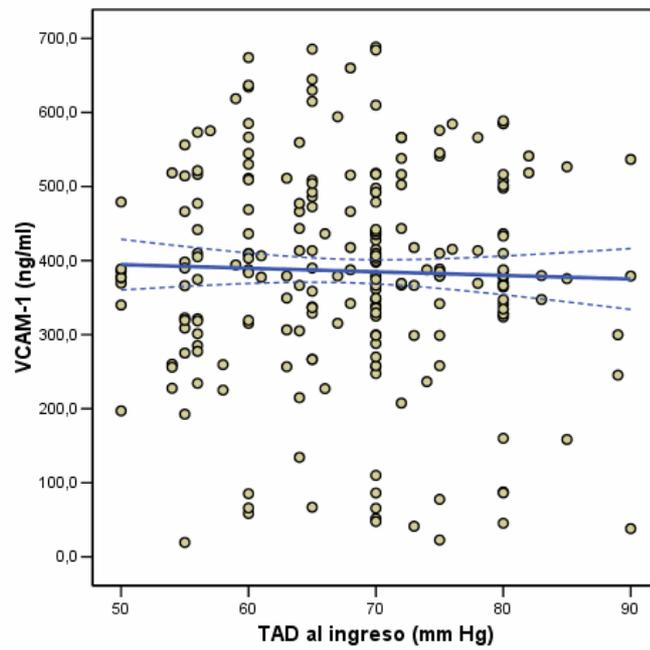
Gráfica 17. Relación entre ICAM-1 y TAS al ingreso en pacientes normotensos. Coef. Spearman = -0.114, $p = 0.087$.



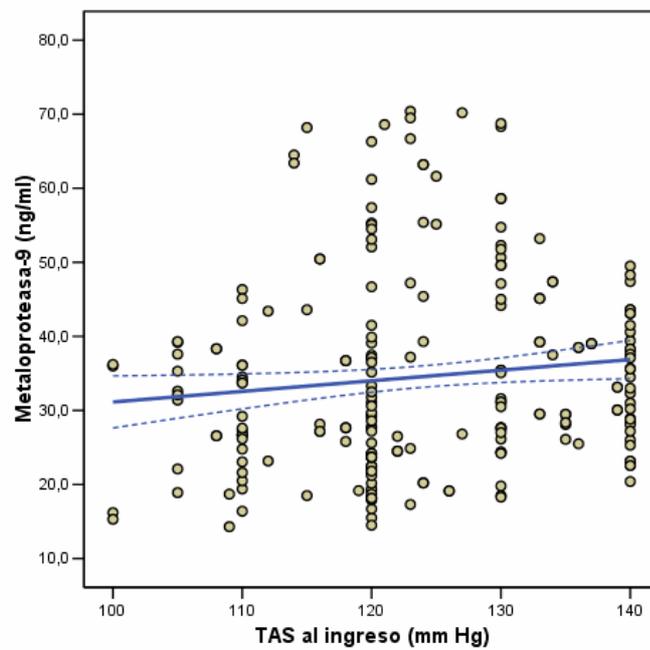
Gráfica 18. Relación entre ICAM-1 y TAD al ingreso en pacientes normotensos. Coef. Spearman = -0.002, $p = 0.977$.



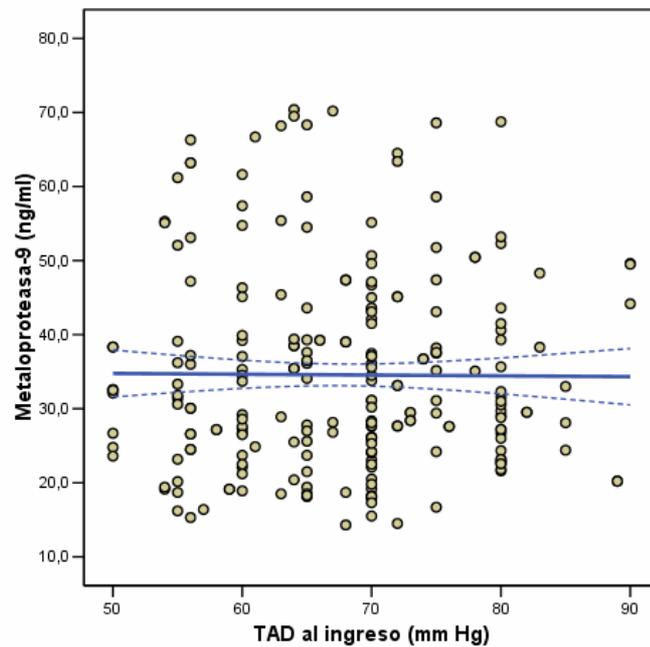
Gráfica 19. Relación entre VCAM-1 y TAS al ingreso en pacientes normotensos. Coef. Spearman = -0.045, $p = 0.499$



Gráfica 20. Relación entre VCAM-1 y TAD al ingreso en pacientes normotensos. Coef. Spearman = 0.002, $p = 0.980$

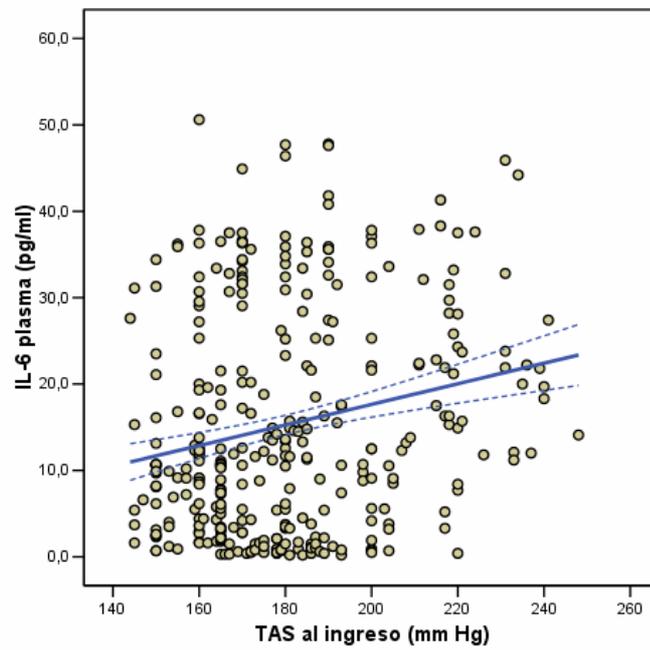


Gráfica 21. Relación entre MMP-9 y TAS al ingreso en pacientes normotensos. Coef. Spearman = 0.173, $p = 0.009$.

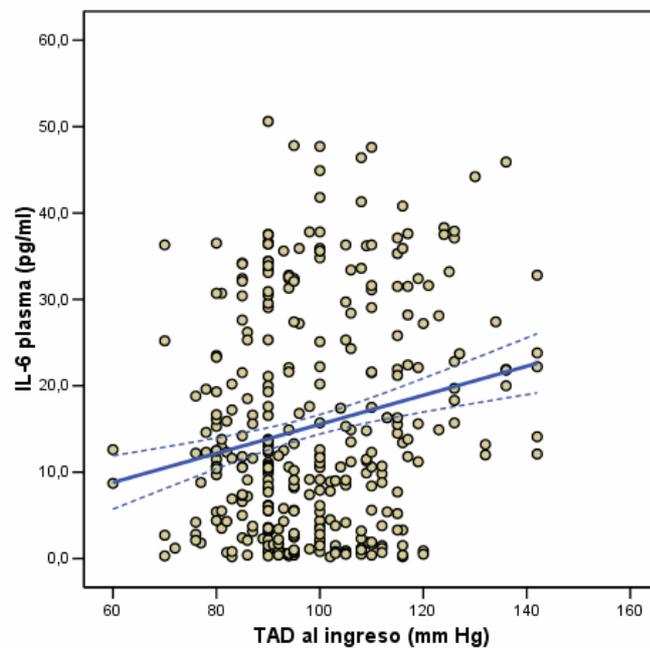


Gráfica 22. Relación entre MMP-9 y TAD al ingreso en pacientes normotensos. Coef. Spearman = 0.021, $p = 0.749$.

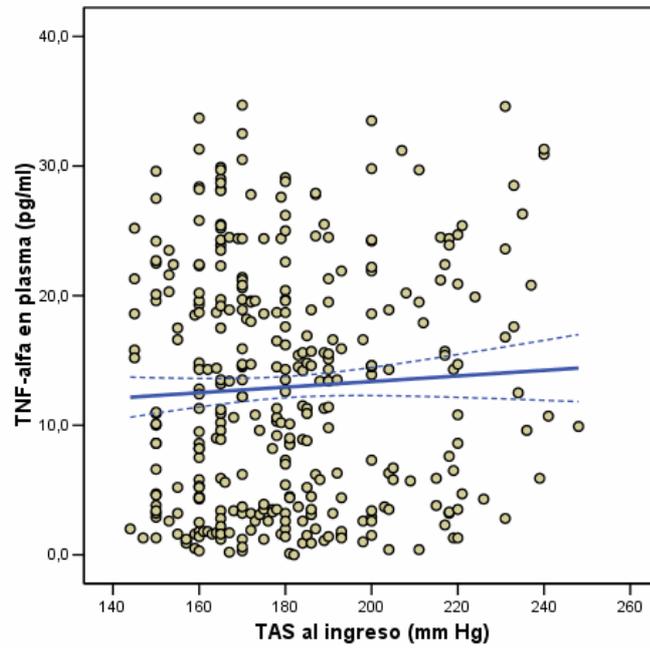
En el grupo de hipertensos crónicos, la relación de la presión arterial (sistólica y diastólica) con los niveles de IL-6 se expresa en las **gráficas 23 y 24**, con los niveles de TNF- α en las **gráficas 25 y 26**, con los niveles de ICAM-1 en las **gráficas 27 y 28**, con los niveles de VCAM-1 en las **gráficas 29 y 30**, y con los niveles de MMP-9 en las **gráficas 31 y 32**. En este caso, se encuentra una correlación positiva entre los niveles de IL-6 y la PAS y PAD, entre TNF- α y PAD, entre ICAM-1 y PAS y PAD y entre MMP-9 y PAS y PAD, con un coeficiente de correlación más alto.



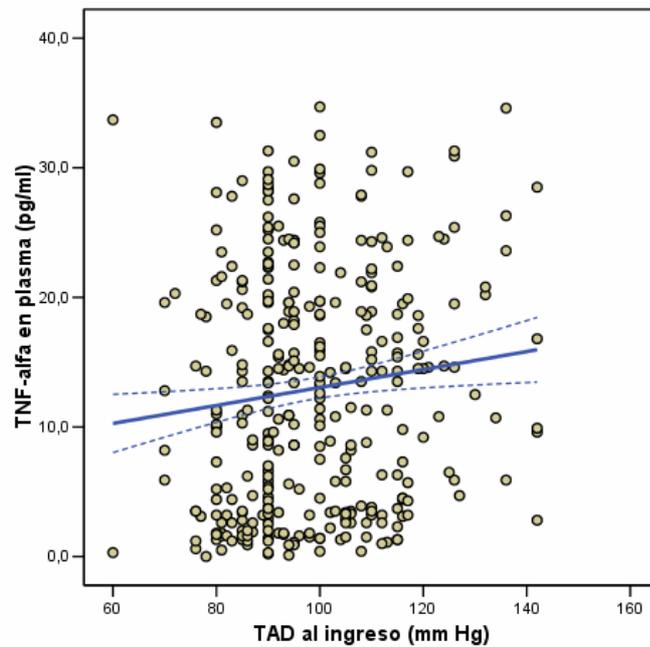
Gráfica 23. Relación entre IL-6 y TAS al ingreso en hipertensos crónicos. Coef. Spearman = 0.188, $p < 0.0001$.



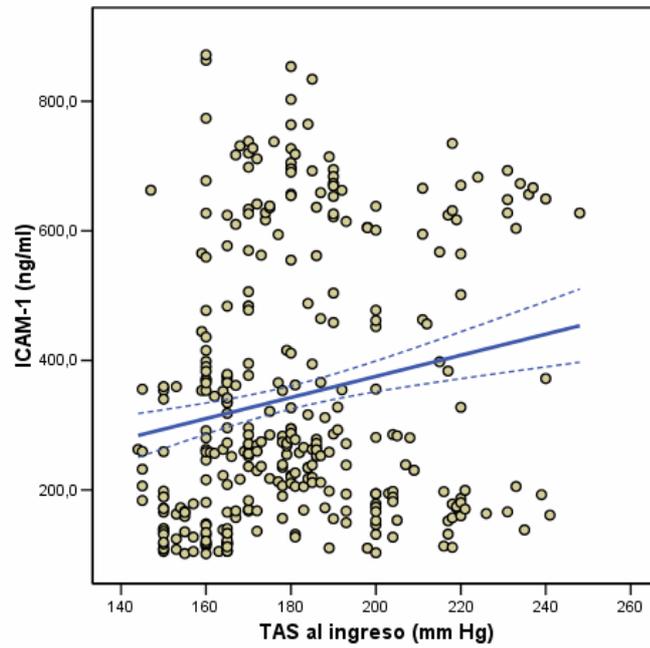
Gráfica 24. Relación entre IL-6 y TAD al ingreso en hipertensos crónicos. Coef. Spearman = 0.144, $p = 0.008$.



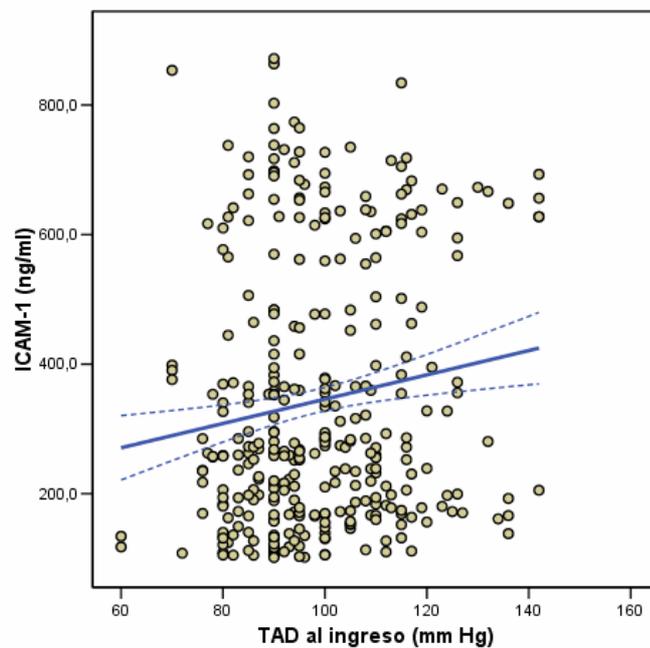
Gráfica 25. Relación entre TNF- α y TAS al ingreso en hipertensos crónicos. Coef. Spearman = 0.031, $p = 0.573$.



