



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL

HOSPITAL GENERAL REGIONAL No1

CARLOS MAC GREGOR SÁNCHEZ NAVARRO



**“ALTOS NIVELES DE PROTEINA C REACTIVA DE ALTA SENSIBILIDAD E
INTERLEUCINA 6 ASOCIADAS A CONTROL GLUCEMICO COMO MARCADOR
PRONOSTICO EN EL INFARTO CEREBRAL DE TIPO ISQUEMICO”**

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA

EN LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA

QUE PRESENTA

DRA. GEORGINA SELENE MORALES GONZÁLEZ

ASESOR DE TESIS: DR. JORGE ESCOBEDO DE LA PEÑA

MÉXICO, D.F.

MARZO 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dra Gisele Orozco Bisson

Coordinadora Clínica de Educación en Investigación en Salud

Hospital General Regional No1 Carlos Mac Gregor

Instituto Mexicano del Seguro Social

Dra. María Gabriela Liceaga Craviotto

Profesor Titular del Curso de Medicina Interna

Jefa de Servicio de Medicina Interna

Hospital General Regional No1 Carlos Mac Gregor

Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. Jorge Escobedo De la Peña

Asesor de tesis

Jefe de la Unidad de Investigación Epidemiológica

Hospital General Regional No1 Carlos Mac Gregor

Instituto Mexicano del Seguro Social

Le agradezco a Dios por darme vida, salud, actitud y sobre todo rodearme de las personas que hicieron esto posible.

A mis padres María Guadalupe y Jorge por su apoyo, paciencia, comprensión y cariño. Los amo. A mi hermana Karina tan importante en mi vida. A mis amigos realmente mis hermanos por todo lo que hemos vivido juntos y lo que nos falta.

En testimonio de gratitud ilimitada para su apoyo, aliento y estímulo mismos que posibilitaron la conquista de esta meta: A mis maestros y ahora familia de Mancera , pero en especial a la Dra. Gabriela Liceaga , Dra. Guadalupe Castro, Dra. Araceli Arrijoja , Dr. Jose Clemente Quintos y Dr. Juan Soto por darme luz cuando la necesitaba. A mi asesor Dr. Jorge Escobedo por su paciencia y disponibilidad de siempre.

A todos ellos agradezco mi formación profesional con admiración y respeto

INDICE

| | |
|---|------|
| I. INTRODUCCION | 5 |
| II. ANTECEDENTES | 6-15 |
| III. JUSTIFICACION | 16 |
| IV. PREGUNTA DE INVESTIGACION | 16 |
| V. TIPO DE ESTUDIO | 16 |
| VI. UNIVERSO DE TRABAJO | 16 |
| VII. TAMAÑO DE LA MUESTRA | 16 |
| VIII. DEFINICION DE LAS VARIABLES | 17 |
| IX. CRITERIOS DE SELECCION DE LA MUESTRA | 18 |
| X. PROCEDIMIENTOS. MATERIAL Y METODOS | 19 |
| XI. ANALISIS ESTADISTICO | 20 |
| XII. CRONOGRAMA | 23 |
| XIII. RESULTADOS | 24 |
| XIV. CONCLUSIONES Y DISCUSIÓN | 29 |
| XV. ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS | 31 |
| XVI. ANEXO 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO | 33 |
| XVII. BIBLIOGRAFIA | 36 |

**ALTOS NIVELES DE PROTEINA C REACTIVA DE ALTA SENSIBILIDAD E
IIINTERLEUCINA 6 ASOCIADAS A CONTROL GLUCEMICO COMO MARCADOR
PRONOSTICO EN EL INFARTO CEREBRAL DE TIPO ISQUEMICO**

INTRODUCCION

La OMS define el evento vascular cerebral (EVC) como el desarrollo de signos clínicos o desórdenes focales o globales de la función cerebral, con síntomas de 24 h o más o que llevan a la muerte sin causa aparente, más que el origen vascular. Se considera un proceso patológico no sólo en sus aspectos más francos, como trombosis, embolia o rotura de un vaso, sino también cuando se trata de un trastorno primario, esto es, aterosclerosis, cambios ateroscleróticos,¹ hipertensivos o arteritis entre otros. Se le atribuye igual importancia a los cambios parenquimatosos secundarios que ocurren en el encéfalo, que pueden ser de dos tipos: isquémicos (con o sin infarto) y hemorrágicos.

En el grupo de EVC isquémico se encuentran la isquemia cerebral transitoria (ICT), el infarto cerebral por trombosis, el infarto cerebral por embolismo y la enfermedad lacunar; en el EVC hemorrágico se encuentran la hemorragia intracerebral parenquimatosa (HIP) y la hemorragia subaracnoidea (HSA) espontánea.² El EVC es un importante problema de salud pública que afecta a casi el 0,2 % de la población al año; ocasiona el 12 % de las muertes y el 25% de la discapacidad crónica en personas adultas y conlleva a un alto riesgo de recidivas y otros eventos aterotrombóticos. Se considera que los EVC constituyen la tercera causa de muerte en países desarrollados, precedidos de la cardiopatía isquémica y tumores malignos. Aunque ha disminuido la mortalidad, en los últimos años el descenso se ha frenado en algunos países, pero en otros continúa la tendencia a la disminución.³ En general se considera la segunda causa de muerte y la principal causa de invalidez en el mundo. Se postulan factores de riesgo para el desarrollo de este padecimiento, como la edad avanzada, hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus, dislipidemias, tabaquismo, alteraciones de la coagulación, factores relacionados con el estilo de vida, inactividad física, obesidad, consumo crónico de alcohol y una nutrición inadecuada.⁴

La isquemia proviene de la disminución del aporte sanguíneo cerebral en forma total o parcial. El daño puede ser funcional; esto es que sólo se altera el metabolismo neuronal sin llegar a destrucción, como los eventos isquémicos transitorios, pero lo más frecuente es que la lesión tisular llegue al infarto cerebral. Del total de los eventos cerebro vasculares, 80 a 90% son infartos cerebrales y 10 al 15% son casos de hemorragia cerebral.

En general la enfermedad vascular cerebral (EVC) constituye una de las principales causas de muerte y la principal causa de incapacidad en sujetos mayores de 60 años. En México constituye la 5a causa de muerte después de la cardiopatía isquémica y del cáncer y representa la primera causa de incapacidad en individuos mayores de 40 años.

A diferencia de países desarrollados, en los que el control de los factores de riesgo en especial hipertensión arterial, ha influido en la disminución en la tasa de morbilidad por EVC; en México, de acuerdo con los registros de la SSA; de entre 1990 y 1998, la mortalidad por EVC ascendió en 27.8% .

En estos mismos registros, entre 1996 y 1997 se identificaron 9,705 nuevos casos de EVC, de los cuales 57% correspondió a infarto cerebral (IC), 14% a hemorragia cerebral, 21 % a EVC indeterminado, 6% a isquemia cerebral transitoria, y 2% a hemorragia subaracnoidea (HSA).

La población afectada va de 45 a más de 85 años, con un porcentaje de aproximadamente 28% de afección a población económicamente activa; es decir sujetos de entre 45 y 54 años de edad.

En nuestra Institución, según el registro de vascular cerebral; se ha atendido 1,870 casos de EVC, de los cuales 56% corresponden a infarto cerebral, con un porcentaje importante de casos con edad mayor de 55 años lo cual, sugiere que en nuestra población la frecuencia de infarto cerebral en el adulto es mayor a la reportada en otras series.

La Hipertensión Arterial Sistémica es el factor más importante tanto para el EVC isquémico como para el hemorrágico; su coexistencia con otros factores incrementa sinérgicamente la probabilidad de este evento. El tabaquismo y el consumo crónico de alcohol pueden ser factores independientes

que incrementan el riesgo de EVC, así como de las hemorragias parenquimatosas y subaracnoideas. Se estima que la incidencia, gravedad y mortalidad del EVC se incrementa en diabéticos.⁷ Existen diferencias en la morbilidad y la mortalidad dependientes de las características socioeconómicas, la profesión, la educación y la raza. Asimismo se postulan nuevos factores no asociados con los factores tradicionales, como la elevación en plasma de la homocisteína.

ANTECEDENTES

EVENTO VASCULAR CEREBRAL, INFLAMACION Y PAPEL DE LA PROTEINA C REACTIVA

Las principales citocinas que intervienen en la inflamación inducida por la isquemia cerebral son la proteína C reactiva , interleucina 1 (IL-1), el factor de necrosis tumoral (TNF), y la interleucina-6 (IL-6).

La IL-1 y el factor de necrosis tumoral (TNF) producen inflamación hística, mientras que moléculas adhesivas como la "molécula de adhesión intercelular-1" (MAIC-1), aumentan la interacción de los leucocitos con el endotelio vascular, provocan daño al nivel de la barrera hematoencefálica, ocluyen la microcirculación y crean un fenómeno de "no-reflujo".

La proteína C reactiva parece ser el reactante de fase aguda que esta asociado con mas fuerza a la enfermedad cardiovascular, de hecho esta asociación se ha demostrado en múltiples estudios. Desde 2003 la American Hearth Association lo recomienda como marcador para valorar el riesgo cardiovascular y ya han sido estudiados sus valores elevados como factor pronóstico en pacientes con síndromes coronarios agudos y como criterio de mejoría⁸.

Sin embargo se han descrito algunos meta-análisis, en los que estadísticamente se considera un factor de riesgo débil de lo inicialmente pensado. En el caso de los eventos vasculares de tipo isquémico estos estudios se han realizado desde el 2005. El mas significativo fue el publicado por Stroke en ese año en el que se analiza el papel de este reactante en pacientes pertenecientes al estudio Framingham todos mayores de 55 años en un total de 6430. Se realizó de 1990 a 1993 a los cuales se les midió PCR y se les hizo seguimiento hasta la presentación del evento.

Estadísticamente se demostró que no existe una asociación marcada. En este estudio cabe mencionar los pacientes que hubieran sufrido ya un ataque se excluyeron y se aceptaron todo tipo de infarto sin importar localización y tamaño⁹.

Un estudio en 2007, donde el objetivo era examinar la distribución y variables relacionadas con las concentraciones de proteína C reactiva (PCR) en adultos mexicanos. Se estudiaron 2,194 adultos que participaron en la ENSA 2000. La concentración de PCR GF en suero se midió por un método de alta sensibilidad. Se obtuvo información sobre características sociodemográficas, enfermedad crónica y hábitos. Se midieron glucosa en ayuno, presión arterial, peso, talla y circunferencia de cintura. En total fueron 730 hombres y 1,464 mujeres no embarazadas. La edad promedio fue de 38.3 ± 15.2 años. Los límites de CRP se hallaron entre 0.19 y 255 mg/l (mediana: 2.26; rango intercuartil (RI): 0.96, 5.83 mg/l). La concentración de CRP fue mayor en mujeres (mediana: 2.86; RI: 1.11, 6.68 mg/l) en comparación con los hombres (mediana: 1.63; RI: 0.8, 3.87 mg/l; $p < 0.001$). El 31.2% de los individuos (mujeres, 35.1%; hombres, 23.3%) tuvo concentraciones de CRP > 3.0 -10 mg/l. En el análisis multivariado de regresión probit, la edad, el IMC, la circunferencia de cintura, la diabetes mellitus, la microalbuminuria y el uso de anticonceptivos hormonales se vincularon de forma positiva con el riesgo de concentraciones de CRP > 1 mg/l. El sexo masculino y el consumo moderado de alcohol se relacionaron de modo negativo con el riesgo de concentraciones de CRP > 3 mg/l ($p < 0.05$). Y lo que se observó fue una alta prevalencia de concentraciones de CRP > 3.0 -10 mg/l en adultos mexicanos, lo que indica una considerable proporción de individuos con alto riesgo cardiovascular, al margen de otros factores de riesgo.

