



Facultad de Medicina



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

TESIS PROFESIONAL

**PROTEÍNA C REACTIVA COMO MARCADOR
PRONÓSTICO DE DISCAPACIDAD A CORTO PLAZO
POSTERIOR AL INFARTO CEREBRAL**

EMMANUEL BOUCHAN RIVERA

ESPECIALIDAD: NEUROLOGÍA

MÉXICO D.F. 2014



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO



**PROTEÍNA C REACTIVA COMO MARCADOR
PRONÓSTICO DE DISCAPACIDAD A CORTO PLAZO
POSTERIOR AL INFARTO CEREBRAL**

EMMANUEL BOUCHAN RIVERA

**PROTEÍNA C REACTIVA COMO MARCADOR
PRONÓSTICO DE DISCAPACIDAD A CORTO PLAZO
POSTERIOR AL INFARTO CEREBRAL**

TESIS

**PRESENTADA COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL
GRADO DE ESPECIALISTA EN:**

NEUROLOGÍA

AUTOR:

EMMANUEL BOUCHAN RIVERA

ASESOR:

DR. ALEJANDRO GONZÁLEZ MUÑOZ

MÉXICO DISTRITO FEDERAL, 2014

Esta tesis fue realizada bajo la dirección del consejo particular indicado, ha sido aprobada por el mismo y aceptada como requisito parcial para la obtención del grado académico de:

ESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA

México, Distrito Federal; Julio de 2014.

CONSEJO PARTICULAR

PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD

Dr. Alejandro González Muñoz
Médico especialista en Neurología
Profesor titular del curso de especialización en Neurología clínica.
Encargado del Servicio de Neurología del Hospital Juárez de México.

DIRECTOR DE INVESTIGACIÓN Y ENSEÑANZA

Dr. Carlos Viveros Contreras
Médico Cirujano especialista en Urología
Director de Investigación y Enseñanza Hospital Juárez de México

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

INTEGRANTES DEL JURADO

DR. ALEJANDRO GONZÁLEZ MUÑOZ
PRESIDENTE

DR. ANTONIO FERNÁNDEZ VERA
SECRETARIO

DRA. AIDÉ MONTANTE MONTES DE OCA
VOCAL

ÍNDICE

ABREVIATURAS	7
RESUMEN	10
ABSTRACT	11
PRÓLOGO	12
INTRODUCCIÓN	14
1. INFARTO CEREBRAL	14
1.1 Concepto	14
1.2 Epidemiología	14
1.3 Fisiopatología	16
1.4 Factores implicados en el infarto cerebral	18
1.5. Clasificación de la Enfermedad Vascul ar Cerebral	24
1.6 Manifestaciones clínicas	30
1.7 Marcadores biológicos de fase aguda del infarto cerebral	36
1.8. Evaluación del déficit neurológico.	39
1.9 PROTEINA C REACTIVA (PCR)	46
1.9.1 Generalidades de la PCR	46
1.9.2 Cuantificación de la Proteína C Reactiva	50
1.9.3 Significado clínico de la Proteína C Reactiva	51
1.9.4 Relación de la Proteína C Reactiva y la diabetes	59
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	64
JUSTIFICACIÓN	65
HIPÓTESIS	66
OBJETIVO GENERAL	66
SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS	67
TAMAÑO DE LA MUESTRA	74
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	75
CONSIDERACIONES ÉTICAS	76
CONSENTIMIENTO INFORMADO	76
DEFINICIÓN DE VARIABLES	77

RESULTADOS	85
DISCUSIÓN	115
LIMITACIONES	118
CONCLUSIONES	119
ANEXO	120
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	121
BIBLIOGRAFÍA	122

ABREVIATURAS

AAS: Acido acetilsalicílico.

ACA: Arteria cerebral anterior.

ACI: Arteria carótida interna.

ACM: Arteria cerebral media.

AHA: American Heart Association.

AHA SOC: American Heart Association Stroke Outcome Classification.

AIT: Accidente isquémico transitorio.

APC: Proteína C activada.

ARA-II: Antagonista de los receptores de la angiotensina II.

CAM: Cell adhesion molecules.

CDC: Centers for Disease Control and Prevention.

C.M.B.D: Conjunto mínimo básico de datos.

C.R.P: C Reactive Protein.

DE: Desviación estándar.

DM2: Diabetes Mellitus tipo 2

eNOS: Endothelial nitric oxide synthase.

EVC: Enfermedad Vasculare Cerebral

FA: Fibrilación auricular

Fc: Fragment of antibody with the c-terminal of immunoglobulin chain.

FNT- α : Factor de necrosis tumoral alfa.

FSC: Flujo Sanguíneo Cerebral

g: Gramo

GOS: Escala pronóstica de Glasgow.

HbA1c: Hemoglobina Glucosilada

HIC: Hemorragia Intracerebral

HDL: Molécula de lípidos de alta densidad.

HSA: Hemorragia Subaracnoidea

HTA: Hipertensión Arterial.

IB: Índice de Barthel.

IC: Infarto Cerebral
ICAM: Molécula de Adhesión Intracelular
ICT: Isquemia Cerebral Transitoria
ICE: Infarto cerebral establecido.
IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.
IL-1: Interleucina 1.
IL-6: Interleucina 6.
IL-8: Interleucina 8.
IL-18: Interleucina 18.
IQR: Intervalo intercuartilico.
L: Litro
LACI: Infarto lacunar.
LDL: Molécula de lípidos de baja densidad.
MAPK: Protein Kinasa mitogen-activated.
MCP 1: Monocyte chemotactic protein-1.
mg/dL: Miligramos/decilitro.
mg/L: Miligramos/litro.
min: Minuto
ml: Mililitro
mm: Milímetros.
mmHg: Milímetros de Mercurio
MMP-1: Matrix metalloproteinase-1.
mRs: Escala modificada de Rankin.
NIHSS: National Institute Health Stroke Scale.
NFKb : Factor Nuclear kb.
NS: No significativo.
OCSP: Oxfordshire Community Stroke Project.
OR: Odds Ratio.
PACI: Infarto parcial de la circulación anterior.
PAI-1: Plasminogen activator inhibitor-1.
P.C.R: Proteína C Reactiva.

PCR-hs: Proteína C Reactiva Ultrasensible.
PET: Tomografía por Emisión de Positrones
POCI: Infarto de la circulación posterior.
PP: Presión de Pulso.
PPAR: Peroxisom proliferator-activated receptor
RMN: Resonancia Magnética Nuclear.
RR: Riesgo Relativo.
SIS: Escala de impacto del infarto cerebral.
TAC: Tomografía Axial Computarizada.
TACI: Infarto total de la circulación anterior.
TAD: Presión arterial diastólica.
TAM: Presión arterial media.
TAS: Presión arterial sistólica.
TGL: Triglicéridos
t-PA: Activador tisular del plasminógeno.
TSH: Tirotropina; Hormona Liberadora de Hormona Tiroidea
TVC: Trombosis Venosa Cerebral
VCAM: molécula de adhesión celular vascular
VWF: Factor de Von Willebrand.
VSG: Velocidad de sedimentación glomerular.

RESUMEN

Objetivo General.

Identificar la relación de niveles de proteína C reactiva (PCR) en pronóstico de discapacidad a corto plazo en el infarto cerebral mediante el uso de la escala modificada de Rankin al momento del egreso

Material y métodos.

Diseño de estudio: Descriptivo, retrospectivo y observacional.

Se realizó en el servicio de neurología del Hospital Juárez de México (Distrito Federal), incluyendo la revisión de expedientes de todos los 76 pacientes mayores de 18 años de edad, con diagnóstico de infarto cerebral (I63) hospitalizados entre el 1 de enero y el 30 de junio del 2014. Aplicando criterios de inclusión y exclusión se obtuvo una muestra de 23 pacientes.

Análisis estadístico: pruebas de estadística como X^2 y U de Mann Whitney según corresponda el caso.

Resultados

23 pacientes, 11(47.8%) con niveles normales de PCR (0-5mg/L) y 12(52.2%) con elevados, 13(56.5%) hombres y 10(43.5%) mujeres, con una edad promedio de 59 ± 19.27 años.

En este estudio se encontró una relación proporcional significativa estadísticamente entre los niveles séricos de proteína C reactiva y la puntuación de Rankin ($p=0.032$), observando que pacientes con incremento de esta según el nivel de cohorte >5 mg/L tuvieron una tendencia de mal pronóstico con elevación en la puntuación de la escala de Rankin ($p=0.05$).

Conclusiones

La proteína C reactiva se encuentra estadísticamente asociada al grado de discapacidad física a corto plazo en el infarto cerebral mediante el uso de la escala modificada de Rankin.

ABSTRACT

Objective.

Identify short-term relationship of C-reactive protein (CRP) in the prediction of disability in stroke using the modified Rankin scale at discharge

Material and methods.

Study Design: Descriptive, retrospective and observational.

With the review of records of all 76 patients over 18 years old, diagnosed with ischemic stroke admitted to the Neurology Service of the Hospital Juarez de Mexico (Mexico City) between January 1st and June 30th, 2014. Applying inclusion and exclusion criteria a sample of 23 patients was obtained.

Statistical analysis: Statistical tests like X^2 and Mann Whitney as appropriate case.

Results

23 patients; 11 (47.8%) with normal CRP levels (0-5mg / L) and 12 (52.2%) with high levels; 13 (56.5%) men and 10 (43.5%) women, with a mean age of 59 ± 19.27 years.

In this study, a statistically significant relationship between serum levels of C-reactive protein and Rankin score ($p = 0.032$) was found in proportion, finding that patients with increased level > 5 mg / L had a trend of poor prognosis with elevated scores on the Rankin Scale ($p = 0.05$).

Conclusions

C-reactive protein is statistically associated with degree of physical disability in the short term in the ischemic stroke using the modified Rankin scale.

PRÓLOGO

“El doce de abril de 1737 Georg Friedrich Händel llegó a su casa en Brookstreet hecho una furia, el rostro congestionado de tal manera que las venas parecía le iban a estallar. Corrió escaleras arriba a su estudio y cerró dando un portazo, intentó tranquilizarse y buscar solución a los muchos problemas que le abrumaban: fracaso de su propia compañía, apremio de los acreedores, conflictos con los cantantes; en suma, un problema socio-operístico que había dañado su salud hasta originarle un amago de infarto del que pudo reponerse tras larga cura, pero a costa de cancelar todos los compromisos artísticos y la consiguiente ruina económica.

De pronto, en el torbellino de ideas que era su cerebro se hizo una pausa; el silencio, como un relámpago instantes después roto por un ruido sordo y pesado que hizo tintinear la cristalería y temblar el mobiliario. El criado y Schmidt, fámulo y copista del maestro temiéndose lo peor treparon escaleras arriba y, al abrir la puerta encontraron que Händel yacía de espaldas con la mirada perdida en el techo. Apenas de su boca salían leves gemidos, el ojo izquierdo se movía ligeramente, el derecho parecía sin vida, muerto. Los ayudantes salieron decididos en busca del doctor Jenkins; cuando éste llegó a la casa y tras examinar al moribundo confirmó el temible presagio:

- *Tiene el lado derecho paralizado por lesión en cerebro.*

Schmidt y el criado, pese a estas palabras insistieron si podría abrigarse alguna esperanza.

- *El hombre tal vez podría salvarse, pero el músico está perdido para siempre.*

-Aseguró firmemente el galeno.

- *¿Pero no cabe un milagro?*- insistió Cristóbal Schmidt sin darse por vencido.

-*Pudiera ocurrir, pero nunca he visto curarse una apoplejía* – concluyó el doctor abandonando la casa. ”

Sin embargo, ese episodio no acabó con la obra del compositor, que por aquel entonces tenía 52 años. Tras unos años de dura rehabilitación, y pese a todo

pronóstico, se recuperó por completo y pudo volver a la actividad musical, ante la sorpresa de todos.

De fuertes creencias religiosas, Händel quiso agradecer el “milagro” de su curación y compuso, en tan sólo tres semanas “El Mesías”, su obra maestra y una de las cumbres de la música clásica. La obra estuvo terminada en septiembre de 1741, tan sólo cuatro años después de haber sufrido el ictus cerebral, y se estrenó en Dublín, con gran éxito, el 14 de abril del siguiente año.

Gil-Extremera B. Enfermos Ilustres: “La enfermedad, fuerza creadora”. Editorial Alhulia. 2010.

Tizón-Gutiérrez M. Enfermos Ilustres; Reportaje al Dr. Blas Gil Extremera. Revista Somos Pacientes. Editorial Fundación Farmaindustria. Madrid 2010;18:18-21

INTRODUCCIÓN

1. INFARTO CEREBRAL

1.1 Concepto

Se utiliza la definición de Enfermedad Vascul ar Cerebral (EVC) de la Organización Mundial de la Salud: Síntomas y signos de compromiso neurológico focal, de inicio brusco que llevan a la muerte o que duran más de 24 horas y que no pueden ser atribuidos a otra causa aparente que la vascular¹.

La definición actualizada de Enfermedad Vascul ar Cerebral fue desarrollada por un consenso de expertos durante la Asamblea de la Asociación Americana del Corazón (AHA) y la Asociación Americana de la Enfermedad Vascul ar Cerebral y publicada en la revista Stroke en 2013. En ella establecen como infarto del sistema nervioso central a la muerte celular atribuible a isquemia en el encéfalo, médula espinal o retina, en base a:

1. la evidencia mediante estudio patológico, de neuroimagen u otra forma objetiva, de daño isquémico focal localizado en la distribución de un territorio vascular definido en el encéfalo, médula espinal o retina.
2. La evidencia clínica de lesión isquémica local basada en síntomas que persiste \geq 24 horas o hasta la muerte, descartando otras etiologías².

1.2 Epidemiología

La enfermedad vascular cerebral (EVC) es un problema de salud pública a nivel mundial. El alto impacto que ocasiona se traduce por constituir una de las principales causas de mortalidad y de incapacidad en la población adulta, además disminuye la calidad de vida y está asociada con importantes secuelas cognitivas y alteraciones neuropsiquiátricas. Con un importante impacto económico, social y sobre los sistemas de salud en la sociedad³.

Existen 1.5 a 4 casos de EVC por cada 1000 habitantes en el mundo, con pequeñas variaciones en cada comunidad, y una prevalencia de 8 a 20 por 1000 personas de la población.

La EVC es la tercera causa de muerte en Estados Unidos de Norteamérica y la principal causa de secuelas neurológicas en poblaciones industrializadas⁴.

En México, a partir de 1970, la EVC se ha registrado dentro de las 10 principales causas de muerte (séptima causa en esa década) con una tasa de 24.7 defunciones por cada 100 000 habitantes. En 1980, la EVC fue la sexta causa de mortalidad (tasa de 21.8 por cada 100 000 habitantes). Durante la década de los noventa, la EVC se ha mantenido entre la sexta y séptima causa de mortalidad⁵

La mayoría de los otros datos disponibles se basa en el análisis de certificados de defunción o en series hospitalarias. El análisis de los certificados de muerte por EVC demuestra que pueden tener baja precisión, ya que algunos eventos son designados como la causa inmediata de la muerte y otros como la causa subyacente⁶.

En el año 2010 se registraron 5,314,132 egresos del sector público sanitario mexicano. De éstos, 46,247 (0.9%) fueron registros de EVC aguda: EVC isquémico 20,298 (43.9%; Isquemia Cerebral Transitoria (ICT): 6.8%, Infarto Cerebral (IC): 37.1%), Hemorragia Intracerebral (HIC) 6,005 (13.0%), Hemorragia Subaracnoidea (HSA) 2,655 (5.7%), Trombosis Venosa Cerebral (TVC) 194 (0.4%) y EVC no especificada 17,095 (37.0%). Considerando solamente los egresos por EVC especificada (n=29,152), 69.6% correspondieron a EVC isquémica, 20.6% a HIC, 9.1% a HSA y 0.7% a TVC⁷.

A una media de estancia hospitalaria de cinco días (rango 1 a 89 días), la tasa global de mortalidad fue de 19.3%. A 30 días, la mortalidad global fue de 17.1% (18.8% entre subtipos específicos: 18% en mujeres y 16.2% en hombres), más alta para HIC (33.6%), seguida de HSA (29.3%) y EVC isquémica (13.9%) (p<0.001). La tasa de

mortalidad en pacientes con edad <40 años fue de 1.3% para ICT, 14.5% para IC, 26.6% para HIC, 18.9% para HSA, 9.1% para TVC, y de 7.3% para el caso de la EVC aguda no especificada⁷.

En este análisis no se incluyeron muertes por secuelas crónicas de EVC. Este factor puede asociarse con un aumento de 50 a 100% en la mortalidad a los 6 a 12 meses de ocurrido el evento agudo⁷.

El estudio mexicano PREMIER que incluyó 59 hospitales entre enero de 2005 y junio de 2006, se analizaron 1040 pacientes (52% mujeres; edad promedio 67.5 años) con un primer infarto cerebral completando un año de seguimiento con cinco visitas posteriores al mismo. Dio como resultado que aunque un 17% de los pacientes llegó en menos de tres horas de ocurrido el ictus, solo al 0,5% se le realizó trombólisis intravenosa. Se practicó endarterectomía o colocación de endoprótesis arterial en el 1%. La mortalidad a 30 días fue del 15%. Al año de seguimiento, un 47% tuvo una puntuación en la escala de Rankin modificada de 0-2 puntos (independiente), un 23% tuvo 2-5 puntos (dependiente) y un 29% falleció. La tasa anual de recurrencia fue del 8%⁸.

1.3 Fisiopatología

La isquemia cerebral es el resultado de una disminución del flujo sanguíneo cerebral (FSC) hasta un nivel insuficiente para mantener la homeostasis; de prolongarse, provoca alteraciones metabólicas y bioquímicas que conducen a la muerte celular, ya sea por necrosis o apoptosis, con lo que se altera el funcionamiento del sistema nervioso. El tiempo de oclusión, la arteria afectada y la extensión del tejido lesionado son cruciales para determinar la gravedad del infarto y sus manifestaciones clínicas.

El cerebro consume la mayor parte de su energía en el mantenimiento de la función de membrana, que incluye el transporte iónico en contra de gradiente para mantener el potencial, la transcripción del impulso nervioso merced al transporte de iones y la

transmisión sináptica. Otra parte se consume en la preservación de su integridad estructural.

En situación de isquemia, según sea la intensidad y duración de la misma, el tejido menos susceptible o sometido a menor reducción del FSC, puede mantenerse viable aunque no con función normal, durante un tiempo determinado que dependerá de la magnitud de la perfusión residual. Esta zona transitoriamente viable se denomina área de penumbra isquémica y es susceptible de recuperación si la hipoperfusión y las alteraciones que ésta produce son corregidas^{9,10}.

El FSC es una variable dependiente del gradiente de presión de la sangre y de la resistencia vascular. El FSC en condiciones normales está entre 55mL a 100mL por 100g/min, con lo que se asegura el adecuado funcionamiento del metabolismo cerebral. La sensibilidad de las distintas funciones celulares a la pérdida de energía no es uniforme. Se han podido identificar los “umbrales de FSC” a partir de los cuales se pierde cada una de ellas; inicialmente se inhibe la síntesis de proteínas (FSC menor de 0.55mL/100g/min); después se activa el metabolismo anaerobio de la glucosa (menos de 0.35 mL/100g/min) y la producción de energía (ATP), traducida en la pérdida de actividad eléctrica neuronal cuando cae por debajo de 0.25mL/100g/min, al igual que aumenta la acidosis tisular. Cuando el FSC desciende a 0.15mL/100g/min se advierte una pérdida de los gradientes iónicos transmembranales, que conducen a la despolarización y finalmente a la muerte celular¹¹.

La zona de isquemia más severa que depende estrictamente de la arteria ocluida, donde el FSC cae por debajo de 10mL/100g/min, se denomina core. En el resto se mantiene un flujo residual que depende de la existencia de circulación colateral y de factores hemodinámicos, fundamentalmente del mantenimiento de una adecuada presión arterial. Este flujo residual es suficiente para mantener la viabilidad celular, pero no la función normal, de tal manera que la viabilidad celular pasa a ser altamente dependiente del tiempo en que se mantenga dicha situación de perfusión comprometida, pues las alteraciones funcionales producidas darán lugar a la progresión

del daño hasta ser irreversible y desembocar en la lesión estructural y la muerte celular. En esta zona de hipoperfusión, y por medio de la tomografía por emisión de positrones (PET), se ha logrado diferenciar dos regiones con pronóstico claramente diferenciado: una ligeramente hipoperfundida (zona oligohémica: FSC mayor de 20mL/100g/min) y otra, que corresponde a la de penumbra isquémica con una perfusión cerebral críticamente disminuida (FSC menor de 20mL/100g/min)¹².

La lesión en la microcirculación inducida por mecanismos de inflamación provoca la liberación de metaloproteasas que conducen a la alteración y disrupción de la barrera hematoencefálica. De esta manera se altera la permeabilidad normal permitiendo el paso indiscriminado de diferentes componentes plasmáticos llevando a un influjo neto de agua y al desarrollo del edema intersticial cerebral¹³.

1.4 Factores implicados en el infarto cerebral

La Asociación Americana del Corazón (American Heart Association) y la Asociación Americana de Enfermedad Vasculat Cerebral (American Stroke Association) clasifican a los factores de riesgo de EVC de acuerdo a las siguientes categorías¹⁴:

1. No modificables: aquellos cuya presencia aumenta el riesgo de EVC pero que no se pueden corregir.
2. Bien documentados y modificables: los que tienen evidencia epidemiológica basada en ensayos clínicos sólidos que demuestran que su presencia aumenta el riesgo de enfermedades y que su corrección lo disminuye.
3. Poco documentados o potencialmente modificables: estos factores de riesgo no tienen evidencia epidemiológica sólida que los sustente como tales o que demuestre que su corrección disminuye el riesgo de evento vascular cerebral.
4. Una cuarta categoría comprende a aquellos factores de riesgo nuevos o emergentes.

1.4.1. Factores de riesgo de enfermedad vascular cerebral. No modificables

Edad

En general, se considera que el riesgo de EVC se duplica con cada década luego de los 55 años de edad¹⁴.

Sexo.

Se estima que 60% de las muertes relacionadas con EVC ocurren en mujeres. La prevalencia y la incidencia de EVC es más alta en hombres que en mujeres, excepto en los grupos de 35 a 44 años de edad y en mayores de 85 años¹⁴.

Raza, origen étnico y geografía.

El riesgo de EVC es más elevado en afroamericanos, hispanos/latinoamericanos, ciertos grupos americanos nativos y en poblaciones de origen asiático, particularmente en China y Japón¹⁴.

Bajo Peso al Nacer.

Ha sido asociado con una mortalidad por EVC elevada. Esta relación no ha sido completamente esclarecida y puede estar afectada por diversos factores como por ejemplo lugar de nacimiento¹⁴.

Factores genéticos.

Incluyen la predisposición a padecer un factor de riesgo, la susceptibilidad intrínseca a sufrir los efectos deletéreos asociados a factores de riesgo cardiovasculares, ambientales, culturales o de estilo de vida, y la interacción entre factores genéticos y la exposición ambiental. La historia familiar de EVC puede aumentar el riesgo de EVC en 30%. La influencia genética puede ser monogénica o poligénica. Existen una gama variada de mecanismos genéticos que pueden ser causales de EVC incluyendo desórdenes metabólicos hereditarios, trombofilias, trastornos de conducción cardiacos y cardiomiopatías de origen genético, y patologías hereditarias que afectan la integridad de la pared vascular¹⁴.

1.4.2. Factores de riesgo bien documentados y modificables

Hipertensión arterial.

Basado en modelos de cálculo de riesgo atribuible poblacional global, se ha estimado que la hipertensión arterial es responsable de aproximadamente 50% de los casos, aumenta el riesgo relativo de EVC entre dos y tres veces, además el uso de fármacos antihipertensivos disminuye el riesgo de EVC en 35 a 40%. Existen numerosos mecanismos fisiopatológicos que unen a la EVC con la hipertensión incluyendo el desarrollo de aterosclerosis, necrosis fibrinoide y lipohialinosis; desacople de mecanismos de autorregulación vascular; embolismo cardiogénico; vasoespasmo; micro-hemorragias y macro-hemorragias cerebrales, y lesiones microvasculares de la sustancia blanca¹⁴.