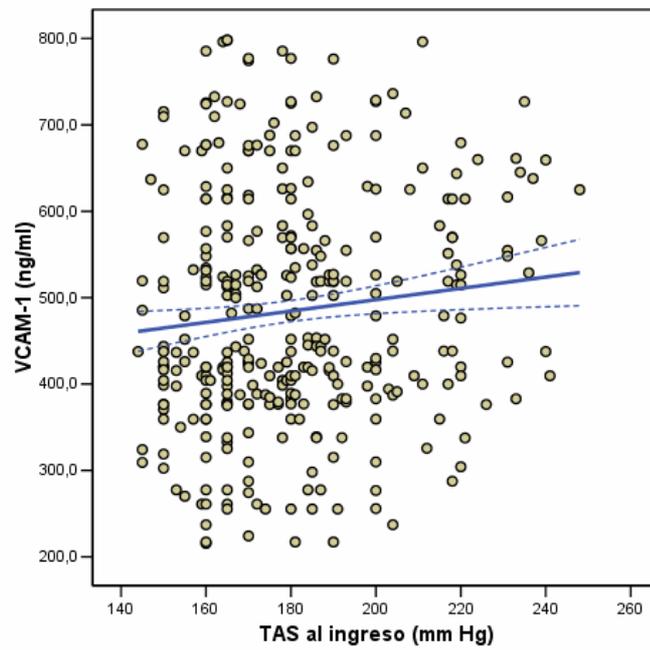
Gráfica 26. Relación entre TNF- α y TAD al ingreso en hipertensos crónicos. Coef. Spearman = 0.128, $p = 0.018$.



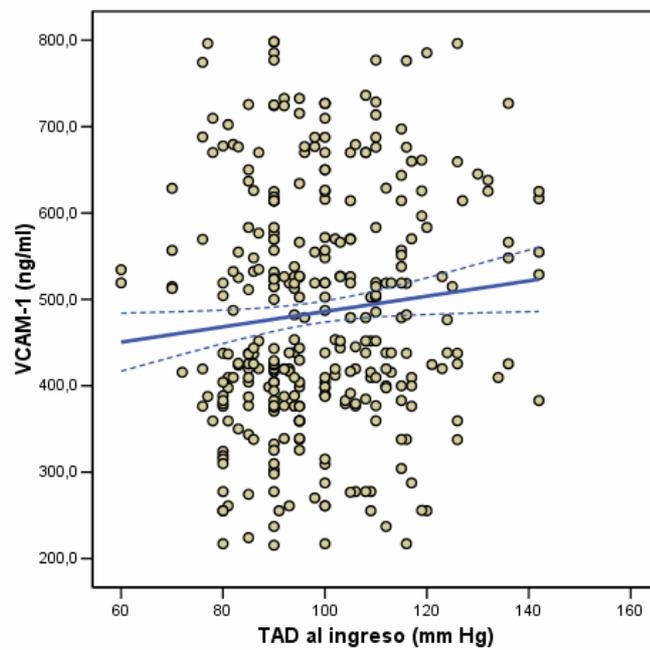
Gráfica 27. Relación entre ICAM-1 y TAS al ingreso en hipertensos crónicos. Coef. Spearman = 0.200, $p < 0.0001$.



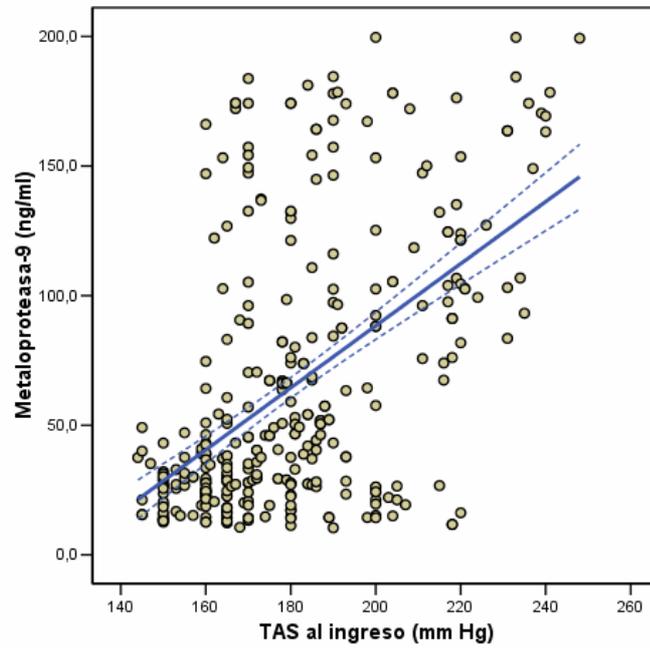
Gráfica 28. Relación entre ICAM-1 y TAD al ingreso en hipertensos crónicos. Coef. Spearman = 0.132, $p = 0.015$.



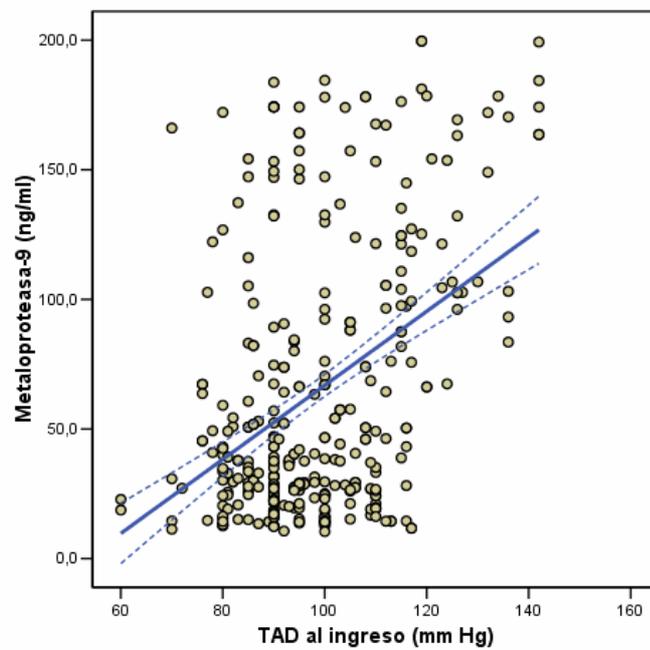
Gráfica 29. Relación entre VCAM-1 y TAS al ingreso en hipertensos crónicos. Coef. Spearman = 0.102, $p = 0.060$.



Gráfica 30. Relación entre VCAM-1 y TAD al ingreso en hipertensos crónicos. Coef. Spearman = 0.104, $p = 0.055$.

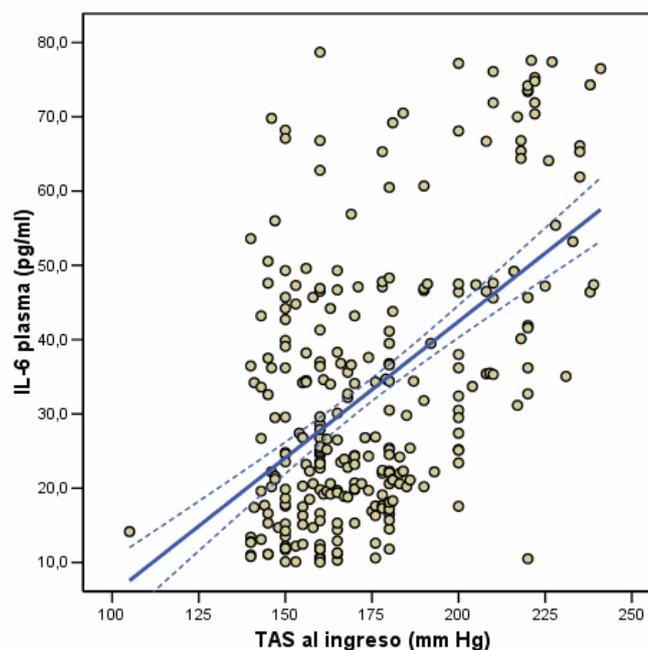


Gráfica 31. Relación entre MMP-9 y TAS al ingreso en hipertensos crónicos. Coef. Spearman = 0.485, $p < 0.0001$.

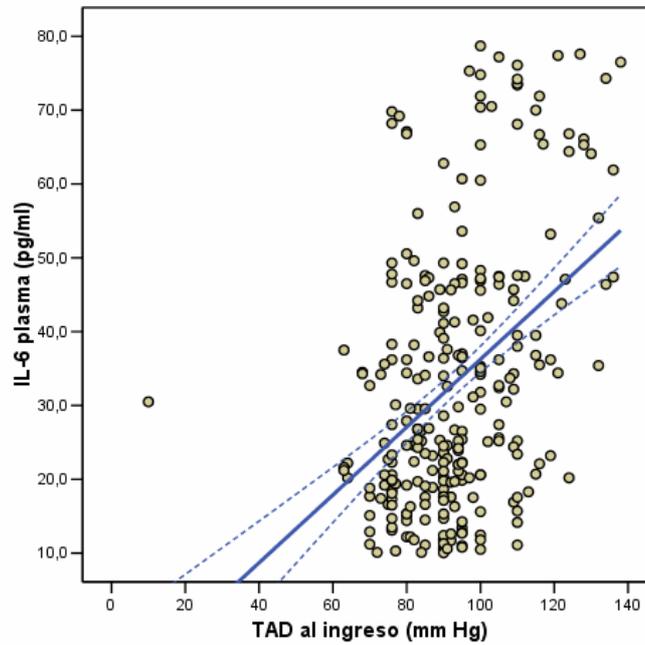


Gráfica 32. Relación entre MMP-9 y TAD al ingreso en hipertensos crónicos. Coef. Spearman = 0.317, $p < 0.0001$.

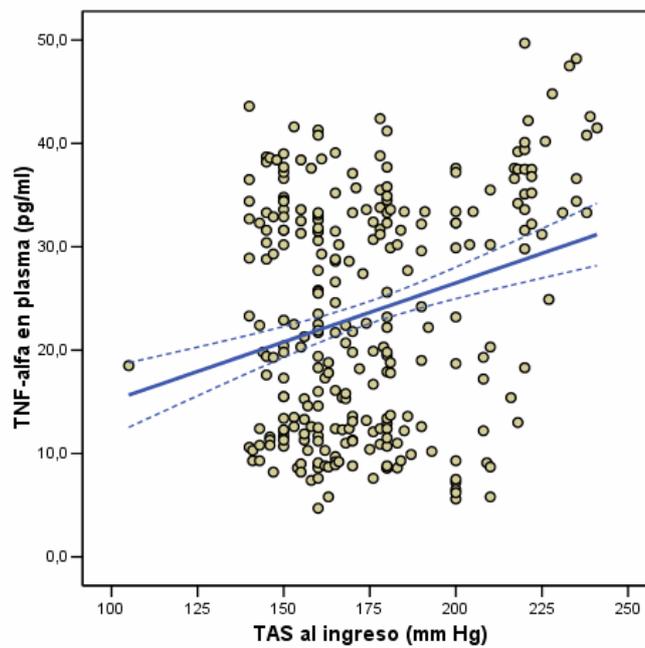
En el grupo de pacientes con hipertensión emergente se encuentra correlación positiva entre todos los marcadores de la inflamación y las cifras de presión arterial, tanto sistólica como diastólica, siendo la correlación más fuerte con la MMP-9 y ICAM-1. La relación de la presión arterial (sistólica y diastólica) con los niveles de IL-6 se expresa en las **gráficas 33 y 34**, con los niveles de TNF- α en las **gráficas 35 y 36**, con los niveles de ICAM-1 en las **gráficas 37 y 38**, con los niveles de VCAM-1 en las **gráficas 39 y 40**, y con los niveles de MMP-9 en las **gráficas 41 y 42**.



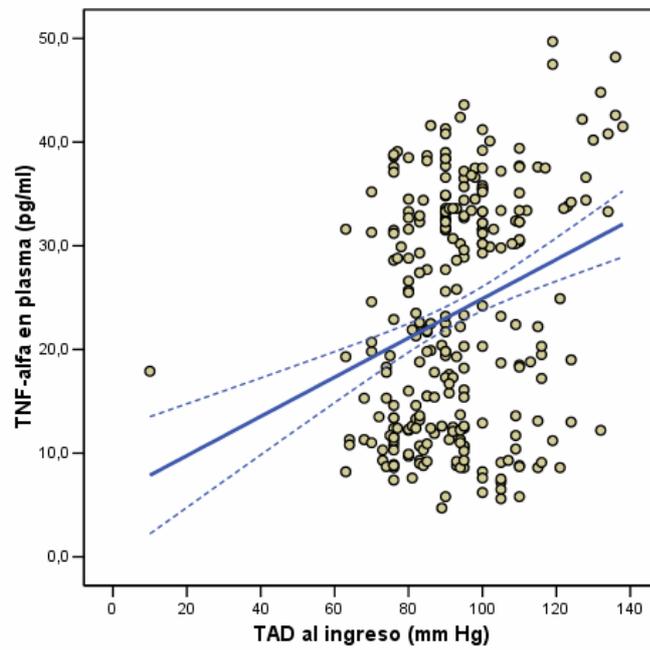
Gráfica 33. Relación entre IL-6 y TAS al ingreso en pacientes con hipertensión emergente. Coef. Spearman = 0.416, $p < 0.0001$.



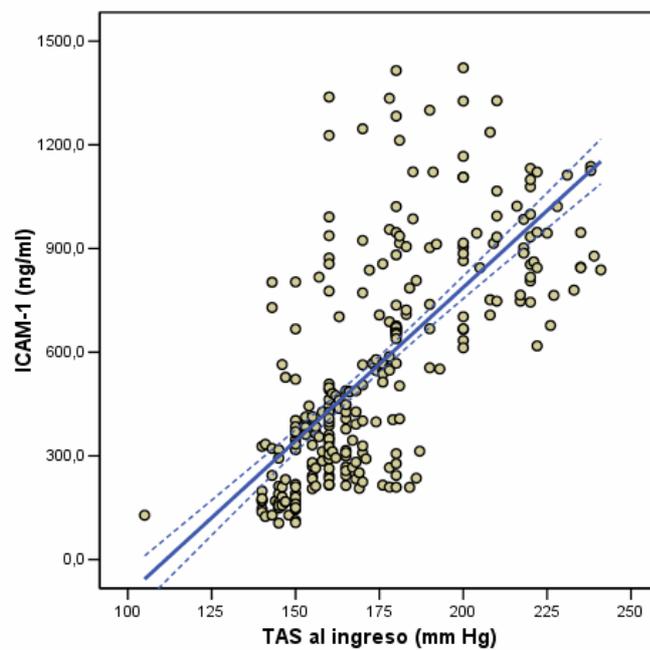
Gráfica 34. Relación entre IL-6 y TAD al ingreso en pacientes con hipertensión emergente. Coef. Spearman = 0.360, $p < 0.0001$.