Por otro lado, la respuesta inflamatoria por citocinas juega un papel fundamental en la isquemia cerebral. La expresión local de citocinas inflamatorias (TNF- α [factor de necrosis tumoral alfa], interleucina [IL]-1b, IL-6) y quimiotácticas (IL-8), MCP-1 (proteína quimiotáctica de monocitos) promueven el reclutamiento y la migración de neutrófilos macrófagos a la zona de lesión tisular incrementando el daño por los efectos de los leucocitos atrapados en la microcirculación (el *plugging* leucocitario) y por la liberación de productos citotóxicos de los leucocitos activados (generación y liberación de radicales libres). Uno de los efectos finales deletéreos es el aumento

de la permeabilidad endotelial, en el que juegan un papel fundamental las metaloproteinasas de la matriz (MMP), una familia de enzimas proteolíticas (Zn-dependientes) que fisiológicamente se encargan del remodelado de la matriz extracelular. Entre las MMP, la gelatinasa A (MMP-2) y la gelatinasa B (MMP-9) son capaces de digerir la lamina basal endotelial, el constituyente principal de la barrera hematoencefalica (BHE). Recientemente la MMP-2 o MMP-9 han sido implicadas por diversos autores en isquemia cerebral. Los neutrófilos que se acumulan en la zona isquémica emplean la producción de algunas de estas MMP para migrar a través del endotelio y mediante este mecanismo desestructura la BHE, lo que contribuye a la producción de edema y facilita la transformación hemorrágica del infarto¹¹.

Además, es interesante resaltar que no todo el daño se produce de forma precoz tras el ictus. Recientemente se ha demostrado que los mecanismos de apoptosis o muerte celular programada participan activamente en el daño neuronal tardío tras la isquemia cerebral. En los procesos de apoptosis tiene gran importancia la familia de las caspasas, en especial dos miembros de esta familia, caspasas 3 y 7 (caspasas ejecutoras), que se ponen en marcha tras estímulos isquémicos moderados, lo que las hace relevantes en la zona de penumbra. Entre los inhibidores de la apoptosis que se activan en la isquemia están Bcl-2 y la proteína inhibidora de apoptosis¹¹.

Desde el punto de vista clínico, algunos de los fenómenos inflamatorios que hemos comentado han podido ser estudiados tras el ictus isquémico en el ser humano y podrían empezar a ser aplicados con fines diagnósticos y pronósticos.¹¹

Citocinas

En general, podemos decir que las citocinas proinflamatorias, IL-1 y TNF- α , parecen exacerbar el daño cerebral isquémico y las moléculas antiinflamatorias como la IL-10 y el antagonista del receptor de la IL-1 (IL-1ra) parecen tener un efecto neuroprotector. La expresión del ARN mensajero de IL-1 β en células periféricas mononucleares mostró un incremento entre los días 1 a 3 tras el inicio de los síntomas, normalizándose entre los días 20 a 31 y se correlacionó con el grado de alteración neurológica.¹² También las concentraciones plasmáticas de IL-1 están elevadas en pacientes dentro de la primera semana tras el ictus, en comparación con los controles. La

producción de IL-6 tras el ictus se ha relacionado con el tamaño del infarto. La IL-6 estimula la síntesis de fibrinógeno por los hepatocitos, por lo que los valores de fibrinógeno o el recuento de leucocitos son algunos de los reactantes de fase aguda que están aumentados tras el ictus. La IL-6 en plasma y en líquido cefalorraquídeo (LCR) fueron factores independientes de progresión para todos los subtipos de ictus. En ese estudio el nivel de IL-6 en plasma se relacionó con componentes de la reacción de fase aguda como temperatura, glucosa y fibrinógeno que también se han relacionado con la progresión del infarto. Recientemente se ha descrito que el nivel de IL-6 en plasma en las primeras 12 horas tras el ictus isquémico es un potente predictor independiente de mortalidad precoz.¹²⁻¹³ El TNF- α se encuentra sobre expresado en tejido cerebral de pacientes con ictus y aparece primero en el core del infarto y después en aéreas periinfarto. Las concentraciones de TNF- α se encuentran elevadas en la fase aguda del ictus isquémico, tanto en LCR como en suero. En pacientes con infartos lacunares, niveles elevados de TNF- α se asociaron a deterioro neurológico precoz y mal pronóstico funcional.¹⁴

HIPERGLUCEMIA Y EVENTO VASCULAR CEREBRAL

Uno de los mecanismos propuestos de daño endotelial por hiperglucemia es la formación de especies reactivas de oxígeno (Brownlee 2001, Sen y Cols 1996). Recientes estudios sugieren que la hiperglucemia induce estrés oxidativo y que además disminuye los mecanismos de defensa antioxidante (Nishikawa y cols.2000). Estas especies reactivas de oxígeno (ROS) inician la modificación de lípidos y proteínas carbohidratos y DNA. Las modificaciones de estas moléculas afectan su función, distribución y metabolismo. Las ROS pueden iniciar entonces una cascada de señalización que induce daño celular y disfunción vascular. Entonces la acción de ROS representa un fenómeno crucial involucrado en los mecanismos patofisiológicos de la enfermedad microvascular.^{15,16}

Se han demostrado efectos antiinflamatorios, antioxidantes, antitrombóticos y profibrinolíticos, independientemente de la reducción en la concentración de glucosa, en pacientes con IAM tratado con infusiones con bajas dosis de insulina. La insulina reduce las concentraciones de pro-MMP-1; la infusión a bajas dosis en pacientes con IAM evitó el incremento inducido por heparina en las

concentraciones plasmáticas de AGL, que es secundaria a la lipólisis inducida por heparina; sin embargo, no descendió la concentración basal elevada de AGL en esos pacientes. El profundo efecto supresor de la insulina sobre la concentración de PCR en pacientes con IAM fue confirmado por Wong y col. en un subestudio del Hyperglycemia: Intensive Insulin Infusion in Infarction (HI-5). También se comunicaron reducciones (del 40% o más) en la PCR y en la concentración del amiloide A sérico en pacientes en los que se iba a realizar cirugía de revascularización miocárdica (CRM). En estos sujetos la interrupción de la infusión de insulina produjo un incremento en la concentración de glucosa y condujo al aumento del amiloide sérico y de la PCR. El efecto supresor sobre la PCR se observó en los enfermos sólo cuando la insulina se infundió por vía intravenosa y no por vía subcutánea. Este resultado probablemente se deba a la mayor concentración alcanzada por la vía intravenosa. El efecto de la insulina sobre la PCR puede ser indicativo de cardioprotección, debido a que se ha comunicado que este marcador produce un aumento en el tamaño del infarto.^{17,18}

Se ha informado que la insulina mostró efectos antiinflamatorios en pacientes en terapia intensiva y en aquellos con quemaduras. Claramente existe una relación muy estrecha entre glucosa, insulina, PCR y la concentración de amiloide A. Tal relación no ha sido comunicada para ningún agente farmacológico ni existe ningún otro agente que haya probado reducir la concentración de PCR y del amiloide sérico en un 40% en pocas horas.

La hiperglucemia empeora el pronóstico de pacientes con evento vascular cerebral. Existen varios estudios en sujetos con IAM que comunicaron que la infusión de insulina seguida por la reducción de la hiperglucemia mejora la evolución clínica. Esos estudios se realizaron antes de que se demostrara que la glucosa y la insulina tienen propiedades proinflamatorias y antiinflamatorias, respectivamente, y se basaron en la hipótesis de que la infusión de glucosa, insulina y potasio (GIK) puede ayudar a repolarizar el miocardio, reducir la concentración plasmática de AGL mediante la supresión de la lipólisis y de esta manera, eliminar el efecto perjudicial de éstos sobre el metabolismo, la necrosis y la función del miocardio.¹⁹

Este estudio brindó información que asoció la hiperglucemia con pronóstico adverso en el IAM; los pacientes en el tercil menor de concentración de glucosa en plasma tuvieron una mortalidad del 6.6%, entre aquellos en el tercil medio la tasa de mortalidad fue 8.2% y en los que se encontraron en el tercil superior, del 14%. En este estudio la infusión de GIK mediante la utilización de 25-30 g de glucosa y 6 U/hora de insulina produjo hiperglucemia; debido al efecto proinflamatorio y proapoptótico de la glucosa es posible que esto haya enmascarado los beneficios del tratamiento con insulina; por lo tanto, es importante mantener la euglucemia cuando se considera la infusión de insulina para el tratamiento. Los beneficios del tratamiento con insulina y la restauración de la euglucemia en el IAM probablemente también sean relevantes en el tratamiento del EVC isquémico, debido a que la isquemia en el cerebro es seguida por cambios inflamatorios que median la lesión tisular. La hiperglucemia después del EVC se acompaña de un pronóstico sombrío.^{21,22}

Aunque la asociación entre la hiperglucemia y daño cerebral en la isquemia cerebral aguda es clara, tanto en modelos animales como en la clínica humana, su fisiopatología no es bien conocida. La acidosis láctica es probablemente uno de los mecanismos más importantes del daño cerebral desencadenado por la hiperglucemia.²³ La disminución del pH en el área del infarto origina una disrupción de la barrera hematoencefálica, alteración en la homeostasis del calcio intracelular, edema cerebral con disminución del flujo sanguíneo, liberación de radicales libres e incapacidad para el mantenimiento de los gradientes osmóticos por bloqueo en la producción de energía. Sin embargo, hay autores que cuestionan el efecto nocivo primario de la hiperglucemia y sugieren que puede ser una respuesta inespecífica de estrés relacionada con la gravedad del infarto. Estudios previos han demostrado que el valor predictivo de la glucemia se pierde al aumentar el tiempo transcurrido desde el inicio del ictus, aunque algunos autores han postulado la persistencia de un peor pronóstico del infarto cerebral con hiperglucemias más tardías.^{24,25}

Se ha encontrado que la hiperglucemia es más perniciosa cuanto más próxima se encuentra al inicio del infarto cerebral. La influencia de la hiperglucemia sobre el volumen del infarto desaparece después de las primeras 24 horas. La asociación entre la hiperglucemia y la intensidad de los

síntomas, determinada con la escala Canadiense, persistió durante las 72 horas de seguimiento del estudio, aunque con intensidad decreciente desde el inicio.²⁶

Ribo et. al. presentaron un estudio en el 2006 en donde demostraron la corrección de la hiperglucemia en este intervalo podría tener un efecto neuroprotector beneficioso frenando el reclutamiento de la penumbra isquémica en tejido irreversiblemente infartado. El empleo de insulina subcutánea en muchos casos no es suficiente para evitar la hiperglucemia tras el ictus agudo, por lo que deberían estudiarse otras medidas más contundentes para lograr controlar la glucemia.^{27,28}

La edad también representa un factor de daño endotelial por diversos mecanismos. Se trata de alteraciones importantes en la estructura y función de las células endoteliales que acompañan el avance de la edad. Cabe citar una mayor presencia de células con núcleo poliploide, incremento de la permeabilidad endotelial, alteraciones en la integridad del citoesqueleto, la aparición de tinción con β -galactosidasa asociada al envejecimiento y la expresión de varios inhibidores del ciclo celular. Las células endoteliales de arterias envejecidas secretan, por ejemplo, más inhibidor-1 del activador del plasminógeno y favorecen los procesos de trombosis.^{29,30} Además, con el envejecimiento endotelial la producción de factores de crecimiento vasoconstrictores tales como la angiotensina II y la endotelina se incrementa, y la de los factores vasodilatadores –óxido nítrico (NO), prostaciclina y factor hiperpolarizante derivado del endotelio– está reducida. Estos cambios asociados a la edad en la pared arterial crean un entorno metabólico, inflamatorio y enzimáticamente activo que es propicio para la iniciación o progresión de enfermedades vasculares. Junto con los cambios o alteraciones primarias observadas en la capa endotelial, en los últimos años ha obtenido un protagonismo creciente la capacidad de reparación, tanto a nivel local como especialmente a nivel sistémico.³¹