Tabaquismo.

Tanto activo como pasivo, es un factor de riesgo para EVC. Fumar duplica el riesgo de EVC y se le considera responsable de aproximadamente 20% de los casos de EVC. Luego de años de no fumar, el riesgo de EVC se reduce al nivel de aquellos individuos que nunca han fumado. Fumar está asociado a daño endotelial, vasoconstricción y a un aumento de la agregación plaquetaria, viscosidad sanguínea y fibrinogenemia¹⁴.

Diabetes mellitus.

Incrementa el riesgo de EVC entre dos a seis veces y es responsable del 27% de los casos de EVC. Según el estudio clínico Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) el control intensivo de la glucemia (hemoglobina glucosilada de 6% vs 7% a 7.9%) estuvo asociado a disminución de la mortalidad, y el manejo hemodinámico agresivo (presión sistólica menor de 120mmHg vs. 140mmHg) disminuyó el riesgo de EVC pero no afectó del riesgo de sufrir complicaciones cardiovasculares^{15, 16}.

Los mecanismos por los cuales los pacientes diabéticos tienen un mayor riesgo de EVC incluyen su propensión a estados proaterogénicos y protrombóticos, los factores de riesgo vasculares comórbidos que frecuentemente acompañan a la diabetes, y la disfunción plaquetaria. Además la diabetes suele estar asociada a factores de riesgo vasculares tradicionales cuyo tratamiento disminuye el riesgo de EVC. Se ha sugerido que los pacientes jóvenes (15 a 49 años) con EVC y diabetes tipo 1 o tipo 2, tienen un perfil particular y un peor pronóstico que aquellos con EVC que no son diabéticos¹⁷.

Dislipidemia.

La fisiopatología del EVC isquémico en pacientes con dislipidemia está relacionada con el desarrollo de placas de ateroma en la pared vascular cerebral y con patologías cardíacas secundarias a la enfermedad coronaria aterosclerótica. En la actualidad, el colesterol-LDL elevado se considera un factor de riesgo de EVC bien documentado. El rol del colesterol-HDL y los triglicéridos es menos definido y se ha sugerido que la trigliceridemia en ayunas podría ser de utilidad clínica en la prevención de EVC. Valores elevados de colesterol total están asociados a un riesgo relativo de EVC de 1.5 y son responsables de aproximadamente 9% de los casos¹⁴.

Fibrilación auricular

Es responsable de aproximadamente 15% de los casos de EVC y aumenta el riesgo de EVC en 15%. El riesgo de padecer FA aumenta con la edad y se estima en 26% en los hombres y 23% en las mujeres. La fisiopatología es multifactorial e incluye fenómenos como la estasis sanguínea en la aurícula izquierda, la dilatación atrial progresiva, la denudación endocárdica, la infiltración edematosa y fibroelástica de la matriz extracelular, la activación plaquetaria y hemostática, la inflamación y cambios en el factor de crecimiento¹⁸.

Estenosis asintomática de la arteria carotídea.

Basado en ensayos clínicos realizados previo al desarrollo de protocolos de tratamiento médico contemporáneo, el beneficio de la endarterectomía carotídea comparada con el manejo médico en la prevención de EVC o muerte en pacientes con estenosis

asintomática de la arteria carótida es de tan sólo 1.2% por año. Además, se estima que un total de 83 pacientes con estenosis asintomática debe ser sometido a endarterectomía para prevenir un caso de EVC en dos años (número necesario para tratar=83)¹⁴.

Terapia de reemplazo hormonal.

Está asociada a un riesgo relativo de EVC de 1.4 y a un riesgo atribuible poblacional de 9%¹⁴.

Anticonceptivos orales.

La relación entre el uso de anticonceptivos orales y la EVC, tanto isquémica como hemorrágica es controversial. Se ha sugerido que las mujeres de 35 años, fumadoras, aquellas que sufren de hipertensión arterial, migraña, obesidad u otros factores de riesgo cardiovascular, o que tienen defectos genéticos protrombóticos tienen un mayor riesgo de EVC frente al uso de anticonceptivos orales. El riesgo de EVC en mujeres tratadas con dosis hormonales bajas y que no tienen los factores de riesgo mencionados pareciera ser bajo¹⁴.

Inactividad física.

Estudios epidemiológicos observacionales muestran el aumento significativo de riesgo de EVC, y que el ejercicio puede ayudar a disminuir varios factores de riesgo cardiovascular¹⁴.

Dieta y nutrición.

Se recomienda una dieta saludable baja en sodio y en grasas saturadas y rica en frutas y vegetales, tal como la Dietary Approaches to Step Hypertension (DASH)¹⁴.

Adiposidad y obesidad.

Estudios epidemiológicos observacionales sugieren que el aumento en el nivel de adiposidad está asociado con un mayor riesgo de sufrir EVC¹⁴.

1.4.3. Factores de riesgo poco documentados o potencialmente modificables.

Se incluyen la migraña, el consumo de alcohol, los desórdenes respiratorios relacionados con el sueño, y los niveles sanguíneos elevados de homocisteína. Goldstein LB y colaboradores discuten en forma exhaustiva otros factores de riesgo poco documentados o potencialmente modificables¹⁴.

1.4.4. Factores de riesgo emergentes.

Se reconocen como una categoría de creciente importancia. Distintos factores, incluyendo marcadores de inflamación y estrés oxidativo, agentes infecciosos, factores metabólicos, trastornos de la coagulación y lipoproteínas séricas, han sido objeto de estudio¹⁹.

Adiponectina, Proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCRas), F2-isoprostanos, Fibrinógeno, Ghrelina, Interleucina-6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral-alfa (FNT- α), Leptina, Inhibidor del activador del plasminógeno -1 (Plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1), Dímero-D, Receptor activado por proliferadores peroxsomales (Peroxisom proliferator-activated receptor, PPAR), Proteína unidora de retinol 4 (Retinol binding protein 4, RBP4), Resistina, Molécula de adhesión celular vascular (VCAM) y molécula de adhesión intercelular (ICAM).

La American Heart Association ha publicado recientemente consideraciones fisiopatológicas y clínicas referentes a factores de riesgo emergentes y biomarcadores de enfermedad cardiovascular en individuos jóvenes²⁰.

1.4.5. Riesgo de EVC en individuos sin factores de riesgo.

La mayoría de las personas que viven en países desarrollados, tiene riesgo de ser diagnosticada con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, y este aumenta con la edad. Además, estudios epidemiológicos muestran que sólo 5% a 10% de la población general no tiene factores de riesgo cardiovasculares y que el riesgo de EVC en este subgrupo es significativamente más bajo que en la población con factores de riesgo convencionales (riesgo relativo de EVC=0.20)²¹.

El estudio mexicano PREMIER que incluyó 59 hospitales entre enero de 2005 y junio de 2006, se analizaron 1040 pacientes (52% mujeres; edad promedio 67.5 años) con un primer infarto cerebral completando un año de seguimiento con cinco visitas posteriores al mismo. Dio como resultado que los principales factores de riesgo asociados fueron hipertensión (64%), obesidad (51%) y diabetes (35%) ²².

Los resultados del ensayo clínico INTERSTROKE sugirieron que 10 factores de riesgo vasculares tradicionales, incluidos la hipertensión arterial, tabaquismo, índice cintura-cadera, dieta poco saludable, inactividad física, diabetes mellitus, consumo de alcohol, estrés psicosocial, patología cardíaca, y relación apolipoproteína B/A1, son responsables de aproximadamente 90% del riesgo total de casos de EVC ²³.

Con respecto a la prevención secundaria, la combinación de cinco estrategias, incluyendo modificaciones dietéticas, el ejercicio frecuente y el uso de ácido acetilsalicílico (AAS), estatinas y drogas antihipertensivas, está asociada a una disminución de 80% en el riesgo relativo de sufrir eventos vasculares cerebrales. Con el uso intensivo de esta estrategia, la disminución en el riesgo relativo de EVC alcanza un 90% ²⁴.

1.5. Clasificación de la Enfermedad Vascolar Cerebral

La EVC es una condición heterogénea, que puede clasificarse bajo múltiples criterios. Por su naturaleza se han identificado tres subtipos patológicos principales: infarto cerebral, hemorragia intracerebral y hemorragia subaracnoidea. El infarto cerebral es el subtipo más frecuente (80 a 85%), el porcentaje restante corresponde a la hemorragia intracerebral y subaracnoidea ²⁵.

El estudio mexicano PREMIER que incluyó 59 hospitales entre enero de 2005 y junio de 2006, se analizaron 1040 pacientes (52% mujeres; edad promedio 67.5 años) con un primer infarto cerebral completando un año de seguimiento con cinco visitas posteriores

al mismo. Dio como resultado que en el 8%, el mecanismo del ictus fue aterotrombosis de grandes arterias, el 18% fue cardioembólico, el 20% lacunar, el 6% misceláneo y el 42% indeterminado ²².

1.5.1 Isquemia cerebral.

Bajo este término se incluyen todas las alteraciones del encéfalo secundarias a un trastorno del aporte circulatorio, cuali o cuantitativo. La isquemia cerebral puede ser focal o global, lo que depende de la afectación exclusiva de una zona del encéfalo o de la totalidad del encéfalo, respectivamente. Se reconocen dos tipos de isquemia cerebral focal: el ataque isquémico transitorio (AIT) y el infarto cerebral (IC) ²⁶.

1.5.1.1. Ataque isquémico transitorio

La nueva definición reduce el límite temporal de la duración del déficit neurológico a menos de una hora y, además, se requiere de la ausencia de lesión isquémica en estudios de imagen ²⁶.

Recientemente, se introdujo una modificación a la nueva propuesta de definición. Esta modificación mantenía el factor tisular demostrado por estudios de imagen como el elemento central que permite diferenciar la isquemia transitoria del infarto cerebral, pero excluía el factor tiempo. Actualmente, el AIT se define como un episodio transitorio de disfunción neurológica causado por isquemia focal a nivel cerebral, en la médula espinal o en la retina, sin infarto agudo ²⁷.

Los ataques isquémicos transitorios tienen una amplia variabilidad en la expresión clínica. Tradicionalmente se les ha clasificado con base en el territorio vascular afectado, en carotideo, vertebrobasilar o indeterminado, y según sus manifestaciones clínicas en: retiniano (ceguera monocular transitoria o amaurosis fugaz), hemisférico cortical, lacunar (subcortical) y atípico. Con la nueva definición propuesta, deberá incluirse la afectación medular. Además, de acuerdo con la clasificación etiopatogénica común al infarto cerebral, los ataques isquémicos transitorios pueden clasificarse en

aterotrombóticos, cardioembólicos, lacunares, de causa rara y de causas indeterminadas.

Un ataque isquémico transitorio implica un alto riesgo de sufrir infarto cerebral, un evento coronario agudo o deceso en los días o semanas siguientes al episodio isquémico, el cual puede variar de acuerdo con criterios de estratificación por territorio vascular, etiología o características clínicas, lo que permite establecer apropiadas y oportunas estrategias diagnósticas y de prevención ²⁸.

1.5.1.2. Infarto Cerebral

La definición convencional está ligada al elemento tiempo, con una duración mayor de 24 horas del déficit neurológico focal de origen vascular. Por sus manifestaciones clínicas, puede ser sintomático o silente. El sintomático se manifiesta por signos clínicos focales o globales de disfunción cerebral, retiniana o medular. El silente se define como el infarto del sistema nervioso central en pacientes asintomáticos o sin historia conocida de infarto, en los que se documentan lesiones isquémicas en la Tomografía cerebral y especialmente la Resonancia Magnética (IRM) cerebral. Los infartos cerebrales silentes suceden en 20% de la población mayor de 60 años de edad considerada sana, y duplican su frecuencia en poblaciones con factores de riesgo vascular. La mayoría de los infartos silentes son de tipo lacunar y su presencia incrementa el riesgo de recurrencia del mismo y de deterioro cognitivo ^{27, 29}.

Por sus características anatomopatológicas y radiológicas, el infarto cerebral puede dividirse en infarto pálido (blando) o infarto hemorrágico. El pálido se encuentra en la zona distal a una oclusión arterial permanente, lo que impide la reperfusión del tejido necrótico. En las zonas con flujo sanguíneo se observa presencia de leucocitos y posteriormente macrófagos los cuales eliminan los productos necróticos progresivamente. Una vez ocurrida la reperfusión en el lecho infartado los glóbulos rojos producen la apariencia de un hematoma en el interior del infarto ³⁰.

De acuerdo con el mecanismo de producción, el infarto cerebral se clasifica en trombótico, embólico y hemodinámico. En el trombótico se desarrolla una oclusión arterial in situ, sea por aterosclerosis o por patología no aterosclerótica (displasia fibromuscular, disección arterial, vasculitis, etc.). Ante este mecanismo, un trombo puede crecer sobre una placa aterosclerótica y ocluir completamente la luz arterial ³¹.

En el infarto embólico, la oclusión arterial se localiza distal a una zona con adecuado flujo colateral. El material embólico puede originarse a nivel arterial (émbolo arterio-arterial), desde una fuente cardíaca o puede proceder de la circulación venosa, que alcanza la circulación arterial a través de una comunicación derecha (embolismo paradójico). Los émbolos pueden estar constituidos por eritrocitos, fibrina, plaquetas, cristales de colesterol, calcio y más raramente por material séptico, aéreo, graso y tumoral.

En el mecanismo hemodinámico hay una disminución crítica del flujo sanguíneo a nivel global antes que en una región específica del cerebro. Una severa disminución del gasto cardíaco y la hipovolemia se asocian con este tipo de infarto. Su presencia se favorece en casos de estenosis severa de las arterias que irrigan el encéfalo. Usualmente los infartos se localizan en el área limítrofe entre dos territorios arteriales principales o en el área entre las ramas superficiales y profundas de la arteria cerebral media ³².

En cuanto a la distribución topográfica, el IC puede clasificarse en: infartos del territorio carotideo (anterior), vertebrobasilar (posterior) y finalmente infarto de territorio limítrofe; en este último caso, el IC se debe a un mecanismo hemodinámico. La siguiente subdivisión puede ser: infartos profundos o subcorticales, en territorios irrigados por pequeñas arterias perforantes; infartos corticales o superficiales, en aquellos irrigados por ramas de las arterias piales y, finalmente, el infarto que abarca el territorio superficial y profundo ³¹.

Por su etiología el infarto cerebral puede clasificarse en diferentes categorías. En los últimos cinco años, dos nuevos sistemas de clasificación se han clasificado. El sistema del National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) fue el primero.

El sistema A-S-C-O publicado en 2009 incluye cuatro fenotipos predefinidos de infarto cerebral por sus siglas en inglés: A: aterosclerosis; S: enfermedad de pequeños vasos; C: enfermedad cardíaca y O: otras causas. Diferentes de los criterios usados en otros sistemas. Así el diagnóstico de aterotrombosis definitiva requiere la demostración de una estenosis superior a 70% en la arteria ipsilateral al infarto o una estenosis menor a 70% pero con un trombo intraluminal adherido o la presencia de un trombo móvil en el arco aórtico demostrado por angiografía o por doppler carotídeo. El diagnóstico de enfermedad de pequeños vasos requiere la demostración de un infarto profundo de menos de 15mm de diámetro más la presencia de un infarto lacunar antiguo, presencia de anomalías en la sustancia blanca (leucoaraiosis), dilatación de espacios perivasculares, microsangrados en la IRM cerebral con secuencias eco de gradiente o una historia de múltiples y recientes episodios isquémicos transitorios en el mismo territorio arterial. En lo referente a la enfermedad cardíaca, al igual que en el sistema TOAST, estratifica las fuentes cardíacas de acuerdo al riesgo estimado de embolismo cerebral.

Cada uno de los fenotipos debe ser ubicado en una de tres categorías (grado 1,2 o 3) de acuerdo con el nivel de evidencia disponible, aportado por los estudios diagnósticos realizados. El grado 1 corresponde a una potencial causa asociada de manera consistente con el infarto cerebral actual; el grado 2 se refiere a una causalidad incierta con el infarto cerebral actual y el grado 3 indica que hay una patología presente, pero que no guarda relación causal con el infarto cerebral actual. Cuando la enfermedad no se ha demostrado en los estudios diagnósticos, se categoriza con el número cero (0) y cuando no se han realizado estudios diagnósticos que permitan definir la presencia o ausencia de la enfermedad, se categoriza con el número 9. Por lo tanto posibilita que un paciente pertenezca a varias categorías fenotípicas ³³.

1.5.2. Hemorragia intracraneal

1.5.2.1 Hemorragia intracerebral

O intraparenquimatosa se refiere a una colección hemática dentro del parénquima cerebral, producida por ruptura vascular, que puede drenar al sistema ventricular o al espacio subaracnoideo. En promedio representa de 10 a 15% de la enfermedad vascular cerebral y se caracteriza por una alta mortalidad temprana y un pobre pronóstico funcional. Se clasifica de acuerdo a su etiología en primaria (espontánea) y secundaria. La primaria (80 a 85%) ocurre en ausencia de anomalías estructurales (malformaciones vasculares, aneurisma cerebral, neoplasias, etc.) o de trauma craneal, y es el resultado de los efectos lesivos a largo plazo de la hipertensión arterial sobre la pared de las pequeñas arterias perforantes (75% de los casos) o en menor frecuencia del depósito de material congofílico (amiloideo) en las capas media y adventicia de pequeñas y medianas arterias del parénquima cerebral y leptomeninges. La forma esporádica se asocia con hemorragias intracerebrales espontáneas, multifocales o recurrentes, de localización lobar, usualmente a partir de la sexta década de la vida. En la forma familiar (patrón de herencia autosómica dominante), la hemorragia ocurre en edades más tempranas (alrededor de la tercera década) que en la forma esporádica, predominando también a nivel lobar, aunque ocasionalmente puede involucrar los núcleos de la base como en la variante islandesa.

La hemorragia intracerebral secundaria es menos frecuente (15 a 20%) y sus causas son malformaciones vasculares (angioma cavernoso esporádico o familiar, malformaciones arteriovenosas, aneurismas saculares, fístulas durales), neoplasias primarias o secundarias, drogas (incluyendo alcohol) y discrasias sanguíneas. Menos frecuentemente pueden ser secundarias a vasculitis, endocarditis o disección arterial y más raramente coexisten múltiples causas. En ocasiones, la causa permanece sin ser identificada. Desde el punto de vista topográfico, la mayoría se localiza en los ganglios de la base y el tálamo, menos frecuentemente en los lóbulos cerebrales, y más raramente en el cerebelo y el tronco cerebral ^{34, 35}.

1.5.2.2. Hemorragia intraventricular

Forma infrecuente (menos del 3%). La primaria es aquella que está confinada al sistema ventricular y se origina en una lesión contigua a los ventrículos, como un aneurisma, malformación vascular y neoplasias de los plexos coroideos. La secundaria (70%) es debida a la extensión de una hemorragia intraparenquimatosa usualmente del núcleo caudado o del tálamo en el sistema ventricular, o desde el espacio subaracnoideo ³⁶.

1.5.2.3. Hemorragia subaracnoidea

Presencia de sangre en el espacio subaracnoideo, entre la membrana de la aracnoides y la piamadre, que rodea al encéfalo y la médula espinal. La HSA representa 5% de la totalidad de la EVC y puede ser categorizada como traumática y no traumática. La ruptura de un aneurisma sacular a nivel de las cisternas de la base del cerebro es la causa más frecuente de HSA no traumática, correspondiéndole 80 a 85%. Entre las causas de HSA no aneurismática se han señalado drogas, fístulas durales, disección arterial, hemorragia perimesencefálica, aneurismas sépticos y malformaciones arteriovenosas, las dos últimas caracterizadas por localizarse la hemorragia a nivel del espacio subaracnoideo superficial y no en las cisternas de la base del cráneo.

1.6 Manifestaciones clínicas

El estudio mexicano PREMIER que incluyó 59 hospitales entre enero de 2005 y junio de 2006, se analizaron 1040 pacientes (52% mujeres; edad promedio 67.5 años) con un primer infarto cerebral completando un año de seguimiento con cinco visitas posteriores al mismo. Dio como resultado que un 19% de los pacientes se presentó con un síndrome de circulación anterior total, un 38% de circulación anterior parcial, un 26% lacunar y un 17% de circulación posterior ²².

Las manifestaciones clínicas dependen del territorio vascular afectado. Las oclusiones arteriales dan lugar a manifestaciones clínicas características, denominadas síndromes neurovasculares.

1.6.1. Síndromes neurovasculares

1.6.1.1. Obstrucción de la arteria carótida interna

El síndrome clínico originado por la obstrucción de la arteria carótida interna es muy variable, oscilando desde el paciente asintomático hasta un infarto cerebral masivo que afecta todo el territorio correspondiente a la arteria cerebral media y anterior. La afectación de la arteria cerebral media es el cuadro clínico más frecuente. Los síntomas más habituales son hemiplejía con hemihipoestesia contralaterales, y afasia si se afecta el hemisferio dominante. Un síntoma característico es la ceguera monocular, transitoria o definitiva, que en una cuarta parte de los pacientes precede a la instauración de la lesión neurológica ³⁸.

1.6.1.2. Obstrucción de la arteria cerebral media

La oclusión del tronco común de la arteria cerebral media puede producir isquemia en la totalidad del territorio irrigado, sobre todo de las ramas profundas. El cuadro clínico es la hemiplejía y la hemianestesia contralateral, hemianopsia homónima contralateral, desviación conjugada de la cabeza y ojos hacia el lado de la lesión, y anosognosia y desatención somatosensorial contralaterales. Si la lesión ocurre en el hemisferio dominante se añade afasia global ³⁸.

1.6.1.3. Obstrucción de la arteria cerebral anterior

El síndrome de la oclusión de la arteria cerebral anterior se caracteriza por debilidad e hipoestesia de la extremidad inferior contralateral. Sobre todo en fase aguda puede aparecer desviación de la cabeza y ojos hacia el lado de la lesión e incontinencia urinaria. Si la lesión afecta el hemisferio dominante la afasia es de tipo transcortical motor. Es frecuente la presencia de reflejos de prensión y succión y rigidez paratónica contralateral a la lesión ³⁸.

1.6.1.4. Obstrucción del sistema vertebro-basilar

1.6.1.4.1. Obstrucción de la arteria cerebral posterior

La oclusión de la arteria cerebral posterior produce una gran variedad de cuadros clínicos. La extensión y localización del infarto vienen determinadas por la situación de la obstrucción y su relación con las arterias comunicantes posteriores. La oclusión de las ramas corticales temporales produce trastornos de la memoria verbal o visual según el lado afectado, y defectos del reconocimiento visual según el lado lesionado. Cuando las lesiones son bilaterales se origina un síndrome amnésico confabulatorio de tipo Korsakov. La obstrucción de las ramas occipitales da una hemianopsia homónima contralateral ³⁸.

1.6.1.4.2. Obstrucción de la arteria basilar

El cuadro clínico por obstrucción de la arteria basilar puede originarse por la oclusión de la propia arteria basilar, o por la oclusión de las arterias vertebrales. La afectación del territorio de las arterias interpedunculares origina cuadros clínicos con parálisis oculomotora (III par ipsilateral) y hemiplejía contralateral (síndrome de Weber), o con coreoatetosis, hemianestesia o temblor contralateral (síndrome de Claude). Otras veces parálisis de la mirada vertical (síndrome de Parinaud), estupor o coma (por lesión de la sustancia reticular ascendente).

La oclusión de las ramas paramedianas origina un síndrome protuberencial medial (síndrome de Millard-Gubler) con hemiplejía y anestesia para la sensibilidad vibratoria y artrocinética contralaterales y parálisis ipsilateral del VI nervio craneal; ocasionalmente puede afectar al VII nervio.

La oclusión de las ramas circunferenciales cortas origina un síndrome protuberencial lateral con afectación del V, VII y VIII nervios craneales ipsilaterales, anestesia térmica y dolorosa contralateral, y síndrome cerebeloso ipsilateral.

La lesión bilateral de la base de la protuberancia origina un “síndrome de cautiverio” (locked-in syndrome), caracterizado por conservación de la consciencia y de los movimientos oculares verticales, anartria, disfagia y tetraplejía.