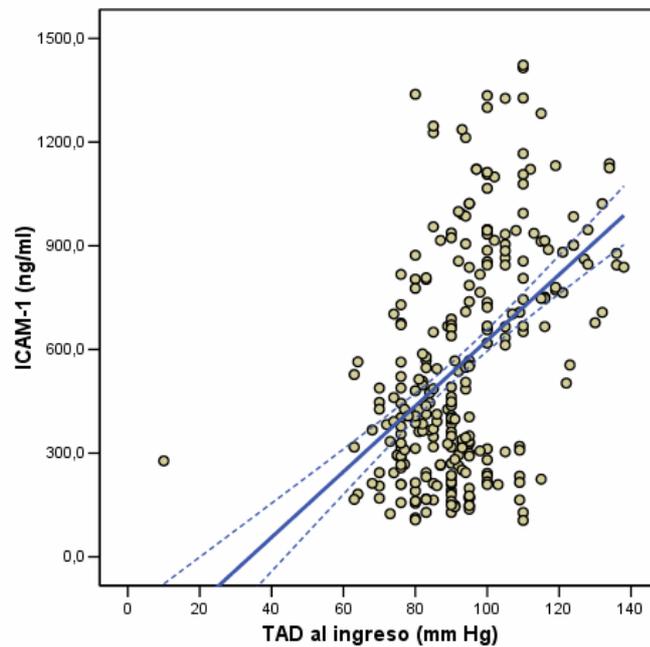
Gráfica 35. Relación entre TNF- α y TAS al ingreso en pacientes con hipertensión emergente. Coef. Spearman = 0.160, $p = 0.008$.



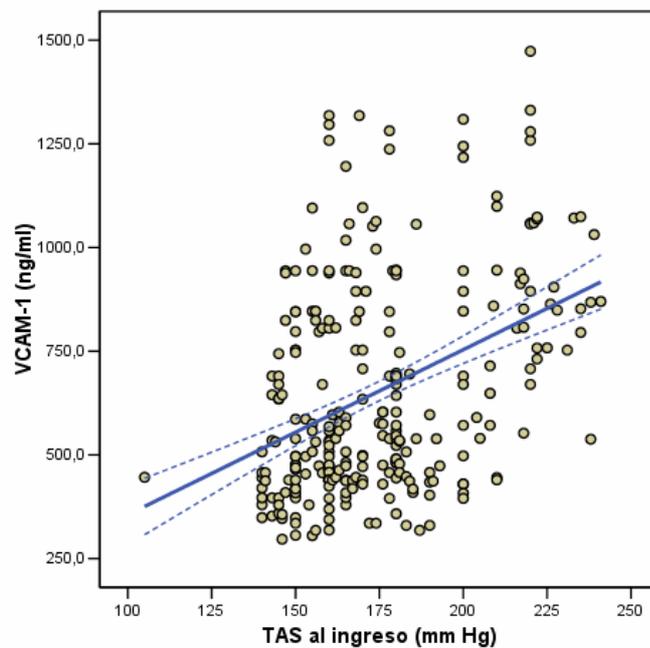
Gráfica 36. Relación entre TNF- α y TAD al ingreso en pacientes con hipertensión emergente. Coef. Spearman = 0.239, $p < 0.0001$



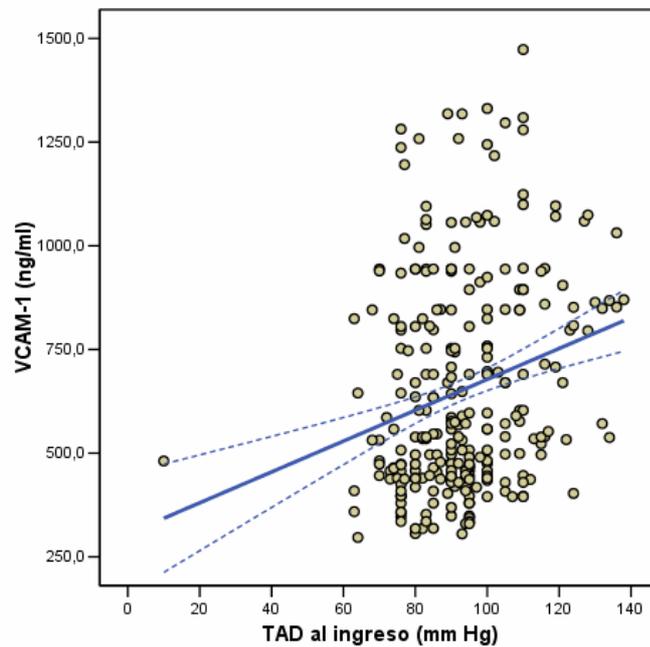
Gráfica 37. Relación entre ICAM-1 y TAS al ingreso en pacientes con hipertensión emergente. Coef. Spearman = 0.736, $p < 0.0001$.



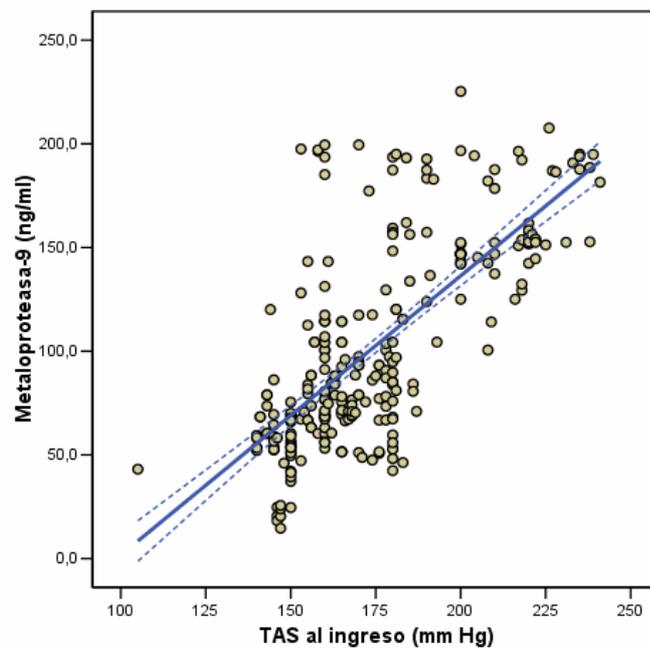
Gráfica 38. Relación entre ICAM-1 y TAD al ingreso en pacientes con hipertensión emergente. Coef. Spearman = 0.453, $p < 0.0001$.



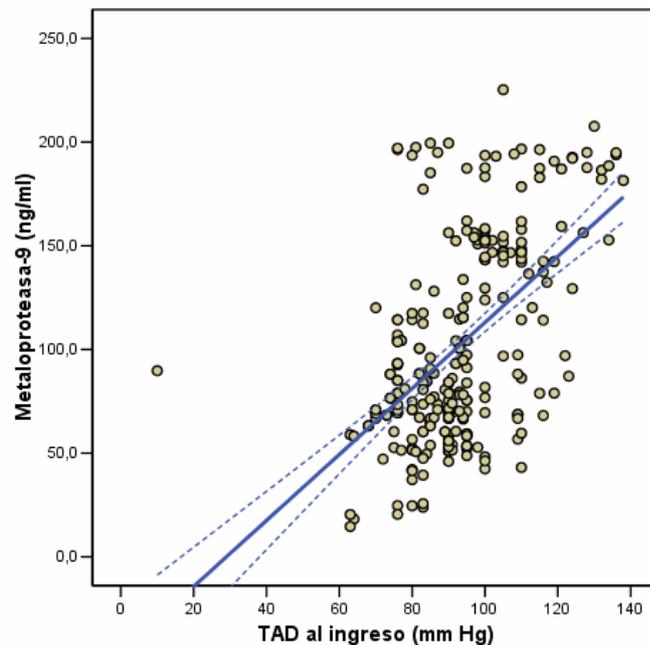
Gráfica 39. Relación entre VCAM-1 y TAS al ingreso en pacientes con hipertensión emergente. Coef. Spearman = 0.359, $p < 0.0001$.



Gráfica 40. Relación entre VCAM-1 y TAD al ingreso en pacientes con hipertensión emergente. Coef. Spearman = 0.232, $p < 0.0001$.



Gráfica 41. Relación entre MMP-9 y TAS al ingreso en pacientes con hipertensión emergente. Coef. Spearman = 0.693, $p < 0.0001$.



Gráfica 42. Relación entre MMP-9 y TAD al ingreso en pacientes con hipertensión emergente. Coef. Spearman = 0.485, $p < 0.0001$.

6.2.4. RELACIÓN ENTRE INFLAMACIÓN Y VOLUMEN DEL INFARTO.

Para ver si existe relación entre los marcadores de la inflamación y el volumen del infarto, hemos realizado un análisis bivariado (coeficiente de Spearman). Los resultados de este análisis se muestran en la **tabla 18**.

En el grupo de hipertensos crónicos se observa un aumento de los marcadores IL-6, ICAM-1 y MMP-9 en relación con el volumen del infarto ($p < 0.0001$). Una relación semejante se ha observado para TNF- α ($p < 0.0001$) y la MMP-9 ($p = 0.001$) en el grupo de pacientes con hipertensión emergente. En el grupo de pacientes normotensos, sin

embargo, no se observa ninguna modificación en los niveles de los marcadores de la inflamación en relación con el volumen del infarto.

	VOLUMEN	
	Coef. Spearman	p
NORMOTENSOS		
IL-6	0.129	0.051
TNF-α	-0.100	0.133
ICAM-1	-0.005	0.941
VCAM-1	0.088	0.185
MMP-9	0.083	0.214
HTA CRÓNICA		
IL-6	0.731	< 0.0001
TNF-α	-0.035	0.520
ICAM-1	0.209	< 0.0001
VCAM-1	0.065	0.234
MMP-9	0.287	< 0.0001
HTA EMERGENTE		
IL-6	0.068	0.261
TNF-α	-0.286	< 0.0001
ICAM-1	0.109	0.071
VCAM-1	0.067	0.269
MMP-9	0.208	0.001

Tabla 18. Relación entre marcadores de inflamación y volumen del infarto en los distintos grupos de pacientes.

6.2.5. VARIABLES QUE INFLUYEN EN LA PRESIÓN ARTERIAL

Para comprobar que en la relación entre los marcadores de la inflamación y la presión arterial no esté influyendo el volumen del infarto, hemos empleado modelos de regresión lineal múltiple dentro de

cada grupo de pacientes, utilizando como variables dependientes la presión arterial sistólica y la presión arterial diastólica.

6.2.5.1. Grupo I: Normotensos

En el grupo de normotensos, la correlación entre las distintas variables con la presión arterial sistólica se muestra en la **tabla 19**, y con la presión arterial diastólica en la **tabla 20**.

En este grupo de pacientes, las variables que han demostrado una correlación significativa con la TAS son la edad y el volumen del infarto, y con la TAD sólo el volumen del infarto.

Variables independientes	Coeficientes ^a		Intervalo de confianza para B al 95 %	
	B	Sig.	Límite inferior	Límite superior
Edad	0.259	< 0.0001	0.149	0.370
Ant. FA	-1.199	0.465	-4.428	2.029
CSS ingreso	0.602	0.160	-0.239	1.443
Temperatura	0.844	0.447	-1.341	3.030
Fibrinógeno	-0.001	0.917	-0.011	0.010
Leucocitos	0.096	0.718	-0.427	0.620
IL-6	-0.054	0.628	-0.273	0.165
TNF-α	0.066	0.612	-0.190	0.322
ICAM-1	-0.016	0.075	-0.034	0.002
VCAM-1	-0.005	0.292	-0.014	0.004
MMP-9	0.079	0.121	-0.021	0.179
Volumen 4º-7º día	-0.066	< 0.0001	-0.092	-0.041

Tabla 19. Correlación entre la tensión arterial sistólica y las distintas variables en el grupo I. **a.** variable dependiente: TAS al ingreso (mm Hg).

Variables independientes	Coeficientes ^a		Intervalo de confianza para B al 95 %	
	B	p	Límite inferior	Límite superior
Edad	0.79	0.114	-0.019	0.178
Ant. FA	0.144	0.921	-2.728	3.016
CSS ingreso	0.452	0.235	-0.296	1.200
Temperatura	-0.457	0.644	-2.401	1.487
Fibrinógeno	0.002	0.634	-0.007	0.012
Leucocitos	-0.086	0.715	-0.552	0.379
IL-6	0.138	0.164	-0.057	0.332
TNF- α	-0.076	0.513	-0.304	0.152
ICAM-1	-0.001	0.888	-0.017	0.015
VCAM-1	-0.001	0.797	-0.009	0.007
MMP-9	0.003	0.942	-0.086	0.092
Volumen 4°-7° día	-0.065	< 0.0001	-0.088	-0.042

Tabla 20. Correlación entre la tensión arterial diastólica y las distintas variables en el grupo I. *a. variable dependiente: TAD al ingreso (mm Hg).*

6.2.5.2. Grupo II: Hipertensos crónicos

La correlación, en el grupo de hipertensos crónicos, entre la presión arterial sistólica y las demás variables, se muestra en la **tabla 21**, y entre la presión arterial diastólica y las distintas variables en la **tabla 22**.

En este grupo, las variables que se correlacionan de manera significativa, tanto con la TAS como con la TAD, son la puntuación en la CSS al ingreso, los niveles de MMP-9 y el volumen del infarto.

Variables independientes	Coeficientes ^a		Intervalo de confianza para B al 95 %	
	B	P	Límite inferior	Límite superior
Edad	-0.099	0.436	-0.351	0.152
Ant. FA	-1.097	0.669	-6.136	3.942
CSS ingreso	1.597	0.037	0.100	3.094
Temperatura	-1.914	0.252	-5.196	1.368
Fibrinógeno	-0.011	0.224	-0.030	0.007
Leucocitos	0.339	0.491	-0.629	1.307
IL-6	-0.032	0.787	-0.266	0.202
TNF-α	0.085	0.464	-0.144	0.314
ICAM-1	0.003	0.639	-0.008	0.014
VCAM-1	0.011	0.162	-0.004	0.026
MMP-9	0.217	< 0.0001	0.171	0.262
Volumen 4^o-7^o día	0.067	0.010	0.016	0.117

Tabla 21. Correlación entre la tensión arterial sistólica y las distintas variables en el grupo II. **a.** *variable dependiente: TAS al ingreso (mm Hg).*

Variables independientes	Coeficientes ^a		Intervalo de confianza para B al 95 %	
	B	p	Límite inferior	Límite superior
Edad	-0.004	0.964	-0.179	0.171
Ant. FA	-3.364	0.061	-6.881	0.153
CSS ingreso	1.561	0.004	0.516	2.606
Temperatura	0.312	0.789	-1.979	2.602
Fibrinógeno	-0.009	0.189	-0.022	0.004
Leucocitos	0.526	0.126	-0.149	1.202
IL-6	0.053	0.524	-0.110	0.216
TNF-α	0.145	0.075	-0.014	0.305
ICAM-1	0.001	0.770	-0.006	0.009
VCAM-1	0.006	0.276	-0.005	0.017
MMP-9	0.114	< 0.0001	0.082	0.146
Volumen 4^o-7^o día	0.047	0.008	0.012	0.083

Tabla 22. Correlación entre la tensión arterial diastólica y las distintas variables en el grupo II. **a.** *variable dependiente: TAD al ingreso (mm Hg).*

6.2.5.3. Grupo III: Hipertensión emergente

En la **tabla 23** se muestra la correlación, entre la presión arterial sistólica y las demás variables, en el grupo de paciente con hipertensión emergente, y en la **tabla 24** entre la presión arterial diastólica y las distintas variables, dentro del mismo grupo de pacientes.