En este contexto hay que situar el papel de los telómeros y el de las células progenitoras endoteliales que, procedentes de la médula ósea, circulan por el torrente sanguíneo. Las células endoteliales muestran telómeros de longitud más corta con el envejecimiento y la supresión de la actividad de la transcriptasa inversa de la telomerasa.^{32,33} El impacto de la senescencia vascular

inducida por el telómero puede verse acentuada en ancianos, en quienes estudios recientes indican que el número y la actividad de células precursoras endoteliales están reducidos, lo que sugiere una disminución en la capacidad regenerativa asociada a la edad; esto puede contribuir al deterioro en la angiogénesis que se observa en el envejecimiento. Los cambios fenotípicos de la senescencia en las células endoteliales pueden también inducirse en ausencia de cambios en la longitud del telómero a través de la glicación del colágeno.^{33,34}

Después de un estímulo adecuado, infección ó traumatismo por ejemplo, y a través de mediadores polipéptidos llamados citoquinas se producen numerosos cambios o respuestas. Uno de ellos y que se detecta al cabo de unas horas es el incremento de las proteínas llamadas reactantes de la fase aguda.³⁵ Se trata de proteínas que o ya existen en pequeña cantidad normalmente, o se producen “de novo”. El hígado las sintetiza y en gran cantidad, aumentando su nivel en sangre de una manera notable. La proteína primeramente descubierta y caracterizada fue la proteína C reactiva (PCR). Se la llamó así por su capacidad de reaccionar con el polisacárido C del *Streptococcus pneumoniae*.^{36,37} También es el reactante de fase aguda mejor estudiado y de mayor aplicación clínica en el presente. Más recientemente la puesta a punto de técnicas de PCR de alta sensibilidad o ultrasensibles está en evolución y probablemente se generalizará su uso en la clínica.³⁸

A menudo el aumento de la PCR va paralelo al aumento de la VSG, pero el incremento de la PCR suele preceder al de la VSG y desciende antes que esta última al desaparecer la causa. La PCR no está influida al revés que la VSG por factores dependientes de los hematíes (anemia, policitemia, esferocitosis, microcitosis, macrocitosis) tampoco por la hipergammaglobulinemia ni por falla.^{39,40}

En ciertas enfermedades como esclerodermia, lupus sistémico, colitis ulcerosa ó dermatomiositis puede desarrollarse un estado refractario y no detectarse incrementos de la PCR. Excepto en esta eventualidad de estado refractario la valoración de la PCR es de gran utilidad como ayuda diagnóstica, pero también para la monitorización del curso y el tratamiento en numerosas enfermedades inflamatorias, por antonomasia las reumáticas, pero también en el diagnóstico de

enfermedades inflamatorias de origen infeccioso⁴¹. En estas últimas la valoración de la PCR puede ser asimismo de ayuda para evaluar la evolución de la enfermedad infecciosa. También es útil en la detección y sospecha de infecciones posquirúrgicas relacionadas ó intercurrentes ya que si bien la PCR aumenta con la cirugía, la evolución natural es la normalización a los 5-7 días, en ausencia de complicaciones infecciosas. En las leucemias las recaídas ó crisis blásticas no suelen modificar la PCR sí en cambio las infecciones intercurrentes. La necrosis tisular aumenta sensiblemente la PCR y en el infarto agudo de miocardio ó en la isquemia de otro tejido es un buen índice de lesión hística. En el angor si no hay lesión tisular no se incrementa la PCR.^{42,43}

El Centro para el Control y Prevención de Enfermedades, por sus siglas en inglés CDC (Centers for Disease Control) y la Asociación Americana del Corazón: (AHA: American Heart Association) publicaron en el 2003 la primera de una serie de guías para establecer el uso de hsPCR en forma adjunta al conjunto tradicional de riesgos y propuso el uso de hsPCR en forma adjunta al conjunto tradicional de riesgos y propuso a PCR como el único marcador inflamatorio actualmente disponible con una estandarización adecuada y valor predictivo para justificar su uso en la práctica clínica. Se definieron valores de hsPCR para bajo, mediano y alto riesgo cardiovascular: < 1, 1-3, y > 3 mg/L respectivamente. Concluyeron que el mejor uso de hsPCR se encuentra en pacientes con riesgo intermedio en la escala de Framingham y la indicación de su determinación será de acuerdo al juicio clínico del médico, de acuerdo a cada paciente en particular.

La Proteína C reactiva aumenta en^{45,46,47} enfermedades inflamatorias, artritis reumatoide, fiebre reumática, artritis tipo monoartritis y artritis seronegativas, diferentes espondilitis inflamatorias, la más representativa la anquilosante, enfermedades inflamatorias vasculíticas con ó sin síntomas articulares. Son muy representativas la polimialgia reumática y las arteritis de células gigantes. También en enfermedades digestivas como Crohn y colitis ulcerosa, ó pulmonares como el Wegener. Se eleva también en la necrosis tisular en general por isquemia o infarto. La más representativa el infarto de miocardio que muestra incrementos de PCR a las horas, en la mayoría de las ocasiones, en minutos, con tendencia a la normalización a los 7 días. En el caso de los tumores malignos los más frecuentes son pulmón, mama y tubo digestivo. Después de

tratamiento con éxito y normalización de la PCR, la evolución de la misma puede ser un buen marcador tumoral. También se encuentra elevada en el rechazo de trasplante de órganos y en infecciones particularmente bacterianas, en diferentes localizaciones. Las elevaciones son más modestas en las infecciones víricas.

En cuanto al número de mediciones necesarias Winbeck et al. en el 2002 midieron los niveles de PCR posterior al primer evento isquémico. Se realizaron a la admisión, antes de las 24 hrs, y a las 48 hrs posteriores al inicio de los síntomas. Se observó un aumento importante sobre todo a las 48 hrs. (IC 95% , 1.25 a 2.25 con $p=0.003$) y al termino se concluyo que los niveles de PCR en las primeras 12 horas no tuvieron efecto en la mortalidad, en cambio si se observó una relación importante con los niveles de las 12 a las 24 hrs. y se asocia a un aumento en el número de eventos cardiovasculares y cerebrales.^{47,48}

PROTEINA C REACTIVA Y PREFERENCIA POR TIPOS DE EVENTO VASCULAR

En el 2006 The Sahlgrenska Academy Study on Ischemic Stroke (SAHLSIS) analizó 600 EVC de entre 18 y 69 años y 600 controles del oeste de Suecia. Se definieron subtipos de acuerdo a la clasificación de TOAST y se les midieron niveles de PCR. Los cuales se vieron aumentados en todos los subtipos del TOAST comparado con los controles tanto en la fase aguda y en el seguimiento a 3 meses. Para infarto cerebral isquémico extenso fue significativamente más alto (OR 1.25; IC95% 1.09-1.43) y para enfermedad de largos vasos (OR 1.48; IC95% 1.09-2.00). La importancia primordial de este estudio radica en la localización de ciertos polimorfismos como el PCR -286C>T>A, 1059G>C, y 1444C>T que suelen elevarse mas en las mediciones de este marcador inflamatorio. Pero ninguno de ellos mostró una preferencia especial por algún tipo de isquemia cerebral. Además se tomaron en cuenta poblaciones desde los 16 años a diferencia del resto ya comentado.

En cuanto la trombolisis también se ha encontrado relación con los niveles de PCR.⁴⁸ En el estudio del Stroke del 2006 se midieron niveles de este marcador inflamatorio a 151 pacientes con EVC ACM previa a la administración de activador del plasminógeno (tPA) en las primeras 3 horas de inicio de la sintomatología. Entre los mas importante se señala la mortalidad elevada en los que

tuvieron niveles mas altos por lo que concluyeron que es un predictor importante de muerte pretrombolisis.⁴⁹

Por último un reciente estudio basado en resonancia magnética (RM) asoció niveles elevados de glucemia con un mayor reclutamiento de la penumbra isquémica en infarto irreversible.⁵⁰ Este estudio, sin embargo, no tuvo en cuenta el tiempo de isquemia en cada paciente, hecho especialmente relevante puesto que es conocido que en condiciones de hiperglucemia los procesos fibrinolíticos están inhibidos y esto puede conducir a tiempos de isquemia más prolongados, y por tanto infartos más extensos.⁵¹

INTERLEUCINA 6 Y PROTEINA C REACTIVA

Ya mencionamos que la isquemia cerebral inicia como una respuesta inflamatoria que se asocia a la inducción de varias citocinas incluyendo la IL-6 la cual induce actividad del RNA mensajero en modelos experimentales. Ya se han realizado varios estudios donde se observa una elevación importante de predominio en LCR que se correlaciona con el volumen del infarto. Sin embargo hay pocos trabajos donde se observe una relación clínica importante.^{52, 53}

En pacientes con eventos isquémicos agudos se ha observado una relación entre la concentración de IL-6 y el volumen del infarto, la severidad del evento y la evolución clínica a los 6 meses. Inversamente otros estudios no la han demostrado en un seguimiento a los 3 meses como el desarrollado por Tarkowski en 1995 (en LCR). Por lo que nos parece importante documentar los niveles séricos y su relación con la evolución clínica.⁵⁴

Smith y colaboradores realizaron mediciones de Interleucina 6 y otros marcadores inflamatorios como la IL-10 en el 2004 a 37 pacientes en periodos de tiempo predeterminados en la primera semana de un evento vascular cerebral isquémico. Se midió la asociación del pronóstico comparando los niveles altos con el puntaje de la escala de Rankin a los 3 meses y con los hallazgos topográficos. Encontrándose una relación estadísticamente importante. Además se encontró relación con la evolución clínica a los 12 meses. Esta relación también se encontró con los niveles de PCR y de cuenta leucocitaria.⁵⁵

JUSTIFICACION

La enfermedad vascular cerebral (EVC) constituye la tercera causa de muerte en los países industrializados, y es considerada como la primera causa de invalidez a nivel mundial.

Según la estadística de mortalidad en México, la enfermedad vascular cerebral forma parte de las diez primeras causas de mortalidad general en nuestro país. En EUA se considera que aproximadamente 500,000 a 700,000 casos nuevos aparecen en un año y cuyo costo de atención asciende a 30 billones de dólares en ese país.

En las primeras horas tras el infarto cerebral algunos pacientes presentan un empeoramiento de sus síntomas neurológicos. Los mecanismos por los que se produce este deterioro neurológico precoz no se conocen con exactitud.

Tampoco disponemos en la actualidad de un marcador biológico eficaz que nos permita predecir esta progresión. Aunque se ha observado la liberación de citocinas inflamatorias y moléculas de adhesión intercelular precozmente tras la isquemia no se sabe si están implicadas en el deterioro neurológico precoz.

El conocer un marcador sérico que nos ayude a predecir la evolución de una patología tan frecuente como lo es el evento vascular cerebral de tipo isquémico sería de gran utilidad tanto en el rubro de la investigación como en el clínico.

PREGUNTA DE INVESTIGACION:

¿LOS ELEVADOS NIVELES DE PROTEINA C REACTIVA DE ALTA SENSIBILIDAD E INTERLEUCINA 6 y 10 ASOCIADOS AL DESCONTROL GLUCEMICO SON UN FACTOR DE MAL PRONOSTICO EN EL EVENTO VASCULAR CEREBRAL DE TIPO ISQUEMICO?