El síndrome del techo de la basilar consiste en la oclusión del extremo distal de la arteria basilar, y origina un infarto bilateral del mesencéfalo, tálamo, lóbulos occipitales y zonas mediales de los lóbulos temporales.

La oclusión de la arteria cerebelosa superior origina un síndrome cerebeloso ipsilateral y anestesia para la sensibilidad térmica y dolorosa contralateral, y en ocasiones también mioclono palatino.

La oclusión de la arteria cerebelosa anteroinferior originará un síndrome cerebeloso ipsilateral, con anestesia térmica y dolorosa contralateral y afectación ipsilateral del VII y VIII nervios craneales ³⁸.

1.6.2 Síndromes lacunares

Hasta 42% de los pacientes que sufren un síndrome lacunar presentan infartos lacunares silentes previos. Generalmente se producen secundarios a lipohialinosis en pacientes hipertensos.

Lo característico de los síndromes lacunares clásicos son que sus manifestaciones clínicas están condicionadas por su localización subcortical y por su pequeño volumen, por lo que síntomas o signos corticales no son compatibles.

Entre el 29 y 34% de todos los ataques isquémicos transitorios se manifiestan como un síndrome lacunar, y en torno a un 20% de los infartos lacunares pueden ir precedidos de uno de ellos.

El síndrome lacunar más frecuente es la hemiparesia motora pura (54%), seguida del síndrome sensitivo motor (19%), la hemiparesia atáxica (10%), el síndrome sensitivo

puro (6%) y la disartria-mano torpe (5%). En un 6% de los casos las manifestaciones no corresponden a ninguno de estos síndromes clásicos, denominándose atípicos ³⁹.

1.6.2.1. Hemiparesia motora pura.

Presencia de parálisis hemilateral incompleta de cara, brazo y pierna, en ausencia de cualquier otro signo o síntoma. Es el síndrome lacunar más frecuente y generalmente la lesión se localiza en el brazo posterior de la cápsula interna, protuberancia, mesencéfalo y corona radiada. La instauración del cuadro clínico suele ser de inicio brusco. En ocasiones va precedido de ataques isquémicos transitorios repetidos. Generalmente tiene un buen pronóstico, quedando en aproximadamente un 30% un déficit motor moderado y en un 10% grave ³⁹.

1.6.2.2. Síndrome sensitivo puro.

Se manifiesta como una alteración aislada de la sensibilidad. Puede provocar una alteración subjetiva de la sensibilidad o un trastorno objetivo, afectando a todas las modalidades sensitivas o respetando la sensibilidad profunda. Generalmente presenta una distribución facio-braquio-crural completa o incompleta. En la mayoría de los casos existe una lesión del núcleo posterolateral del tálamo y en menor frecuencia de las proyecciones talamocorticales. Cuando se acompaña de alteración en los movimientos oculares horizontales, la lesión suele ser resultado de una afectación pontina. Su evolución suele ser favorable, y habitualmente no deja secuelas ³⁹.

1.6.2.3. Síndrome sensitivomotor.

Se manifiesta como un déficit motor y sensitivo contralateral a la lesión, producido por lesiones que afectan al brazo posterior de la cápsula interna y al tálamo ³⁹.

1.6.2.4. Hemiparesia atáxica.

Se manifiesta como un síndrome piramidal de predominio crural asociado a una disimetría de las extremidades del mismo lado no justificada por el grado de paresia, con adiadococinesia y temblor. Pueden asociarse anisocoria, nistagmo, desviación de la lengua, disartria e hipoestesia, aunque suele ser leve. Se debe a la afectación de la

vía córtico-ponto-cerebelosa, generalmente con lesión en el pie de la protuberancia o en el brazo posterior de la cápsula interna. Ocasionalmente puede ser secundario a lesiones en la corona radiada ³⁹.

1.6.2.5. Disartria-mano torpe.

Aparición de disartria, parálisis facial y disimetría ipsilateral con afectación predominante de la extremidad superior. Puede asociar hiperreflexia o signo de Babinski y lentitud o torpeza de movimientos con la mano homolateral, siendo la incoordinación de la mano más evidente con la escritura. Habitualmente se debe a una lesión localizada en el brazo posterior de la cápsula interna, en la protuberancia o en la corona radiada. El curso clínico en general es favorable, y suele presentar buen pronóstico ³⁹.

1.6.2.6. Síndrome lacunares atípicos.

Generalmente son lesiones de mayor tamaño y pueden manifestarse de diversas formas:

- Síntomas extrapiramidales: los infartos localizados en el estriado pueden producir síntomas como hemicorea o hemibalismo. También puede haber distonía por lesión del núcleo lenticular; seudocoreoatetosis, por pérdida de la propiocepción en un infarto talámico, o temblor o asterixis unilateral, por afectación de los ganglios basales o el mesencéfalo.
- Deterioro de las funciones cerebrales superiores: síndrome del infarto talámico paramediano bilateral.
- Trastornos del lenguaje: hemiparesia motora pura con afasia atípica y transitoria.
- Síndromes neurológicos clásicos y síndromes alternos del tronco cerebral: síndromes conocidos como el síndrome cerebelopiramidal de Marie-Foix, la ataxia crural pura de Garcin y Lapresle, y el síndrome de la encrucijada hipotalámica de Guillain y Alajouanine.
- Formas parciales de los síndromes lacunares clásicos: formas incompletas como parálisis facial central aislada, disimetría aislada o disartria aislada, debida a la lesión de la rodilla de la cápsula interna ³⁹.

1.6.2.7 Síndromeseudobulbar.

Acúmulo de múltiples lesiones lacunares bilaterales que interrumpen en cualquier punto las vías corticobulbares supranucleares. Clínicamente se manifiesta por trastornos de la marcha, disfagia, risa y llanto espasmódicos; incontinencia esfinteriana, y deterioro de las funciones cognitivas. Se han descrito tres tipos:

- Forma corticosubcortical. Las lesiones se localizan en el opérculo rolándico, y se produce el síndrome biopercular de Foix-Chavany-Marie, en el que hay ausencia de risa y llanto espasmódico y existe una parálisis de la motilidad involuntaria, con imposibilidad para abrir los ojos, mover la boca y masticar, y anartria.
- Forma pontinocerebelosa. Una combinación de síntomas del tronco, síndrome cerebeloso y afectación de pares craneales.
- La forma estriada. Es la más frecuente, predominan síntomas emocionales, disartria, disfagia, rigidez e hipocinesia, con alteraciones de la marcha y deterioro cognitivo en la mitad de los pacientes ³⁹.

1.7 Marcadores biológicos de fase aguda del infarto cerebral

Los fenómenos de fase aguda comprenden cambios bioquímicos inespecíficos en respuesta a diversas formas de daño tisular por infección, inflamación o neoplasia. Muchos elementos de esta respuesta parecen representar mecanismos de defensa tempranos de la inmunidad innata que preceden a la activación de la inmunidad adaptativa. De manera característica hay alteración en la síntesis de varias proteínas plasmáticas, con cambios en su concentración y en el tiempo de respuesta.

La cuantificación directa de proteínas producidas durante los fenómenos de fase aguda es un método más fidedigno y confiable. De éstas, la proteína C reactiva (PCR) es la más difundida y la más accesible para el clínico ⁴⁰.

Tabla 1. Principales Marcadores biológicos descritos en la fase aguda del infarto cerebral

<i>Marcador biológico.</i>	<i>Descripción.</i>
Acetil poliaminas oxidasa.	Catabolismo de la poliamina.
Acroleína.	Catabolismo de la poliamina.
Apolipoproteína C1.	Proteína plasmática unida al LDL y VLDL.
Apolipoproteína C3.	Componente de LDL, VLDL, HDL . Producción hepática.
DNA B globina.	DNA producido tras el daño celular.
BNP.	Hormona secretada en el miocardio del ventrículo en situaciones de stress o de hipertensión.
Factor de crecimiento Neurotrófico tipo B.	Influye en el crecimiento y diferenciación de las neuronas centrales y periféricas.
Proteína C Reactiva.	Reactante de fase aguda.
Dímero-D.	Producto de la degradación de la fibrina.
Proteína ligando de ácidos grasos.	Proteína implicada en el transporte intracelular y oxidación de ácidos grasos.
Proteína glial fibrilar ácida.	Filamento proteico encontrado en los astrocitos.
Glutación S Transferasa P.	Una de las proteínas de la familia de las transferasas implicadas en la limpieza celular.
Albúmina modificada en la isquemia.	Unión de cobalto alterada en el n terminal de la albúmina, asociada con la isquemia miocárdica.
MMP-9.	Asociada al daño endotelial.
Proteína básica de la mielina.	El mayor constituyente de la células mielínicas. Sintetizada en oligodendrocitos y en células de Schwan.

Enolasa neuroespecífica	Enzima dimérica glicolítica.
Anticuerpos NR2A/2B.	Anticuerpos contra el receptor del fragmento NMDA.
Nucleotido difosfato kinasa A.	Enzima cuya función es permitir el paso de grupos trifosfato a difosfato.
PARK 7.	Subunidad reguladora de la unión proteica del RNA.
S100 beta.	Proteína encontrada en la glía y células de Schwann.
Spermine oxidase.	Catabolismo de la poliamina.
Thrombomodulina.	Receptor de la pared del endotelio que convierte a la trombina de enzima procoagulante a enzima anticoagulante.
Poliamina oxidasa.	Catabolismo de la poliamina.
Proteína de la degradación de la Ubiquitina.	Enzima implicada en la degradación de la Ubiquitina.
Molécula de adhesión celular.	Parte de la superfamilia de las inmunoglobulinas implicada en la inflamación, respuesta inmune y en las señales intracelulares.
Visin like protein.	Sensor neuronal intracelular de calcio.
Factor von Willebrand.	Factor que permite su unión al factor VIII para formar un complejo estable.

Whiteley W, Tseng MC, Sandercock P. Blood biomarkers in the diagnosis of ischemic stroke: a systematic review. Stroke. 2008;39:2902-2909

1.8. Evaluación del déficit neurológico.

Para poder describir de forma objetiva la evolución del infarto cerebral se necesitan herramientas que permitan evaluar las manifestaciones clínicas de esta enfermedad.

Así se han desarrollado diversas escalas para poder comparar de forma objetiva los infartos cerebrales en severidad, discapacidad y dependencia.

Estas escalas van desde la más sencilla que se cumplimenta con datos obtenidos de la historia clínica, hasta las más complejas para cuya cumplimentación es necesaria realizar una entrevista específica al paciente.

1.8.1. National Institutes of Health Stroke Scale. (NIHSS).

La escala NIHSS aporta un resultado cuantitativo, evalúa 15 parámetros, aunque en la clínica habitual se evalúan tan solo 11. Explora el nivel de conciencia, movimientos extraoculares, campos visuales, fuerza y sensibilidad de las cuatro extremidades, lenguaje, coordinación, hemi inatención y disartria ^{42, 43}.

Fue diseñada para poder comparar los resultados de los ensayos clínicos, aunque por su facilidad de aplicación se ha introducido en la clínica diaria. Tiene una buena correlación interobservador e intraobservador y una buena correlación con el tamaño del infarto por lo que es una escala fiable.

Estas características la convierten en la escala de referencia empleada en los ensayos clínicos para comprobar la eficacia de los tratamientos en el infarto cerebral.

Ha sufrido modificaciones desde su diseño original, sobre todo en los ítems que hacen referencia a la fuerza muscular donde la puntuación se establece de la siguiente manera: 0 puntos, Normal(5/5); 1 punto, Paresia leve (4/5); 2 puntos, Paresia moderada (3/5); 3 puntos, Paresia severa (2/5); 4 puntos, Paresia muy severa (1/5); 5 puntos, Plejía (0/5) o 9 puntos, no valorable (amputación, sinartrosis).

NIHSS			
Ítems		P Exploración	
1a. Nivel de conciencia	Alerta	0	Vigil, nivel de conciencia normal.
	Somnoliento	1	Responde a estímulos verbales.
	Estuporoso	2	Responde solo a estímulos dolorosos o repetitivos.
	Coma	3	Responde con reflejos motores o efectos autonómicos o no responde, flácido, arrefléctico.
1b. Preguntas LOC (mes y edad)	Responde ambas bien	0	En afasia y estupor se puntúa 2.
	Responde solo una bien	1	En incapacidad para emitir lenguaje no secundario a afasia (intubación, anartria...) se puntúa 1.
	Incorrecto	2	Solo se valora la respuesta inicial, sin ayuda.
1c. Órdenes LOC	Ambas bien	0	Dos órdenes sencillas: abrir y cerrar los ojos, abrir y cerrar el puño. Solo puntúa el primer intento. Si se hace el intento pero no se concluye la acción por debilidad también puntúa.
	Solo una bien	1	
	Incorrecto	2	Si no responde a la orden verbal se muestra la tarea a realizar.
2.Mirada	Normal	0	Se valoran movimientos oculares voluntarios o reflejos, en el plano horizontal.
	Parálisis parcial	1	1 punto: mirada anormal en uno o ambos ojos, sin desviación oculocefálica ni parálisis total; desviación conjugada de la mirada que puede ser vencida por actividad voluntaria o refleja; paresia periférica aislada (III, IV, VI pc).
	Desviación oculocefálica	2	Si ceguera preexistente, alteración de la agudeza visual o campos visuales u otros, explorar con movimiento reflejos.
3.Campos visuales	Sin déficit campimétricos	0	Campimetría por confrontación, mediante conteo de dedos o reflejo de amenaza, con estimulación simultánea de ambos ojos. Así se valora si existe extinción visual (ítem 11).
	Cuadrantanopsia	1	Si ceguera preexistente se puntúa 3.
	Hemianopsia homónima	2	
	H. homónima bilateral, cieguera	3	
4.Parálisis facial	Movimientos normales y simétricos	0	Enseñar los dientes, levantar las cejas y cerrar los ojos. Si no comprenden o poco reactivos puntuar la asimetría de la mueca con estímulos dolorosos.
	Paresia leve	1	
	Parálisis parcial	2	
	Parálisis completa	3	
5a. MSI	No claudica (5/5)	0	Extender brazos con palmas hacia abajo, 90° si en sedestación o 45° si en decúbito supino. Claudica cuando el brazo cae antes de 10°.
	Claudica (4/5)	1	
5b. MSD	Contra gravedad, con resistencia (3/5)	2	
	Contra gravedad, sin resistencia (1-2/5)	3	En decúbito supino, extender las piernas 30°. Claudica si cae antes de 5°.
6b. MID	(1-2/5)	3	Amputación o fusión articular en cadera se puntúa 9 y se explica el por qué.
	Sin movimiento (0/5)	4	
7.Ataxia de miembros	Ausente	0	Maniobras dedo-nariz y talón-rodilla para descartar lesión cerebelosa unilateral. Con ojos abiertos. Se puntúa cuando dismetría desproporcional a la debilidad. Si amputación o fusión articular se puntúa 9 y se explica.
	Una extremidad	1	
	Dos extremidades	2	
8. Sensibilidad	Normal	0	Brazos, piernas, tronco y cara.
	Hipoestesia leve-moderada	1	En afasia o estupor valorar muecas ante pinchazo o retirada con estímulos dolorosos.
	Hipoestesia grave o anestesia	2	2 puntos, otras situaciones: pérdida bilateral de sensibilidad; cuadriplegia; coma.
9. Lenguaje (afasia)	Normal	0	Sin afasia.
	Afasia leve-moderada	1	Errores de nominación, parafasias y/o afectación de la comprensión/expresión, sin gran limitación.
	Afasia grave	2	Af. de Broca, Wernicke, Transcortical, nominal.
	Afasia global o mutismo	3	3 puntos, otras situaciones: coma. Si están intubados se le pide que escriban.
10. Disartria	No hay	0	Si intubado u otras barreras físicas que impidan lenguaje se puntúa 9, con explicación añadida.
	Leve-moderada	1	
	Grave o anartria	2	
11. Extinción	No hay	0	Sin alteraciones.
	Parcial	1	Inatención o extinción visual, táctil, auditiva, espacial o personal (solo una modalidad afecta)
	Completa	2	Negligencia o extinción (más de una modalidad) Si déficit visual grave preexistente, con sensibilidad normal, se puntúa 0.

Tabla 2. Escala de NIHSS. Stroke.1989;20:864-870.

También se ha modificado la puntuación en la disartria añadiendo una puntuación más que es la de 9 puntos cuando el paciente esta intubado o no es valorable.

Según la puntuación obtenida podemos clasificar la gravedad neurológica en varios grupos: 0: sin déficit; 1: déficit mínimo; 2-5: leve; 6-15: moderado; 15-20: déficit importante; > 20: grave ⁴¹

A pesar de estas características presenta algunas dificultades como son la no evaluación de los pares craneales, pudiendo clasificar a infartos graves localizados en el tallo cerebral como de baja severidad. También presenta la imposibilidad de evaluar la discapacidad futura del paciente ⁴³.

1.8.2. Escala modificada de Rankin (mRs).

La escala de Rankin fue desarrollada en 1957 y modificada en 1988 para intentar hacerla más comprensiva.

ERM		
Nivel	Grado de incapacidad	
0	Asintomático	
1	Muy leve	Pueden realizar tareas y actividades habituales, sin limitaciones.
2	Leve	Incapacidad para realizar algunas actividades previas, pero pueden valerse por sí mismos, sin necesidad de ayuda.
3	Moderada	Requieren algo de ayuda, pero pueden caminar solos.
4	Moderadamente grave	Dependientes para actividades básicas de la vida diaria, pero sin necesidad de supervisión continuada (necesidades personales sin ayuda).
5	Grave	Totalmente dependientes. Requieren asistencia continuada.
6	Muerte	

Tabla 3: Escala de Rankin modificada. Med J. 1957;2:200

Fue diseñada para informar de la discapacidad de un paciente tras un infarto cerebral. Su puntuación va desde 0 puntos, cuando el paciente no precisa ayuda; hasta 5 puntos cuando el paciente precisa ayuda de forma continua. Añade un agregado accesorio el de 6 puntos que es defunción.

La escala tiene una relación moderada con el tamaño del infarto cerebral, con la relación interobservador y con la relación intraobservador.

Esta escala es útil para conocer la discapacidad y la participación del paciente en un contexto social.

Los déficits de esta escala en la clínica diaria son:

- Escasa especificidad ya que no discrimina a aquellos pacientes que tiene otras causas que hacen precisar ayuda como una fractura de cadera.

- La influencia del estado de ánimo del paciente en la escala ⁴³.

1.8.3. Escala de impacto del infarto cerebral (SIS).

La escala SIS tiene varias modalidades, la más usada tiene 16 apartados. Fue diseñada para permitir a los clínicos e investigadores medir los cambios en emociones, comunicación, memoria, pensamiento y rol social en infartos pequeños y moderados.

Fue diseñada para conocer el estado de discapacidad tras el periodo comprendido entre el primer y tercer mes después del infarto cerebral. Lo novedoso de esta escala es la capacidad que presenta para poder dar medida a aspectos de la vida diaria que no son medidos por el resto de escalas.

Los aspectos negativos de esta escala son por un lado no poder aplicarlo a infartos severos y por otro la sobreestimación de gravedad ⁴³.

1.8.4. Índice de Barthel (IB).

Es una escala diseñada para cuantificar 10 aspectos básicos de la vida que hacen referencia al cuidado personal y la movilidad. Su puntuación total es de 100 y puntuaciones por debajo de 60 indican dependencia.

La aplicación clínica de la escala es para conocer la dependencia, el pronóstico del paciente y la efectividad de la rehabilitación.

Uno de sus mayores defectos es el no incluir entre sus ítems, referencias a la situación anímica, el lenguaje, o la valoración del dolor, por lo que pacientes que pudieran tener una puntuación alta, se encuentran con puntuaciones bajas por estar enmascarada su situación clínica ⁴³.

ESCALA DE BARTHEL.

COMER:

- (10) Independiente. Capaz de comer por sí solo y en un tiempo razonable. La comida puede ser cocinada y servida por otra persona.
- (5) Necesita ayuda. Para cortar la carne o el pan, extender la mantequilla, etc., pero es capaz de comer solo.
- (0) Dependiente. Necesita ser alimentado por otra persona.

LAVARSE (BAÑARSE):

- (5) Independiente. Capaz de lavarse entero. Incluye entrar y salir del baño. Puede realizarlo todo sin estar una persona presente.
- (0) Dependiente. Necesita alguna ayuda o supervisión.

VESTIRSE:

- (10) Independiente. Capaz de ponerse y quitarse la ropa sin ayuda.
- (5) Necesita ayuda. Realiza solo al menos la mitad de las tareas en un tiempo razonable.
- (0) Dependiente.

ARREGLARSE:

- (5) Independiente. Realiza todas las actividades personales sin ninguna ayuda. Los complementos necesarios pueden ser provistos por otra persona.
- (0) Dependiente. Necesita alguna ayuda.

DEPOSICIÓN:

- (10) Continente. Ningún episodio de incontinencia.
- (5) Accidente ocasional. Menos de una vez por semana o necesita ayuda para enemas y supositorios.
- (0) Incontinente.

MICCIÓN (Valorar la semana previa):

- (10) Continente. Ningún episodio de incontinencia. Capaz de usar cualquier dispositivo por sí solo.
- (5) Accidente ocasional. Máximo un episodio de incontinencia en 24 horas. Incluye necesitar ayuda en la manipulación de sondas y otros dispositivos.
- (0) Incontinente..

USAR EL RETRETE:

- (10) Independiente. Entra y sale solo y no necesita ningún tipo de ayuda por parte de otra persona.
- (5) Necesita ayuda. Capaz de manejarse con pequeña ayuda: es capaz de usar el cuarto de baño. Puede limpiarse solo.
- (0) Dependiente. Incapaz de manejarse sin ayuda mayor.

TRASLADO AL SILLON/CAMA:

- (15) Independiente. No precisa ayuda.
- (10) Mínima ayuda. Incluye supervisión verbal o pequeña ayuda física.
- (5) Gran ayuda. Precisa la ayuda de una persona fuerte o entrenada.
- (0) Dependiente. Necesita grúa o alzamiento por dos personas. Incapaz de permanecer sentado.

DEAMBULACION:

- (15) Independiente. Puede andar 50 m, o su equivalente en casa, sin ayuda o supervisión de otra persona. Puede usar ayudas instrumentales (bastón, muleta), excepto andador. Si utiliza prótesis, debe ser capaz de ponérsela y quitársela solo.
- (10) Necesita ayuda. Necesita supervisión o una pequeña ayuda física por parte de otra persona. Precisa utilizar andador.
- (5) Independiente. (En silla de ruedas) en 50 m. No requiere ayuda o supervisión.
- (0) Dependiente.

SUBIR / BAJAR ESCALERAS:

- (10) Independiente. Capaz de subir y bajar un piso sin la ayuda ni supervisión de otra persona.
- (5) Necesita ayuda. Precisa ayuda o supervisión.
- (0) Dependiente. Incapaz de salvar escalones

Evalúa diez actividades básicas de la vida diaria, y según estas puntuaciones clasifica a los pacientes en:

- 1- Independiente: 100 ptos (95 sí permanece en silla de ruedas).
- 2- Dependiente leve: >60 ptos.
- 3- Dependiente moderado: 40-55 ptos.
- 4- Dependiente grave: 20-35 ptos.
- 5- Dependiente total: <20 ptos.

1.8.5. Escala pronóstica de Glasgow (GOS).

Fue diseñada para conocer el pronóstico de los pacientes con infarto cerebral, permite clasificarlos en cinco grupos, la principal diferencia con la escala de Rankin está en la puntuación uno; donde el paciente en la escala tiene recuperación completa y puede presentar discapacidad leve.

Valor	Descripción
1	MUERTE
2	ESTADO VEGETATIVO PERSISTENTE Incapaz de actuar recíprocamente con el ambiente
3	INCAPACIDAD SEVERA Capaz de seguir órdenes / incapaz de vivir de forma independiente
4	INCAPACIDAD MODERADA Capaz de vivir independiente; incapaz de volver a su trabajo o estudios.
5	RECUPERACIÓN BUENA Capaz de volver a trabajar o estudiar.

Tabla 4. Escala Pronóstica de Glasgow. Lancet.1975; 1:480-84.

Es fácil de aplicar pues sus ítems se pueden obtener de una historia clínica completa. Su baja aceptación en la práctica clínica se debe a lo amplio que son cada uno de los ítems pudiendo variar la puntuación obtenida por criterios conceptuales entre los diferentes médicos o investigadores ⁴³.