Variables independientes	Coeficientes ^a		Intervalo de confianza para B al 95 %	
	B	p	Límite inferior	Límite superior
Edad	0.261	0.015	0.051	0.472
Ant. FA	-3.118	0.126	-7.118	0.881
CSS ingreso	-0.357	0.556	-1.550	0.835
Temperatura	0.719	0.626	-2.184	3.623
Fibrinógeno	-0.002	0.836	-0.017	0.014
Leucocitos	0.135	0.736	-0.653	0.924
IL-6	0.225	< 0.0001	0.110	0.340
TNF-α	0.267	0.003	0.093	0.441
ICAM-1	0.029	< 0.0001	0.022	0.037
VCAM-1	0.016	< 0.0001	0.009	0.024
MMP-9	0.177	< 0.0001	0.122	0.232
Volumen 4°-7° día	-0.006	0.747	-0.044	0.032

Tabla 23. Correlación entre la tensión arterial sistólica y las distintas variables en el grupo III. **a.** variable dependiente: TAS al ingreso (mm Hg).

Variables independientes	Coeficientes ^a		Intervalo de confianza para B al 95 %	
	B	p	Límite inferior	Límite superior
Edad	-0.207	0.028	-3.91	-0.023
Ant. FA	-4.485	0.012	-7.979	-0.991
CSS ingreso	-0.005	0.993	-1.047	1.037
Temperatura	-0.870	0.500	-3.407	1.667
Fibrinógeno	0.009	0.174	-0.004	0.023
Leucocitos	0.072	0.837	-0.617	0.761
IL-6	0.120	0.019	0.020	0.220
TNF-α	0.240	0.009	0.051	0.356
ICAM-1	0.011	0.001	0.005	0.018
VCAM-1	0.002	0.487	-0.004	0.009
MMP-9	0.097	< 0.0001	0.049	0.145
Volumen 4°-7° día	0.008	0.634	-0.025	0.041

Tabla 24. Correlación entre la tensión arterial diastólica y las distintas variables en el grupo III. **α :** variable dependiente TAD al ingreso (mm Hg).

En los pacientes con hipertensión emergente, se encontró correlación entre la TAS y la edad, la IL-6, el TNF- α , la ICAM-1, VCAM-1 y MMP-9. También se vio que existía correlación entre la TAD y la edad, el antecedente de fibrilación auricular, la IL-6, en TNF- α , la ICAM-1 y la MMP-9. No se ha encontrado relación entre las cifras de tensión arterial y el volumen del infarto en este grupo de pacientes.

7. DISCUSIÓN

Hemos identificado un subgrupo de pacientes que desarrollan hipertensión arterial coincidiendo con la fase aguda del ictus, a la que hemos denominado hipertensión emergente. En nuestra serie, la hipertensión emergente aparece en el 32.7 % de todos los pacientes con ictus isquémico, y en el 44.7 % de los que presentan cifras elevadas de presión arterial durante la fase aguda. Hemos observado que, en el grupo de pacientes con hipertensión emergente, ésta es transitoria (a los 3 meses, el 7.2 % continúan con cifras de presión arterial elevada, comparado con el 30.8 % de los pacientes con hipertensión crónica), y se asocia con un peor pronóstico clínico. Asimismo, demostramos que en el desarrollo de la hipertensión emergente están implicados mecanismos inflamatorios.

La mayoría de los pacientes con ictus isquémico presenta cifras elevadas de presión arterial durante la fase aguda. En nuestro estudio hemos encontrado que esto sucede en el 73.1 %, lo cual está en concordancia con los datos previos obtenidos en otras publicaciones **(229, 232, 233)**. Se considera que esta elevación en las cifras de presión arterial es una respuesta fisiológica que se produce inmediatamente tras la isquemia, y puede resultar beneficiosa, ya que pretende mantener la perfusión cerebral de la zona de penumbra isquémica, para evitar que se transforme en tejido necrótico **(223, 226,**

234). También se ha observado que esta respuesta es transitoria, y generalmente no necesita tratamiento. Sin embargo, otros autores consideran que las cifras elevadas de presión arterial se asocian con un peor pronóstico durante la fase aguda del ictus (**232, 233, 235, 236**), y en ocasiones se ha comprobado que condiciona el desarrollo de edema en el tejido isquémico (**227, 228, 237**). Estas controversias en cuanto a los efectos que produce la presión arterial durante la fase aguda del ictus pueden ser atribuidas, en parte, al análisis en conjunto de situaciones de hipertensión arterial que presentan mecanismos fisiopatológicos claramente diferentes, como es el caso de los pacientes con hipertensión crónica y aquellos que desarrollan hipertensión coincidiendo con la fase aguda del ictus.

El principal factor de riesgo del ictus es la hipertensión arterial (**238**), por lo que no es factible asumir que el incremento en las cifras de tensión arterial coincida siempre con la aparición del ictus, ni que este hecho sea transitorio. En la mayoría de los casos, las cifras de presión arterial tienden a disminuir durante los primeros días (**223, 229, 237, 239**), sin embargo, esto no implica que se produzca una situación distinta respecto a las cifras previas. Se ha comprobado que el estrés emocional contribuye al desarrollo de la hipertensión durante la fase aguda del ictus (**240, 241**), por lo que esta disminución puede ser simplemente el resultado del descanso y la tranquilidad al que son sometidos los pacientes con un ictus agudo, o deberse a una dieta y un

control hidroelectrolítico adecuados. Por otro lado, muchos de los pacientes que presentan hipertensión durante la fase aguda del ictus permanecen con cifras de presión arterial elevadas a los 3 meses de evolución (el 21 % en nuestro estudio), algunos incluso a pesar de estar con tratamiento antihipertensivo.

En el desarrollo de la hipertensión que se produce durante la fase aguda del ictus están implicados diferentes mecanismos, aunque no tienen que estar necesariamente presentes en todos los pacientes. Es difícil suponer que la hipertensión arterial forme parte de una respuesta fisiológica a la isquemia cerebral en los infartos lacunares **(232)**, a pesar de que se ha observado que existen alteraciones en la regulación vascular cerebral en pacientes con infartos de pequeño tamaño **(242)**. También se ha demostrado que existe una relación entre las cifras de presión arterial y los niveles de cortisol, que se emplea como marcador biológico de estrés **(243)**. Sin embargo, se ha comprobado que el cortisol se asocia con el volumen del infarto **(244)**, con lo cual es difícil pensar que este mecanismo pueda ser el responsable de la elevación de la presión arterial en los infartos lacunares o de pequeño tamaño. Diferentes estudios muestran una asociación positiva entre la presión sanguínea y los niveles de marcadores biológicos de la inflamación **(181, 205)**, y señalan su asociación con el riesgo de ictus **(245)**. Algunos autores han sugerido que el incremento en la presión sanguínea puede ser un estímulo para la inflamación **(181, 246)**. Otros

autores, sin embargo, han observado que algunos marcadores de la inflamación condicionan el desarrollo de la hipertensión **(212, 213)**, quizás debido a la vasoconstricción ocasionada por la disminución en la producción endotelial de óxido nítrico **(204)**, provocada por el estímulo de los receptores de la angiotensina tipo I **(248)**.

Son varios los estudios que han indicado la asociación existente entre diversos mecanismos inflamatorios y las citocinas IL-6 **(122, 123)** y TNF- α **(116-118)**, las moléculas de adhesión celular ICAM-1 **(159, 249)** y VCAM-1 **(159, 250)** y la metaloproteasa MMP-9 **(177)**, demostrando que se pueden considerar como marcadores de la inflamación. Del mismo modo, se ha comprobado que la técnica de ELISA es un buen método para la determinación de estos marcadores **(64, 72, 134, 176)**.

En nuestro estudio hemos observado que la hipertensión emergente está claramente asociada con los marcadores moleculares de la inflamación (IL-6, TNF- α , ICAM-1 y VCAM-1), en contraste con el grupo de pacientes con hipertensión crónica. Aunque estos marcadores se asocian con un mayor volumen del infarto, el hecho de que en los modelos multivariados la relación entre la presión arterial y los marcadores moleculares de la inflamación sean independientes del volumen, sugiere que la inflamación no es un epifenómeno de una gran

lesión cerebral. Sin embargo, el diseño del estudio no permite investigar la relación causal entre la inflamación y la presión arterial.

La MMP-9 presenta un comportamiento distinto que el resto de los marcadores de la inflamación, y parece ser un marcador directamente relacionado con la hipertensión, ya sea crónica o emergente. Se ha observado que la expresión de la MMP-9 se activa con niveles elevados de citocinas inflamatorias, pero también lo hace mediante los estímulos mecánicos que produce la hipertensión y la angiotensina II **(251)**.

Además de las cifras de tensión arterial en la fase aguda del ictus, hemos encontrado que las variables que se relacionan de manera independiente con un peor pronóstico son la puntuación en la Escala Canadiense al ingreso, el tiempo de latencia, y los antecedentes de fibrilación auricular.

Diferentes estudios han demostrado que la severidad inicial es una de las variables que mejor predice el mal pronóstico en los pacientes con ictus **(252-256)**, en lo que concierne tanto a la situación funcional como a la mortalidad. La mayoría de estos trabajos emplean la escala NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) para valorar la situación funcional de los pacientes con ictus. No obstante, también se ha demostrado que la severidad del ictus, valorada mediante la

Escala Canadiense al ingreso, es uno de los mejores indicadores del pronóstico clínico **(257, 258)**.

Los pacientes que tardan más tiempo en llegar al hospital son los que tienen un peor pronóstico. Este dato ya ha sido observado por *Dávalos y cols.* **(259)**, a pesar de que los pacientes que presentan una mayor severidad son los que acuden antes al hospital. Esto sucede porque los enfermos que acuden al hospital de manera precoz se pueden beneficiar de tratamientos específicos que se emplean en la fase aguda del infarto, aunque con una ventana terapéutica pequeña, como el tratamiento fibrinolítico, que pretende la rápida restitución del flujo sanguíneo cerebral en las áreas de isquemia antes de que se conviertan en zonas de necrosis, o el empleo de fármacos neuroprotectores, que intentan proteger al cerebro del daño isquémico. Además se ha demostrado que los cuidados precoces, tanto neurológicos como generales, pueden mejorar la evolución del ictus, independientemente del empleo de tratamientos de reperfusión o neuroprotección **(259)**.

La fibrilación auricular es la arritmia cardíaca más prevalente en las personas mayores, y hemos comprobado que influye negativamente en el pronóstico de los pacientes con ictus isquémico agudo. Este hecho se ha reflejado en diversos trabajos previos **(260-265)**, viendo que influye tanto en la mortalidad como en la situación funcional del ictus. Los pacientes con antecedentes de fibrilación auricular presentan una

mayor severidad en la fase aguda del ictus **(261, 262)**, así como un mayor volumen del infarto **(260, 264)**, lo que puede condicionar un peor pronóstico. Sin embargo, en nuestro estudio, la fibrilación auricular aparece como una variable que influye en el pronóstico de manera independiente a la puntuación en la Escala Canadiense. Del mismo modo, *Karatas y cols. (263)* observan que los antecedentes de fibrilación auricular, el tamaño del infarto y la severidad del ictus se relacionan de manera independiente con un peor pronóstico.

Diferentes estudios han probado la relación que existe entre la temperatura corporal elevada y un peor pronóstico en el ictus isquémico agudo **(266-270)**, al igual que con un mayor volumen del infarto **(265, 270)**. La causa más frecuente de la fiebre en la fase aguda del ictus es la infección, sin embargo, en ocasiones la hipertermia es expresión de la necrosis celular o de cambios en los mecanismos de termorregulación que se producen cuando las lesiones se localizan en la región anterior del hipotálamo **(271-273)**. *Castillo y cols. (265)* observan que la relación entre el daño cerebral y la temperatura es mayor cuanto más temprano se produce la hipertermia, y que este daño es independiente de su etiología. En nuestro estudio comprobamos que los pacientes con mayor temperatura presentan un peor pronóstico, sin embargo, al realizar el análisis multivariado, no aparece como un factor independiente, posiblemente debido a que los mecanismos inflamatorios son los

responsables de un peor pronóstico clínico, y a su vez de la elevación de la temperatura.

Son muchos los estudios que demuestran la asociación de otros factores con el mal pronóstico en el ictus isquémico agudo. *Bruno y cols. (274)* aprecian que los niveles elevados de glucosa se relacionan con un peor pronóstico en los infartos cerebrales, excepto en el grupo de los lacunares, sin encontrar relación entre la glucemia y el riesgo de transformación hemorrágica. Sin embargo, en los pacientes que han recibido tratamiento fibrinolítico con rt-PA, las cifras de glucemia elevadas se relacionan con un peor pronóstico y con un mayor riesgo de transformación hemorrágica **(275)**. *Di Napoli y cols. (276)* encuentran que las cifras de fibrinógeno se relacionan con un peor pronóstico, sin embargo, al realizar el análisis multivariado, se observa que esta dato está influenciado por los niveles de la proteína C reactiva. *Bhatia y cols. (277)* observan que las cifras elevadas de leucocitos en la fase aguda del ictus se relacionan con un peor pronóstico a los 30 días. En nuestro estudio también hemos encontrado que las cifras elevadas de glucosa, fibrinógeno y leucocitos se asocian con un peor pronóstico, sin embargo, al realizar un análisis multivariado, estas variables no se relacionan con el pronóstico del ictus de manera independiente.

Nuestro trabajo presenta algunas limitaciones, las principales derivadas del hecho de que se trata de un estudio retrospectivo. A pesar

de que se han incluido pacientes procedentes de tres bancos de datos distintos, se recogieron un gran número de variables comunes, se utilizaron los mismos protocolos para recoger las muestras, y los datos fueron recogidos por los mismos investigadores en los mismos centros, utilizando un método clínico similar. Sin embargo, debido a la naturaleza retrospectiva, existe una gran variabilidad en el número de determinaciones de presión arterial durante las primeras 24 horas. Otra de las limitaciones es que no se dispone de algunos datos relevantes, como el tipo y el número de fármacos antihipertensivos o estatinas con los que estaba el paciente previamente, lo cual puede influir en los marcadores de la inflamación. Sin embargo, no sería factible diseñar un estudio prospectivo con este número de pacientes, y estas limitaciones tampoco conducirían a grandes diferencias en los resultados obtenidos.

Una de las dificultades de nuestro estudio es la identificación de los pacientes que respondan específicamente con hipertensión asociada a la fase aguda del ictus. Por un lado está el problema de reconocer a los pacientes que presentan antecedentes de hipertensión arterial, y por otro definir qué cifras de tensión arterial se consideran elevadas en la fase aguda del ictus.