OBJETIVO:

Determinar si los niveles elevados de proteína C reactiva de alta sensibilidad e IL- 6 , 10 y otros marcadores inflamatorios asociados al descontrol glucémico representan un factor de mal pronóstico a corto plazo en pacientes con evento vascular tipo isquémico.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a. Determinar las concentraciones de diversos marcadores de inflamación y su relación con la evolución (deterioro neurológico) y mortalidad del evento vascular de tipo isquémico.
- b. Cuantificar la cantidad de leucocitos al ingreso y relacionar con el pronóstico (por escala NIH) y mortalidad del evento vascular tipo isquémico.
- c. Identificar si el control glucemico participa como factor pronóstico o de mortalidad en el evento vascular de tipo isquémico.

TIPO DE ESTUDIO:

ESTUDIO PROSPECTIVO DE COHORTE

- **UNIVERSO DEL TRABAJO**

Pacientes con datos clínicos y tomográficos de evento vascular cerebral de tipo isquémico que lleguen al servicio de urgencias del Hospital Regional No. 1 “ Carlos Macgregor Sanchez Navarro” que cumplan con los criterios de inclusión.

- **DEFINICION DE LAS VARIABLES**

1. **VARIABLE DEPENDIENTE: (cualitativa nominal)**

Pronostico del Evento vascular de tipo isquémico

Definición: Se define evento vascular cerebral el desarrollo de signos clínicos o desórdenes focales o globales de la función cerebral, con síntomas de 24 h o más o que llevan a la muerte sin causa aparente, más que el origen vascular. El diagnóstico se basa en características clínicas y datos

reunidos de estudios de imagen (Tomografía computarizada de cráneo fase simple). Se define pronóstico a los Intentos de formular las previsiones respecto a la evolución futura de un proceso patológico que afecta a un individuo enfermo. Es una actividad científica practicada por quienes, con pleno reconocimiento de sus limitaciones, se proponen averiguar el futuro, extrapolando a partir del pasado y del presente.

El 25% de los pacientes con EVC sufre un empeoramiento clínico precoz y el 8-20% fallecen durante el primer mes. La mortalidad a los 5 años es del 40-60%. Durante la primera semana, la mortalidad obedece generalmente a causas neurológicas, siendo las causas médicas las que predominan en la mortalidad tardía. El 14% de los supervivientes está institucionalizado a los 3 meses del ictus y un 13% necesita algún tipo de prestación social. El 3-4% de los EVC recurren durante el primer mes, el 4-14% durante el primer año y el 25-30% durante los 5 años siguientes. Las consecuencias principales de las recurrencias son un empeoramiento de la situación neurológica, una mayor mortalidad y un alargamiento del tiempo de hospitalización. El pronóstico del EVC mejora si el tratamiento se inicia lo antes posible, especialmente si se lleva a cabo en una unidad de ictus. Se ha estimado que respecto a la eficacia terapéutica obtenida en una sala hospitalaria convencional tan sólo es necesario tratar a 14 pacientes en una unidad de ictus para evitar la muerte o dependencia funcional de un paciente adicional. El ingreso de los pacientes en una unidad de ictus disminuye también el coste global del tratamiento y previene la aparición de complicaciones.

2. VARIABLE INDEPENDIENTE

- **Niveles de Proteína C reactiva de alta sensibilidad (cuantitativa continua).**

Definición: Es un reactante de fase aguda. Se trata de proteínas que ó ya existen en pequeña cantidad normalmente, ó se producen “de novo”. El hígado las sintetiza y en gran cantidad, aumentando su nivel en sangre de una manera notable. La proteína primeramente descubierta y caracterizada fue la Proteína C Reactiva (PCR). Se la llamó así por su capacidad de reaccionar

con el polisacárido C del *Streptococcus pneumoniae*. También es el reactante de fase aguda mejor estudiado y de mayor aplicación clínica, en el presente.

INTERLECINA 6

La **IL-6** (Interleucina-6) es una glucoproteína segregada por los macrófagos, células T, células endoteliales y fibroblastos. Localizado en el cromosoma 7, su liberación está inducida por la IL-1 y se incrementa en respuesta a TNF α . Es una citocina con actividad antiinflamatoria y proinflamatoria. Estimula en la hipófisis la producción de ACTH. Interviene en la producción de inmunoglobulinas, en la diferenciación de linfocitos B, activa a los linfocitos T citotóxicos, células plasmáticas, modula la hematopoyesis y es la responsable, junto con la IL-1, de la síntesis de proteínas de fase aguda en el hígado, en especial fibrinógeno. La interleucina 6 junto con la IL1 actúan con proteínas de la fase aguda y participan en la isquemia cerebral. **Intervalo de medición** 1,5-5000 pg/mL (definido por el límite inferior de detección y el máximo de la curva máster). Los valores inferiores al límite de detección se indican como < 1,5 pg/mL. Los valores superiores al intervalo de medición se indican como > 5000 pg/mL o bien diluidos por el factor 10 respectivamente hasta 50000 pg/mL.

- **Hiperglucemia (cuantitativa continua)**

Definición:

Hiperglucemia significa cantidad excesiva de glucosa en la sangre. etimológicamente **-hyper-** en griego significa "demasiado"; **-glyc-** en griego significa "dulce"; **-emia-** significa "de la sangre". Es el hallazgo básico en todos los tipos de Diabetes Mellitus, cuando no está controlada o en sus inicios.

- **CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA**

| CRITERIOS DE INCLUSION | CRITERIOS DE NO INCLUSION |
|---------------------------|------------------------------------|
| 1.- Derechohabientes IMSS | 1.-Portadores de alguna enfermedad |

| | |
|--|---|
| | inflamatoria crónica (Artritis Reumatoide, Lupus eritematoso sistémico, CUCI, Enfermedad de Crohn etc) |
| 2.- Todas las edades | |
| 3.- No eventos vasculares cerebrales isquémicos previos | 3.- Con evento vascular cerebral previo reciente |
| 4.-Ninguna otra enfermedad inflamatoria crónica (Ej. Artritis Reumatoide) | 4. IAM |
| 5.- Hiperglucemia mayor de 110 mg/dl al ingreso a urgencias | |
| 6.- Criterios clínicos y tomográficos compatibles con evento vascular de tipo isquemico | |
| 7.- Toma de glucosa y PCR dentro de las 24 hrs del evento y 5 días posteriores como mínimo | 5. No acepten participar el estudio |
| 8. Acepten participar en el estudio | |

****Procesos inflamatorios sistémicos crónicos como lo son las enfermedades autoinmunes en fase activa pueden elevar los niveles de PCR en sangre de forma significativa.**

- **PROCEDIMIENTOS**

Se ingresaron todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión que ingresen al servicio de Urgencias del Hospital Regional no. 1 “Carlos Macgregor Sanchez Navarro” del 15 de septiembre del 2010 al 11 febrero del 2011.

EXPLORACION FISICA Y VALORACION NEUROLOGICA

Se recabaron datos de ficha personal y un cuestionario con antecedentes de importancia y posteriormente se utilizó la exploración neurológica básica y la escala de valoración de la NIHSS (*National Institute of Health Stroke Scale*) . Ver anexo. Al ingreso y 5 días después.

Además de realizó Tomografía axial computada fase simple al ingreso para apoyo diagnóstico, la cual fue interpretada por miembros del servicio de Radiología de la unidad.

A si mismo se registraron complicaciones tales como infección intrahospitalaria (neumonía, infección de vías urinarias, gastroenteritis aguda etc.), transformación hemorrágica, extensión del infarto cerebral, infarto agudo al miocardio y muerte.

NIVELES DE PROTEINA C REACTIVA

Se tomaron niveles de Proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-PCR) a su ingreso al servicio de Urgencias y posteriormente 5 días después a su ingreso. De acuerdo al siguiente método:

La proteína C-reativa (PCR) sérica provoca una aglutinación de las partículas de látex recubiertas con anticuerpos anti-proteína C-reativa humana. La aglutinación de las partículas de látex es proporcional a la concentración de PCR y puede ser cuantificada por turbidimetría.

CONTENIDO Y COMPOSICIÓN

A. Reactivo. 1 x 40 mL. Tampón glicina 0,1 mol/L, azida sódica 0,95 g/L, pH 8,6.

B. Reactivo. 1 x 10 mL. Suspensión de partículas de látex sensibilizadas con anticuerpos anti-PCR humana, acida sódica 0,95 g/L.

Patrón de PCR-hs. Para 1 x 5 mL. Suero humano. La concentración de proteína C reactiva viene indicada en la etiqueta del vial. El valor de concentración es trazable al material de referencia BCR 470 (*Institute for Reference Materials and Measurements, IRMM*).

Se utilizaron medidas convencionales (mg/L).

MARCADORES INFLAMATORIOS

A si mismo se midieron niveles de los siguientes marcadores de inflamación al ingreso (A) y 5 días posteriores a la presentación del evento (B).

| Interleucina IL-6 pg/ml | Interleucina IL-10 pg/ml | IFN Y pg/ml | RESISTINA ng/ml | VCAM ng/ml | ICAM ng/ml | E- SELECTINA ng/ml |
|-------------------------|--------------------------|-------------|-----------------|------------|------------|--------------------|
| E- SELECTINA | | | | | | |

HIPERGLUCEMIA/ CONTROL GLICEMICO

Se determinaron glucemias al ingreso y a las 48, 72 horas y 5 días desde la inclusión.

Las muestras de sangre correspondiente a las 48, 72 horas y 5 días se obtuvieron tras ayuno de al menos 8 horas.

Se estableció como punto de corte glucemia de 110 mg/dl de acuerdo al último consenso de la ADA (*American Diabetes Association*) del 2011. Debido a su distribución sesgada, la concentración de Proteína C reactiva (hs-PCR) se transformó de manera logarítmica para evaluar su relación con otras variables por medio de análisis de regresión lineal.

Con la finalidad de realizar un análisis de riesgos, la distribución no transformada de las concentraciones de proteína C reactiva (en miligramos sobre litro) se midieron en las primeras 48 horas del evento y posteriormente 5 días después. Los valores >10 mg/l pueden atribuirse a procesos inflamatorios e infecciosos agudos o crónicos de una mayor intensidad, por lo cual no reflejan en todos los casos la inflamación relacionada con el riesgo cardiovascular. En consecuencia, en procesos inflamatorios agudos la proteína C reactiva alcanza valores de 20 hasta 500 mg/l en plazo de 4 a 8 horas. Dado que éste es un estudio en población “abierta” en la

institución (IMSS), se decidió la inclusión de todo el intervalo de valores de proteína C reactiva para fines de descripción y caracterización y permitir la comparación con resultados internacionales.

La medición de IL-6 se realizó por electroquimioluminiscencia de III generación con analizador INMULITE considerándose alto valores arriba de 15 pg/dl. De la misma forma se midió IL-10 con mismo método considerándose alto arriba de 50 pg/dl.

ANALISIS ESTADISTICO

Debido a la prevalencia de la elevación de los niveles de PCR se estudiaron varios grupos con factores ya conocidos (infecciones concomitantes, edad, etc.). Se realizó diferencia de medias y prueba de chi cuadrada para identificar los factores independientes de una elevación de todos los marcadores (hs-PCR, IL-6 e IL-10, ICAM, VCAM, SELECTINA, RESISTINA, etc.)