1.9 PROTEINA C REACTIVA (PCR)

1.9.1 Generalidades de la PCR

La Proteína C reactiva (PCR) fue descubierta en 1930 por William Tillet y Thomas Francis en el laboratorio de la Universidad de Oswald Avery, debe su nombre a la capacidad para precipitar el polisacárido C somático del *Streptococo pneumoniae*. Se observó que sueros de pacientes afectados con neumonía por neumococo precipitaban con el polisacárido C de la pared celular del microorganismo. Debido a esta reacción se bautizó este factor como proteína C reactiva (PCR). Posteriormente se comprobó que la reacción resultaba positiva no sólo en los casos de infección por neumococo, sino también, en presencia de procesos infecciosos, traumáticos y post-quirúrgicos; en 1941 se demostró que sus concentraciones guardaban paralelismo con el curso de la enfermedad. La PCR fue la primera proteína de fase aguda en ser descrita y es un excelente marcador sistémico sensible a inflamación y daño tisular. En la actualidad se le considera como una de las proteínas plasmáticas que forman parte del sistema de defensa anti-inflamatorio, el cual es la primera línea capaz de neutralizar agentes inflamatorios, de minimizar el grado de daño histico local, así como de participar en reparación y regeneración tisular ⁴⁴.

Estructuralmente la PCR tiene algunas características de los anticuerpos y desempeña una función protectora importante al reaccionar con los polisacáridos de los microorganismos activando así la vía clásica del complemento antes de iniciar la producción de anticuerpos específicos.

Esta proteína pertenece a la familia de las pentaxinas, proteínas ligando del plasma, dependientes de calcio. La molécula de PCR está formada por un pentámero (con un

peso molecular de aproximadamente 118KD) compuesto de cinco unidades idénticas de polipéptidos no glucosilados, cada una contiene 206 residuos de aminoácidos, arregladas como una formación plana y simétrica. Esta estructura le permite sufrir cambios en su conformación espacial al entrar en contacto con el calcio iónico y su producción es disparada por la prostaglandina E1. Apareciendo así, una especie de hendidura en la estructura plana de la proteína, lo que cumple un papel muy importante en la respuesta inmune (fijación de complemento).

En presencia de calcio iónico la PCR se une a la lecitina de células endoteliales del ateroma y también a las membranas celulares del tejido dañado. La PCR activa el sistema de complemento e incrementa la actividad fagocítica de las células polimorfonucleares periféricas al interactuar de manera específica con sus membranas celulares. Los promotores de la estructura de la molécula de PCR están asociados no covalentemente a una configuración anular con simetría pentamérica cíclica. Cada promotor tiene la característica de “pliegue lecitina” compuesto de dos capas beta aplanadas. El sitio del ligando, está compuesto de lazos con dos iones calcio y a parte por las cadenas que conforman la proteína, se localiza sobre la cara cóncava de la estructura. La otra cara lleva una sola hélice alfa ⁴⁵.

La PCR es una proteína cuyo gen se encuentra localizado en el brazo proximal del cromosoma 1. Este gen comprende aproximadamente 2500 bases de ADN y consiste de dos exones separados por un sólo intrón muy largo (de 278 bases). Luego de la estimulación por las citocinas (IL-1, TNF, IL-6, etc.), los hepatocitos reciben señales para iniciar la transcripción de la región del ADN que codifica las secuencias polipeptídicas de la PCR ⁴⁶.

Estas citocinas a su vez, actúan sobre el hígado para aumentar la síntesis y secreción de PCR en tal magnitud que su concentración plasmática puede elevarse durante las primeras 24-48 horas de un proceso inflamatorio.

En el adulto joven saludable, normalmente la concentración sanguínea de esta proteína debería ser teóricamente cero, sin embargo, la concentración media de PCR es menor a 1.0mg/L, pero, siguiendo un estímulo de fase aguda, los valores pueden aumentar más de 50mg/L. Se consideran valores notablemente elevados los mayores de 10 mg/L

47

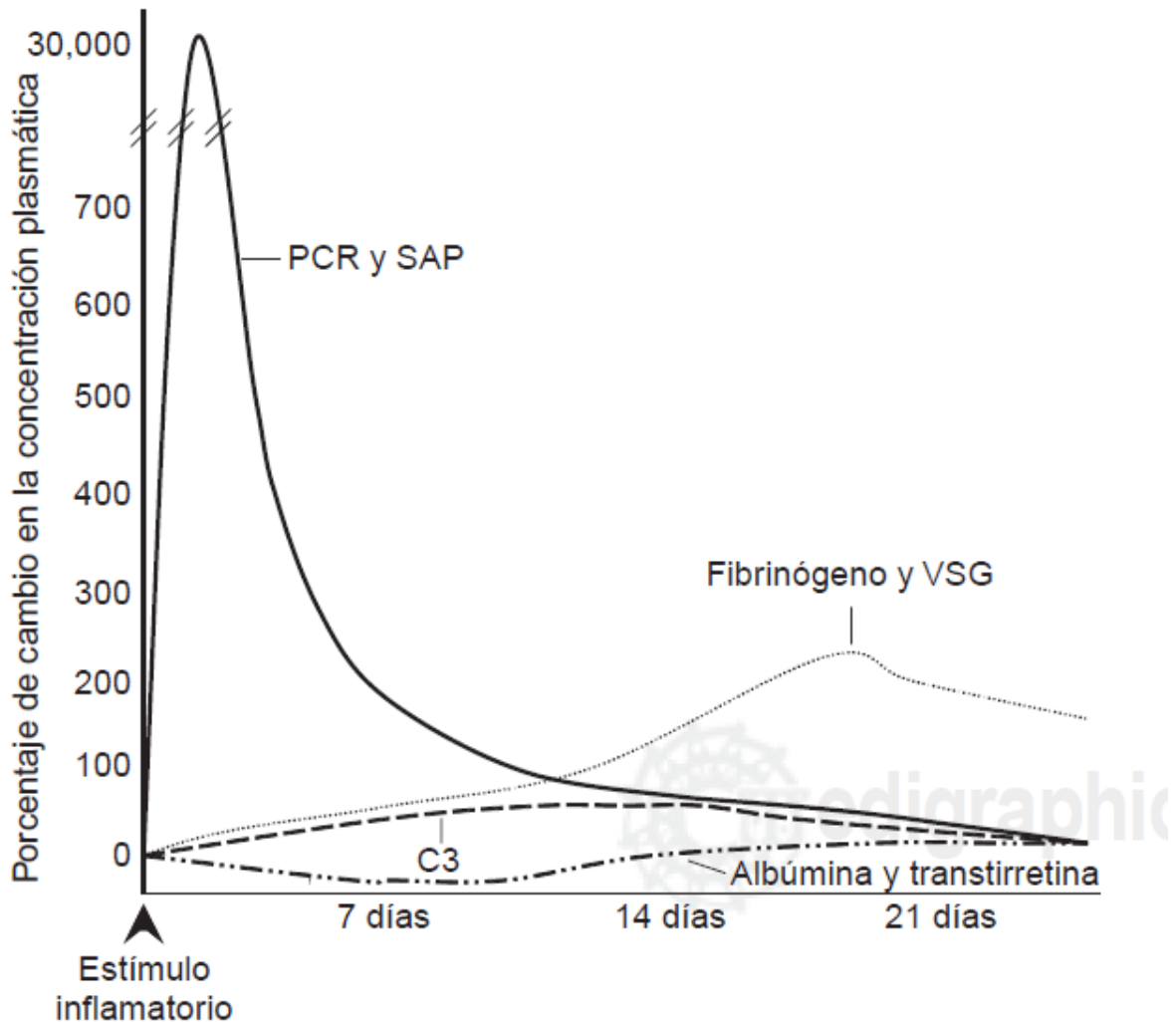


Figura 1. Porcentaje de cambio de diferentes fenómenos de fase aguda a través del tiempo en respuesta a un estímulo inflamatorio. PCR, proteína C reactiva; SAP, proteína amiloide sérica A; VSG, velocidad de sedimentación globular. **Arch Cardiol Mex 2007;77:58-66**

La síntesis hepática de novo empieza muy rápidamente después de un solo estímulo, las concentraciones en suero incrementan 5mg/L en aproximadamente 6 horas y alcanzan el máximo alrededor de 48 horas (**figura 1**).

La vida media de la PCR en plasma es aproximadamente 19 horas y es constante bajo todas las condiciones de salud y enfermedad.

La determinación única de las concentraciones de PCR circulante es una síntesis proporcional que refleja directamente la intensidad del proceso patológico estimulando la producción de PCR ⁴⁷.

Es importante notar que hay factores externos que pueden influir en los valores de PCR en sangre, tales como: edad, estado hormonal y nutricional, niveles recientes de ejercicio, en el tercer trimestre del estado de gestación, tabaquismo, duración de la enfermedad, tipo de infección, terapia anterior la toma de muestra, etc ⁴⁵.

Considerablemente los valores de la PCR de fase aguda no muestran ninguna variación en el día y no son afectados por comer. El daño hepático altera la producción de PCR, pero no sucede en otras patologías y muy pocas drogas reducen los valores de PCR a menos que también afectan el estado de base de la patología que proporciona el estímulo de fase aguda.

La concentración de PCR es un muy útil como un marcador bioquímico no específico de inflamación, medida que contribuye importantemente para:

- (a) Un tamizaje de la enfermedad orgánica
- (b) Supervisar la respuesta al tratamiento de inflamación e infección
- (c) La detección de infecciones intercurrentes en individuos inmunocomprometidos, y en pocas enfermedades específicas caracterizadas por una ausente o modesta respuesta de fase aguda ⁴⁸.

La PCR humana liga con mayor afinidad a los residuos de fosfocolina, pero también liga a una variedad de otros autólogos y otros ligandos extrínsecos, y agrega o precipita a la célula, partículas, o estructuras moleculares que llevan estos ligandos. Los ligandos autólogos incluyen al nativo y modifican las lipoproteínas del plasma, daña la membrana celular, un número de diferentes fosfolípidos y compuestos relacionados, pequeñas partículas de ribonucleoproteínas nucleares y células apoptóticas. El ligando extrínseco incluye muchos glicanos, fosfolípidos, y otros constituyentes de microorganismos como componentes capsulares y somáticos de bacterias, hongos, y parásitos, así como productos de plantas ⁴⁵.

Cuando se agrega o se limita el ligando macromolecular, la PCR humana es reconocida por C1q y potencialmente activa la vía clásica del complemento, comprometiendo al C3, la principal molécula de adhesión del sistema del complemento, y el complejo terminal de ataque a membrana C5-C9. La PCR también puede proporcionar secundariamente sitios ligando para el factor H y regular alternativamente la amplificación de la vía C5 convertasa ⁴⁹.

Los efectos secundarios de la PCR pueden seguir con la aparición de ligandos para algunas propiedades importantes de los anticuerpos, sugiriendo que bajo diversas circunstancias la PCR puede contribuir a organizar la defensa contra la infección y actuar en función, como un mediador de efectos proinflamatorios y participar en la fisiología y fisiopatología de reconstituyentes autólogos ⁴⁸.

Se ha sugerido que la PCR es reconocida por un subconjunto de receptores celulares Fc y puede por eso directamente opsonizar estos ligandos y/o comprometer procesos múltiples de inflamación ⁴⁵.

1.9.2 Cuantificación de la Proteína C Reactiva

La Determinación cuantitativa de la Proteína C Reactiva se ha usado la tecnología nefelométrico para la determinación de proteínas en plasma a través del Sistema BN TM II , el cual consiste en una prueba comercial de alta sensibilidad, con un límite inferior

de detección de 0.19 mg/L, considerada adecuada para la evaluación de condiciones relacionadas con inflamación en individuos sin enfermedad aguda; a diferencia de la medición “tradicional” de PCR, la cual es adecuada para evaluar concentraciones en niveles mayores a 10 mg/L, casi siempre vinculados con infección, daño tisular y procesos inflamatorios en personas clínicamente enfermas. Esta determinación no se afecta por el ayuno ni por variaciones diurnas o estacionales ⁵⁰.

La reproducibilidad de la determinación de PCR por nefelometría es muy elevada tanto si se analiza como variable continua o como variable discreta. Esta reproducibilidad es independiente del analista y de la técnica nefelométrica empleada.

La reproducibilidad de la PCR está limitada por la variabilidad de los niveles biológicos: el coeficiente de variación en el mismo individuo puede llegar al 30%, por lo que se ha sugerido que una sola determinación de PCR podría ser utilizada únicamente para clasificar al paciente en dos grupos (PCR elevada/no elevada), pero no debería ser empleada para clasificaciones más detalladas (terciles o cuartiles) ⁵¹.

Muir y colaboradores encontraron que la supervivencia en aquellos pacientes con niveles séricos de proteína C reactiva mayor de 10.1mg/L (1mg/dL) era significativamente peor que aquellos con niveles inferiores o iguales a 10.1mg/L (P=0.00009, log-rank test) ⁵².

1.9.3 Significado clínico de la Proteína C Reactiva

1.9.3.1 Valores incrementados

Debido a que la PCR, es valorada en el laboratorio como un examen general, un resultado positivo puede indicar cualquiera de las siguientes condiciones:

- 1- Enfermedades inflamatorias: Artritis reumatoide y artritis seronegativas, fiebre reumática; 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. Enfermedades inflamatorias en otras localizaciones como las digestivas Crohn y colitis ulcerosa, ó pulmonares como el Wegener

- 2- Necrosis tisular en general por isquemia o infarto. La más representativa el infarto de miocardio que muestra incrementos de PCR a las horas con tendencia a la normalización a los 7 días.
- 3- Tumores malignos incluidos los más frecuentes como pulmón, mama y cánceres del tubo digestivo. Después de tratamiento con éxito y normalización de la PCR, la evolución de la misma puede ser un buen marcador tumoral.
- 4- El rechazo de transplante de órganos ó de médula ósea.
- 5- Traumatismos, fracturas ó quemaduras.
- 6- Infecciones particularmente las bacterianas, en diferentes localizaciones. Las elevaciones son más modestas en las infecciones víricas. Por ejemplo, en la meningitis bacteriana aparece elevada y no en la producida por virus, lo que puede servir para indicar el origen y tratamiento de un proceso de meningitis.

La Proteína C reactiva se eleva ante un problema infeccioso o inflamatorio antes que la VSG y al existir recuperación del proceso comienza a descender sus valores antes que la VSG. Esto también se observa con terapia antiinflamatoria (por ejemplo, Aspirina) ⁵³.

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 de origen infeccioso. También es útil en la detección y sospecha de infecciones posquirúrgicas relacionadas ó intercurrentes ya que si bien la PCR se eleva durante 3 ó 4 días, para luego disminuir,

si persiste elevada es que hay alguna infección o complicación, por lo tanto, evalúa la recuperación de los pacientes tras un proceso quirúrgico.

La PCR en suero aumenta tras 4-6 horas de la intervención, con un pico a las 48-72 horas del orden de 25-35mg/L, la evolución natural es la normalización a los 5-7 días, en ausencia de complicaciones infecciosas, pero si hay complicaciones por inflamación o sepsis los valores de PCR siguen altos.

En las leucemias las recaídas ó crisis blásticas no suelen modificar la PCR, sí en cambio las infecciones intercurrentes.

También se observan resultados positivos de PCR durante la segunda mitad del embarazo o con el uso de anticonceptivos orales. En la mujer posmenopáusica que utiliza estrógenos orales se ha notado un aumento en la PCR. Si se utiliza el estrógeno por vía dérmica (parches) no se observa este aumento en la PCR.

En las mujeres que utilizan estrógenos orales y se mantienen activas con ejercicio aeróbico regular el nivel de PCR no aumenta. También se han reportado niveles más bajos de la PCR en pacientes de poca cantidad de grasa en el cuerpo y en las que usan estatinas ⁵⁴.

Después de un infarto agudo del miocardio, los niveles séricos de la PCR se elevan rápidamente, reflejando la extensión de la necrosis. Los niveles máximos alcanzados a las 48 horas del evento agudo son útiles como factor pronóstico de la evolución de estos pacientes.

Aunque esta elevada producción de PCR pudiera corresponder sólo a una respuesta de fase aguda típica a la muerte celular y a la infiltración inflamatoria subsiguiente, se ha demostrado que la PCR se deposita conjuntamente con fracciones activadas del complemento dentro de las zonas de infarto agudo, contribuyendo ambas a la gravedad de la lesión isquémica ⁵⁵.

Diversos estudios epidemiológicos han mostrado que los niveles séricos de PCR tienen valor predictivo para el desarrollo de síndromes coronarios agudos, eventos vasculares cerebrales, enfermedad arterial periférica y muerte súbita cardíaca ⁵⁴.

La relación existente entre los niveles basales de PCR y el riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares ha sido consistente entre estudios. En muchos de ellos, mostrando independencia de la edad y de los factores de riesgo tradicionales como tabaquismo, niveles de colesterol, presión arterial y diabetes. Más aún, su valor predictivo se mantiene hasta por 20 años después de la primera determinación de PCR ⁵⁶.

Existe por lo menos una docena de estudios prospectivos donde se ha demostrado que al detectarse una concentración basal de PCR dentro de los cuartiles superiores, hay un riesgo relativo para desarrollar eventos cardiovasculares adversos de 2.0 a 4.0 **(figura 2)**, en comparación con las concentraciones de PCR contenidas en los cuartiles inferiores ⁵⁷⁻⁶⁰.

En un estudio prospectivo, Ridker y colaboradores demostraron que la PCR es un predictor de riesgo más potente que las lipoproteínas de baja densidad (LDL), con áreas bajo la curva (ROC) de 0.64 vs 0.60 y con un riesgo porcentual poblacional atribuible de 40 vs 19 ⁶¹.

La PCR no muestra prácticamente ninguna correlación con los niveles de lípidos, por lo que no es posible predecir su valor a partir de la cuantificación del colesterol total, lipoproteínas de alta densidad (HDL) o LDL. La variación de la PCR adscrita a los niveles de LDL es menor de 5% ⁶².

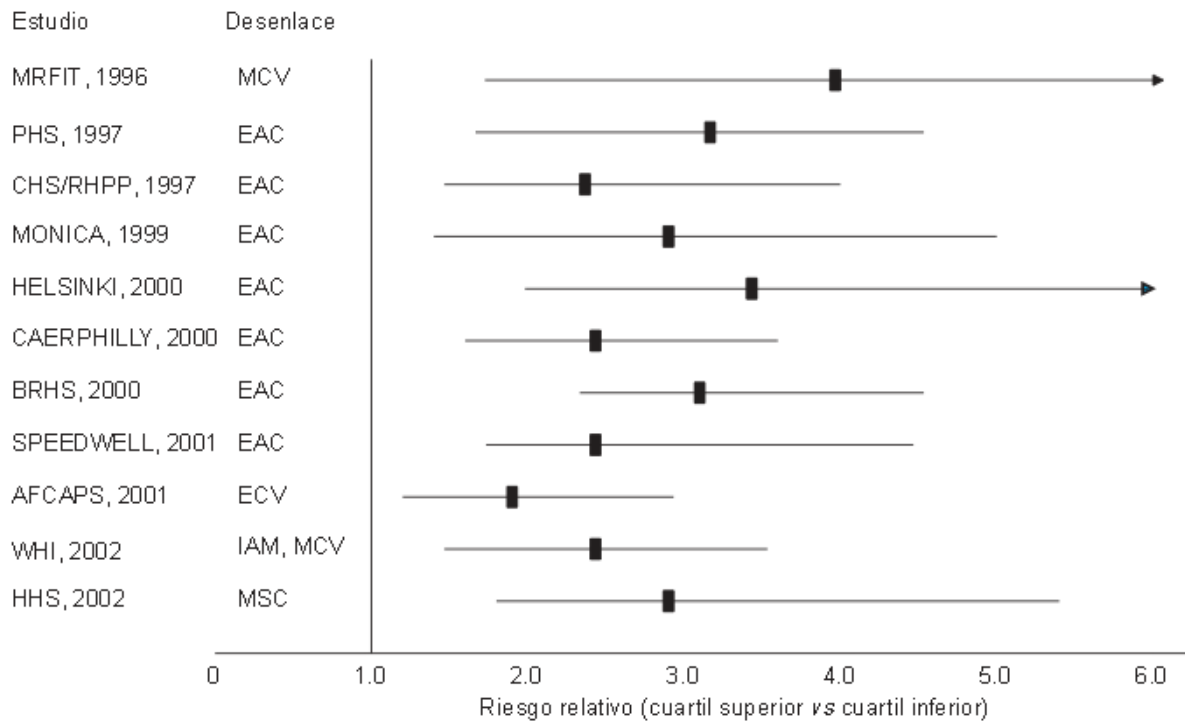


Figura 2 Estudios prospectivos que han mostrado asociación entre los niveles basales de proteína C reactiva y el riesgo de desarrollar un primer evento cardiovascular adverso. Los cuadros indican el riesgo relativo (RR) puntual, mientras que las líneas horizontales muestran la amplitud de los intervalos de confianza al 95% (IC95%). MCV, muerte cardiovascular; EAC, enfermedad arterial coronaria; ECV, enfermedad cardiovascular; IAM, infarto agudo de miocardio; MSC, muerte súbita cardiaca. **Arch Cardiol Mex 2007; 77: 58-66**

La PCR no suplanta el valor de las LDL en la predicción de riesgo cardiovascular, pero debe ser considerada como una prueba adjunta a la determinación de lípidos. El valor aditivo de la PCR al perfil de lípidos para la predicción de riesgo coronario ha mostrado que el presentar niveles de LDL < 130 mg/dL y de PCR > 3 mg/L, confiere un riesgo mayor que los niveles de LDL > 160 mg/dL y PCR < 1.0 mg/L. De la misma manera, los niveles de PCR impactan de manera significativa en todos los niveles de la evaluación de riesgo de Framingham (**Figura 3**)

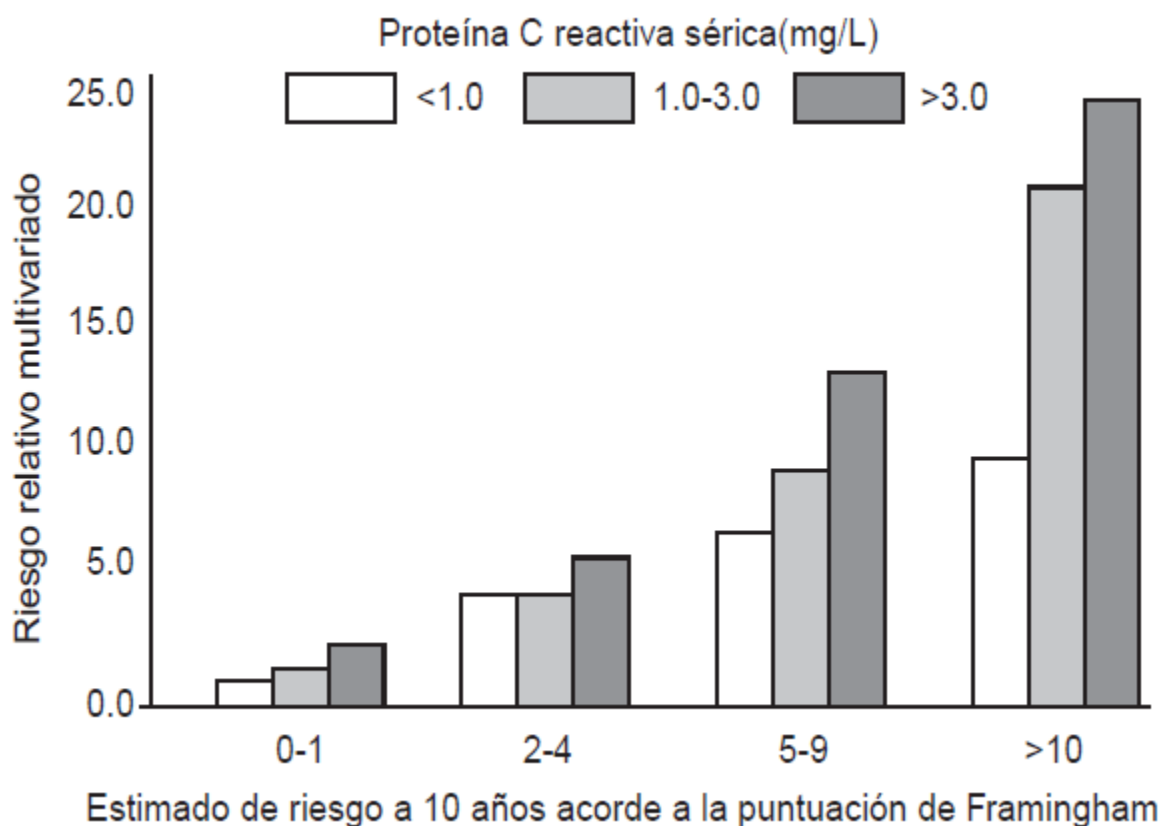


Figura 3. Riesgo relativo para enfermedad cardiovascular ajustado para niveles séricos de proteína C reactiva y puntuación de riesgo de Framingham. **Modificado de Ridker PM, et al. N Engl J Med 2002;347:1557-1565.**

Recientemente se publicó un meta-análisis que incluyó 22 estudios prospectivos examinando a la PCR como predictor de eventos cardiovasculares futuros. Los 7,068 participantes incluidos para el estudio presentaron una edad media al ingreso de 57 años y un seguimiento de 12 años. Todos los estudios utilizaron determinaciones de alta sensibilidad y los resultados se ajustaron para al menos un factor de riesgo tradicional. Cuando se comparó el tercil superior contra el tercil inferior, la razón de momios ajustada fue de 1.58 (con IC95% de 1.48 a 1.68).