Hemos considerado que un paciente presentaba antecedentes de hipertensión arterial cuando él mismo lo refería o estaba a tratamiento con medicación antihipertensiva. Se ha comprobado en diferentes

estudios que existe una buena correlación entre que el propio paciente refiera que es hipertenso y el diagnóstico confirmado de hipertensión **(213, 278, 279)**, permitiendo identificar correctamente al 85-99 % de los pacientes. También hemos considerado que los pacientes tenían antecedentes de hipertensión arterial cuando se objetivaban en la historia clínica al menos dos determinaciones de PAS por encima de 140 mm Hg o d PAD por encima de 90 mm Hg, según la definición de hipertensión arterial del JNC 7 **(178)**. Para evitar que no incluyésemos algunos pacientes que no fueran diagnosticados previamente o no supieran que fuesen hipertensos, hemos utilizado como criterio para diagnóstico de hipertensión arterial la presencia de hipertrofia ventricular izquierda mediante la realización de un ecocardiograma, o la aparición de retinopatía hipertensiva en la inspección ocular. Se ha demostrado que existe una asociación entre el volumen del ventrículo izquierdo y las cifras de presión arterial sistólica **(280, 281)**, indicando que la hipertrofia del ventrículo izquierdo es un buen marcador de hipertensión. Asimismo, se ha señalado que el ecocardiograma es la técnica más sensible para la detección de hipertrofia ventricular izquierda **(282, 283)**. Por otro lado, se ha comprobado que la presencia de alteraciones microvasculares en la retina puede ser un signo de aparición temprana que permita identificar de manera precoz a pacientes hipertensos que no hubiesen sido diagnosticados previamente **(284, 285)**. Utilizando todos estos criterios conseguimos una adecuada

identificación de los pacientes que presentan antecedentes de hipertensión arterial.

Respecto a cuándo asumir que un paciente presenta hipertensión arterial en la fase aguda del ictus, hemos utilizado las recomendaciones del informe JNC 7 **(178)**, que considera que un paciente es hipertenso cuando se producen cifras de PAS superiores a 140 mm Hg o cifras de PAD superiores a 90 mm Hg. Durante la fase aguda del ictus se tolera mejor la tensión arterial elevada, por lo que diferentes estudios emplean las cifras de corte publicadas en el estudio ECASS II **(286)**, que utiliza cifras de tensión arterial más altas (PAS > 185 mm Hg o PAD > 110 mm Hg). Sin embargo, la mayoría de los pacientes con ictus isquémico agudo presentan cifras de tensión arterial en el límite alto de la normalidad o ligeramente elevadas, con cifras de PAS comprendidas entre 130 y 159 mm Hg **(287)**. A pesar de eso, hemos realizado el análisis considerando que los pacientes presentaban hipertensión cuando las cifras de PAS eran superiores a 185 mm Hg o las de PAD superiores a 110 mm Hg, y los resultados obtenidos fueron similares, aunque con menor significación estadística (estos datos non aparecen reflejados en el apartado de resultados).

Para la valoración del pronóstico hemos empleado la puntuación en la Escala Canadiense a los 3 meses, considerando que presentaban buen pronóstico los pacientes que alcanzaban 7 o más puntos y mal

pronóstico los que obtenían una puntuación menor de 7. En diferentes estudios se ha empleado este mismo criterio para evaluar el pronóstico de los pacientes con ictus isquémico **(265, 288)**.

Como hemos visto, la hipertensión emergente durante la fase aguda del ictus presenta unas características clínicas y pronósticas diferentes a las del resto de los pacientes con hipertensión, y se relaciona de manera diferente con los distintos mecanismos inflamatorios. La identificación de este grupo de pacientes podría condicionar un enfoque terapéutico distinto, sobre todo mediante un tratamiento antihipertensivo más activo.

8. CONCLUSIONES

1. La hipertensión arterial emergente está presente en el 32.7 % de los pacientes con ictus isquémico.
2. El 44.7 % de los pacientes que manifiestan hipertensión arterial en la fase aguda del ictus isquémico no presentan antecedentes de hipertensión.
3. En los pacientes con ictus isquémico, la hipertensión arterial emergente se asocia con una mayor gravedad y un peor pronóstico clínico.
4. Existe una asociación significativa entre los niveles elevados de marcadores moleculares de inflamación (IL-6, TNF- α , ICAM-1 y VCAM-1) y el desarrollo de hipertensión arterial emergente en la fase aguda del ictus isquémico.
5. La MMP-9 es un marcador directamente relacionado con la hipertensión arterial en la fase aguda del ictus, ya sea crónica o emergente.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. WHO MONICA Project, Principal Investigators. The World Health Organisation MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration. *J Clin Epidemiol* 1988; 41: 105-114.
2. Bonita R, Beaglehole R, North JDK. Event, incidence and case-fatality rates of cerebrovascular disease in Auckland, New Zealand. *Am J Epidemiol* 1984; 120: 236-243.
3. López-Pousa S, Vilalta J, Llinás J. Incidencia de la enfermedad vascular en España: estudio en un área rural de Girona. *Rev Neurol* 1995; 23: 1074-1080.
4. Olalla MT, Medrano MJ, Sierra MJ, Almazán J. Time trends, cohort effect and spatial distribution of cerebrovascular disease mortality in Spain. *Eur J Epidemiol* 1999; 15: 331-339.
5. Arboix A, Díaz J, Pérez-Sempere A, Álvarez-Sabín J, en nombre del Comité de Redacción *ad hoc* del Grupo de Estudio de las Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. Ictus: tipos etiológicos y criterios diagnósticos. *Neurología* 2002; 17 Supl 3: 3-12.
6. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993; 24: 35-41.
7. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991; 22: 1521-1526.

8. Arboix A, Díaz J, Pérez-Sempere A, Álvarez-Sabín J, en nombre del Comité de Redacción *ad hoc* del Grupo de Estudio de las Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. *Neurología* 2002; 17 Supl 3: 3-12.
9. Arboix A, García-Eroles L, Oliveres M, Massons JB, Targa C. Clinical predictors of early embolia recurrence in presumed cardioembolic stroke. *Cerebrovasc Dis* 1998; 8: 345-353.
10. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Possibility of stroke: A risk profile from the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 312-318.
11. Siesjö BK. Cerebral circulation and metabolism. *J Neurosurg* 1984; 60: 883-908.
12. Pulsinelli W. Pathophysiology of acute ischemic stroke. *Lancet* 1992; 339:533-536.s
13. Heiss WD, Graf R. The ischemic penumbra. *Curr Opin Neurol* 1994; 7:11-19.
14. Castillo J. Fisiopatología de la circulación cerebral. En: Castillo J, Noya M (eds). *Patología cerebrovascular isquémica*. Barcelona: Repro Disseny, 1993; 59-66.
15. Astrup J, Siesjö BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia: the ischemic penumbra. *Stroke* 1981; 12: 723-725.
16. Powers WJ. The ischemic penumbra: usefulness of PETT. En: Del Zoppo GJ, Mori E, Hacke W (eds). *Thrombolytic therapy in acute ischemic stroke II*. Berlin: Springer – Verlag 1993; 17-21.

17. Hossmann KA. Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. *Ann Neurol* 1994; 36: 557-565.
18. Ginsberg MD, Pulsinelli WA. The ischemic penumbra, injury thresholds, and the therapeutic window for acute stroke. *Ann Neurol* 1994; 36: 553-554.
19. Castillo J. Intervenciones diagnósticas y terapéuticas en las primeras seis horas de la isquemia cerebral. Tiempos de latencia. Intervención prehospitalaria. *Neurología* 1995; 10 (Supl. 2): 1-7.
20. Castillo J, Rodríguez JR, Corredera E, Álvarez JM, Pumar JM, Noya M. White matter high-signal areas on MRI associated with chronic hypoxia. *Eur J Neurol* 1996; 3: 533-538.
21. Pulsinelli WA. Selective neuronal vulnerability: Morphological and molecular characteristics. *Prog Brain Res* 1985; 63: 29-37.
22. Shiraishi K, Sharp FR, Simon RP. Sequential metabolic changes in rat brain following middle cerebral artery occlusion: A 2-deoxyglucose study. *J Cereb Blood Flow Metab* 1989; 9: 765-773.
23. Bousser MG. Cerebral venous thrombosis. In Fisher M, Bogousslavsky J, eds. *Current review of cerebrovascular diseases*. Boston: Butterworth-Heinemann; 1999: 129-135.
24. Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L. Cerebral autorregulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1990; 2: 162-192.
25. Powers WJ. Hemodynamics and metabolism in ischemic cerebrovascular diseases. In Barnett HJM, Hachinski VC, eds. *Cerebral ischemia: Treatment and prevention*. Philadelphia; WW Saunders; 1992: 31-48.

26. Iadecola C. Cerebral circulatory dysregulation in ischemia. In Ginsberg MD, Bofousslavsky, eds. *Cerebrovascular diseases: Pathophysiology, diagnosis and management*. Blackwell Science; 1999: 319-332.
27. Murayama S, Bouldin TW, Suzuki K. Selective sparing of Betz cells in primary motor area in hypoxic-ischemic encephalopathy. *Acta Neuropathol* 1990; 80: 560-562.
28. Mohr JP, Martí-Vilalta JL. Lacunes. In Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM, eds. *Stroke. Pathophysiology, diagnosis and management*. New York: Churchill Livingstone; 1998: 599-622.
29. Waxman SG, Davis PK, Black JA, Ranson BR. Anoxic injury of mammalian central white matter: Decreased susceptibility in myelin-deficient optic nerve. *Ann Neurol* 1990; 28: 335-340.
30. Bruno V, Battaglia G, Copani A, D'Onofrio M, Di Iorio P, De Blasi A, Melchiorri D, Flor PJ, Nicoletti F. Metabotropic glutamate receptor subtypes as targets for neuroprotective drugs. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2001; 21: 1013-33.
31. Ginsberg MD. Injury mechanisms in the ischaemic penumbra. Approaches to neuroprotection in acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 1997; 7 (supl 2): 7-12.
32. Rossi DJ, Oshima T, Atwell D. Glutamate release in severe brain ischaemia is mainly by reversed uptake. *Nature*. 2000; 403: 316-21.
33. Castillo J. Bioquímica de la isquemia cerebral. *Neurología* 1999; 14 (supl 4): 17-23.

34. Dawson VL, Dawson TM. Free radicals and neuronal cell death. *Cell Death and Differentiation* 1996; 3:71-78.
35. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Eng J Med* 1993; 329: 2002-2012.
36. Samdani AF, Dawson TM, Dawson VL. Nitric oxide synthase in models of focal ischemia. *Stroke* 1997; 28:1283-1288.
37. Garthwaite J, Charles SL, Chess-Williams R. Endothelium-derived relaxing factor release on activation of NMDA receptor suggests a role as intercellular messenger in the brain. *Nature* 1988; 336: 385-8.
38. Castillo J, Rama R, Dávalos A. Nitric oxide-related brain damage in acute ischemic stroke. *Stroke* 2000; 31: 852-857.
39. Zhang J, Dawson VL, Dawson TM, Snyder SH. Nitric oxide activation of poly (ADP-ribose) synthetase in neurotoxicity. *Science* 1994; 263:687-689.
40. Castillo J, Dávalos A, Naveiro J, Noya M. Neuroexcitatory amino acids and their relation to infarct size and neurological deficit in ischemic stroke. *Stroke* 1996; 27: 1060-1065.
41. MacManus JP, Linnik MD. Gene expression induced by cerebral ischemia: an apoptotic perspective. *J Cereb Blood Flow Metab* 1997; 17:815-852.
42. Green DR, Reed JC. Mitochondria and apoptosis. *Science* 1998; 281:1309-1312.
43. Mattson MP, Culmsee C, Yu ZF. Apoptotic and antiapoptotic mechanisms in stroke. *Cell Tissue Res* 2000; 301: 173-87.

44. An G, Lin TN, Liu JS, Xue JJ, He YY, Hsu CY. Expression of c-fos and c-jun family genes after focal cerebral ischemia. *Ann Neurol* 1993; 33:457-464.
45. Nichols D, Attwell D. The release and uptake of excitatory amino acids. *Trends Pharmacol Sci* 1990; 11:462-468.
46. Scheneider G-H, Baethmann A, Kempfski O. Mechanisms of glial swelling induced by glutamate. *Can J Physiol Pharmacol* 1992; 70:S334-S343.
47. Lees GJ. The possible contribution of microglia and macrophages to delayed neuronal death after ischemia. *J Neurol Sci* 1993; 114:119-122.
48. Ijichi A, Sakuma S, Tofilon PJ. Hypoxia-induced vascular endothelial growth factor expression in normal rat astrocyte cultures. *Glia* 1995; 14:87-93.
49. Dávalos A, Toni D, Iweins F, Lesaffre E, Bastianello S, Castillo J, for the ECASS Group. Neurological deterioration in acute ischemic stroke. Potential predictors and associated factors in the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) I. *Stroke* 1999; 30:2631-2636.
50. Hacke W, Schwab S, Horn M, Spranger M, De Georgia M, von Kummer R. Malignant middle cerebral artery infarction: clinical course and prognostic signs. *Arch Neurol* 1996; 53:309-315.
51. Sherman DG, Easton JD. Cerebral edema in a stroke: a common, often fatal complication. *Postgrad Med* 1980; 68:107-120.

52. MacGregor DG, Avshalumov MV, Rice ME. Brain edema induced by in vitro ischemia: causal factors and neuroprotection. *J Neurochem* 2003; 85:1402–1411.
53. Choi DW. Ionic dependence of glutamate neurotoxicity. *J Neurosci* 1987; 7:369–379.
54. Werth JL, Park TS, Silbergeld DL, Rothman SM. Excitotoxic swelling occurs in oxygen and glucose deprived human cortical slices. *Brain Res* 1998; 782:248–254.
55. Friberg H, Wieloch T. Mitochondrial permeability transition in acute neurodegeneration. *Biochimie* 2002; 84:241–250.
56. Frantseva MV, Carlen PL, Perez Velazquez JL. Dynamics of intracellular calcium and free radical production during ischemia in pyramidal neurons. *Free Rad Biol Med* 2001; 31:1216–1227.
57. Vergun O, Sobolevsky AI, Yelshansky MV, Keelan J, Khodorov BI, Duchon MR. Exploration of the role of reactive oxygen species in glutamate toxicity in rat hippocampal neurons in culture. *J Physiol (Lond)* 2001; 531:147–163.
58. Castillo J. Fisiopatología de la isquemia cerebral. *Rev Neurol* 2000; 30: 459-464.
59. Del Zoppo GJ, von Kummer R, Hamann GF. Ischemic damage of brain microvessels: Inherent risk for thrombolytic treatment in stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 19.
60. Pessin MS, Teal PA, Caplan LR. Hemorrhagic infarction: Guilt by association. *Am J Neuroradiol* 1991; 12: 11236.

61. Castillo J, Dávalos A, Noya M. Progression of ischaemic stroke and excitotoxic amino acids. *Lancet* 1997; 349:79-83.
62. Serena J, Leira R, Castillo J, Pumar JM, Castellanos M, Dávalos A. Neurological deterioration in acute lacunar infarctions. The role of excitatory and inhibitory neurotransmitters. *Stroke* 2001; 32:1154-1161.
63. Dávalos A, Castillo J, Marrugat J, Fernández-Real JM, Armengou A, Cacabelos P, Rama R. Body iron stores and early neurologic deterioration in acute cerebral infarcts. *Neurology* 2000; 54:1568-1574.
64. Vila N, Castillo J, Dávalos A, Chamorro A. Proinflammatory cytokines and early neurological worsening in ischemic stroke. *Stroke* 2000; 31: 2325-2329.
65. Castillo J, Dávalos A, Noya M. Aggravation of acute ischemic stroke by hyperthermia is related to an excitotoxic mechanism. *Cerebrovasc Dis* 1999; 9:22-27.
66. Leira R, Dávalos A, Aneiros A, Serena J, Pumar JM, Castillo J. Headache as a surrogate marker of the molecular mechanisms implicated in progressing stroke. *Cephalalgia* 2002; 22:303-308.
67. Tanaka K, Watase K, Manabe T, Yamada K, Watanabe M, Takashashi K, Iwama H, Nishikawa T, Ichihara N, Kikuchi T, Okuyama S, Kawashima N, Hori S, Takimoto M, Wada K. Epilepsy and exacerbation of brain injury in mice lacking the glutamate transporter GTL-1. *Science* 1997; 276:1699-1702.