RESULTADOS

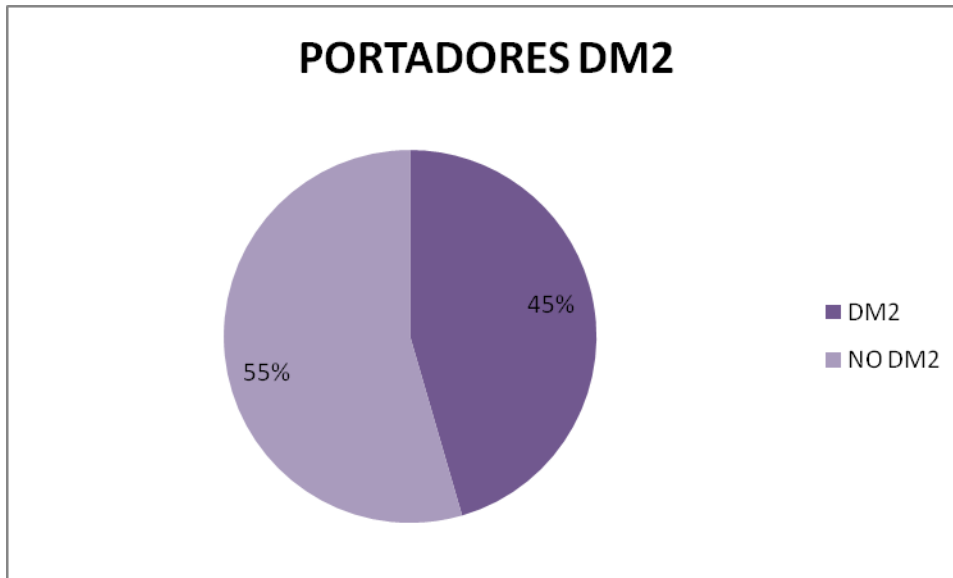
Se incluyeron 44 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y que acudieron al servicio de Urgencias y posterior internamiento al servicio de Medicina Interna del Hospital General Regional No.1 "Carlos Macgregor Sánchez Navarro" de octubre del 2010 a febrero del 2011.

De los 44 pacientes 46.6% mujeres y 53.4% hombres. Las medias y medianas de las variables más importantes se encuentran en la Tabla 1. La mediana en cuanto edad fue de 73.89, el paciente más joven de 56 años y va hasta los 92 años.

TABLA 1. MEDIA VARIABLES

| | | SEXO | DM2 | HAS | NIHHS 48 | NIHHS 5D | INFECCION | MUERTE |
|----------|------------|------|------|------|----------|----------|-----------|--------|
| N | Válidos | 44 | 44 | 44 | 4 | | 44 | 44 |
| | Perdidos | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Media | 1.48 | 1.55 | 1.18 | 23.64 | 26.39 | 1.57 | .34 |
| | Mediana | 1.00 | 2.00 | 1.00 | 24.00 | 28.00 | 2.00 | .00 |
| | Desv. típ. | .505 | .504 | .390 | 6.172 | 6.725 | .501 | .479 |

Además se incluyeron pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 2 (20 pacientes) y no diabéticos 24 (45.5 y 54.5% respectivamente). Portadores de Hipertension Arterial Sistemica 36 (67%) y 8 no portadores (33%).



Se incluyó un paciente con amiloidosis. De los 44 pacientes fallecieron solo 15 (34.09%) con sobrevivida de 65% (29 pacientes).

En cuanto a los niveles de marcadores inflamatorios a continuación se enlistan las medias y medianas de cada una.

MARCADORES INFLAMATORIOS MEDIDOS

| MARCADOR INFLAMATORIO | MUERTE | N | MEDIA | DS | ERROR TIP DE LA MEDIA |
|-----------------------|--------|----|---------|---------|-----------------------|
| IL-6 A | 0 | 29 | 545.822 | 8876.16 | 162.7 |
| | 1 | 15 | 294.991 | 257.08 | 66.38 |
| IL-6 B | 0 | 29 | 225.01 | 613.20 | 113.86 |
| | 1 | 15 | 137.03 | 114.93 | 29.67 |

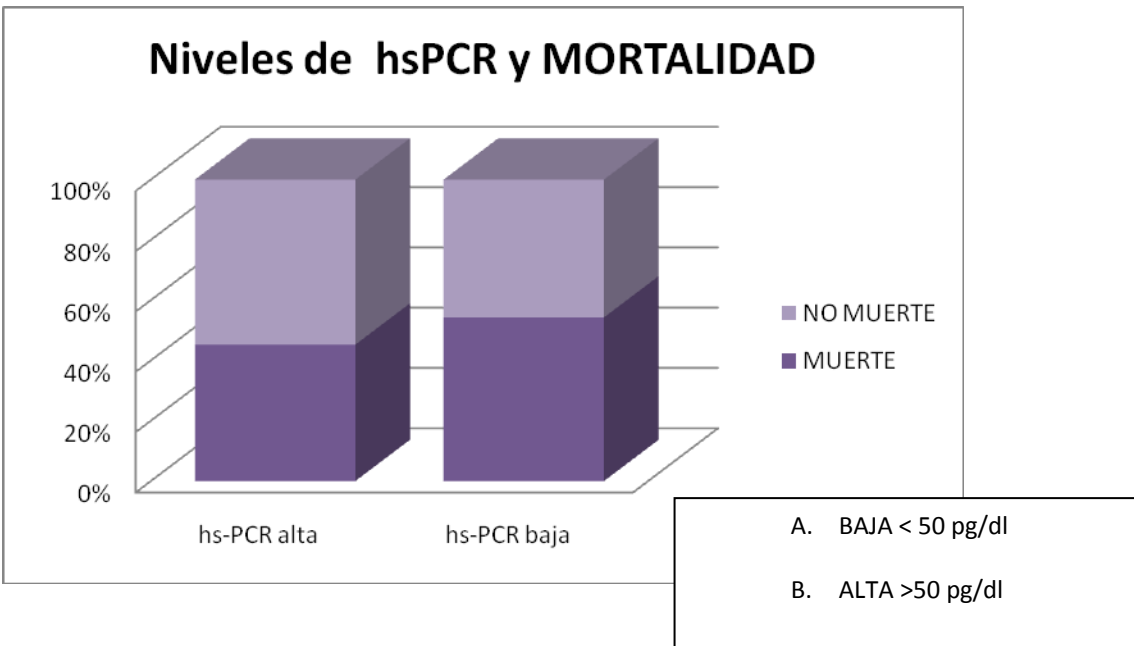
| | | | | | |
|---------------|---|----|--------|--------|-------|
| IL-10 A | 0 | 29 | 57.141 | 49.16 | 9.12 |
| | 1 | 15 | 75.403 | 53.50 | 13.81 |
| IL-10 B | 0 | 29 | 77.73 | 84.86 | 15.75 |
| | 1 | 15 | 58.038 | 41.22 | 10.64 |
| IFN Y A | 0 | 29 | 112.94 | 132.54 | 25.50 |
| | 1 | 15 | 92.84 | 94.22 | 24.32 |
| IFN Y B | 0 | 29 | 110.37 | 117.20 | 22.98 |
| | 1 | 15 | 65.09 | 89.56 | 24.84 |
| RESISTINA A | 0 | 29 | 76.828 | 43.14 | 8.01 |
| | 1 | 15 | 74.487 | 39.29 | 10.14 |
| RESISTINA B | 0 | 29 | 82.22 | 36.87 | 6.84 |
| | 1 | 15 | 76.84 | 34.55 | 8.92 |
| VCAM A | 0 | 15 | 114.27 | 54.17 | 14.50 |
| | 1 | 08 | 128.78 | 60.03 | 21.22 |
| VCAM B | 0 | 15 | 123.58 | 37.60 | 9.70 |
| | 1 | 08 | 109.75 | 50.084 | 17.70 |
| ICAM A | 0 | 15 | 390.54 | 138.69 | 35.81 |
| | 1 | 08 | 358.80 | 94.42 | 33.38 |
| ICAM B | 0 | 15 | 314.79 | 143.82 | 37.13 |
| | 1 | 08 | 409.16 | 68.8 | 24.35 |
| E SELECTINA A | 0 | 15 | 13.30 | 10.37 | 2.67 |
| | 1 | 08 | 19.79 | 6.31 | 2.23 |
| E SELECTINA B | 0 | 15 | 16.84 | 5.44 | 1.40 |
| | 1 | 08 | 15.51 | 6.90 | 2.44 |
| COLESTEROL | 0 | 29 | 238.83 | 88.15 | 16.37 |
| | 1 | 15 | 195.40 | 72.95 | 18.83 |
| TRIGLICERIDOS | 0 | 29 | 240.10 | 86.36 | 16.03 |

| | | | | | |
|----------|---|----|--------|--------|-------|
| | 1 | 15 | 269.93 | 105.69 | 27.28 |
| GLUC ING | 0 | 29 | 192 | 68.69 | 12.75 |
| | 1 | 15 | 233.40 | 147.16 | 37.99 |
| GLUC 48 | 0 | 22 | 171.45 | 47.67 | 10.16 |
| | 1 | 13 | 213.15 | 113.84 | 31.57 |
| GLUC 72 | 0 | 22 | 171.41 | 90.72 | 19.34 |
| | 1 | 13 | 229.15 | 128.89 | 35.75 |
| GLUC 5 D | 0 | 27 | 132.30 | 68.32 | 13.14 |
| | 1 | 13 | 166.23 | 89.904 | 24.93 |
| | | | | | |

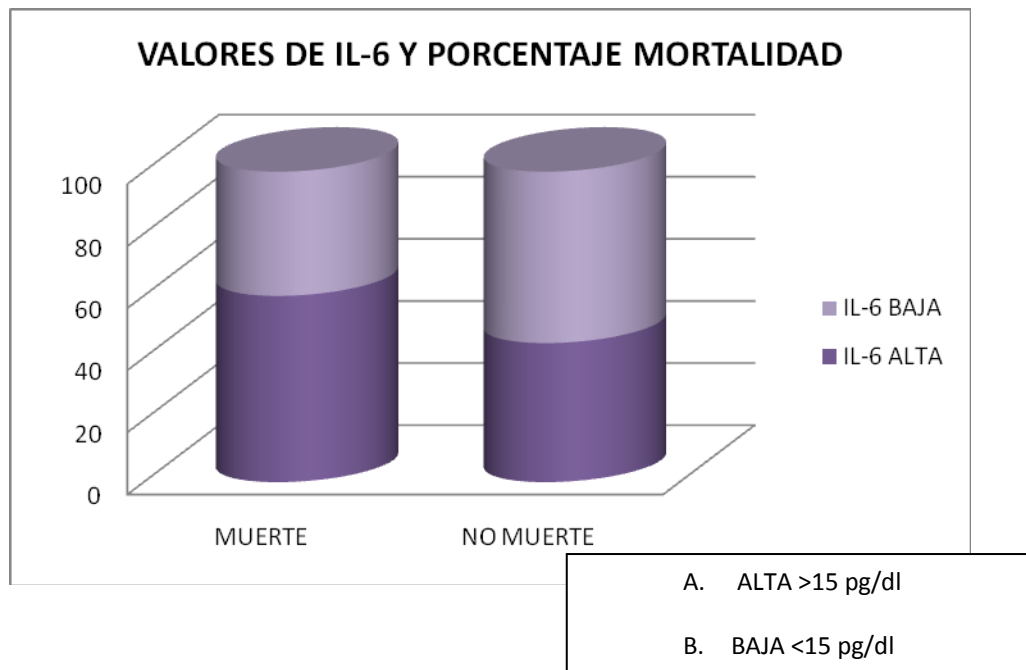
***A: muestra tomada en las primeras 48Hrs desde el evento B: a los 5 días del evento. 1: Muerte
0: Vivo.