El incremento en el riesgo cardiovascular adscrito a la PCR es consistente entre estudios. Sin embargo, después de ajustar los resultados con los factores de riesgo tradicionales, éste pareciera tener un valor más bajo al informado inicialmente

Hay estudios recientes que sugieren que la PCR, además de reflejar la extensión del daño tisular post-infarto y de servir como un marcador serológico para la predicción de eventos coronarios agudos, contribuye directamente en la patogénesis, progresión y complicación de la enfermedad aterosclerótica de manera directa. Por su capacidad de depositarse en la íntima de las arterias, la PCR provoca disfunción del endotelio, lo que facilita la activación, migración y alojamiento de los leucocitos en el interior de la íntima arterial. Esto contribuye a la formación de las lesiones vasculares que son la base del desarrollo de la aterosclerosis.

Los efectos pro-inflamatorios y pro-aterogénicos de la PCR sobre las células endoteliales disminuyen la producción de óxido nítrico y prostaglandina I₂ (previamente denominada prostaciclina), incrementan la secreción de IL-6, aumentan la expresión de moléculas de adhesión en la superficie endotelial (proteínas clave en el reclutamiento de monocitos y linfocitos T hacia los tejidos) y aumentan la secreción de quimiocinas (citocinas de bajo peso molecular con capacidad quimiotáctica). Todos estos son factores fundamentales en la migración de los leucocitos hacia la íntima de las arterias.

Cuando las LDL alcanzan cierto umbral de concentración en la sangre, penetran al interior de la pared arterial donde son modificadas por procesos de oxidación. La PCR se une a estas lipoproteínas (tanto a las nativas como a las oxidadas) y facilita su fagocitosis e internalización por los macrófagos de la íntima arterial, promoviendo la formación de células espumosas (macrófagos con grandes cantidades de lípidos oxidados en su interior). La acumulación de células espumosas es determinante para la evolución patogénica de una placa arterial, haciéndola más propensa a erosionarse o romperse y liberando su contenido trombogénico. Esta propiedad protrombótica también se suma a la capacidad de la PCR para inducir la producción de factor tisular (iniciador de la cascada de coagulación) por los macrófagos activados. Ante el estímulo de la PCR, estas células incrementan la producción de especies reactivas del oxígeno y la síntesis de IL-1 β , IL-6 y FNT- α .

La PCR también induce un incremento en la síntesis de metaloproteasas, enzimas críticas que aceleran la degradación de diversos componentes de la matriz extracelular, causando debilitamiento de la capa fibrosa de las placas.

Todos estos factores desestabilizan la placa de ateroma, haciéndola más vulnerable a la ruptura. Hay evidencia que sugiere acciones directas de la PCR en la inducción de apoptosis en las células del músculo liso de las arterias coronarias humanas (responsables de la síntesis de los componentes de la matriz extracelular), lo que favorece aún más la vulnerabilidad de la placa ⁶⁹⁻⁷⁰.

Flores y colaboradores estudiaron a 2 194 adultos que participaron en la ENSA 2000. Midió la concentración de PCR en suero por un método de alta sensibilidad. Además obtuvieron información sobre características socio-demográficas, enfermedad crónica y hábitos. También midieron glucosa en ayuno, presión arterial, peso, talla y circunferencia de cintura. Registraron los siguientes resultados: 730 hombres y 1 464 mujeres no embarazadas. La edad promedio fue de 38.3 ± 15.2 años. Los límites de PCR se hallaron entre 0.19 y 255 mg/l (mediana: 2.26; rango intercuartil (RI): 0.96, 5.83 mg/l). La concentración de PCR 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 PCR > 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 PCR > 1 mg/l. El sexo masculino y el consumo moderado de alcohol se relacionaron de modo negativo con el riesgo de concentraciones de PCR > 3 mg/l ($p < 0.05$) ⁷¹.

Varios estudios han encontrado que existe una relación entre los niveles de PCR elevada y el riesgo de desarrollar un infarto cerebral futuro. Sin embargo, la relación entre los niveles de PCR y el pronóstico en pacientes con infarto cerebral aún no ha sido claramente demostrada. Dos de los principales obstáculos que se han encontrado

son: el tiempo en el que se debe tomar la muestra luego del evento vascular y la existencia de múltiples condiciones que pueden elevar la PCR; estas condiciones dificultan la interpretación de resultados ⁷².

Recientemente el estudio multicéntrico LIMITS (Levels of Inflammatory Markers in the Treatment of Stroke) como estudio secundario del SPS3 (Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes), reclutaron un total de 1244 pacientes de diversas nacionalidades y razas, siendo 505 de origen latino, y la aportación de dos instituciones mexicanas con 18 casos. Tras un seguimiento de tres años en pacientes con infarto lacunar reciente realizando medición de PCR al momento del ingreso y a un año. Demostró la relación entre los niveles séricos altos (>4.86 mg/L) de la proteína C reactiva para predecir el riesgo de un infarto cerebral recurrente y de otros eventos vasculares en pacientes con un infarto cerebral de arterias pequeñas ⁷³.

La mayoría de estos estudios son efectuados en Estados Unidos y países europeos, con una población latina muy limitada. García-Santibañez et al, demostraron en un hospital de Ecuador en 2011 una débil asociación no significativa estadísticamente entre niveles >5mg/l de PCR y una tendencia a peor pronóstico funcional por escala de Rankin a su egreso y también en el número de días de estancia intrahospitalaria ⁷⁴.

1.9.4 Relación de la Proteína C Reactiva y la diabetes

El mecanismo biológico por el cual la PCR aumenta el riesgo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) o enfermedad cardiovascular en diabéticos no es bien conocido, sin embargo, la PCR indirectamente puede influenciar sobre la resistencia a la insulina y secreción de insulina o ambas, las cuales pueden ser alteradas por la respuesta inmune a grandes grados de inflamación sistémica ⁷⁵.

Se han propuesto diferentes mecanismos por los cuales la PCR está implicada en la patogénesis de la diabetes; la hiperglucemia es la principal causa determinante de inflamación en la DM2; esta inflamación es considerada como una respuesta de

protección contra el daño tisular, la cual incluye vasodilatación, acumulación de leucocitos, aumento de la permeabilidad capilar, y fluido intersticial.

La producción de citocinas por parte de monocitos, macrófagos y proteínas de fase aguda circulantes aumenta con la edad, volviendo más propensas a las personas con DM2 a sufrir enfermedad cardiovascular ⁷⁶.

Evidencias recientes sugieren que el mal control metabólico está significativamente asociado con el desarrollo de complicaciones macrovasculares de la diabetes, indicando que la PCR es un factor de riesgo importante para enfermedad cardiovascular.

Además se ha demostrado que la PCR está relacionada con bajos grados de la inflamación y está asociada con la activación del endotelio ⁷⁷.

Los niveles elevados de PCR también han sido unidos al incremento de riesgo para desarrollar diabetes tardía. Además, los niveles de PCR son mayores en diabéticos metabólicamente no controlados, si se compara con los controlados y con individuos saludables.

La asociación de PCR con insulina sanguínea y glucosa pueden ayudar a elucidar papeles de la inflamación en resistencia a la insulina y el desarrollo de enfermedad cardiovascular en diabéticos, demostrando que niveles elevados de PCR y Hemoglobina Glucosilada (HbA1c) en hombres y mujeres están correlacionados **(figura 4)** ⁷⁵.

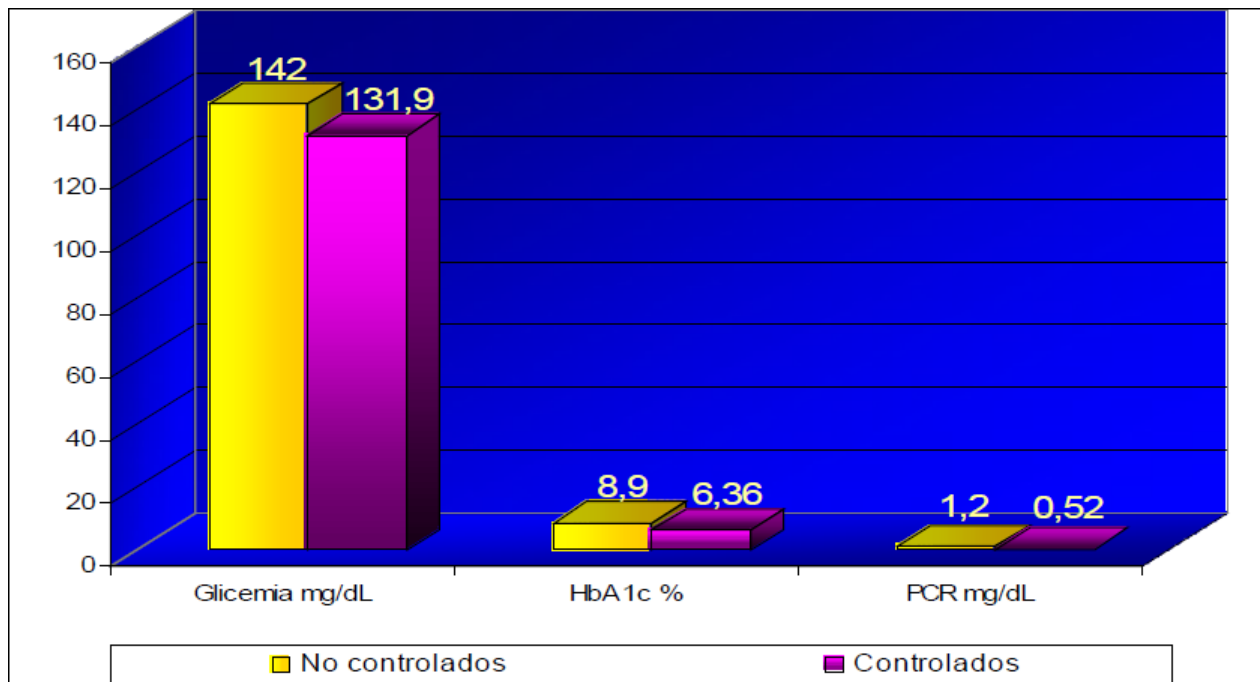


Figura 4. Comparación de los valores promedio de HbA1c (%), PCR y glucemia (mg/dL) en diabéticos tipo 2 controlados (n=150) y no controlados (n=150). **Rahbar S. Ann N.Y. Acad. Sci. 2005;1043:9-19**

Diversos estudios han demostrado que la PCR tiene muchos papeles fisiopatológicos en el proceso inflamatorio, asociando las complicaciones diabéticas con disfunción endotelial, la cual promueve adherencia de leucocitos a las paredes de los vasos, específicamente adhesión de neutrófilos, los cuales inhiben la liberación de superóxido y mejoran el reconocimiento a patógenos ocasionando daño celular e induciendo una respuesta inflamatoria, elevando las concentraciones de la PCR, un marcador no específico de respuesta inflamatoria, que es consistentemente asociado con el desarrollo de DM2. Se sabe que la PCR activa la vía clásica del complemento y este mecanismo ha sido propuesto como productor de daño tisular en infarto agudo de miocardio en estos pacientes. El aumento en la expresión de citocinas por adipocitos tisulares, es otro posible mecanismo patogénico, por el cual las concentraciones de PCR se encuentran elevadas en pacientes diabéticos. El proceso inflamatorio se fortalece por condiciones fisiológicas como la obesidad, la cual media la producción de citocinas y puede ser causa de bajos grados de inflamación crónica, sugiriendo que la expresión de citocinas derivadas de adipocitos tisulares pueden jugar un papel en la

resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa, así como, aumentos de PCR (Figura 5).

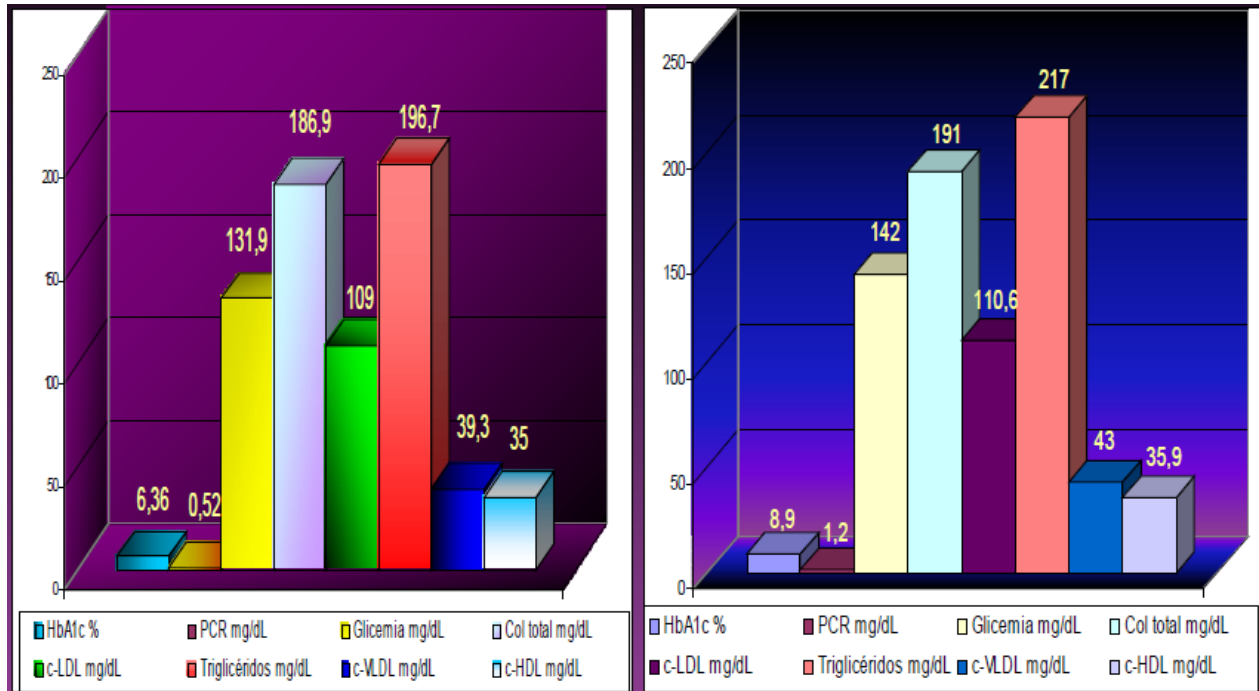


Figura 5. Valores promedio de HbA1c (%), PCR, glucemia, colesterol total, c-HDL, c-LDL, triglicéridos y c-VLDL (mg/dL), en los diabéticos controlados (n=150) y no controlados (n=150) **Muñoz Fajardo J, Cagua Ruiz O. Bogotá 2006.**

Además, diferentes investigadores han propuesto que estas citocinas inflamatorias, ejercen un efecto endocrino, el cual confiere resistencia a la insulina por el hígado, músculo esquelético y tejido vascular endotelial.

El daño del metabolismo de la glucosa y el síndrome de resistencia a la insulina son factores de riesgo importantes para aterosclerosis y enfermedad cardiovascular ⁷⁵.

Otro posible mecanismo que puede explicar la relación entre PCR y diabetes es la inflamación y disfunción endotelial, la permeabilidad endotelial alterada y la disminución

del flujo de sangre periférica pueden limitar la entrega de insulina y promover resistencia en tejidos metabólicamente activos. Algunas características bioquímicas y clínicas como obesidad, hipertensión, aterosclerosis acelerada, dislipidemia, disfunciones en la hemostasis, entre otros, pueden explicar estas características exhibidas en los pacientes diabéticos ⁷⁸.

Se ha demostrado que la PCR también puede estimular la producción endotelial de moléculas de adhesión como E-selectina, ICAM-1 (molécula 1 de adhesión intracelular) y VCAM-1 (molécula 1 de adhesión vascular) mediadores críticos de disfunción endotelial, capilar y arteriolar. Otros resultados muestran que la combinación de niveles elevados de PCR y E-selectina confieren un gran riesgo de diabetes.

La PCR también disminuye la activación de la óxido-nítrico sintetasa por lo que no se sintetiza el óxido nítrico e incrementa la expresión de moléculas de adhesión al endotelio celular, endotelina 1 y activador del inhibidor 1 del plasminógeno.

El proceso inflamatorio también puede estar aumentado debido al incremento de las concentraciones de marcadores de inflamación como PCR y de Factor de Necrosis Tumoral (FNT), condición que puede darse en parte, por la hiperglucemia y la formación de productos glucados. La producción de PCR, es regulada por citocinas inflamatorias como factor de necrosis tumoral (FNT- α) e interleucina 6 (IL-6), así, la asociación observada entre los niveles de PCR y diabetes pueden reflejar efectos perjudiciales por parte de citocinas. El FNT- α , puede mediar la resistencia a la insulina junto con efectos indirectos, incluyendo incrementos en la oxidación de ácidos grasos libres, estimulación de insulina contraregulada por hormonas o citocinas (IL-6 y PCR) daño de la función endotelial, o inhibidores directos sobre proteínas transportadoras de glucosa GLUT-4 ^{79,80}.

Se ha demostrado una relación directa entre los niveles séricos de Hemoglobina glucosilada (HbA1c) y la concentración de Proteína C Reactiva ⁸¹.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se han elaborado diversas escalas pronósticas las cuales exploran diversas variables. Estas escalas han sido estudiadas y valorado sus resultados y reproducibilidad ampliamente.

Sin embargo, aún se busca encontrar algún método de validación pronóstica que sea capaz de medirse objetivamente, que sea reproducible, accesible económicamente y en recursos, con suficiente validación.

En 2001 Di Napoli y colaboradores en un hospital italiano valoraron la relación de niveles $>15\text{mg/L}$ de PCR en 193 pacientes con infarto cerebral reciente y el pronóstico a un año ⁷. En 2005 Di Napoli y colaboradores aún afirmaban que no existían elementos para poder recomendar el papel de marcador pronóstico exclusivamente a la PCR.

En 2010 García-Santibañez y colaboradores en un hospital ecuatoriano no demostraron que existiera relación estadísticamente significativa entre la escala de Rankin modificada al egreso y los niveles séricos de PCR $>5\text{mg/L}$ en 29 pacientes ⁹.

No existe un estudio en población mexicana sobre el valor pronóstico a corto plazo de la proteína C reactiva para el infarto cerebral.

Aún permanece vigente la pregunta ¿Es útil la proteína C reactiva como marcador pronóstico de discapacidad en la fase temprana del infarto cerebral?

JUSTIFICACIÓN

No existen estudios en población mexicana que valoren la proteína C reactiva como marcador pronóstico de discapacidad en las etapas tempranas del infarto cerebral.

Por lo que se decide estudiar la población atendida en un servicio de neurología de un hospital de tercer nivel con el diagnóstico de infarto cerebral, para determinar si existe una relación entre la cuantificación de proteína C reactiva y el pronóstico a corto plazo de discapacidad, mediante la escala modificada de Rankin, al egreso del paciente.

HIPÓTESIS

- LA PROTEÍNA C REACTIVA ES UN MARCADOR INFLAMATORIO ÚTIL COMO PRONOSTICO DE DISCAPACIDAD A CORTO PLAZO EN EL INFARTO CEREBRAL

OBJETIVO GENERAL

1. IDENTIFICAR LA RELACIÓN DE NIVELES DE PROTEINA C REACTIVA EN PRONÓSTICO DE DISCAPACIDAD A CORTO PLAZO EN EL INFARTO CEREBRAL MEDIANTE EL USO DE LA ESCALA MODIFICADA DE RANKIN AL MOMENTO DEL EGRESO.

SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS

LUGAR DEL ESTUDIO.

Hospital Juárez de México, centro de tercer nivel de atención, localizado en la delegación Gustavo A. Madero del Distrito Federal, México.

DISEÑO DEL ESTUDIO.

Descriptivo, retrospectivo y observacional.

DURACIÓN.

DEL 1 DE ENERO AL 30 DE JUNIO DEL 2014

UNIVERSO O GRUPO DE ESTUDIO.

Todos los pacientes mayores de 18 años hospitalizados en el servicio de Neurología del Hospital Juárez de México, con diagnóstico de Infarto Cerebral (I63) en el periodo considerado previamente.

CRITERIOS DE INCLUSION:

1. Mayores de 18 años
2. Diagnóstico de infarto cerebral (I63)
3. Síndrome neurológico súbito y focal, con persistencia de los síntomas por más de 24 horas, apoyado por neuroimagen (TC o RMN de encéfalo)

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

1. Pacientes con tratamiento fibrinolítico o con rescate endovascular
2. Hemorragia intraparenquimatosa primaria.
3. Pacientes que presenten fiebre termometrada de 38°C
 - En el momento del ingreso.
 - 15 días antes del ingreso
 - 72 horas posteriores al ingreso
4. Pacientes con enfermedad inmunodeficiente o uso de inmunosupresores.
5. Pacientes con enfermedades tumorales de base.
6. Pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas. (excepto diabetes e hipertensión arterial)
7. Pacientes que en el mes anterior al ingreso hubiesen presentado infarto cerebral.
8. Pacientes que en el mes anterior al ingreso hubiesen presentado enfermedades cardiovasculares como insuficiencia cardiaca, fibrilación auricular o cardiopatía isquémica.
9. Pacientes que en el mes anterior al ingreso hubiesen presentado una cirugía o un traumatismo.
10. Pacientes bajo tratamiento con estatinas.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

1. Pacientes con expediente clínico perdido o incompleto.
2. Pacientes que se hayan trasladado a otra unidad o servicio.
3. Pacientes que no se haya cuantificado la proteína C reactiva durante su estancia intrahospitalaria.

SELECCIÓN DE PACIENTES

El protocolo intrahospitalario de valoración y diagnóstico de todos los pacientes sugestivos por clínica de infarto cerebral que demandan atención en urgencias del Hospital Juárez de México (Distrito Federal, México) incluye la valoración por el servicio de neurología, quien mediante anamnesis, examen físico, estudios de análisis clínicos y radiológicos confirman dicho diagnóstico de acuerdo a las guías establecidas por la American Stroke Association publicadas en 2013, así como proponen el plan terapéutico a seguir apegado a las mismas.

Los médicos adscritos al servicio de neurología son los encargados de aplicar y cuantificar las diversas escalas de severidad, pronóstico y funcionales, tal como la NIHSS y Rankin modificada, a cada paciente al ingreso y diariamente mientras permanezca hospitalizado.

Se excluyen pacientes ingresados a otros servicios tales como medicina interna y geriatría debido a que por lo general estos presentan pluripatología o diferentes comorbilidades^{82,83}.

El tamaño de la población a estudiar se define por el número de ingresos con infarto cerebral al servicio de neurología del Hospital Juárez de México (Distrito Federal, México) en el periodo comprendido a partir del 1 de enero al 30 de junio del 2014.

EVALUACIÓN CLINICA Y MONITORIZACIÓN

Se realiza selección de pacientes de acuerdo a criterios de inclusión y exclusión, estadificando padecimiento agudo con escalas como NIHSS.