68. Castillo J, Leira R. Predictors of deteriorating cerebral infarct: role of inflammatory mechanisms. Would its early treatment be useful? *Cerebrovasc Dis* 2001;11 (suppl 1):40-48.
69. DeGraba TJ. The role of inflammation after acute stroke. Utility of pursuing anti-adhesion molecule therapy. *Neurology* 1998; 51 (supl 3):S62-S68.
70. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Eng J Med* 1997; 336: 973-979.
71. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoproteins cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Eng J Med* 2002; 347: 1557-1565.
72. Castellanos M, Castillo J, García MM, Leira R, Serena J, Chamorro A, Dávalos A. Inflammation-mediated damage in progressing lacunar infarctions. *Stroke* 2002; 33:982-987.
73. Hallenbeck JM. Inflammatory reactions at the blood-endothelial interface in acute stroke. *Adv Neurol* 1996; 71:281-297.
74. Montaner J, Álvarez-Sabín J, Molina C, Angles A, Abilleira S, Arenillas J, Gonzalez MA, Monasterio J. Matrix metalloproteinase expression after human cardioembolic stroke: temporal profile and relation to neurological impairment. *Stroke* 2001; 32:1759-1766.
75. Rothwell NJ, Bersbridge NJ, Lefevre RA, Hardwick AJ, Gauldie J, Hopkins SJ. Interleukin-6 is a centrally acting endogenous pyrogen in the rat. *Can J Physiol Pharmacol* 1991; 69:1465-1469.

76. Adams DH, Shaw S. Leukocyte endothelial interactions and regulation of leukocyte migration. *Lancet* 1994; 343:831-836.
77. Smith CW. Endothelial adhesion molecules and their role in inflammation. *Can J Physiol Pharmacol* 1993; 71:76-87.
78. Kochanek PM, Hallenbeck JM. Polymorphonuclear leukocytes and monocytes/macrophages in the pathogenesis of cerebral ischemia and stroke. *Stroke* 1992; 23: 1367-1379.
79. Hallenbeck JM, Dutka AJ. Background review and current concept of reperfusion injury. *Arch Neurol* 1990; 47: 1245-1254.
80. Schroeter M, Jander S, Witte OW, Stoll G. Local immune responses in the rat cerebral cortex after middle cerebral artery occlusion. *J Neuroimmunol* 1994; 55: 195-203.
81. Härtl R, Schürer L, Schmid-Schönbein GW, del Zoppo GJ. Experimental antileukocyte interventions in cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996; 16: 1108-1119.
82. Granger DN, Kuber P. The microcirculation and inflammation: modulation of leukocyte-endothelial cell adhesion. *J Leukoc Biol* 1994; 55: 662-675.
83. Mullane K. Neutrophil and endothelial changes in reperfusion injury. *Trends Cardiovasc Med* 1991; 1: 282-289.
84. Wang PY, Kao CH, Mui MY, Wang SJ. Leukocyte accumulation in acute hemispheric stroke. *Stroke* 1993; 24: 236-240.
85. Akopov SE, Simonian NA, Grigorian GS. Dynamics of polymorphonuclear leukocyte accumulation in acute cerebral

- infarction and their correlation with brain tissue damage. *Stroke* 1996; 27: 1739-1743.
86. Lucchesi BR. Complement activation, neutrophils, and oxygen radicals in reperfusion injury. *Stroke* 1993; 24 (suppl I): I41-I49.
87. Tedgui A, Bernard C. Cytokines, immuno-inflammatory response and atherosclerosis. *Eur Cytokine Netw* 1994; 5: 263-270.
88. Lefer AM, Ma XL. Cytokines and growth factors in endothelial dysfunction. *Crit Care Med* 1993; 21 (suppl 2): S9-S14.
89. Akopov S, Sercombe R, Seylaz J. Cerebrovascular reactivity: role of endothelium/platelet/leukocyte interactions. *Cerebrovasc Brain Metab Reviews* 1996; 8: 11-94
90. Weiss SJ. Tissue destruction by neutrophils. *N Eng J Med* 1989; 320: 365-376.
91. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Eng J Med* 1999; 340: 115-126.
92. Pepys MB. The acute phase response and C-reactive protein. In: Weatherall DJ, Kedingham JGG, Warrell DA, eds. *Oxford Textbook of Medicine*. New York, NY: Oxford University Press, 1996; 1527-1533.
93. Giulian D, Vaca K, Corpuz M. Brain glia release factors with opposing actions upon neuronal survival. *J Neusci* 1993; 13: 29-37.
94. Berry M, Maxwell WL, Logan A, Mathewson A, McConnell P, Ashhurst DE, Thomas GH. Depositing of scar tissue in the central nervous system. *Acta Neurochir* 1983; 32: 31-53.

95. Ferrara N, Ousley F, Gospodarowicz D. Bovine brain astrocytes express basic fibroblast growth factor, a neurotropic and angiogenic mitogen. *Brain Res* 1988; 462: 223-232.
96. Bauer J, Berkenbosch F, Van Dam AM, Dijkstra CD. Demonstration of interleukin-1 beta in Lewis rat brain during experimental allergic encephalomyelitis by immunocytochemistry at the light and ultrastructural level. *J Neuroimmunol* 1993; 48: 13-21.
97. Fagan AM, Gage FH. Cholinergic sprouting in the hippocampus: a proposed role for IL-1. *Exp Neurol* 1990; 1120: 105-120.
98. Tyor WR, Glass JD, Baumrind N, McArthur JC, Griffin JW, Becker PS, Griffin DE. Cytokine expression of macrophages in HIV-1 associated vacuolar myelopathy. *Neurology* 1993; 43: 1002-1009.
99. Banati RB, Gehrman J, Schubert P, Kreutzberg GW. Cytotoxicity of microglia. *Glia* 1993; 7: 111-118.
100. Giulian D, Vaca K. Inflammatory glia mediate delayed neuronal damage after ischemia in the central nervous system. *Stroke* 1993; 24 (suppl 12): I84-I90.
101. Howard MC, Miyajima A, Coffmann R. T-cell-derived cytokines and their receptors. In: We P, ed. *Fundamental Immunology*. 3rd ed. New York, NY: Raven Press Ltd; 1993: 763-800.
102. Fontana A, Kristensein F, Dubi R, Gemsa D, Weber E. Production of prostaglandin E and interleukin-1 like factor by cultured astrocytes and C6 glioma cells. *J Immunol* 1982; 129: 2413-2418.

103. Giulian D, Baker TJ, Shih LN, Lachman LB. Interleukin-1 of central nervous system is produced by ameboid microglia. *J Exp Med* 1986; 164: 594-604.
104. Lechan RM, Clark TBD, Cannon JG, Shaw AR, Dinarello CA, Reichlin S. Immunoreactive IL-1 β localization in the rat forebrain. *Brain Res* 1990; 514: 135-140.
105. Tomimoto H, Akiguchi I, Wakita H, Kinoshita A, Ikemoto A, Nakamura S, Kimura J. Glial expression of cytokines in the brains of cerebrovascular disease patients. *Acta Neuropathol (Berl)* 1996; 92: 281-287.
106. Bevilacqua MP, Pober JS, Majeau GR, Contran RS, Gimboire MA Jr. Interleukin-1 (IL-1) induces biosynthesis and cell surface expression of procoagulant activity in human vascular endothelial cells. *J Exp Med* 1984; 160: 618-623.
107. Conway EM, Bach R, Rosenberg RD, Konigsberg WH. Tumor necrosis factor enhances expression of tissue factor mRNA in endothelial cells. *Throm Res* 1989; 53: 231-241.
108. Nawroth PP, Handley DA, Esmon CT, Stern DM. Interleukin-1 induces endothelial cell procoagulant while suppressing cell-surface anticoagulant activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986; 83: 3460-3464.
109. Liu T, McDonnell PC, Young Pr, White RF, Siren AL, Hallenbeck JM, Barone FC, Feuerstein GZ. Interleukin-1 β mRNA expression in ischemic rat cortex. *Stroke* 1993; 24: 1746-1751.
110. Fassbender K, Rossol S, Kammer T, Daffertshofer M, Wirth S, Dollman M, Hennerici M. Proinflammatory cytokines in serum of

patients with acute cerebral ischemia: kinetics of secretion and relation to the extent of brain damage and outcome disease. *J Neurol Sci* 1994; 122: 135-139.

111. Yamasaki Y, Matsuura N, Shozuhara H, Onodera H, Itoyama Y, Kogure K. Interleukin-1 as pathogenetic mediator of ischemic brain damage in rats. *Stroke* 1995; 26: 676-681.

112. Dinarello CA. Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism. *Blood* 1991; 77: 1627-1652.

113. Muegge K, Williams TM, Kant J, Karin M, Chiu R, Schmidt A, Siebenlist U, Young HA, Durum SK. Interleukin-1 costimulatory activity on the interleukin-2 promoter via AP-1. *Science* 1989; 246: 249-251.

114. Rothwell NJ, Relton JK. Involvement of interleukin-1 and lipocortin-1 in ischemic brain damage. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1993; 5: 178-198.

115. Dinarello CA, Wolf SM. The role of interleukin-1 in disease. *N Eng J Med* 1993; 328: 106-113.

116. Grau GE, Fajardo LF, Piguet PF, Allet B, Lambert PH, Vassalli P. Tumor necrosis factor (cachectin) as an essential mediator in murine cerebral malaria. *Science* 1987; 237: 1210-1212.

117. Kolesnick R, Golde DW. The sphingomyelin pathway in tumor necrosis factor and interleukin-1 signaling. *Cell* 1994; 77: 325-328.

118. Feuerstein GZ, Liu T, Barone FC. Cytokines, inflammation, and brain injury: role of tumor necrosis factor- α . *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1994; 6: 341-360.

119. Liu T, Clark RK, McDonnell PC, Young PR, White RF, Barone FC, Feuerstein GZ. Tumor necrosis factor- α expresión in ischemic neurons. *Stroke* 1994; 25: 1481-1488.
120. Adams DH, Lloyd AR. Chemokines: leucocyte recruitment and activation cytokines. *Lancet* 1997; 349: 490-495.
121. Grau AJ, Reis A, Bugge F, Al-Khalaf A, Werle E, Valois N, Bertram M, Becher H, Grond-Ginsbach G. Monocyte function and plasma levels of interleukin-8 in acute ischemic stroke. *J Neurol Sci* 2001; 192: 41-47.
122. Hirano T. The biology of interleukin-6. *Chem Immunol* 1992; 51: 153-180.
123. Akira S, Taga T, Kishimoto T. Interleukin-6 in biology and medicine. *Adv Immunol* 1993; 54: 1-78.
124. Kishimoto T, Akira S, Taga T. Interleukin-6 and its receptor: a paradigm for cytokines. *Science* 1992; 258: 593-597.
125. Wang X, Yue TL, Young PR, Barone FC, Feuerstein GZ. Expression of interleukin-6, c-fos and zif268 mRNA in rat ischemic cortex. *J Cereb Blood Flow Metab* 1995; 15: 166-171.
126. Beamer NB, Coull BM, Clark WM, Hazel JS, Silberger JR. Interleukin-6 and interleukin-1 receptor antagonist in acute stroke. *Ann Neurol* 1995; 37: 800-805.
127. Tarkowski E, Rosengren L, Blomstrand C, Wikkelso C, Jensen C, Ekholm S, Tarkowski A. Early intrathecal production of interleukin-6 predicts the size of brain lesion in stroke. *Stroke* 1995; 26: 1393-1398.

128. Kim JS, Yoon SS, Kim YH, Ryu JS. Serial measurement of interleukin-6, transforming growth factor- β , and S-100 protein in patients with acute stroke. *Stroke* 1996; 27: 1553-1557.
129. Crowl RM, Stoller TJ, Conroy RR, Stoner CR. Induction of phospholipase A2 gene expression in human hepatoma cells by mediators of the acute phase response. *J Biol Chem* 1991; 266: 2647-2651.
130. Raichle ME. The pathophysiology of brain ischemia. *Ann Neurol* 1983; 13: 2-10.
131. Tedgui A, Mallat Z. Anti-inflammatory mechanisms in the vascular wall. *Cir Res* 2001; 88: 877-887.
132. Spera PA, Ellison JA, Feuerstein GZ, Barone FC. IL-10 reduces rat brain injury following focal stroke. *Neurosci Lett* 1998; 251: 189-192.
133. Dietrich WD, Busto R, Bethea JR. Postischemic hypothermia and IL-10 treatment provide long-lasting neuroprotection of CA1 hippocampus following transient global ischemia in rats. *Exp Neurol* 1999; 158: 444-450.
134. Vila N, Castillo J, Dávalos A, Esteve A, Planas AM, Chamorro A. Levels of anti-inflammatory cytokines and neurological worsening in acute ischemic stroke. *Stroke* 2003; 34: 671-675.
135. Yang Z, Zingarelli B, Szabo C. Crucial role of endogenous interleukine-10 production in myocardial ischemia/reperfusion injury. *Circulation* 2000; 101: 1019-1026.

136. Malefyt RW, Abrams J, Bennet B, Figdor CG, Vries JE. Interleukin-10 inhibits cytokine synthesis by human monocytes. *J Exp Med* 1991; 174: 1209-1220.
137. Silvestre JS, Mallat Z, Tamarat R, Duriez M, Tedgui A, Levy BI. Regulation of matrix metalloproteinase activity in ischemic tissue by interleukin-10: role in ischemia-induced angiogenesis. *Circ Res* 2001; 89: 259-264.
138. Tarkowski E, Rosengren L, Blomstrand C, Jensen C, Ekholm S, Tarkowski A. Intrathecal expression of proteins regulating apoptosis in acute stroke. *Stroke* 1999; 30: 321-327.
139. Grilli M, Barbieri I, Basudev H, Brusa R, Casati C, Lozza G. Interleukin-10 modulates neuronal threshold of vulnerability to ischemic damage. *Eur J Neurosci* 2000; 12: 2265-2272.
140. Gunnett CA, Berg DJ, Faraci FM. Vascular effects of lipopolysaccharide are enhanced in interleukin-10-deficient mice. *Stroke* 1999; 30: 2191-2196.
141. Herbert JM, Savi P, Laplace MC, Lale A. IL-4 inhibits LPS-, IL-1 beta- and TNF alpha-induced expression of tissue factor in endothelial cells and monocytes. *FEBS Lett* 1992; 310: 31-33.
142. Minty A, Chalon P, Derocq JM, Dumont X, Guillemot JC, Kaghad M, Labit C, Leplatois P, Liauzun P, Miloux B, Minty C, Casellas P, Loison G, Lupker J, Shire D, Ferrara P, Caput D. Interleukin-13 is a new human lymphokine regulating inflammatory and immune responses. *Nature* 1993; 362: 248-250.