Al correlacionar el puntaje de la escala NIHSS (evaluación clínica) y cada uno de los marcadores de inflamación cuantificados no existe una correlación positiva entre ninguno de ellos incluyendo a la proteína C reactiva tanto en la fase aguda como a los 5 días. Sin embargo llama la atención que los niveles de todos estos marcadores alcanzan su pico máximo a los 5 días, a diferencia de los niveles de proteína C reactiva la cual se mantiene persistentemente elevada incluso hasta ese periodo. Aquí ilustramos los mas importantes por lo ampliamente estudiados y su papel en la fase aguda : IL-10, IL-6 y Proteína C reactiva (hs-PCR).

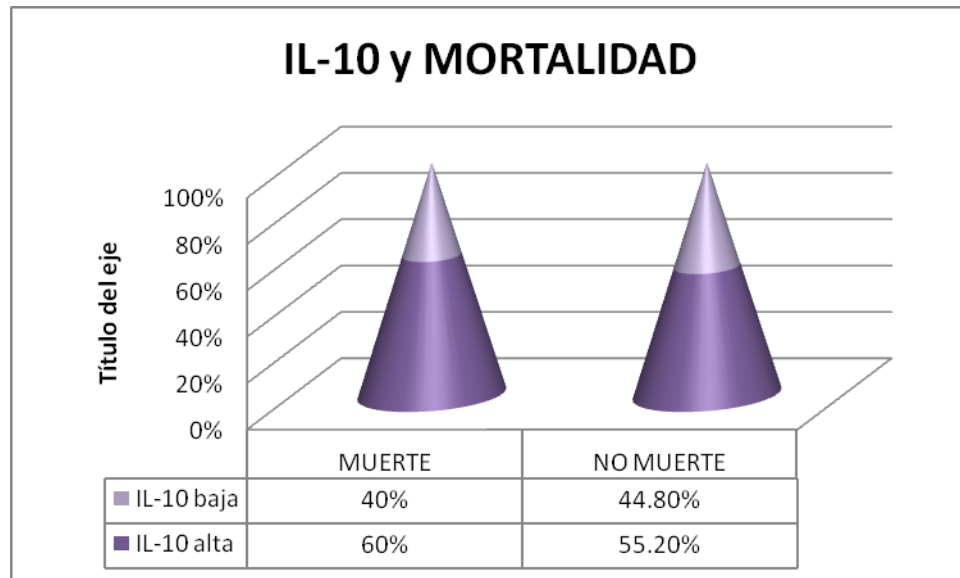
I. PROTEINA C REACTIVA



II. NIVELES DE IL-6



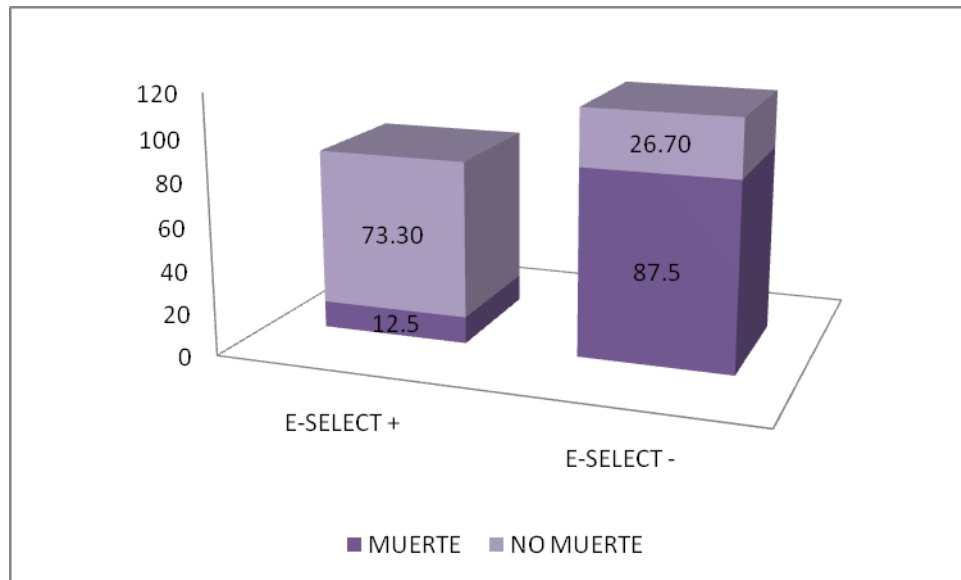
II. NIVELES DE IL-10



MORTALIDAD

En cuanto a la mortalidad tampoco observamos una correlación importante con los marcadores inflamatorios a excepción de la E-selectina, la cual es una molécula de adhesión exclusiva del endotelio la cual al presentarse elevada desde el ingreso presenta una correlación con el número de muertes (87.5% de los pacientes con valores arriba de la media fallecieron a los 5 días; $p < 0.007$). Relación que no se observó al correlacionarlos con la escala de valoración clínica.

NIVELES DE E-SELECTINA Y PORCENTAJE MORTALIDAD

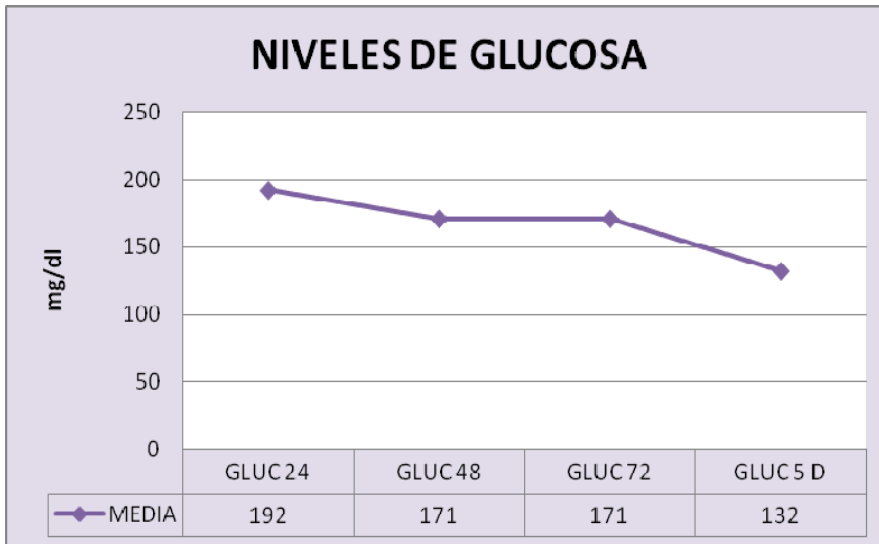


*** Se considera + a valores arriba de la media (13.67 ng/ml)

HIPERGLUCEMIA Y CONTROL GLUCEMICO

Como se mencionó anteriormente también se midieron niveles de glucosa al ingreso a las 48 hrs. 72 hrs. y 5 días posteriores al evento. Al realizar el análisis se observó que los pacientes a los que se les controló la glucemia y presentaron menor descontrol glucémico presentaron mejor pronóstico y menor mortalidad ($p= 0.006$ y $p= 0.007$) respectivamente.

a. GRAFICA NIVELES DE GLUCOSA

**LEUCOCITOSIS**

Se considero como leucocitosis arriba de 12000 leucocitos, de los 44 pacientes que se incluyeron en el estudio 30 la presentaron (68.8%) y se correlaciono tanto con el pronostico (escala NIHHS) como con la mortalidad. Se encontró una correlación débilmente significativa en cuanto a la muerte ($p= 0.061$) y una muy importante con el pronóstico ($p=0.0001$)

Tabla 10. Leucocitosis y Pronostico escala NIHHS

| | | Escala recodificada | | Total |
|------------------|--------------------------|---------------------|--------|--------|
| | | .00 | 1.00 | |
| Leucocitosis .00 | PACIENTES | 13 | 1 | 14 |
| | % de Leucocitosis | 92.9% | 7.1% | 100.0% |
| | % de Escala recodificada | 68.4% | 4.0% | 31.8% |
| | Residuos corregidos | 4.5 | -4.5 | |
| | | | | |
| 1.00 | PACIENTES | 6 | 24 | 30 |
| | % de Leucocitosis | 20.0% | 80.0% | 100.0% |
| | % de Escala recodificada | 31.6% | 96.0% | 68.2% |
| | Residuos corregidos | -4.5 | 4.5 | |
| | | | | |
| Total | PACIENTES | 19 | 25 | 44 |
| | % de Leucocitosis | 43.2% | 56.8% | 100.0% |
| | % de Escala recodificada | 100.0% | 100.0% | 100.0% |

Tabla 12. Leucocitosis y Muerte en menos de 5 dias

| | | MUERTE | | Total |
|---------------------|---------------------|--------|--------|--------|
| | | no | si | |
| Leucocitosis <12000 | Recuento | 12 | 2 | 14 |
| | % de Leucocitosis | 85.7% | 14.3% | 100.0% |
| | % de MUERTE | 41.4% | 13.3% | 31.8% |
| | Residuos corregidos | 1.9 | -1.9 | |
| | | | | |
| >12000 | Recuento | 17 | 13 | 30 |
| | % de Leucocitosis | 56.7% | 43.3% | 100.0% |
| | % de MUERTE | 58.6% | 86.7% | 68.2% |
| | Residuos corregidos | -1.9 | 1.9 | |
| | | | | |
| Total | Recuento | 29 | 15 | 44 |
| | % de Leucocitosis | 65.9% | 34.1% | 100.0% |
| | % de MUERTE | 100.0% | 100.0% | 100.0% |

CONCLUSIONES Y DISCUSIÓN

La utilización de biomarcadores plasmáticos está siendo cada vez más aceptada en la práctica clínica. En el caso del ictus isquémico, la determinación de diferentes moléculas que participan en la cascada isquémica o en los eventos moleculares subsiguientes, podría ser de gran utilidad diagnóstica, pronóstica y terapéutica. La respuesta inflamatoria desencadenada por la isquemia desempeña un papel destacado, asociándose las citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6 o factor de necrosis tumoral alfa) a un mayor daño cerebral y las anti-inflamatorias (IL-10) a un efecto neuroprotector. En el caso específico de esta última en este estudio no se encontró evidencia de dicha protección. Las concentraciones de ICAM-1 soluble (sICAM-1) están elevadas y alcanzan los niveles más altos dentro de las primeras 24 horas del ictus y en la fase hiperaguda los niveles altos se relacionan con deterioro neurológico en la primera semana tras el ictus. Las concentraciones de sVCAM-1 se elevan entre los días 1 y 5 con un pico máximo al quinto día.

No observamos correlación entre ningún marcador inflamatorio y el deterioro neurológico precoz posterior al evento, esto incluyendo a la proteína C reactiva, sin embargo debido al tamaño de la muestra (44 pacientes) no descartamos la posibilidad de una posible relación. De igual forma esta relación tampoco se encontró con la mortalidad a los 5 días.

Es importante el hallazgo de que a niveles altos (superiores a la mediana) de E- Selectina se correlacionaron importantemente con la mortalidad y no con el pronóstico.

Estudios anteriores han hecho evidente el papel de la L y E-selectinas como moléculas transmisoras de señales. La interacción de GlyCAM-1 con la L-selectina en la superficie de linfocitos de sangre periférica, induce la activación de las b_1 integrinas y su adhesión al endotelio lo cual activa la E- selectina (de ahí su nombre). En estos mismos estudios se habla de esta molécula de adhesión específica del endotelio que solo ha sido evaluada como marcador de la placa aterosclerótica y no como marcador de mortalidad en eventos vasculares, incluido el infarto agudo al miocardio. Es necesario realizar mayores estudios al respecto y utilizar una población más grande.

En cuanto a la mortalidad en pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 2 se observa una correlación leve entre la presencia de esta y el pronóstico. Los pacientes portadores presentaron escalas NIHHS de mayor puntaje lo que traduce mayor deterioro neurológico.