Dentro de la recolección de datos se tomaron en cuenta las siguientes variables.

1. COMORBILIDADES PREVIAS Y DE RECIENTE DIAGNÓSTICO:

- Diabetes mellitus tipo 2
- Hipertensión arterial sistémica
- Fibrilacion auricular
- Dislipidemias
- Hipertiroidismo/hipotiroidismo

2. EDAD Y SEXO

3. ANTECEDENTES DE TABAQUISMO Y/O ALCOHOLISMO

EVALUACIÓN DE LABORATORIO

Como rutina dentro de las recomendaciones emitidas en las guías de la AHA/ASA a todos los pacientes se les solicitan los siguientes exámenes de laboratorio al momento de su ingreso a urgencias.

1. Biometría hemática completa
2. Química sanguínea
3. Perfil de electrolitos
4. Pruebas de función hepática
5. TP y TPT
6. Examen general de orina (dependiendo de los casos)

Aceptado por el servicio de Neurología dentro del manual interno de operaciones para la Enfermedad Vasular Cerebral, se complementan los siguientes estudios a la mayor brevedad posible:

Proteína C reactiva	Perfil trombofílico (dependiendo del caso)
Velocidad de sedimentación glomerular	LDL COLESTEROL

Cortisol	HDL COLESTEROL
HbA1	TRIGLICERIDOS
TSH	Fibrinógeno

Actualmente se cataloga sin riesgo para el paciente la obtención de dichas muestras, estando a cargo personal calificado que trabaja en el laboratorio de análisis clínicos del Hospital Juárez de México, por lo que no es necesario solicitar algún consentimiento informado escrito autorizado por el paciente ni por los familiares o tutores legales.

Se obtiene una muestra de aproximadamente 19 mL de sangre en tubos al vacío con EDTA que se identifican, transportan, almacenan y manejan según los requisitos para el residuo peligroso biológico infeccioso comprendido en la Norma Oficial Mexicana NOM-087-ECOL-1995.

Las determinaciones cuantitativas bioquímicas de Proteína C Reactiva se realizan en el departamento de inmunoanálisis del laboratorio de análisis clínicos del Hospital Juárez de México, mediante la tecnología nefelométrico para la determinación de proteínas en plasma a través del Sistema BN™ II (**Figura 6**). La técnica ofrece valores de normalidad en un rango entre 0.0 – 5.0 mg/L.



Figura 6. Sistema BN™ II

EVALUACIÓN RADIOLÓGICA

Como protocolo de manejo y atendiendo las recomendaciones de las guías establecidas por la AHA/ASA, al momento de ingreso al servicio de urgencias médicas, a todos los pacientes bajo sospecha clínica de EVC se solicita tomografía simple axial computarizada de cráneo. La cual es valorada por el médico del servicio de imagenología y de neurología.

Durante su hospitalización, para complementar el protocolo diagnóstico se solicita Resonancia Magnética de encéfalo en fase T1, T2, FLAIR, difusión y angio-Resonancia magnética.

De acuerdo con la clínica y hallazgos de imagenología se clasifica como territorio vascular anterior de pequeño calibre (subcortical), de gran calibre (cortical) y territorio vertebrobasilar.

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

Como parte del manual interno de operaciones para la atención al paciente con Evento Vascular Cerebral del servicio de neurología del Hospital Juárez de México, a todos los pacientes se les solicita electrocardiograma, Radiografía de Tórax, Ecocardiograma transtorácico y ultrasonido Doppler de vasos de cuello.

Dependiendo del escenario e individualizando el caso clínico se completan los estudios con monitorización electrocardiográfica las 24 horas, ecocardiograma trans esofágico, angiografía, angio tomografía, ultrasonido Doppler de vasos intracraneales y/o estudios de neurofisiología.

METODOLOGÍA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se solicitaron todos los expedientes clínicos con diagnóstico de infarto cerebral (163) hospitalizados en el periodo de 1 de enero al 30 de junio de 2014, previa autorización del servicio de Neurología.

Se revisaron en forma minuciosa para determinar a aquellos pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, se vació la información en una hoja de recolección de datos y se anotó en la base de datos para su posterior análisis.

El comité de Tesis de la dirección de Investigación del Hospital Juárez de México autorizó el protocolo bajo el registro HJM 2358/14-R catalogándose sin riesgo.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Para determinar el tamaño de la muestra en este estudio se utilizó la siguiente fórmula:

$$K^2 N p \cdot q$$

$$n = \frac{\quad}{e^2(N-1) + k^2 pq}$$

donde:

$$N = 76$$

$$n = 25$$

Donde:

n=tamaño de la muestra

N=tamaño de la población

K=nivel de confianza 95%

p=variabilidad positiva

q=variabilidad negativa

e=error

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las diferentes variables de la tesis fueron descritas de acuerdo a su naturaleza como:

Variables cualitativas nominales.

Variables cuantitativas: continuas, discretas y ordinales.

Los resultados fueron reportados como medias y medianas según la necesidad de las variables estudiadas. Las relaciones entre los grupos se realizaron con la prueba χ^2 en variables categóricasy U de Mann Whitney para variables continuas. Todas las comparaciones estadísticas se llevaron con un nivel de significancia de 0.05, analizando la especificidad y la sensibilidad

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se tomaron en cuenta la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, Octubre 1983, 41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, Septiembre 1989, 48ª Asamblea General, Somerset West, Sudáfrica, Octubre 1996, la 52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, Octubre 2000, la 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008 y la 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013.

Se realizó de acuerdo a los lineamientos de la Ley General de Salud en Materia de Investigación considerando el artículo 13 al 16 donde debe prevalecer el criterio de respeto al ser humano en su dignidad y con protección de sus derechos y bienestar. Considerando que los datos para el análisis se obtienen de los resultados en el expediente clínico no representa ningún riesgo para el paciente de acuerdo al artículo 17 de la misma ley.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Apegado al artículo 23 de la Ley General de Salud en Materia de Investigación sólo es necesaria la autorización por parte del comité de ética del Hospital para incluir al paciente en el estudio.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

SEXO

Cualitativa, dicotómica

Definición conceptual:

Conjunto de factores orgánicos que distinguen al género masculino del femenino.

Definición operacional:

Se definirá de acuerdo al género especificado en el expediente médico.

EDAD

Cuantitativa, continua

Definición conceptual:

Tiempo transcurrido en años, desde el nacimiento hasta el momento de ingreso al estudio.

Definición operacional:

Se considera la edad referida por el paciente en el expediente.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA

Cualitativa, dicotómica

Definición conceptual:

La media de dos o más determinaciones de presión arterial diastólica -en dos visitas sucesivas- es mayor o igual a 90 mm Hg y/o la presión arterial sistólica en las mismas condiciones es mayor o igual a 140 mm Hg.

Definición operacional:

Se validará como afirmativo o negativo la clasificación otorgada por el médico según los criterios de la American Heart Association, consignada en el expediente médico del paciente.

DIABETES MELLITUS (DM)

Cualitativa, dicotómica

Definición conceptual:

Trastorno del metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas debido a una falta relativa o absoluta de secreción de insulina por parte de las células beta del páncreas. Se clasifica en DM tipo 1, DM tipo 2, DM de otros tipos y DM gestacional.

Definición operacional:

Se validará como afirmativo o negativo la clasificación otorgada por el médico según los criterios de la American Diabetes Association, consignada en el expediente médico.

TABAQUISMO

Cualitativa, dicotómica

Definición conceptual:

Hábito de consumir productos del tabaco en forma de cigarros, puros, masticado, etc.

Definición operacional:

Se validará como afirmativo o negativo el hecho de haber tenido o tener el hábito de consumir productos del tabaco confesado por el paciente o por el informante, independientemente del tiempo y de la cantidad, que esté documentado en la historia clínica en el expediente médico.

ETILISMO

Cualitativa, dicotómica

Definición conceptual:

Hábito de consumir bebidas alcohólicas.

Definición operacional:

Se validará como afirmativo o negativo el hecho de haber tenido o tener el hábito de consumir bebidas alcohólicas, confesado por el paciente o por el informante,

independientemente del tiempo y de la cantidad, que esté documentado en la historia clínica en el expediente médico.

FIBRILACIÓN AURICULAR

Cualitativa, dicotómica

Definición conceptual:

Arritmia cardíaca valorable mediante electrocardiograma caracterizada por un patrón continuo e irregular de ondas f auriculares con frecuencia > 300 x segundo, ausencia de espacio PR, R monomórficas, e intervalo RR irregular.

Definición operacional:

Se validará como afirmativo o negativo el hecho de presentar un EKG con diagnóstico de dicha arritmia consignado en el expediente médico.

TERRITORIO CEREBRAL INFARTADO

Cualitativa, nominal

Definición conceptual:

Localización del infarto cerebral agudo demostrable como hiperintensidad en T2 y difusión mediante estudio de Resonancia Magnética, o mediante estudio de PET.

Definición operacional:

Se validará como dentro de territorio carotídeo de grandes vasos si tiene afectación cortical, territorio carotídeo de pequeños vasos si tiene afectación subcortical de la circulación anterior y de territorio vertebrobasilar si este afecta circulación posterior, de acuerdo a las manifestaciones clínicas y hallazgos neurorradiológicos.

NIHSS

Cuantitativa, ordinal

Definición conceptual:

Escala de gravedad del infarto cerebral que explora el nivel de conciencia, movimientos extraoculares, campos visuales, fuerza y sensibilidad de las cuatro extremidades, lenguaje, coordinación, hemi inatención y disartria.

Definición operacional:

Para el análisis estadístico se utilizará la totalidad de registros obtenidos para buscar relación existente con la PCR.

Se utilizará la subclasificación propuesta por Montaner para según la puntuación obtenida poder clasificar la gravedad neurológica en varios grupos: 0: sin déficit; 1: déficit mínimo; 2-5: leve; 6-15: moderado; 15-20: déficit importante; > 20: grave

Aunque en su concepto fue diseñada para valorar los infartos en territorio anterior, es la más usada en los diversos estudios clínicos, aplicándola incluso al territorio vertebrobasilar con el consecuente riesgo de poder infravalorar la gravedad en estos casos.

TIEMPO DE TOMA DE MUESTRA

Cuantitativa, ordinal

Definición conceptual:

Lapso de tiempo entre el inicio de síntomas clínicos de infarto cerebral hasta la toma de muestra sérica para la cuantificación de Proteína C Reactiva.

Definición operacional:

Se validará el lapso de tiempo medido en horas desde el inicio de síntomas clínicos de infarto cerebral hasta la toma de muestra sérica para la cuantificación de Proteína C Reactiva dividiendo en tres categorías: menos de 24h, entre 24 y 48 horas, y más de 48 horas.

PCR

Cuantitativa, continua

Definición conceptual:

Cuantificación por técnica nefelométrica la determinación de proteína C reactiva en plasma a través del Sistema BN [™] II. La técnica ofrece valores de normalidad en un rango entre 0.0 – 5.0 mg/L.

Definición operacional:

Se validará como normal (0 – 5 mg/L) o alto (>5 mg/L) la determinación plasmática de proteína C reactiva obtenida a través de técnica nefelométrica por el sistema BN II.

ESCALA RANKIN MODIFICADO

Cuantitativa, ordinal

Definición conceptual:

Escala diseñada para informar de la discapacidad de un paciente tras un infarto cerebral. Su puntuación va desde 0 puntos, cuando el paciente no precisa ayuda; hasta 5 puntos cuando el paciente precisa ayuda de forma continua. Añade un agregado accesorio el de 6 puntos que es el de defunción. Tiene una relación moderada con el tamaño del infarto cerebral, con la relación interobservador y con la relación intraobservador.

Definición operacional:

Grado de discapacidad valorado al momento de egreso del paciente con valores que van del 1 (sin discapacidad) hasta 6 (muerte).

Se validará como discapacidad mínima (1-3 puntos) o grave (4-6)

HEMOGLOBINA GLUCOSILADA (HbA1c)

Cuantitativa, numérica

Definición conceptual:

Es una heteroproteína de la sangre que resulta de la unión de la hemoglobina (Hb) con glucósidos unidos a cadenas carbonadas con funciones ácidas en el carbono 3 y el 4.

Definición operacional:

Cuantificación sanguínea de la proteína hemoglobina glicada con rangos normales del 5-6%, incrementando a partir de esta última el riesgo cardiovascular según el estudio ACCORD, y dependiendo de su valor mayor o menor que 7, habrá relación con daño micro y macro vascular, según los hallazgos del estudios UKPDS.

LIPOPROTEÍNAS DE BAJA DENSIDAD (LDL)

Cuantitativa, numérica

Definición conceptual:

Es el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad. El exceso de LDL facilita la acumulación de grasa en las arterias y predispone a enfermedades cardiovasculares.

Definición operacional:

Es la cantidad cuantificada de número de lipoproteínas de baja densidad en sangre con un rango normal de 50-150 mg/dL.

LIPOPROTEÍNAS DE ALTA DENSIDAD (HDL)

Cuantitativa, numérica

Definición conceptual:

Es el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad. Según la Asociación Americana del Corazón el nivel de colesterol beneficioso de tipo HDL no debe ser inferior a 35 mg / 100 ml. Cuando menor sea el nivel de HDL y mayor el de LDL, más riesgo hay de padecer problemas cardiovasculares.

Definición operacional:

Es la cantidad cuantificada de lipoproteínas de alta densidad en sangre con un rango normal de 30-80 mg/dL.

TRIGLICÉRIDOS (TGL)

Cuantitativa, numérica

Definición conceptual:

Son acilgliceroles, un tipo de lípidos, formados por una molécula de glicerol, que tiene esterificados sus tres gruposhidroxílicos por tres ácidos grasos, ya sean saturados o insaturados. El exceso de triglicéridos en la sangre se llama hipertrigliceridemia y es un factor de riesgo cardiovascular.

Definición operacional:

Es la cantidad cuantificada de triacilgliceroles en sangre con un rango normal de 140-200mg/dL, y relacionados directamente con un mayor riesgo cardiovascular.

DÍAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA

Cuantitativa, discreta

Definición conceptual:

Número de días que el paciente permanece hospitalizado

Definición operacional:

Número de días que el paciente permanece hospitalizado debido al infarto cerebral y a sus complicaciones, hasta que las condiciones sean estables para poder egresarse y continuar su tratamiento y rehabilitación en forma ambulatoria, o llegue la defunción.

TIROTROPINA U HORMONA LIBERADORA DE HORMONA TIROIDEA (TSH)

Cuantitativa, numérica

Definición conceptual:

Es una hormona producida por la hipófisis que regula la producción de hormonas tiroideas.

Definición operacional:

Es la cuantificación por medio de laboratorio de los niveles plasmáticos de hormona liberadora de hormona tiroidea, los cuales tienen un rango de normalidad entre 0.46-4.6 μ UI/mL, y tienen estrecha relación con la función tiroidea normal, así como advertir hipo o hipertiroidismo sin identificar entre causa primaria o secundaria.

INFECCIÓN ASOCIADA CON LA ASISTENCIA SANITARIA (INTRAHOSPITALARIA)

Nominal, cualitativa

Definición conceptual:

Es una infección que se contagia en un hospital o establecimiento hospitalario en un paciente hospitalizado que no la padecía ni la estaba incubando en el momento del ingreso ni es la causa directa de ingreso, o es el efecto residual de una infección adquirida durante una admisión previa. Se incluyen también las infecciones contraídas en el hospital, pero que aparecen hasta 30 días después que el paciente ha sido dado de alta; asimismo, las que se registran en el personal si existe el antecedente de un contagio intrahospitalario.

Definición operacional:

Toda infección demostrada mediante clínica, laboratorios o imagen que aparece en el paciente tras 72 horas hospitalizado siempre que ésta no estuviera presente ni en el período de incubación en el momento del ingreso. Con estos criterios se consideró infectado o no infectado.

RESULTADOS

Características generales de población

Durante el periodo de estudio se hospitalizaron al servicio de neurología 76 pacientes con diagnóstico de infarto cerebral, de los cuales 41 reunían criterios de inclusión sin embargo 18 fueron excluidos ya que no contaban con cuantificación de proteína C reactiva. La población total de la muestra fue de 23 pacientes.

Para determinar la asociación y confirmar la hipótesis se realizaron dos procesos estadísticos: determinación de X^2 y U Mann Whitney.

Edad

Media: 59,2608696

Mediana: 60

Desviación estándar $\pm 19,2713103$

Rango: (18:93)

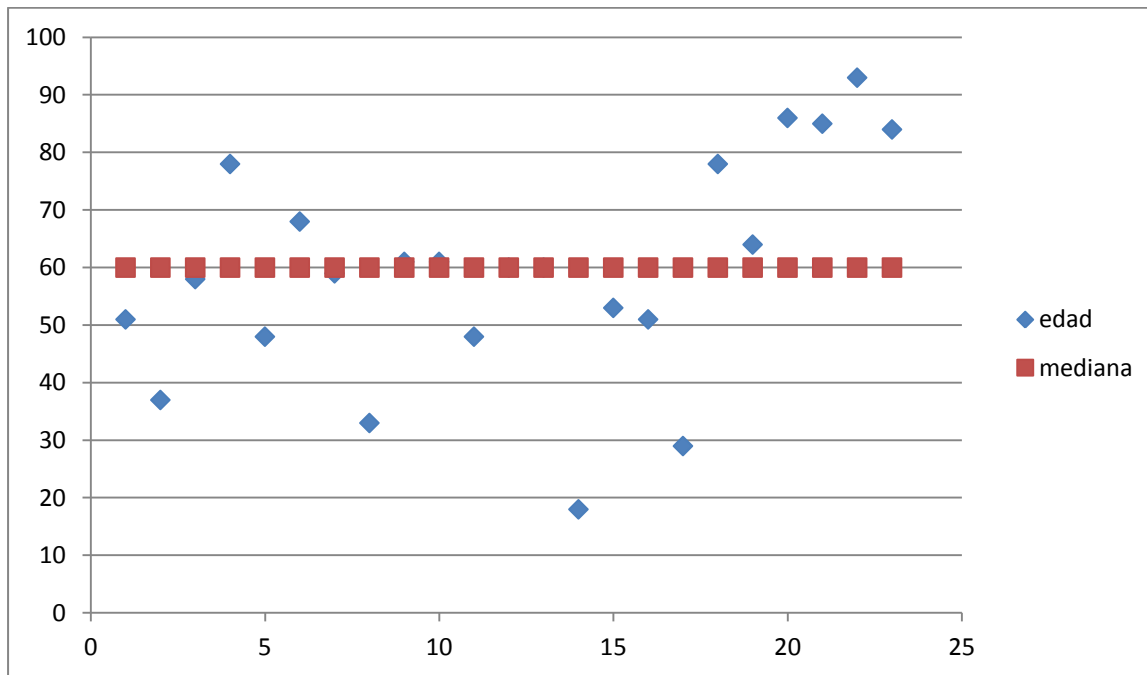


Gráfico 1. Número de pacientes y la edad de cada uno.

NIVEL DE PROTEÍNA C REACTIVA

Media 7,09913043

Mediana 5,25

Desviación estándar 6,5940627

Rango (2.38-35)

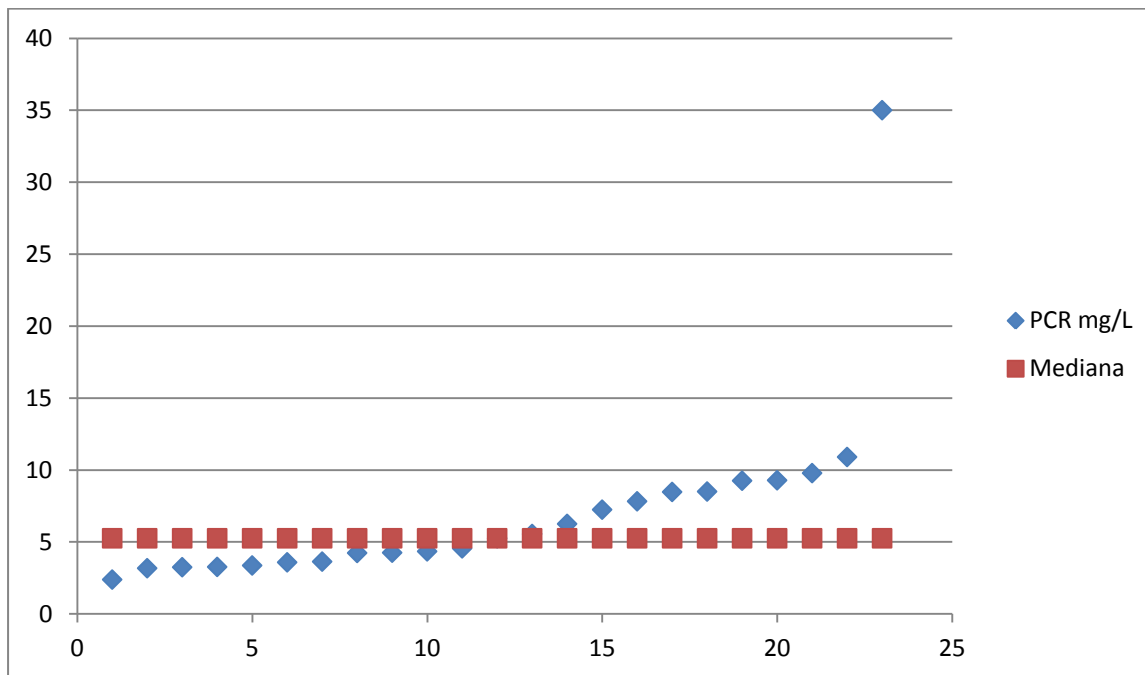


Gráfico 2. Número de pacientes y cuantificación de PCR en mg/L de cada uno

PCR < 5mg/L	11 (47.8 %)
PCR > 5mg/L	12 (52.2 %)

Tabla 5. División en subgrupos dependiendo de un nivel de PCR alto (5mg/L) ó bajo (< 5mg/L)

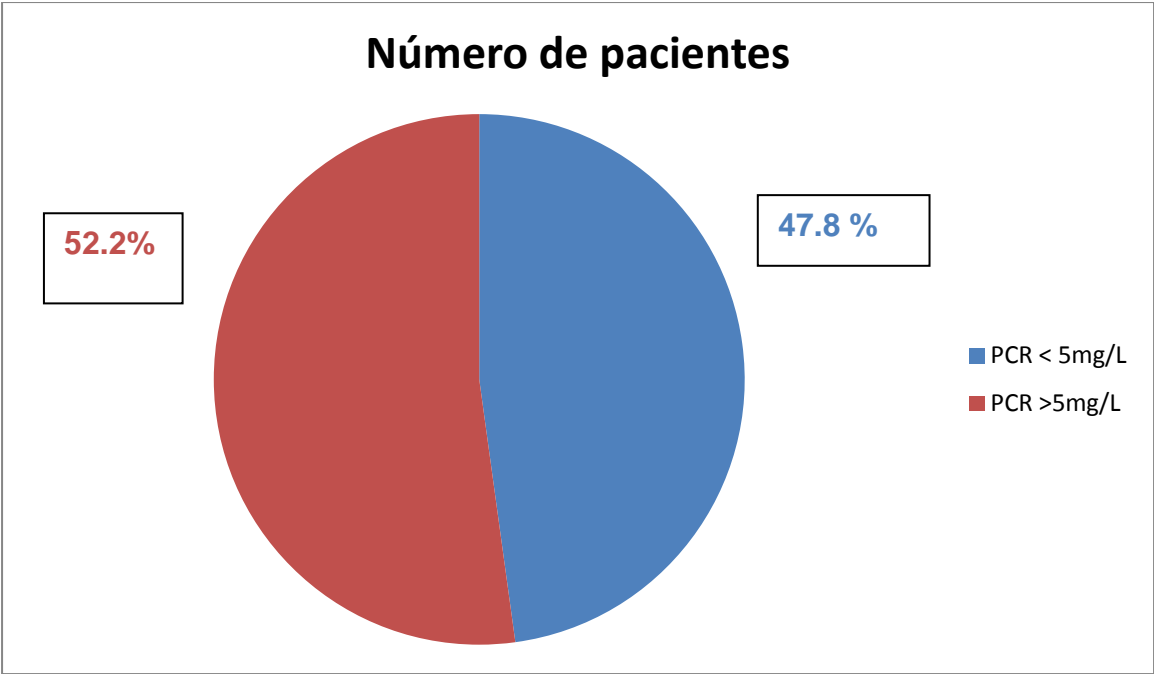


Gráfico 3. Distribución en porcentajes según subgrupo con nivel de PCR alto (> 5mg/L) ó bajo (< 5mg/L).