143. Wahl SM. Transforming growth factor beta (TGF- β) in inflammation: a cause and a cure. *J Clin Immunol* 1992; 12: 61-74.
144. Bodgan C, Paik J, Vodovotz Y, Nathan C. Contrasting mechanism for supresion of macrophage cytokine release by transforming growth factor- β and interleukin-10. *J Biol Chem* 1992; 267: 23301-23308.
145. Krupinski J, Kumar P, Kumar S, Path FRC, Kaluza J. Increased expression of TGF- β in brain tissue alter ischemic stroke in humans. *Stroke* 1996; 27: 852-857.
146. Gross CE, Bednar MM, Howard DB, Sporn MB. Transforming growth factor- β 1 reduces infarct size after experimental cerebral ischemia in a rabbit model. *Stroke* 1993; 24: 558-562.
147. Prehn JH, Backhauss C, Krieglstein J. Transforming growth factor-beta 1 prevents glutamate neurotoxicity in rat neocortical cultures and protects mouse neocortex from ischemic injury in vivo. *J Cereb Blood Flow Metab* 1993; 13: 521-525.
148. Gross CE, Howard DB, Dooley RH, Raymond SJ, Fuller S, Bednar MM. TGF-beta 1 post-treatment in a rabbit model of cerebral ischaemia. *Neurol Res* 1994; 16: 465-470.
149. McNeill H, Williams C, Guan J, Dragunow M, Lawlor P, Sirimanne E, Nikolies K, Gluckman P. Neuronal rescue with transforming growth factor-beta 1 after hypoxic-ischaemic brain injury. *Neuroreport* 1994; 14: 901-904.
150. Henrich-Noack P, Prehn JHM, Krieglstein J. TGF- β protects hippocampal neurons against degeneration caused by transient

global ischemia: dose-response relationship and potential neuroprotective mechanisms. *Stroke* 1996; 27: 1609-1615.

151. Gamble JR, Vadas MA. Endothelial adhesiveness for blood neutrophils is inhibited by transforming growth factor- β . *Science* 1988; 242: 97-99.

152. Tsunawaki S, Sporn M, Ding A, Nathan C. Deactivation of macrophages by transforming growth factor- β . *Nature* 1988; 334: 260-262.

153. Ding A, Nathan C, Graycar J, Derynck R, Stuehr DJ, Srinivasan S. Macrophage deactivating factor and transforming growth factors- β 1, - β 2, - β 3 inhibit induction of macrophage nitrogen oxide synthesis by IFN- γ . *J Immunol* 1990; 145: 940-944.

154. Lieberman AP, Pitha PM, Shin HS, Shin ML. Production of tumor necrosis factor and other cytokines by astrocytes stimulated with lipopolysaccharide or a neurotropic virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989; 86: 6348-6352.

155. Lefer AM, Tsao O, Aoki N, Palladino MA Jr. Mediation of cardioprotection by transforming growth factor- β . *Science* 1990; 249: 61-64.

156. Frenette PS, Wagner DD. Adhesion molecules, part I. *N Engl J Med* 1996; 334: 1526-1529.

157. Cybulsky MI, Gimbrone MA Jr. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherosclerosis. *Science* 1991; 251: 788-791.

158. Bevilacqua M, Butcher E, Furie B, Gallatin M, Gimbrone M, Harlan J, Kishimoto K, Lasky L, McEver R. Selectins: a family of adhesion receptors. *Cell* 1991; 67: 233.
159. Carlos TM, Harlan JM. Leukocyte-endothelial adhesion molecules. *Blood* 1994; 84: 2068-2101.
160. McEver RP. Selectins: novel receptors that mediate leucocyte adhesion during inflammation. *Thromb Haemost* 1991; 65: 223-228.
161. Chong BH, Murray B, Berndt MC, Dunlop LC, Brighton T, Chesterman CN. Plasma P-selectin is increased in thrombotic consumptive disorders. *Blood* 1994; 83: 1535-1541.
162. Jilma B, Fasching P, Ruthner C, Rumpelmayr A, Ruzicka S, Kapiotis S, Wagner OF, Eichler HG. Elevated circulating P-selectin in insulin dependent diabetes mellitus. *Thromb Haemost* 1996; 76: 328-332.
163. Fassbender K, Mossner R, Motsch L, Kischka U, Grau A, Hennerici M. Circulating selectin- and immunoglobulin-type adhesion molecules in acute ischemic stroke. *Stroke* 1995; 26: 1361-1364.
164. Bitsch A, Klene W, Murtada L, Prange H, Rieckmann P. A longitudinal prospective study of soluble adhesion molecules in acute stroke. *Stroke* 1998; 29: 2129-2135.
165. Frijns CJ, Kappelle LJ, van Gijn J, Nieuwenhuis HK, Sixma JJ, Fijnheer R. Soluble adhesion molecules reflect endothelial cell activation in ischemic stroke and in carotid atherosclerosis. *Stroke* 1997; 28: 2214-2218.
166. Blann AD, McCollum CN. Increased levels of soluble adhesion molecules in atherosclerosis. *Thromb Haemost* 1994; 72: 151-154.

167. Rohde LE, Lee RT, Rivero J, Jamacochian M, Arroyo LH, Briggs W, Rifai N, Libby P, Creager MA, Ridker PM. Circulating cell adhesion molecules are correlated with ultrasound-based assessment of carotid atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1765-1770.
168. Lindsberg PJ, Carpen O, Paetau A, Karjalainen-Lindsberg ML, Kaste M. Endothelial ICAM-1 expression associated with inflammatory cell response in human ischemic stroke. *Circulation* 1996; 94: 939-945.
169. Blann A, Kumar P, Krupinski J, McCollum C, Beevers DG, Lip GY. Soluble intercellular adhesion molecule-1, E-selectin, vascular cell adhesion molecule-1 and von Willebrand factor in stroke. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999; 10: 277-284.
170. Shyu KG, Chang H, Lin CC. Serum levels of intercellular adhesion molecule-1 and E-selectin in patients with acute ischaemic stroke. *J Neurol* 1997; 244: 90-93.
171. Fiszer U, Korczak-Kowalska G, Palasik W, Korlak J, Gorski A, Czlonkowska A. Increased expression of adhesion molecule CD18 (LFA-1beta) on the leukocytes of peripheral blood in patients with acute ischemic stroke. *Acta Neurol Scand* 1998; 97:221-224.
172. Rosenberg GA, Navratil M, Barone F, Feuerstein G. Proteolytic cascade enzymes increased in focal cerebral ischemia in rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996; 16:360-366.
173. Romanic AM, White RF, Arleth AJ, Ohlstein EH, Barone FC. Matrix metalloproteinase expression increases after cerebral focal ischemia in rats. Inhibition of matrix metalloproteinase-9 reduces infarct size. *Stroke* 1998; 29:1020-1030.

174. Fujimura M, Gasche Y, Morita-Fujimura Y, Massengale J, Kawase M, Chan PH. Early appearance of activated matrix metalloproteinase-9 and blood-brain barrier disruption in mice after focal cerebral ischemic and reperfusion. *Brain Research* 1999; 842:92-100.
175. Montaner J, Álvarez-Sabín J, Molina CA, Angles A, Abilleira S, Arenillas J, Monasterio J. Matrix metalloproteinase expression is related to hemorrhagic transformation after cardioembolic stroke. *Stroke* 2001; 32:2762-2767.
176. Castellanos M, Leira R, Serena J, Pumar JM, Lizasoain I, Castillo J, Dávalos A. Plasma metalloproteinase-9 concentration predicts hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Stroke* 2003; 34:40-46.
177. Kusano K, Miyaura C, Inada M, Tamura T, Ito A, Nagase H, Kamoi K, Suda T. Regulation of matrix metalloproteinases (MMP-2, -3, -9, and -13) by interleukin-1 and interleukin-6 in mouse calvaria: association of MMP induction with bone resorption. *Endocrinology* 1998; 139:1338-1345.
178. Chovanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Roccella EJ and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint Nacional Comité on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2571.
179. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive

participants in The Framingham Heart Study. *Lancet* 2001; 358: 1682-1686.

180.Lind P, Hedblad B, Stavenow L, Janzon K, Ericsson KF, Lindgärde F. Influence of plasma fibrinogen levels on incidence of myocardial infarction and death is modified by other inflammation-sensitive proteins: a long-term cohort study. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 452-458.

181.Chae CU, Lee RT, Rifai N, Ridker PM. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. *Hypertension* 2001; 38: 399-403.

182.Rohde LE, Hennekens CH, Ridker PM. Survey of C-reactive protein and cardiovascular risk factors in apparently healthy men. *Am J Cardiol* 1999; 84: 1018-1022.

183.Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue?. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 972-978.

184.Yamada S, Gotoh T, Nakashima Y, Kayaba K, Ishikawa S, Nago N, Nakamura Y, Itoh Y, Kajii E. Distribution of serum C-reactive protein and its association with atherosclerotic risk factors in a Japanese population: Jichi Medical School Cohort Study. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 1183-1190.

185.Ford ES, Giles WH. Serum C-reactive protein and fibrinogen concentrations and self-reported angina pectoris and myocardial infarction: findings from National Health and Nutrition Examination Survey III. *J Clin Epidemiol* 2000; 53: 95-102.

186. Bautista LE, López-Jaramillo P, Vera LM, Casas JP, Otero AP, Guaracao AI. Is C-reactive protein an independent risk factor for essential hypertension? *J Hypertens* 2001; 19: 857-861.
187. Bermudez EA, Rifai N, Buring J, Manson JE, Ridker PM. Interrelationships among circulating interleukin-6, C-reactive protein, and traditional cardiovascular risk factors in women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1668-1673.
188. McCarron RM, Wang L, Sirén AL, Spatz M, Hallenbeck JM. Monocyte adhesion to cerebromicrovascular endothelial cells derived from hypertensive and normotensive rats. *Am J Physiol* 1994; 267 (pt 2): H2491-H2497.
189. Liu Y, Liu T, McCarron Rm, Spatz M, Feuerstein G, Hallenbeck JM, Sirén AL. Evidence for activation on endothelium and monocytes in hypertensive rats. *Am J Physiol* 1996; 270 (pt 2): H2125-H2131.
190. Kranzhöfer R, Schmidt J, Pfeiffer CAH, Hagl S, Libby P, Kübler W. Angiotensin induces inflammatory activation of human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1623-1629.
191. Schieffer B, Schieffer E, Hilfiker-Kleiner D, Hilfiker A, Kovanen PT, Kaartinen M, Nussberger J, Harringer W, Drexler H. Expression of angiotensin II and interleukin 6 in human coronary atherosclerotic plaques: potential implications for inflammation and plaque instability. *Circulation* 2000; 101: 1372-1378.
192. Chobanian AV, Dzau VJ. Renin angiotensin system and atherosclerosis vascular disease. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ,

- eds. Atherosclerosis and coronary artery disease. Vol 1. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996: 237-242.
193. Gibbons GH, Pratt RE, Dzau VJ. Vascular smooth muscle cell hypertrophy vs. hiperplasia: autocrine transforming growth factor-beta 1 expression determinates growth response to angiotensin II. *J Clin Invest* 1992; 90: 456-461.
194. Hernandez-Presa M, Bustos C, Ortego M, Tuñon J, Renedo G, Ruiz-Ortega M, Egido J. Angiotensin-converting enzyme inhibition prevents arterial nuclear factor-kb activation, monocyte chemoattractant protein-1 expression, and macrophage infiltration in a rabbit model of early accelerated atherosclerosis. *Circulation* 1997; 95: 1532-1541.
195. Tummala PE, Chen XL, Sundell CL, Laursen JB, Hammes CP, Alexander RW, Harrison DG, Medford RM. Angiotensin II induces vascular cell adhesion molecule-1 expression in rat vasculature : a potential link between the renin-angiotensin system and atherosclerosis. *Circulation* 1999; 100: 1223-1229.
196. Griending KK, Alexander RW. Oxidative stress and cardiovascular disease. *Circulation* 1997; 96: 3264-3265.
197. Swei A, Lacy F, DeLano FA, Schmid-Schönbein GW. Oxidative stress in the Dahl hypertensive rat. *Hypertension* 1997; 30: 1628-1633.
198. Lacy F, O'Connor DT, Schmid-Schönbein GW. Plasma hydrogen peroxide production in hypertensive and normotensive subjects at genetic risk of hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 291-303.

199. Vanhoutte PM, Boulanger CM. Endothelium-dependent responses in hypertension. *Hypertens Res* 1995; 18: 87-98.
200. Wever RMF, Lüscher TF, Cosentino F, Rabelink TJ. Atherosclerosis and the two faces of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 1998; 97: 108-122.
201. Loscalzo J. Nitric oxide and vascular disease. *N Eng J Med* 1995; 333: 251-253.
202. Boger RH, Bode-Boger SM, Frolich JC. The L-arginine-nitric oxide pathway: role in atherosclerosis and therapeutic implications. *Atherosclerosis* 1996; 127: 1-11.
203. Venugopal SK, Devaraj S, Yuhanna I, Shaul P, Jialal I. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation* 2002; 106: 1439-1441.
204. Verma S, Li SH, Badiwala MV, Weisel RD, Fedak PWM, Li RK, Dhillon B, Mickle DAG. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation* 2002; 105: 1890-1896.
205. Brasier AR, Recinos A, Eledrisi MS. Vascular inflammation and the renin-angiotensin system. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1257-1266.
206. Park JB, Schiffrin EL. Effects of antihypertensive therapy on hypertensive vascular disease. *Curr Hypertens Rep* 2000; 2: 280-288.
207. Sun P, Dwyer KM, Merz CN, Johnson CA, Shircore AM, Dwyer JH. Blood pressure, LDL cholesterol, and intima-media thickness: a

- test of the “response to injury” hypothesis of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2005-2010.
208. Steinberg D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *J Biol Chem* 1997; 272: 20963-20966.
209. Hajjar DP, Haberland ME. Lipoprotein trafficking in vascular cells: molecular Troja horses and cellular saboteurs. *J Biol Chem* 1997; 272: 22975-22978.
210. Falcone DJ, McCaffrei TA, Vergilio JA. Stimulation of macrophage urokinase expression by polyanions in protein kinase C-dependent and requires protein and RNA synthesis. *J Biol Chem* 1991; 266: 22726-22732.
211. Palkama T. Induction of interleukin-1 production by ligands binding to the scavenger receptor in human monocytes and the THP-1 cell line. *Immunology* 1991; 74: 432-438.
212. Engström G, Janzon L, Berglund G, Lind P, Stavenow L, Hedblad B, Lindgärde F. Blood pressure increase and incidence of hypertension in relation to inflammation-sensitive plasma proteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 2054-2058.
213. Sesso HD, Buring JE, Rifai N, Blake GJ, Gaziano JM, Ridker PM. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA* 2003; 290: 2945-2951.
214. Droste DW, Ritter MA, Dittrich R, Heindenreich S, Wichter T, Freund M, Ringelstein EB. Arterial hypertension and ischaemic stroke. *Acta Neurol Scand* 2003; 107: 241-251.
215. McMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Godwin J, Dyer A, Stamler J. Blood pressure, stroke, and

coronary heart disease, part I: prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-774.