Otro punto importante es el hecho de que a diferencia de otros estudios donde se midieron marcadores parecidos las escalas neurológicas fueron de valores de 18 hasta 38 , lo que demuestra mayor deterioro en la población de este hospital.

En este estudio también se demuestra que la leucocitosis (>12,000) al ingreso representa un factor pronóstico en esta patología independientemente de la infección adquirida posteriormente.

Así mismo el control glucémico en los primeros 5 días del evento juega un papel de vital importancia tanto para el pronóstico como para la mortalidad a corto plazo.

En conclusión, es evidente la importancia de los procesos inflamatorios en el deterioro neurológico e incluso en la transformación hemorrágica, este proceso no es el único si no también intervienen otros factores como los son el descontrol glucémico y la leucocitosis. Podemos decir que existe evidencia suficiente para la realización de estudios con poblaciones más amplias antes de descartar a algunos de estos marcadores medidos como marcadores pronóstico sobre todo la proteína C reactiva y moléculas de adhesión como la E- selectina.

CRONOGRAMA PARA LA REALIZACIÓN DEL TRABAJO

ACTIVIDADES DURACIÓN (meses)

| | |
|---------------------------------------|---------------------------|
| 1. Ajustes al protocolo | Marzo 2009- agosto 2009 |
| 2. Establecer contacto con directivos | Agosto 2009 |
| 3. Aplicar cuestionario | Enero 2010 –mayo 2010 |
| 4. Elaborar marco teórico | Junio 2008 |
| 5. Procesar los datos | Octubre 2010-febrero 2011 |
| 6. Analizar resultados | Febrero 2011 |
| 7. Elaborar informe final | Febrero 2011 |
| 8. Entregar informe final | Febrero 2011 |

ANEXO 1



DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
HOSPITAL GENERAL REGIONAL No. 1
"CARLOS MAC GREGOR SANCHEZ NAVARRO"



**HOJA DE RECOLECCION DE DATOS
DEL ESTUDIO : "ALTOS NIVELES DE PROTEINA C REACTIVA ALTA SENSIBILIDAD E
INTERLEUCINA 6 Y CONTROL GLUCEMICO COMO MARCADOR PRONOSTICO EN EL INFARTO
CEREBRAL DE TIPO ISQUEMICO"**

Investigador principal: Dr. Jorge Escobedo de la Peña
Dra. Georgina Selene Morales González
Sede donde se realizará el estudio: Servicio de Medicina Interna. Hospital Regional No. 1 "Carlos Mac Gregor Sanchez Navarro".

FICHA DE IDENTIFICACION

Nombre del paciente: _____
con Numero de afiliación : _____ Edad: _____
Direccion: _____

Telefono: _____ . UMF: _____ . SEXO: F O M O

I. DATOS EPIDEMIOLOGICOS

| | | | |
|------------------------------|--------------------------|---------------------|--------------------------|
| HIPERTENSION ARTERIAL | <input type="checkbox"/> | DISLIPIDEMIA | <input type="checkbox"/> |
| CARDIOPATIA | <input type="checkbox"/> | ARTRITIS REUMATOIDE | <input type="checkbox"/> |
| CARGA GENETICA DIRECTA DM | <input type="checkbox"/> | INFECCION | <input type="checkbox"/> |

OTRAS ENFERMEDADES _____

FECHA Y HORA DE INICIO DEL EVENTO VASCULAR : _____

LOCALIZACION TOMOGRAFICA : _____

II. NIVELES DE GLICEMIA Y PROTEINA C REACTIVA DE ALTA SENSIBILIDAD

GLUCOSA SERICA (MG/DL)

PROTEINA C REACTIVA

ANTES DE LAS 24 HRS

ANTES DE LAS 24 HRS

48 HORAS

A LOS 5 DIAS

72 HORAS*

INTERLEUCINA 6

5 DIAS

ANTES DE LAS 24 HRS

A LOS 5 DIAS

III. PUNTAJE DE ESCALA NIHHS

1. PUNTAJE AL INGRESO (ANTES DE LAS 24 HRS)

2. PUNTAJE A LOS 5 DIAS POSTERIORES

EN EL CASO DE QUE CURSE CON ALGUNA COMPLICACION MENCIONAR A CONTINUACION:

APOYO MECANICO VENTILATORIO

EXTENSION INFARTO

INFECCION INTRAHOSPITALARIA

IAM

TRANSFORMACION HEMORRAGICA

MUERTE

ESPECIFICAR:

Escala NIHSS: National institute of Health Stroke Scale. Fechas/hora:

| | | | |
|--|--|---|---|
| 1a. Nivel de conciencia | Alerta | 0 | 0 |
| | Somnolencia | 1 | 1 |
| | Obnubilación | 2 | 2 |
| | Coma | 3 | 3 |
| 1b. Nivel de conciencia Preguntas verbales ¿En qué mes vivimos? ¿Qué edad tiene? | Ambas respuestas son correctas | 0 | 0 |
| | Una respuesta correcta | 1 | 1 |
| | Ninguna respuesta correcta | 2 | 2 |
| 1c. Nivel de conciencia. Ordenes motoras 1.Cierre los ojos, después ábralos. 2.Cierre la mano, después ábrala. | Ambas respuestas son correctas | 0 | 0 |
| | Una respuesta correcta | 1 | 1 |
| | Ninguna respuesta correcta | 2 | 2 |
| 2. Mirada conjugada (voluntariamente o reflejos óculocefálicos, no permitidos óculovestibulares) Si lesión de un nervio periférico: 1punto. | Normal | 0 | 0 |
| | Paresia parcial de la mirada | 1 | 1 |
| | Paresia total o desviación forzada | 2 | 2 |
| 3. Campos visuales (confrontación) Si ceguera bilateral de cualquier causa: 3 puntos. Si extinción visual: 1 puntos | Normal | 0 | 0 |
| | Hemianopsia parcial | 1 | 1 |
| | Hemianopsia completa | 2 | 2 |
| | Ceguera bilateral | 3 | 3 |
| 4. Paresia facial | Normal. | 0 | 0 |
| | Paresia leve (asimetría al sonreír.) | 1 | 1 |
| | Parálisis total de músc. facial inferior | 2 | 2 |
| | Parálisis total de músc facial superior e inferior. | 3 | 3 |
| 5. Paresia de extremidades superiores (ES) Se explora 1º la ES no parética Debe levantar el brazo extendido a 45º (decúbito) ó a 90º (sentado). No se evalúa la fuerza distal Se puntúa cada lado por separado. El 9 no se contabiliza en el cómputo global. | Mantiene la posición 10°. | 0 | 0 |
| | Claudica en menos de 10° sin llegar a tocar la cama. | 1 | 1 |
| | Claudica y toca la cama en menos de 10°. | 2 | 2 |
| | Claudica y toca la cama en menos de 10°. | 3 | 3 |
| | Hay movimiento pero no vence gravedad. | 4 | 4 |
| | Parálisis completa.. Extremidad amputada o inmovilizada | 9 | 9 |
| 6. Paresia de extremidades inferiores (EI) Se explora 1º la EI no patética. Debe levantar la pierna extendida y mantener a 30º. Se puntúa cada lado por separado. El 9 no se contabiliza en el cómputo global. | Mantiene la posición 5°. | 0 | 0 |
| | Claudica en menos de 5° sin llegar a tocar la cama. | 1 | 1 |
| | Claudica y toca la cama en menos de 5°. | 2 | 2 |
| | Claudica y toca la cama en menos de 5°. | 3 | 3 |
| | Hay movimiento pero no vence gravedad. | 4 | 4 |
| | Parálisis completa. Extremidad amputada o inmovilizada. | 9 | 9 |
| 7. Ataxia de las extremidades. Dedo-nariz y talón-rodilla. Si déficit motor que impida medir disimetría: 0 pt. | Normal. | 0 | 0 |
| | Ataxia en una extremidad. | 1 | 1 |
| | Ataxia en dos extremidades. | 2 | 2 |
| 8. Sensibilidad. Si obnubilado evaluar la retirada al estímulo doloroso. Si déficit bilateral o coma: 2 puntos. | Normal | 0 | 0 |
| | Leve o moderada hipoestesia. | 1 | 1 |
| | Anestesia. | 2 | 2 |
| 9. Lenguaje. Si coma: 3 puntos. Si intubación o anartria: explorar por escritura. | Normal. | 0 | 0 |
| | Afasia leve o moderada. | 1 | 1 |
| | Afasia grave, no posible entenderse. | 2 | 2 |
| | Afasia global o en coma | 3 | 3 |
| 10. Disartria. Si afasia: 3 puntos | Normal. | 0 | 0 |
| | Leve, se le puede entender. | 1 | 1 |
| | Grave, ininteligible o anartria. | 2 | 2 |
| | Intubado. No puntúa. | 9 | 9 |
| 11. Extinción-Negligencia-Inatención. Si coma: 2 puntos. | Normal. | 0 | 0 |
| | Inatención/extinción en una modalidad | 1 | 1 |
| | Inatención/extinción en más de una modalidad. | 2 | 2 |
| TOTAL | | | |

ANEXO 2



DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL

HOSPITAL GENERAL REGIONAL No. 1

"CARLOS MAC GREGOR SANCHEZ NAVARRO"

**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO : "ALTOS NIVELES DE PROTEINA C REACTIVA ALTA SENSIBILIDAD E INTERLEUCINA 6 Y CONTROL GLUCEMICO COMO MARCADOR PRONOSTICO EN EL INFARTO CEREBRAL DE TIPO ISQUEMICO"**

Investigador principal: Dra. Georgina Selene Morales González

Sede donde se realizará el estudio: Servicio de Medicina Interna. Hospital Regional No. 1 "Carlos Mac Gregor Sanchez Navarro".

Nombre del paciente: _____ con
Numero de afiliación : _____ Edad: _____ años.

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO. El Evento Vascular Cerebral de tipo isquémico tiene una elevada incidencia en nuestro país. Es un importante problema de salud pública que afecta a casi el 0,2 % de la población al año; ocasiona el 12 % de las muertes y el 25% de la discapacidad crónica en personas adultas y conlleva a un alto riesgo de recidivas . En un porcentaje muy elevado los pacientes que lo padecen sufren severas complicaciones y secuelas importantes. Por lo tanto nos parece importante encontrar un marcador útil que indique el pronóstico favorable o desfavorable de este padecimiento.

OBJETIVO DEL ESTUDIO

A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivos :

1. Evaluar los niveles de glucosa en sangre , Proteína C reactiva de alta sensibilidad e Interleucina 6 durante la evolución del evento vascular de tipo isquémico.
2. Prevenir mayor deterioro de los pacientes portadores de esta enfermedad.

BENEFICIOS DEL ESTUDIO

En estudios realizados anteriormente por otros investigadores se ha observado que los niveles de Proteína C reactiva de alta sensibilidad se elevan en enfermedades en las que existe daño a vasos sanguíneos importante como el caso del infarto agudo al miocardio. A si mismo se ha observado disminución de estos niveles al disminuir los niveles de glucosa en sangre. Por lo tanto pensamos que la misma asociación ocurriría en el evento vascular cerebral de tipo isquémico y que por lo tanto los niveles en sangre de estos nos traducirán una mejor evolución en las personas que sufran este padecimiento.

Este estudio permitirá que en un futuro otros pacientes puedan beneficiarse del conocimiento obtenido y así realizar una mejor valoración de los mismos en esta unidad.

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

En caso de aceptar participar en el estudio se le realizarán algunas preguntas sobre usted, sus hábitos y sus antecedentes médicos, o en el caso de personas incapacitadas a familiar cercano.

RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO

Este estudio consta de las siguientes fases:

La primera implica toma de muestra de sangre menor a 10 ml a las 24, 48, 72 horas y 5 días desde su ingreso a esta unidad médica.