NIVELES DE PROTEÍNA C REACTIVA Y EDAD

Edad en años	PCR < 5mg/L	PCR >5mg/L	Total
MEDIA	54,72727273	63,41666667	59,2608696
MEDIANA	58	62	60
DESVIACION ESTANDAR	13,10031228	23,39564191	19,2713103

Tabla 6. Promedio de edad, mediana y desviación estándar de acuerdo a grupos con niveles séricos de PCR <5mg/L ó >5mg/L y totales.

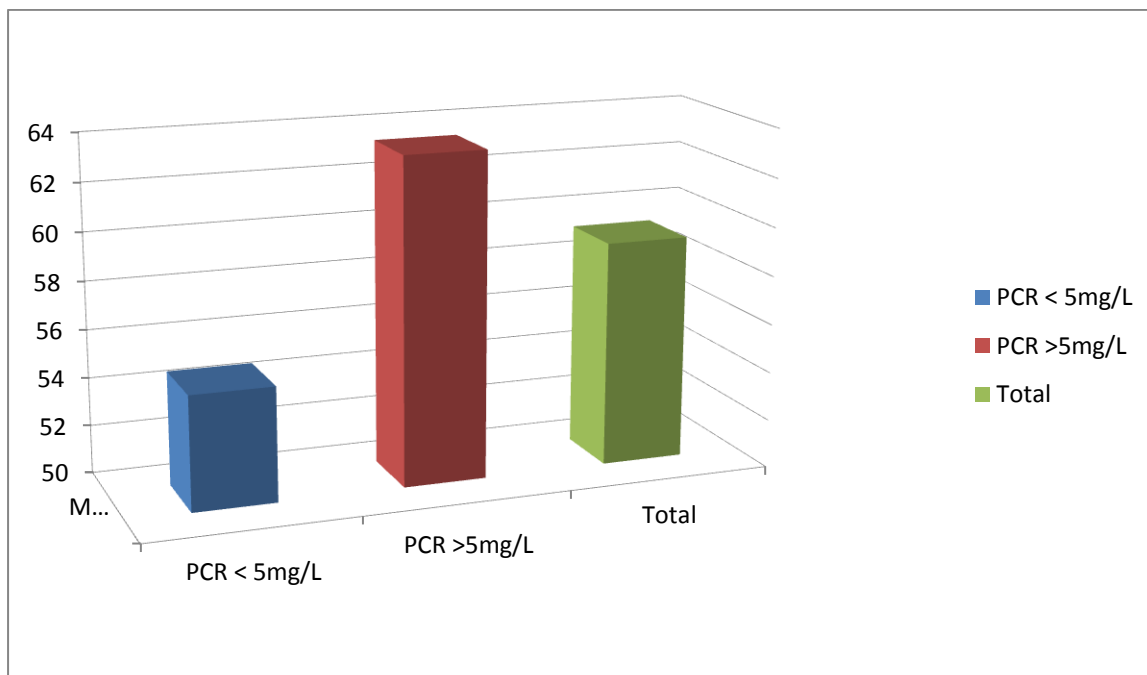


Gráfico 4. Promedio de edad de acuerdo a grupos de nivel de PCR.

GÉNERO Y PROTEÍNA C REACTIVA ASOCIADOS

10 (43.3%) del sexo femenino y 13 (56.6%) masculino, relación hombre/mujer 1:1,8.

Género	PCR < 5mg/L	PCR >5mg/L	Total	
Hombres	8 (34.8 %)	5 (21.7 %)	13 (56.5%)	p=0.028
Mujeres	3 (13 %)	7 (30.5 %)	10 (43.5%)	p=0.037
Total	11	12	23	

Tabla 7. Número de pacientes por género de acuerdo al total, y a cada uno de los subgrupos (PCR < ó > de 5mg/L)

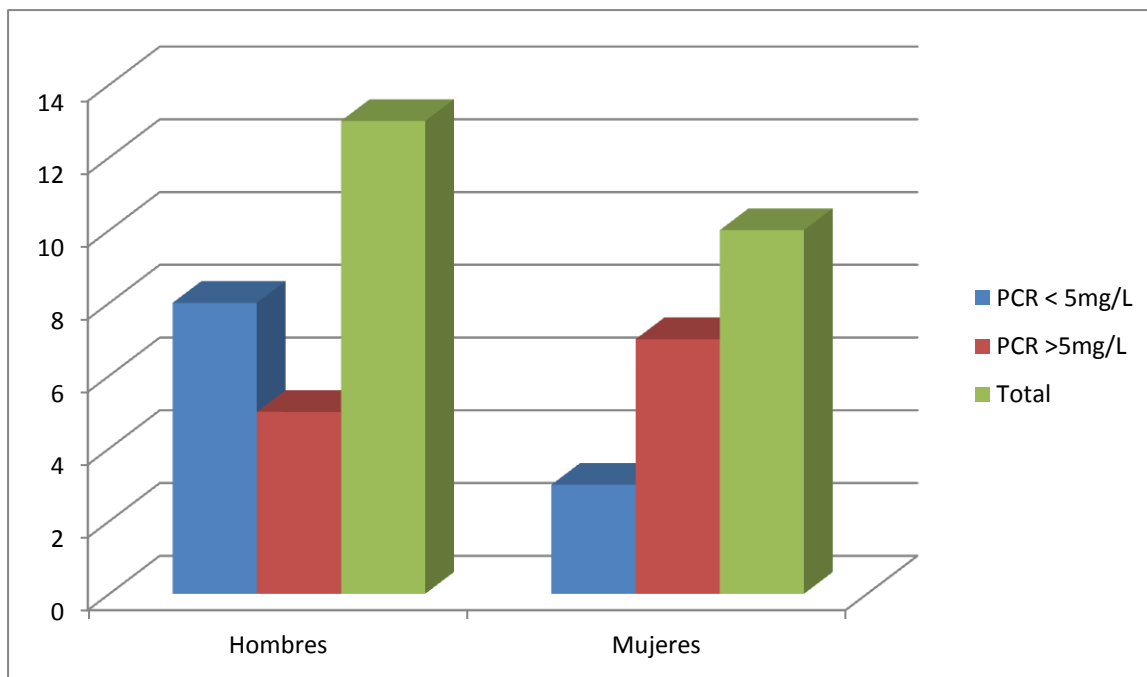


Gráfico 5. Número de pacientes de acuerdo por género en el total de la muestra y los subgrupos (PCR < ó > 5mg/L)

RANKIN MODIFICADO ASOCIADO A PROTEÍNA C REACTIVA

De acuerdo con la puntuación de la escala de Rankin los pacientes fueron clasificados como sigue: Rankin de 1 punto (2 pacientes, 8.7%), 2 puntos (5 pacientes, 21.8%), 3 puntos (5 pacientes, 21.8%); 4 puntos (1 paciente, 4.3%), 5 puntos (6 pacientes, 26.1%) y 6 puntos (4 pacientes, 17.4%). Identificándose 7 pacientes (30.5%) con discapacidad grave (Rankin modificado 4-5 puntos), 4 defunciones (17.4%) (Rankin modificado 6 puntos).

Rankin modificado	PCR < 5mg/L	PCR > 5mg/L	Total	
1	2 (8.7 %)	0	2 (8.7 %)	p=0.013
2	4 (17.4 %)	1 (4.3 %)	5 (21.7 %)	p=0.15
3	3 (13.1 %)	1 (4.3 %)	4 (17.4 %)	p=0.23
4	0	2 (8.7 %)	2 (8.7 %)	p=0.16
5	2 (8.7 %)	4 (17.4 %)	6 (26.1 %)	p=0.024
6	0	4 (17.4 %)	4 (17.4 %)	p=0.034
	11 (47.8 %)	12 (52.2 %)	23	

Tabla 8. Número de pacientes según valoración al egreso mediante la escala modificada de Rankin.

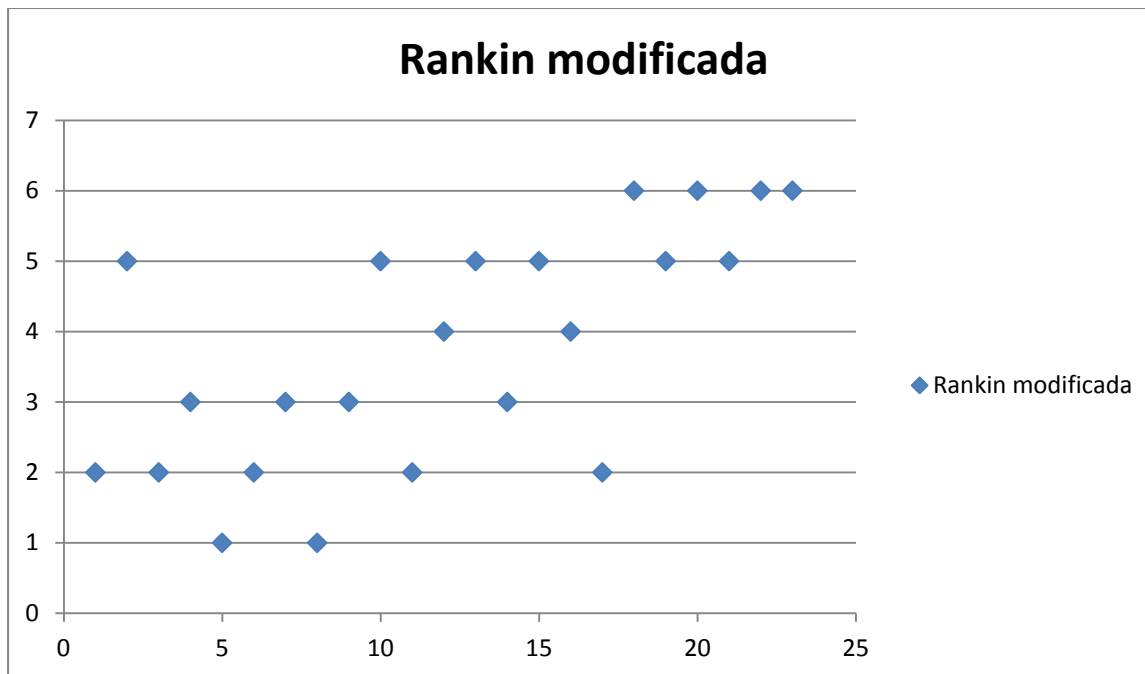


Gráfico 6. Valoración de discapacidad al momento de egreso mediante la escala modificada de Rankin de cada uno de los pacientes incluidos.

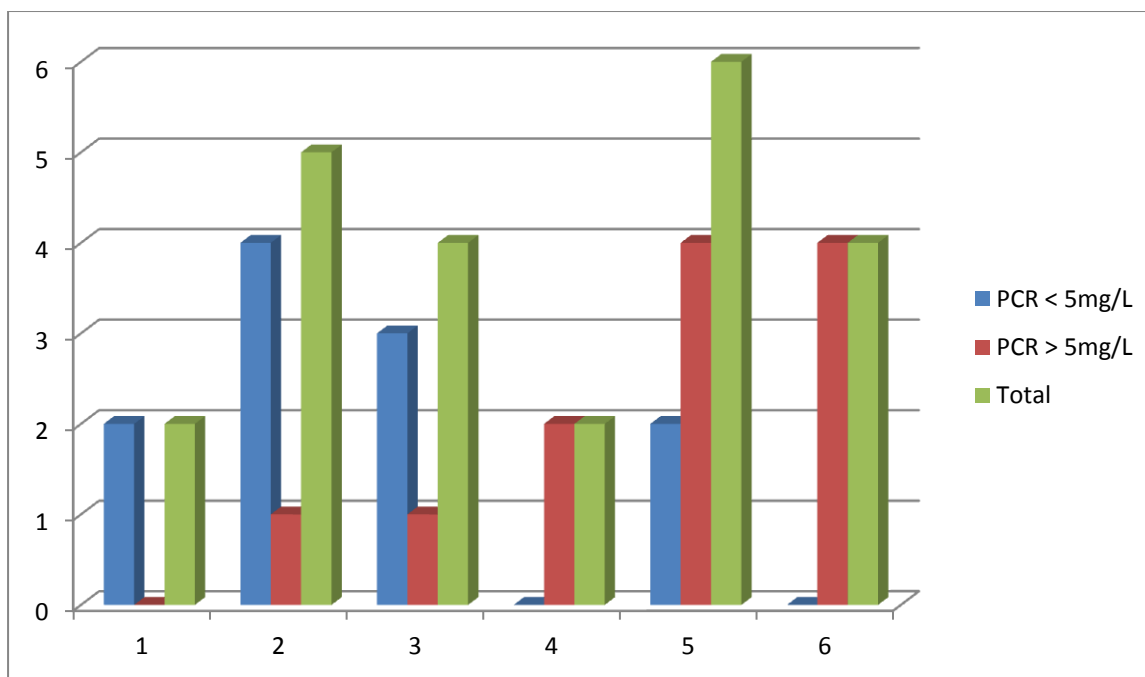


Gráfico 7. Número total de pacientes (en verde) de acuerdo a su valoración de discapacidad al momento de egreso mediante la escala modificada de Rankin y de acuerdo a cada subgrupo según nivel de PCR alto (>5mg/L) ó bajo (<5mg/L).

Niveles de proteína C reactiva mayores a 5 mg/L se consideró asociado a mal pronóstico de los cuales se obtuvieron 12 pacientes (52.1%): 5 hombres (21.8%) y 7 mujeres (30.5%).

Rankin modificado	PCR < 5mg/L	PCR > 5mg/L	Total	
1-3	9 (39.1 %)	2 (8.7 %)	11 (47.8 %)	p=0.04
4-6	2 (8.7 %)	10 (43.5 %)	12 (52.2 %)	p=0.05
	11 (47.8 %)	12 (52.2 %)	23	

Tabla 9. Número de pacientes de acuerdo a su valoración de discapacidad al momento de egreso mediante la escala modificada de Rankin y de acuerdo a cada subgrupo según nivel de PCR alto (>5mg/L) ó bajo (<5mg/L).

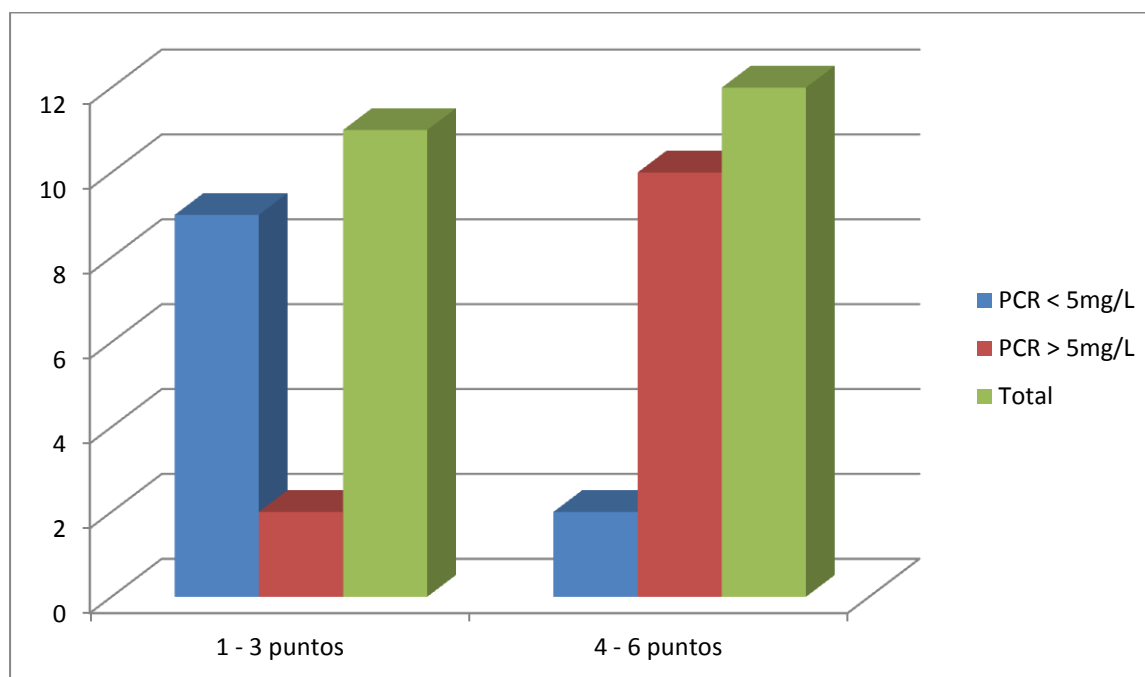


Gráfico 9. Número de pacientes de acuerdo a su valoración de discapacidad al momento de egreso mediante la escala modificada de Rankin y de acuerdo a cada subgrupo según nivel de PCR alto (>5mg/L) ó bajo (<5mg/L).

El objetivo es ver si las variables PCR y RANKIN SCORE están significativamente asociadas:

Nivel de confianza % : 99.5%

Frecuencias Observadas

		PCR		
		<5	>5	Total
RANKIN SCORE	<=3	9	2	11
	>=4	2	10	12
	Total	11	12	23

Frecuencias Esperadas

		PCR		
		<5	>5	Total
RANKIN SCORE	<=3	5.26	5.74	11
	>=4	5.74	6.26	12
	Total	11	12	23

Las variables PCR y RANKIN SCORE están significativamente asociadas.

Estadístico Chi-cuadrado (X^2) : 9.763
 Grados de libertad (gl) : 1
Significación (p) : 0.0018

U DE MANN WHITNEY

Donde la población A estudiada son niveles de proteína c reactiva y B escala de Rankin. Con la finalidad de observar que las variables cuantitativas se encuentran asociadas significativamente.

Se obtienen resultados:

Población A: 4.7

Población B: 1.3

Z= - 1.9

p= 0.032

Por lo tanto la hipótesis es aceptada

HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y NIVELES DE PROTEÍNA C REACTIVA

Hipertensión Arterial Sistémica	PCR < 5mg/L	PCR >5mg/L	Total	
Sí	4 (17.4 %)	7 (30.4 %)	11 (47.8 %)	p=0.018
No	7 (30.4 %)	5 (21.8%)	12 (52.2 %)	p=0.027
	11	12	23	

Tabla 10. Asociación de Hipertensión Arterial Sistémica y niveles de PCR

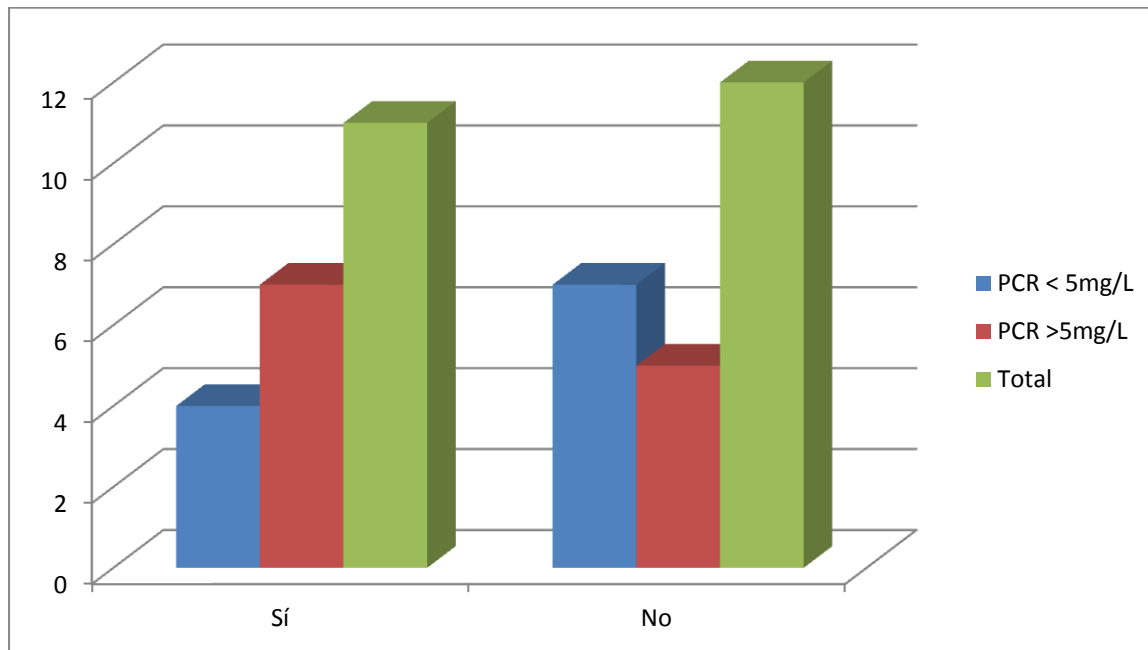


Gráfico 10. Asociación de Hipertensión Arterial Sistémica y niveles de PCR.

DIABETES MELLITUS Y PROTEÍNA C REACTIVA

Diabetes Mellitus	PCR < 5mg/L	PCR >5mg/L	Total	
Sí	3 (13 %)	4 (17.4 %)	7 (30.4 %)	p= 0.0351
No	8 (34.8 %)	8 (34.8%)	16 (69.6 %)	p=0.0167
	11	12	23	

Tabla 11. Asociación entre la presencia o ausencia de diabetes y los niveles de PCR.

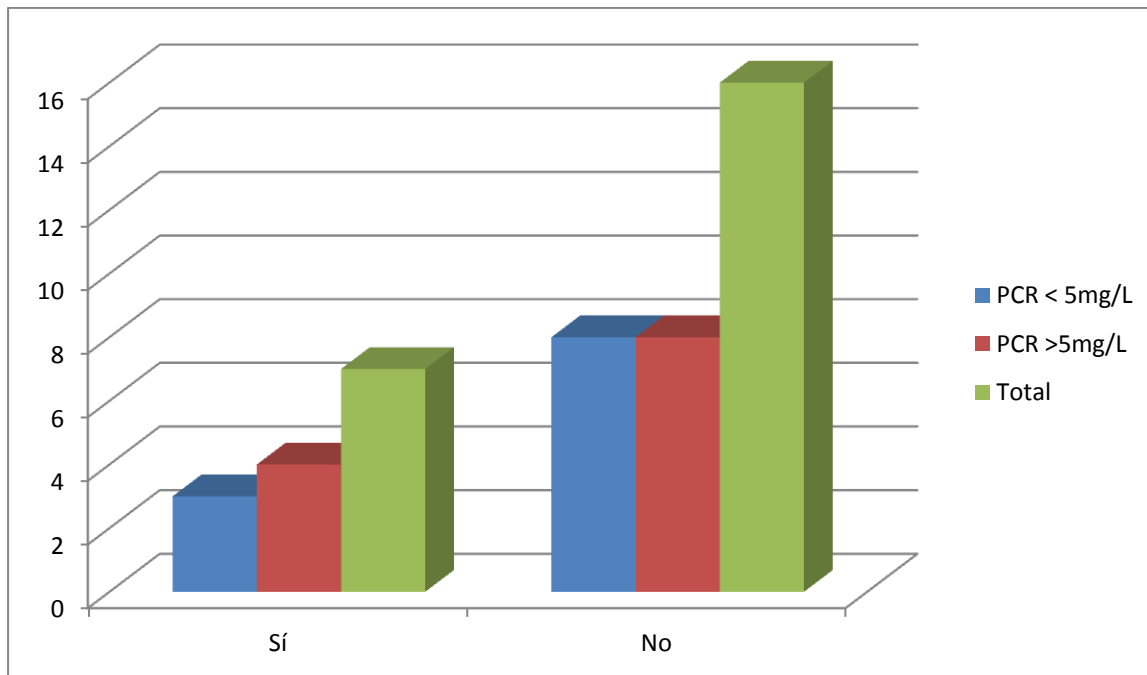


Gráfico 11. Asociación entre la presencia o ausencia de diabetes y los niveles de PCR.