216. Dufouil C, de Kersaint Gilly A, Besancon V, Levy C, Auffray E, Brunnereau L, Alperovitch A, Tzourio C. Longitudinal study of blood pressure and white matter hyperintensities: the EVA MRI cohort. *Neurology* 2001; 56: 921-926.
217. Harrington F, Saxby BK, McKeith IG, Wesnes K, Ford GA. Cognitive performance in hypertensive and normotensive older subjects. *Hypertension* 2000; 36: 1079-1082.
218. Leonetti G, Cuspidi C, Facchini M, Stramba Badiale M. Is systolic pressure a better target for antihypertensive treatment than diastolic pressure?. *J Hypertens Suppl* 2000; 18: S13-20.
219. Hennersdorf MG, Strauer BE. Arterial hypertension and cardiac arrhythmias. *J Hypertens* 2001; 19: 167-177.
220. Chillon JM, Baumbach GL. Autorregulation: arterial and intracranial pressure. In: Edvinsson K, Krause DN, eds. *Cerebral Blood Flow and Metabolism*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002: 395-412.
221. Ferrario CM. Use of angiotensin II receptor blockers in animal models of atherosclerosis. *Am J Hypertens* 2002; 15: 9S-13S.
222. Faraci FM, Heistad DD. Regulation of the cerebral circulation: role of endothelium and potassium channels. *Physiol Rev* 1998; 78: 53-97.

223. Morfis L, Schwartz RS, Poulos R, Howes LG. Blood pressure changes in acute cerebral infarction and hemorrhage. *Stroke* 1997; 28: 1401-1405.
224. Yatsu FM, Zivin J. Hypertension in acute ischemic stroke: not to treat. *Arch Neurol* 1985; 42: 999-1000.
225. Spence JD, Del Maestro RF. Hypertension in acute ischemic stroke: treat. *Arch Neurol* 1985; 42: 1000-1002.
226. Adams HP Jr, Adams RJ, Brott TG, del Zoppo GJ, Furlan A, Goldstein LB, Grubb RL, Higashida R, Kidwell C, Kwiatkowski TG, Marler JR, Hademenos GJ, for the Stroke Council of the American Stroke Association. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: a scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke* 2003; 34: 1056-1083.
227. Harms H, Wiegand F, Megow D, Prass K, Einhaupl KM, Dirnagl V. Acute treatment of hypertension increases infarct sizes in spontaneously hypertensive rats. *Neuroreport* 2000; 11: 355-359.
228. Vemmos KN, Tsivgoulis G, Spengos K, Zakopoulos N, Synetos A, Kotsis V, Vassilopoulos D, Mavrikakis M. Association between 24-h blood pressure monitoring variables and brain oedema in patients with hyperacute stroke. *J Hypertens*. 2003; 21: 2167-2173.
229. Castillo J, Leira R, García MM, Serena J, Blanco M, Dávalos A. Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome. *Stroke* 2004; 35: 520-527.

230. Bonita R, Beaglehole R. Recovery of motor function after stroke. *Stroke*. 1988; 19: 1497-1500.
231. Cote R, Battista RN, Wolfson C, Boucher J, Adam J, Hachinski V. The Canadian Neurological Scale: validation and reliability assessment. *Neurology* 1989; 39: 638-643.
232. Semplicini A, Maresca A, Boscolo G, Sartori M, Rocchi R, Giantin V, Forte PL, Pessina AC. Hypertension in acute ischemic stroke. A compensatory mechanism or an additional damaging factor? *Arch Intern Med* 2003; 163: 211-216.
233. Aslanyan S, Fazekas F, Weir CJ, Horner S, Lees KR; for GAIN International Steering Committee and Investigators. Effect of blood pressure during the acute period of ischemic stroke on stroke outcome. A tertiary analysis of the GAIN International Trial. *Stroke* 2003; 34:2420-2425.
234. Hacke W, Kaste M, Olsen TS, Orgogozo JM, Bogousslavsky J, for the European Stroke Initiative Executive Committee. European Stroke Initiative recommendations for stroke management. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10:335-351.
235. Leonardi-Bee J, Bath PM, Phillips SJ, Sandercock PA. Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial. IST Collaborative Group. *Stroke* 2002; 33: 1315-1320.
236. Willmot M, Leonardi-Bee J, Bath PMW. High blood pressure in acute stroke and subsequent outcome. A systematic review. *Hypertension* 2004; 43:18-24.

237. Chamorro A, Vila N, Ascaso C, Elices E, Schonewille W, Blanc R. Blood pressure and functional recovery in acute ischemic stroke. *Stroke* 1998; 29: 1850-1853.
238. Seshadri S, Wolf PA, Beiser A, Vasani RS, Wilson PW, Kase CS, Kelly-Hayes M, Kannel WB, D'Agostino RB. Elevated midlife blood pressure increases stroke risk in elderly persons: The Framingham Study. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2343-2350.
239. Harper G, Castleden CM, Potter JF. Factors affecting changes in blood pressure after acute stroke. *Stroke* 1994; 25:1726-1729.
240. Carlberg B, Asplund K, Hägg E. Factors influencing admission blood pressure levels in patients with acute stroke. *Stroke* 1991; 22: 527-530.
241. Carlberg B, Asplund K, Hägg E. High blood pressure in acute stroke: is it white coat hypertension? *J Intern Med.* 1990; 228: 291-292.
242. Novak V, Chowdhary A, Farrar B, Nagaraja H, Braun J, Kanard R, Novak P, Slivka A. Altered cerebral vasoregulation in hypertension and stroke. *Neurology* 2003; 60: 1657-1663.
243. Ahmed N, De la Torre B, Wahlgreen NG. Salivary cortisol, a biological marker of stress, is positively associated with 24-hour systolic blood pressure in patients with acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2004; 18:206-213.
244. Christensen H, Boysen G, Johannessen HH. Serum-cortisol reflects severity and mortality in acute stroke. *J Neurol Sci* 2004; 217:175-180.

245. Engström G, Lind P, Hedblad B, Stavenow L, Janzon L, Lindgärde F. Long-term effects of inflammation-sensitive plasma proteins and systolic blood pressure on incidence of stroke. *Stroke* 2002; 33:2744-2749.
246. Granger DN, Vowinkel T, Petnehazy T. Modulation of the inflammatory response in cardiovascular disease. *Hypertension* 2004; 43:924-931.
247. Verma S, Wang CH, Li SH, Dumont AS, Fedak PW, Badiwala MV, Dhillon B, Weisel RD, Li RK, Mickle DA, Stewart DJ. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002; 106: 913-919.
248. Wang CH, Li SH, Weisel RD, Fedak PWM, Dumont AS, Szmitko P, Li R-K, Mickle DAG, Verma S. C-reactive protein upregulates angiotensin type I receptors in vascular smooth muscle. *Circulation* 2003; 107:1783-1790.
249. Lisby S, Ralfkiaer E, Rothlein R, Vejlsgaard GL. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression correlated to inflammation. *Br J Dermatol* 1989; 120: 479-484.
250. Gearing AJH, Newman W. Circulating adhesion molecules in disease. *Immunol Today* 1993; 14: 506-512.
251. Donnelly R, Collinson DJ, Manning G. Hypertension, matrix metalloproteinases and target organ damage. *J Hypertens* 2003; 21:1627-1630.
252. Terent A, Andresson B. Prognosis for patients with cerebrovascular stroke and transient ischemic attacks. *Ups J Med Sci* 1981; 86: 63-74.

253. Castillo J, Martínez F, Leira R, Prieto JM, Lema M, Noya M. Mortality and morbidity of acute cerebral infarction related to temperature and basal analytic parameters. *Cerebrovasc Dis* 1994; 4: 66-71.
254. Azzimondi G, Bassein L, Nonino F, Fiorani L, Vignatelli L, Re G, D'Alessandro R. Fever in acute stroke worsens prognosis: a prospective study. *Stroke* 1995; 26: 2040-2043.
255. Reith J, Jørgensen HS, Pedersen PM, Nakayama H, Raaschou HO, Jeppesen LL, Olsen TS. Body temperature in acute stroke: relations to stroke severity, infarct size, mortality, and outcome. *Lancet* 1996; 347: 422-425.
256. Przelomski MM, Roth RM, Gleckman RA, Marcus EM. Fever in the wake of a stroke. *Neurology* 1986; 36: 427-429.
257. Powers JH, Sheld WN. Fever in neurologic diseases. *Infect Dis Clin North Am* 1996; 10: 45-66.
258. Lee-Chiong TL, Stitt JT. Disorders of temperature regulation. *Compr Ther* 1995; 21: 697-704.
259. Davalos A, Castillo J, Martinez-Vila E, for the Cerebrovascular Diseases Study Group of the Spanish Society of Neurology. Delay in neurological attention and stroke outcome. *Stroke* 1995; 26: 2233-2237.
260. Sandercock P, Bamford J, Dennis M, Burn J, Slattery J, Jones L, Boonyakarnkul S, Warlow C. Atrial fibrillation and stroke: prevalence in different types of stroke and influence on early and long term prognosis (Oxfordshire community stroke project). *BMJ* 1992; 305:1460-1465.

261. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, D'Agostino RB. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke* 1996; 27: 1760-1764.
262. Jørgensen HS, Nakayama H, Reith J, Raaschou HO, Olsen TS. Acute stroke with atrial fibrillation. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 1996; 27: 1765-1769.
263. Karatas M, Dilek A, Erkan H, Yavuz N, Sozay S, Akman N. Functional outcome in stroke patients with atrial fibrillation. *Arch Phys Med Rehabil* 2000; 81: 1025-1029.
264. Lamassa M, Di Carlo A, Pracucci G, Basile AM, Trefoloni G, Vanni P, Spolveri S, Baruffi MC, Landini G, Ghetti A, Wolfe CD, Inzitari D. Characteristics, outcome, and care of stroke associated with atrial fibrillation in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry (The European Community Stroke Project). *Stroke* 2001; 32: 392-398.
265. Castillo J, Davalos A, Marrugat J, Noya M. Timing for fever-related brain damage in acute ischemic stroke. *Stroke* 1998; 29: 2455-2460.
266. Hindfelt B. The prognostic significance of subfebrility and fever in ischemic cerebral infarction. *Acta Neurol Scand* 1976; 53: 72-79.
267. Terent A, Andresson B. Prognosis for patients with cerebrovascular stroke and transient ischemic attacks. *Ups J Med Sci* 1981; 86: 63-74.
268. Castillo J, Martínez F, Leira R, Prieto JM, Lema M, Noya M. Mortality and morbidity of acute cerebral infarction related to

temperature and basal analytic parameters. *Cerebrovasc Dis* 1994; 4: 66-71.

269. Azzimondi G, Bassein L, Nonino F, Fiorani L, Vignatelli L, Re G, D'Alessandro R. Fever in acute stroke worsens prognosis: a prospective study. *Stroke* 1995; 26: 2040-2043.

270. Reith J, Jørgensen HS, Pedersen PM, Nakayama H, Raaschou HO, Jeppesen LL, Olsen TS. Body temperature in acute stroke: relations to stroke severity, infarct size, mortality, and outcome. *Lancet* 1996; 347: 422-425.

271. Przelomski MM, Roth RM, Gleckman RA, Marcus EM. Fever in the wake of a stroke. *Neurology* 1986; 36: 427-429.

272. Powers JH, Sheld WN. Fever in neurologic diseases. *Infect Dis Clin North Am* 1996; 10: 45-66.

273. Lee-Chiong TL, Stitt JT. Disorders of temperature regulation. *Compr Ther* 1995; 21: 697-704.

274. Bruno A, Biller J, Adams HP Jr, Clarke WR, Woolson RF, Williams LS, Hansen MD. Acute blood glucose level and outcome from ischemic stroke. Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. *Neurology* 1999; 52: 280-284.

275. Bruno A, Levine SR, Frankel MR, Brott TG, Lin Y, Tilley BC, Lyden PD, Broderick JP, Kwiatkowski TG, Fineberg SE, for the NINDS rt-PA Stroke Study Group. Admission glucose level and clinical outcomes in the NINDS rt-PA Stroke Trial. *Neurology* 2002; 59: 669-674.

276. Di Napoli M, Papa F, Bocola V. Prognostic influence of increased C-reactive protein and fibrinogen levels in ischemic stroke. *Stroke*. 2001; 32: 133-138.
277. Bhatia RS, Garg RK, Gaur SP, Kar AM, Shukla R, Agarwal A, Verma R. Predictive value of routine hematological and biochemical parameters on 30-day fatality in acute stroke. *Neurol India* 2004; 52: 220-223.
278. Colditz GA, Martin P, Stampfer MJ, Willett WC, Sampson L, Rosner B, Hennekens CH, Speizer FE. Validation of questionnaire information on risk factors and disease outcomes in a prospective cohort study of women. *Am J Epidemiol* 1986; 123: 894-900.
279. Giles WH, Croft JB, Keenan NL, Lane MJ, Wheeler FC. The validity of self-reported hypertension and correlates of hypertension awareness among blacks and whites within the stroke belt. *Am J Prev Med*. 1995; 11: 163-169.
280. Drayer JI, Weber MA, DeYoung JL. BP as a determinant of cardiac left ventricular muscle mass. *Arch Intern Med* 1983; 143: 90-92.
281. Lindroos M, Kupari M, Heikkilä J, Tilvis R. Echocardiographic evidence of left ventricular hypertrophy in a general aged population. *Am J Cardiol*. 1994; 74: 385-390.
282. Levy D, Labib SB, Anderson KM, Christiansen JC, Kannel WB, Castelli WP. Determinants of sensitivity and specificity of electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1990; 81: 815-820.
283. Woythaler JN, Singer SL, Kwan OL, Meltzer RS, Reubner B, Bommer W, DeMaria A. Accuracy of echocardiography versus

- electrocardiography in detecting left ventricular hypertrophy: comparison with postmortem mass measurements. *J Am Coll Cardiol* 1983; 2: 305–311.
284. Cuspidi C, Salerno M, Salerno DE, Meani S, Valerio C, Esposito A, Catini E, Magrini F, Zanchetti A. High prevalence of retinal vascular changes in never-treated essential hypertensives: an inter- and intra-observer reproducibility study with non-mydriatic retinography. *Blood Press*. 2004; 13: 25-30.
285. Luo BP, Brown GC. Update on the ocular manifestations of systemic arterial hypertension. *Curr Opin Ophthalmol* 2004; 15: 203-210.
286. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, Larrue V, Bluhmki E, Davis S, Donnan G, Schneider D, Diez-Tejedor E, Trouillas P, for the Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet* 1998; 352: 1245–1251.
287. Joseph LN, Kase CS, Beisner AS, Wolf PA. Mild blood pressure elevation and stroke: The Framingham study. *Stroke* 1998; 29: 277.
288. Paithankar MM, Dabhi RD. Functional recovery in ischemic stroke. *Neurol India* 2003; 51: 414-416.