Posterior a la toma de sangre se puede presentar *dolor, hemorragia leve o se puede llegar a formar un morete* que debe remitir en menos de 3 días.

En caso de que usted desarrolle algún efecto adverso secundario o requiera otro tipo de atención, ésta se le brindará en los términos que siempre se le ha ofrecido.

ACLARACIONES

- Su decisión de participar en el estudio o de que participe su familiar es completamente voluntaria.
- No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted o su familiar, en caso de no aceptar la invitación.
- Si decide participar en el estudio puede retirarse o retirar a su familiar en el momento que lo desee, -aun cuando el investigador responsable no se lo solicite-, informando las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.
- No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.
- No recibirá pago por su participación.
- La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.
- Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea firmar su acuerdo o desacuerdo con esta carta.

Mediante el presente expreso mi CONSENTIMIENTO LIBRE, ESPONTANEO Y SIN PRESION alguna para que se realicen los procedimientos antes mencionados. A si mismo ACEPTO al estampar mi firma en este documento que:

- Se me ha explicado las condiciones y objetivos de este estudio.
- Que se me ha permitido externar todas las dudas que me han surgido derivadas de la información recibida, por lo que manifiesto estar satisfecho con la misma.

México, Distrito Federal a _____ de _____ del _____.

Nombre y firma del paciente, familiar,
Tutor o representante legal

Nombre y firma del Medico Investigador

Nombre y firma de testigo

Nombre y firma de testigo

BIBLIOGRAFÍA.

1. World Health Organization: Stroke 1989. Recommendations on stroke prevention, diagnosis, and therapy: report of the WHO Task Force on stroke and other cerebrovascular disorders. *Stroke* 2008 ;20:1407-31.
2. Arana ChA, Uribe UC, Muñoz BA, Salinas DF, Celis MJ. Enfermedad cerebrovascular. Proyecto de ISS-ASCOFAME. Guías de Práctica Clínica Basadas en la Evidencia (1997-1998).
3. Ad Hoc Committee of Stroke (NINDS). Classification of cerebrovascular Diseases III. *Stroke* 1990;21:637-76.
4. Adams R, Víctor M, Ropper A. Principios de Neurología. México. McGraw-Hill Interamericana, 1999.
5. Aldave R, Deza L, Vera J. Infarto cerebral aterotrombótico. *Rev Neur Psiq* 2001;64:432-61.
6. Warlow CP, Dennis MS, van Gijn J, Hankey GJ, Sandercock PAG, Banford J, et al. *Stroke: a practical guide to management*, 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 2000
7. Thom JT. Stroke mortality trends: an international perspective. *Ann Epidemiol* 1993;3:09-518.
8. Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol*. 2001;38:189 –197.
9. Witteman, A.Hofman M., Breteler Michiel J, Schipper P. , Koudstaal, J. High Serum C-Reactive Protein Level Is Not an Independent Predictor for Stroke: The Rotterdam Study. *Circulation* 2006;114;1591-1598.
10. Flores M, Barquera S., Carrión C., Rojas, M , Villalpando S., Olaiz-Fernández G., Concentraciones de proteína C reactiva en adultos mexicanos: alta prevalencia de un factor de riesgo cardiovascular. *Salud Publica Mex* 2007;49 supl 3:S348-S360.
11. Hallenbeck J., et al. Peak plasma interleukin-6 and other peripheral markers of inflammation in the first week of ischaemic stroke correlate with brain infarct volume, stroke severity and long-term outcome. *BMC Neurology* 2004, 4:2
12. Montaner, M., PhD; Fernandez-Cadenas I, Molina C, Ribo M´, Huertas R, Rosell A., et al. Poststroke C-Reactive Protein Is a Powerful Prognostic Tool Among Candidates for Thrombolysis. (*Stroke*. 2006;37:1205-1210.
13. Winbeck K., Poppert H., Etgen T., Conrad B., Sander D. Prognostic Relevance of Early Serial C-Reactive Protein Measurements After First Ischemic Stroke. *Stroke*. 2002;33:2459-2464.
14. Bruno A, Levine SR, Frankel MR, Brott TG, Kwiatkowski TG, Fineberg SE, and 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).
15. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RN. Markers of inflammation and Cardiovascular Disease: Application to clinical and public Health Practice: A statement for Healthcare professionals from the Centers for Disease Control and prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 999-511.

16. Ford ES, Giles WH, Myers GL, Mannino DM. Population distribution of high-sensitivity C-reactive protein among US men: findings from National Health and Nutrition Survey 1999-2000. *Clin Chem* 2003;49(4):686-689.
17. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH, Myers GL. Distribution and correlates of C-reactive protein concentrations among US adult women. *Clin Chem* 2004;50(3):574-581.
18. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly D, Haffner SM, et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003;108:414-419.
19. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein, inflammation, and cardiovascular risk: from concept to clinical practice to clinical benefit. *Am Heart J* 2004;148:S19-S26.
20. Ridker PM, Wilson PW, Grundy SM. Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? *Circulation* 2004;109:2818-2825.
21. Cook NR, Buring JE, Ridker PM. The effect of including C-reactive protein in cardiovascular risk prediction models for women. *Ann Intern Med* 2006;145:21-29.
22. Han TS, Sattar N, Williams K, González-Villalpando C, Lean ME, Haffner SM. Prospective study of C-reactive protein in relation to the development of diabetes and metabolic syndrome in the Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* 2002;25(11):2016-2021.
23. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001;286:327-334.
24. Pai JK, Pischon T, Ma J, Manson JE, Hankinson SE, Joshipura K, Curhan GC, Rifai N, Cannuscio CC, Stampfer MJ, Rimm EB. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N Engl J Med*. 2004;351:2599–2610.
25. Greenland P, O'Malley PG. When is a new prediction marker useful? A consideration of lipoprotein-associated phospholipase A2 and C-reactive protein for stroke risk. *Arch Intern Med*. 2005;165:2454–2456.
26. Curb JD, Abbott RD, Rodriguez BL, Sakkinen P, Popper JS, Yano K, Tracy RP. C-reactive protein and the future risk of thromboembolic stroke in healthy men. *Circulation*. 2003;107:2016–2020.
27. Gussekloo J, Schaap MC, Frolich M, Blauw GJ, Westendorp RG. C-reactive protein is a strong but nonspecific risk factor of fatal stroke in elderly persons. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20: 1047–1051.
28. Scott JF, Robinson GM, French JM, O'Connell JE, Alberti KGMM, Gray CS. Prevalence of admission hyperglycemia across clinical subtypes of acute stroke. *Lancet* 1999; 353: 376–377.
29. Capes SE, et al. Stress hyperglucemia and Prognosis of Stroke in Nondiabetic and Diabetic Patients A Systematic Overview. *Stroke* 2001;32:2426-2432.

30. Anderson RE, Tan WK, Martin HS, Meyer FB. Effects of glucose and PaO₂ modulation on cortical intracellular acidosis, NADH redox state, and infarction in the ischemic penumbra. *Stroke* 1999; 30: 160–170.
31. Parsons MW, Barber PA, Desmond PM, Baird TA, Darby DG, Byrnes G, Tress BM, Davis SM. Acute hyperglycemia adversely affects stroke outcome: a magnetic resonance imaging and spectroscopy study. *Ann Neurol* 2002; 52: 20–28.
32. Baird TA, Parsons MW, Phan T, Butcher KS, Desmond PM, Tress BM, Colman PG, Chambers BR, Davis SM. Persistent poststroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome. *Stroke* 2003; 34: 2208–2214
33. Rost NS, Wolf PA, Kase CS, Kelly-Hayes M, Silbershatz H, Massaro JM, D'Agostino RB, Franzblau C, Wilson PW. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham study. *Stroke*. 2001;32:2575–2579.
34. De Maat MP, Trion A. C-reactive protein as a risk factor versus risk marker. *Curr Opin Lipidol*. 2004;15:651–657.
35. Kocer A, Canbulat C, Gozke E, Ilhan A: C-reactive protein is an indicator for fatal outcomes in first-time stroke patients. *Med Sci Monit* 2005, 11:CR540-CR544.
36. Muir KW, Weir CJ, Alwan W, Squire IB, Lees KR: C-reactive protein and outcome after ischemic stroke. *Stroke* 1999,30:981-985.
37. Canova CR, Courtin C, Reinhart WH: C-reactive protein (CRP) in cerebro-vascular events. *Atherosclerosis* 1999, 147:49-53.
38. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, Pfeffer MA, Braunwald E. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med*. 2005;352:20–28.
39. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE et al. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 2000; 148: 209-14.
40. Napoli M, Papa F, Bocola V, Prognostic Influence of Increased C-Reactive Protein and Fibrinogen Levels in Ischemic Stroke. *Stroke*. 2001;32:133-138.)
41. Wu T, Dorn JP, Donahue RP et al. Associations of serum C-reactive protein with fasting insulin, glucose, and glycosylated hemoglobin: the third national health and nutrition examination survey, 1988-1999. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 65-71.
42. Horowitz GL; Beckwith BA. C. Reactive Protein in the Prediction of Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 512-513.
43. James SK, Armstrong P, Barnathan E, Gusto - IV- ACS Investigators. Troponin and C Reactive protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infarction after Acute coronary syndrome: a Gusto- IV Substudy. *J Am Coll Cardiol* 2003; 40: 916-924.

44. Wanner C, Mezger T. C- Reactive protein, a Marker for all cause and cardiovascular Mortality in Haemodialysis Patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17Suppl 8: 29-32.
45. Christensen H, Boysen G: C-reactive protein and white blood cell count increases in the first 24 hours after acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 2004, 18:214-219.
46. Di Napoli M, Papa F, Bocola V: C-reactive protein in ischemic stroke: an independent prognostic factor. *Stroke* 2001,32:917-924.
47. Anuk T, Assayag EB, Rotstein R, Fusman R, Zeltser D, Berliner S, *et al.*: Prognostic implications of admission inflammatory profile in acute ischemic neurological events. *Acta Neurol Scand* 2002, 106:196-199.
48. Lindsberg PJ, Kaste M. Thrombolysis for ischemic stroke. *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 73–80.
49. Lindsberg PJ, Soine L, Roine RO, Salonen O, Tatlisumak T, Kallela M, Häppölä O, Tiainen M, Haapaniemi E, Kuisma M, Kaste M. Community-based thrombolytic therapy of acute ischemic stroke in Helsinki. *Stroke*. 2003; 34: 1443–1449.
50. Hansen TK, Thiel S, Wouters PJ, Christiansen JS, Van den Berghe G. Intensive insulin therapy exerts antiinflammatory effects in critically ill patients and counteracts the adverse effect of low mannose-binding lectin levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:1082-8.
51. Bartnik M, Ryden L, Ferrari R, Malmberg K, Pyorala K, Simoons M, *et al.* The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe: The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J*. 2004;25:1880-90.
52. Smith C, Hedley CA, Emsley H., Gavin C., Vail C, *etal.*. Peak plasma interleukin-6 and other peripheral markers of inflammation in the first week of ischaemic stroke correlate with brain infarct volume, stroke severity and long-term outcome. *BMC Neurology* 2004, 4:2
53. 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.
54. Matsuda S, Wen T-C, Morita F, Otsuka H, Igase K, Yoshimura H, Sakanaka M: Interleukin-6 prevents ischemia-induced learning disability and neuronal and synaptic loss in gerbils. *Neurosci Lett* 1996, 204:109-112.
55. Clark WM, Rinker LG, Lessov NS, Hazel K, Hill JK, Stenzel-Poore M, Eckenstein F: Lack of interleukin-6 expression is not protective against focal central nervous system ischemia. *Stroke* 2000, 31:1715-1720.