TABAQUISMO Y PROTEÍNA C REACTIVA

Tabaquismo	PCR < 5mg/L	PCR >5mg/L	Total	
Sí	5(21.7 %)	5 (21.7 %)	10 (43.4%)	p=0.245
No	6 (26.1 %)	7 (30.5 %)	13 (56.6 %)	p=0.451
	11	12	23	

Tabla 12. Asociación entre tabaquismo y los niveles de PCR

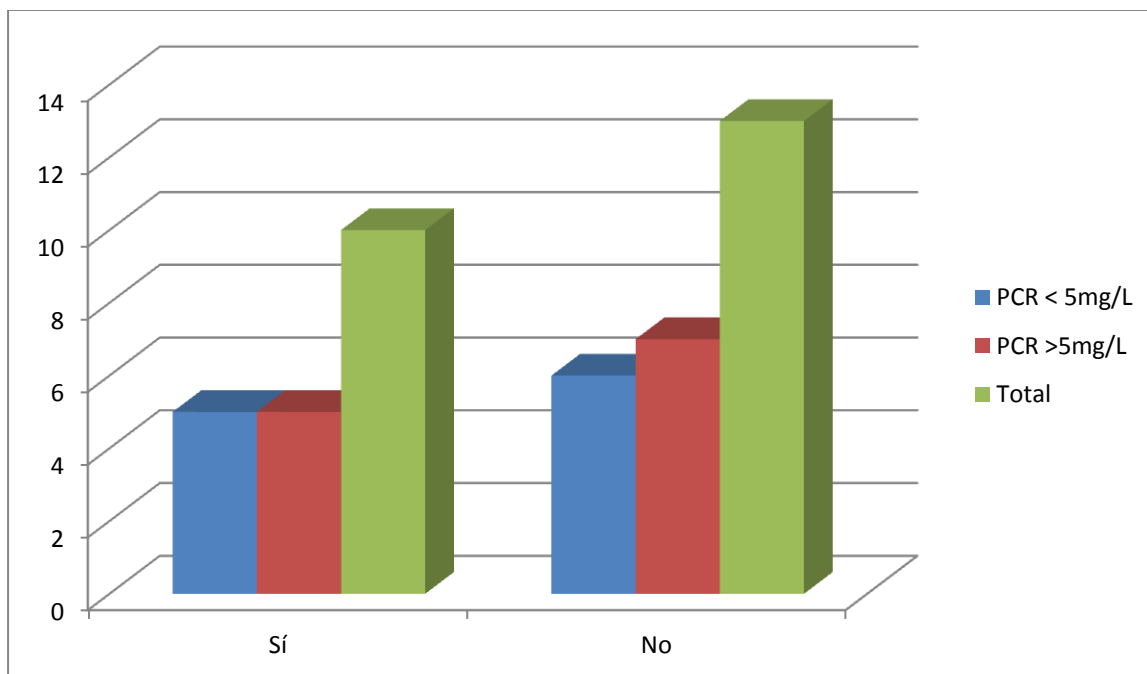
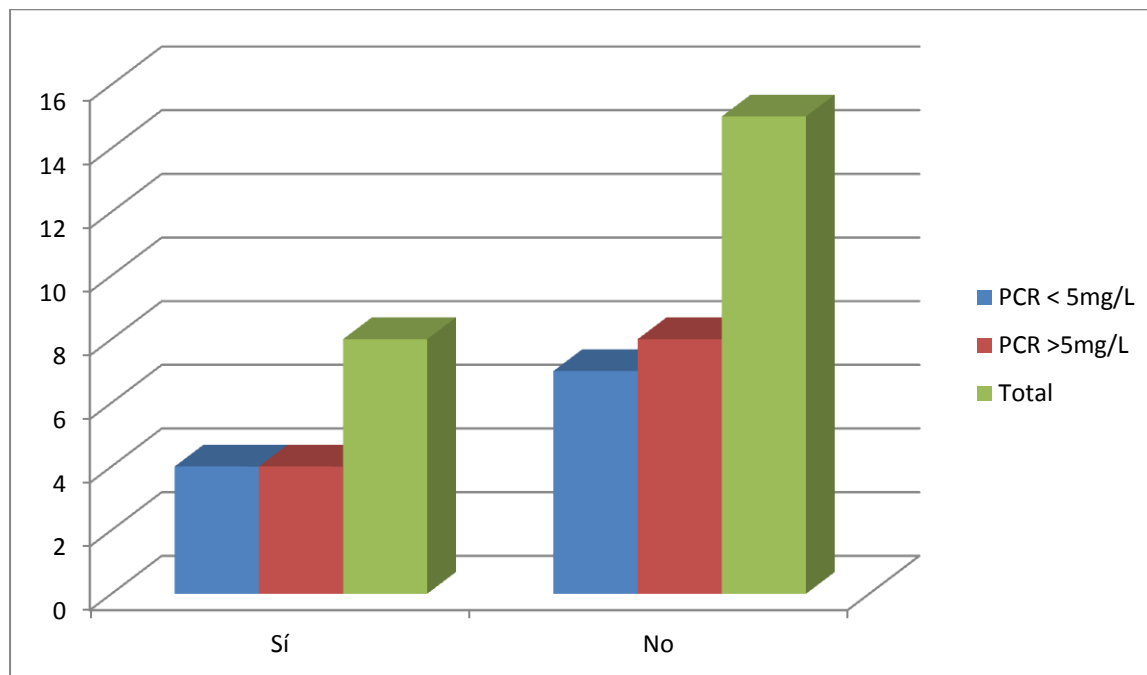


Gráfico 12. Asociación entre tabaquismo y los niveles de PCR

ETILISMO Y PROTEÍNA C REACTIVA

Etilismo	PCR < 5mg/L	PCR >5mg/L	Total	
Sí	4 (17.4 %)	4 (17.4 %)	8 (34.8 %)	p=0.072
No	7 (30.4 %)	8 (34.8 %)	15 (65.2 %)	p=0.065
	11	12	23	

Tabla 13. Asociación entre etilismo y los niveles de PCR



Gráfica 13. Asociación entre etilismo y los niveles de PCR

ASOCIACIÓN ENTRE FIBRILACIÓN AURICULAR Y PROTEÍNA C REACTIVA

Fibrilación Auricular	PCR < 5mg/L	PCR >5mg/L	Total	
Sí	0 (0%)	4 (17.4 %)	4 (17.4 %)	p=0.67
No	11 (47.8 %)	8 (34.8%)	19 (82.6 %)	p=0.74
	11	12	23	

Tabla 14. Asociación entre Fibrilación auricular y los niveles de PCR.

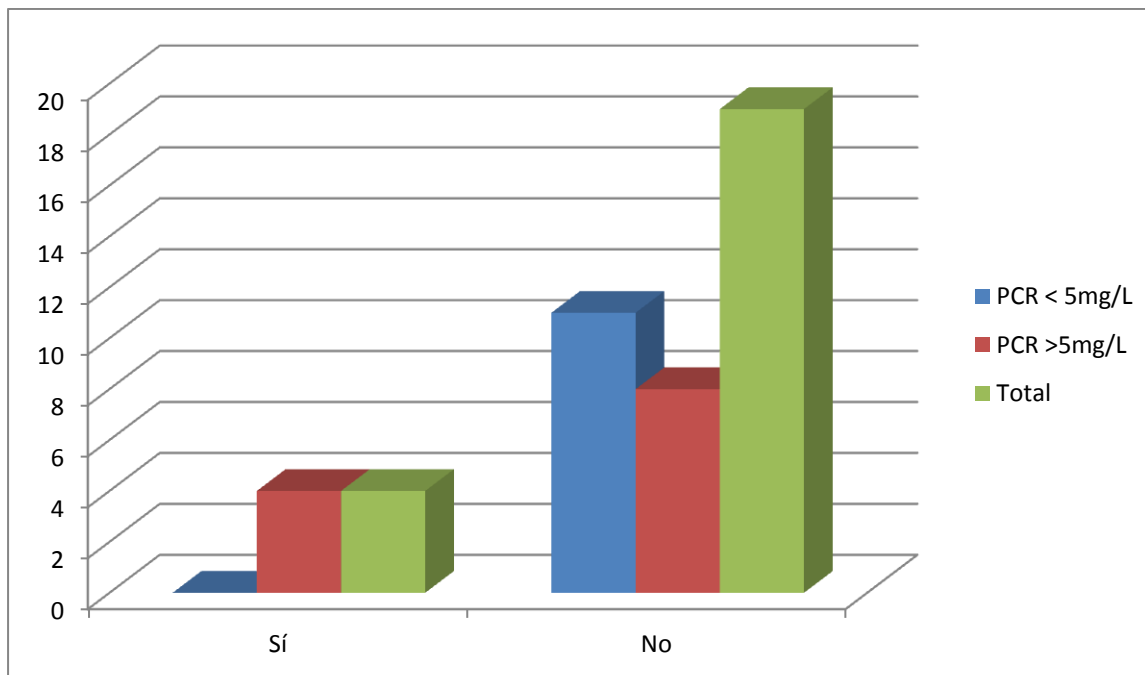


Gráfico 14. Asociación entre fibrilación auricular y los niveles de PCR.

TERRITORIO VASCULAR AFECTADO Y PROTEÍNA C REACTIVA

Territorio Vascular Afectado	PCR < 5mg/L	PCR >5mg/L	Total	
Anterior grandes vasos	4 (17.4 %)	6 (26.1 %)	10 (43.5 %)	p=0.081
Anterior subcortical	4 (17.4 %)	3 (13 %)	7 (30.4 %)	p=0.063
Vertebrovasilar	3 (13 %)	3 (13 %)	6 (26.1%)	p=0.04
	11	12	23	

Tabla 15. Asociación entre territorio vascular afectado y los niveles de PCR

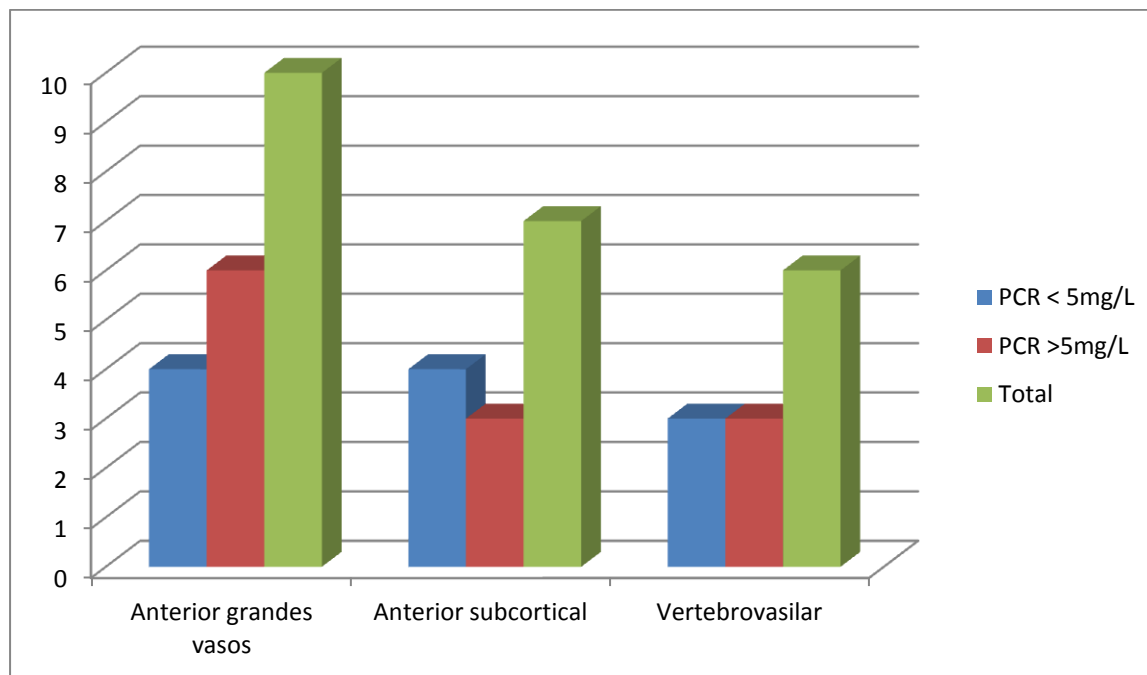


Gráfico 15. Asociación entre territorio vascular afectado y los niveles de PCR

TIEMPO DE TOMA DE LA MUESTRA RESPECTO AL INICIO DE LOS SINTOMAS Y DIFERENCIA DE NIVELES DE PROTEÍNA C REACTIVA

Tiempo de toma de la muestra respecto a inicio de síntomas	PCR < 5mg/L	PCR >5mg/L	Total	
< 24 h	1 (4.3 %)	1 (4.3 %)	2 (8.7 %)	p=0.18
24 – 48 h	3 (13 %)	7 (30. 4%)	10 (43.5 %)	p=0.15
> 48h	7 (30.4 %)	4 (17.4 %)	11 (47.8 %)	p=0.17
	11	12	23	

Tabla 17. Asociación entre el tiempo de toma de la muestra y los niveles de PCR.

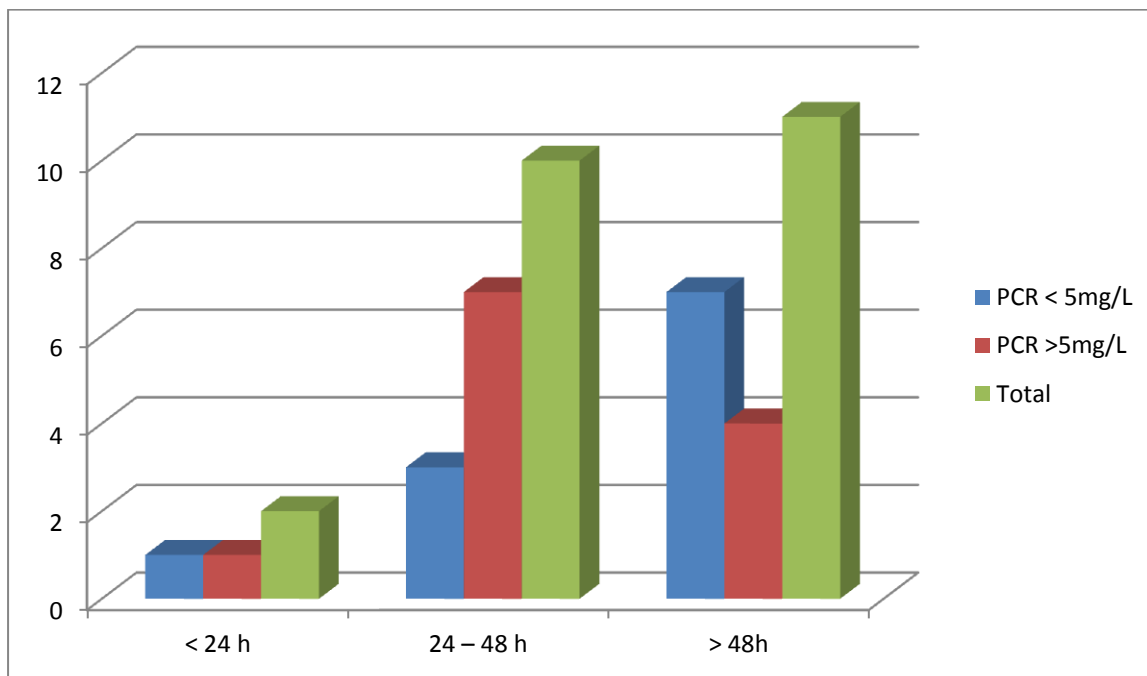


Gráfico 17. Asociación entre el tiempo de toma de la muestra y los niveles de PCR.

HEMOGLOBINA GLUCOSILADA Y PROTEÍNA C REACTIVA

Media: 6.9%

Mediana: 6.4%

Desviación estándar: ± 1.16

Rango: (5.7-9.6)

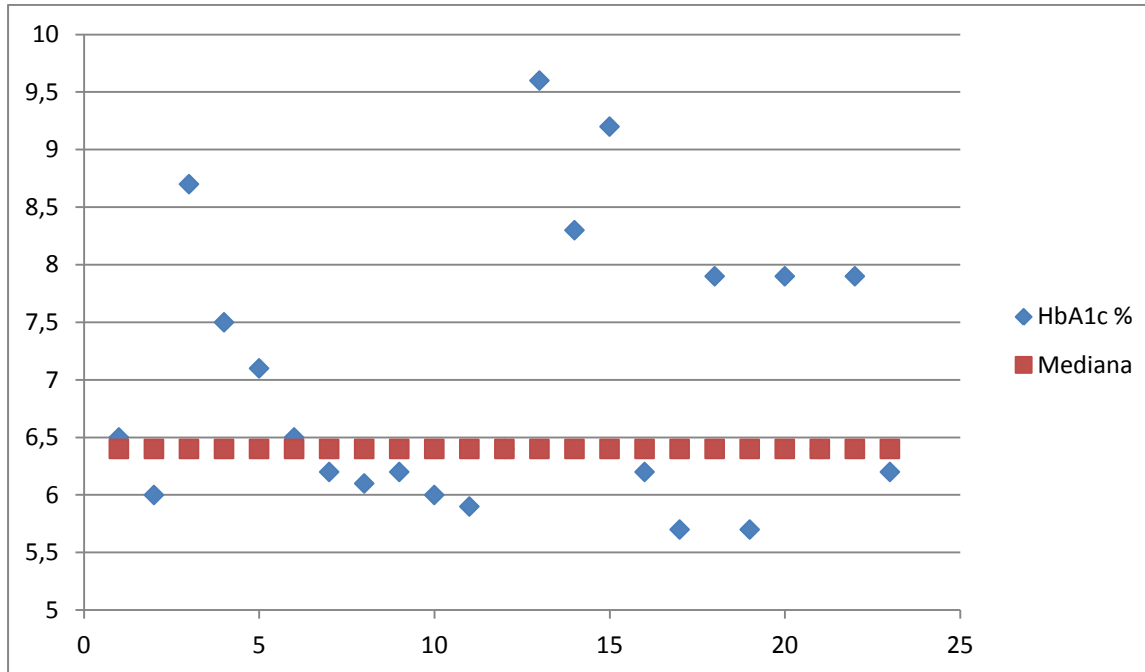


Gráfico 18. Niveles de hemoglobina glucosilada de cada uno de los participantes.

Hemoglobina glucosilada	PCR < 5mg/L	PCR >5mg/L	Total	
< 7 %	8 (34.8 %)	6 (26.1 %)	14 (60.9 %)	p=0.04
> 7 %	3 (13 %)	6 (26.1 %)	9 (39.1 %)	p=0.05
	11 (47.8 %)	12 (52.2 %)	23	

Tabla 18. Asociación entre niveles altos (>7%) o bajos (<7%) de hemoglobina glucosilada y los niveles de PCR.

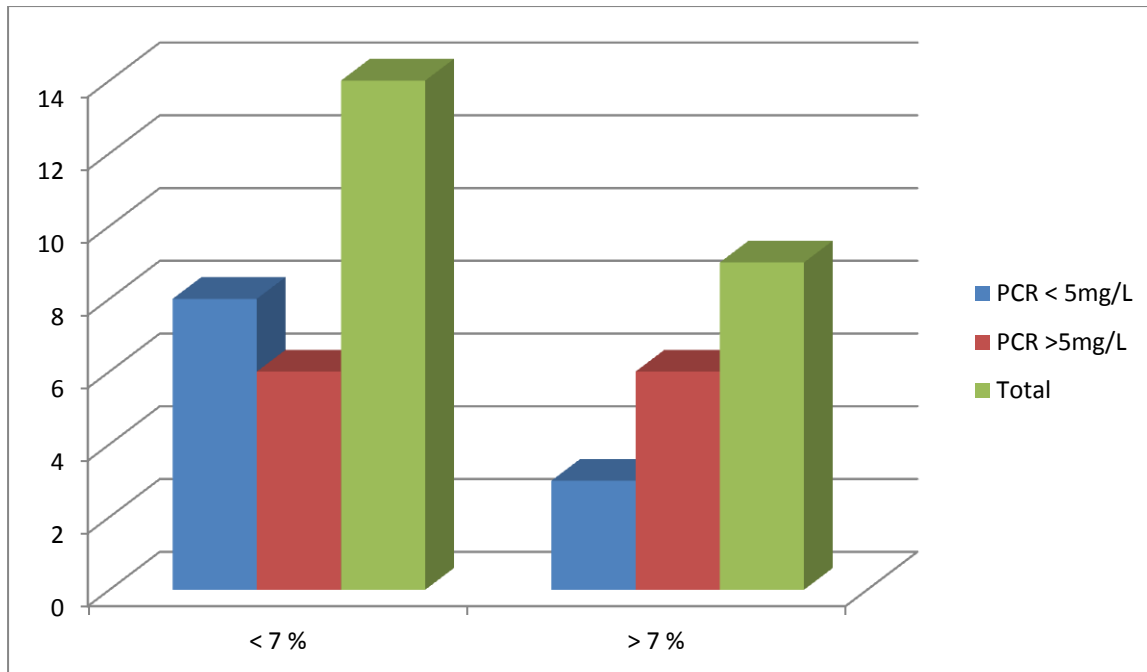


Gráfico 19. Asociación entre niveles altos (>7%) o bajos (<7%) de hemoglobina glucosilada y los niveles de PCR.

NIVELES DE LDL COLESTEROL Y PROTEÍNA C REACTIVA

Media: 100.7

Mediana: 100.8

Desviación estándar: ± 36.77

Rango: (21.9–166.4)

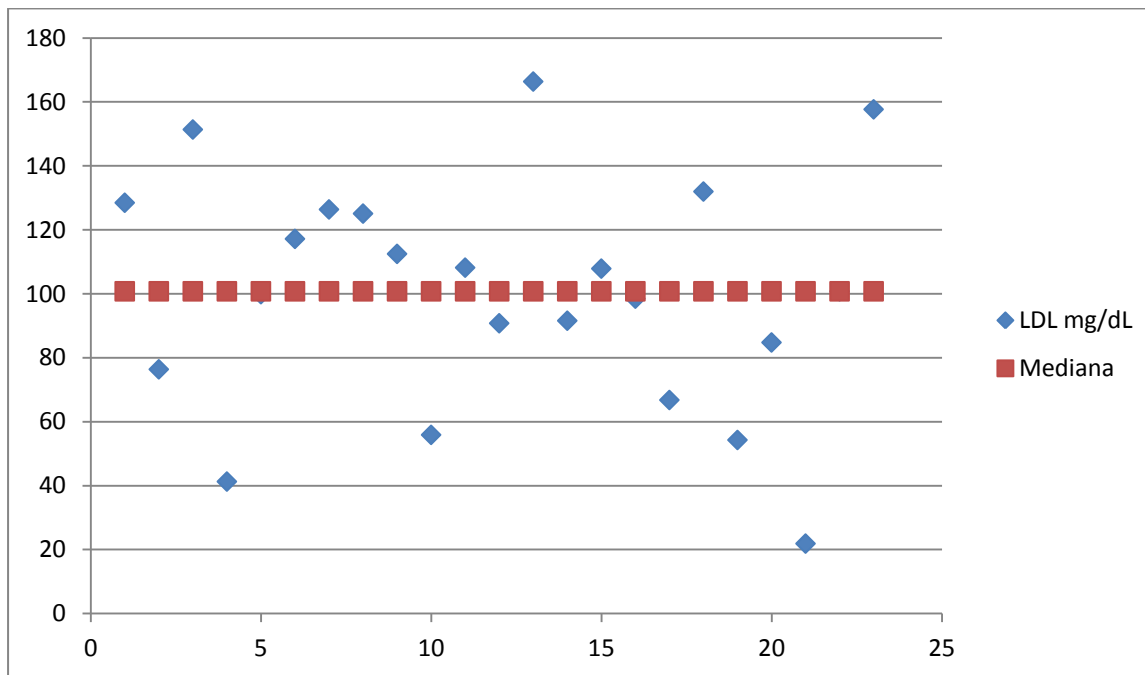


Gráfico 20. Nivel de colesterol LDL de cada uno de los pacientes.

LDL	PCR < 5mg/L	PCR >5mg/L	Total	
<50 mg/dL	1 (4.3 %)	1 (4.3 %)	2 (8.7 %)	p=0.034
50-150 mg/dL	9 (39.1 %)	9 (39.1 %)	18 (78.2 %)	p=0.051
> 151 mg/dL	1 (4.3 %)	2 (8.7 %)	3 (13 %)	p=0.012
	11 (47.8 %)	12 (52.2 %)	23	

Tabla 19. Asociación entre los niveles de colesterol LDL y la PCR

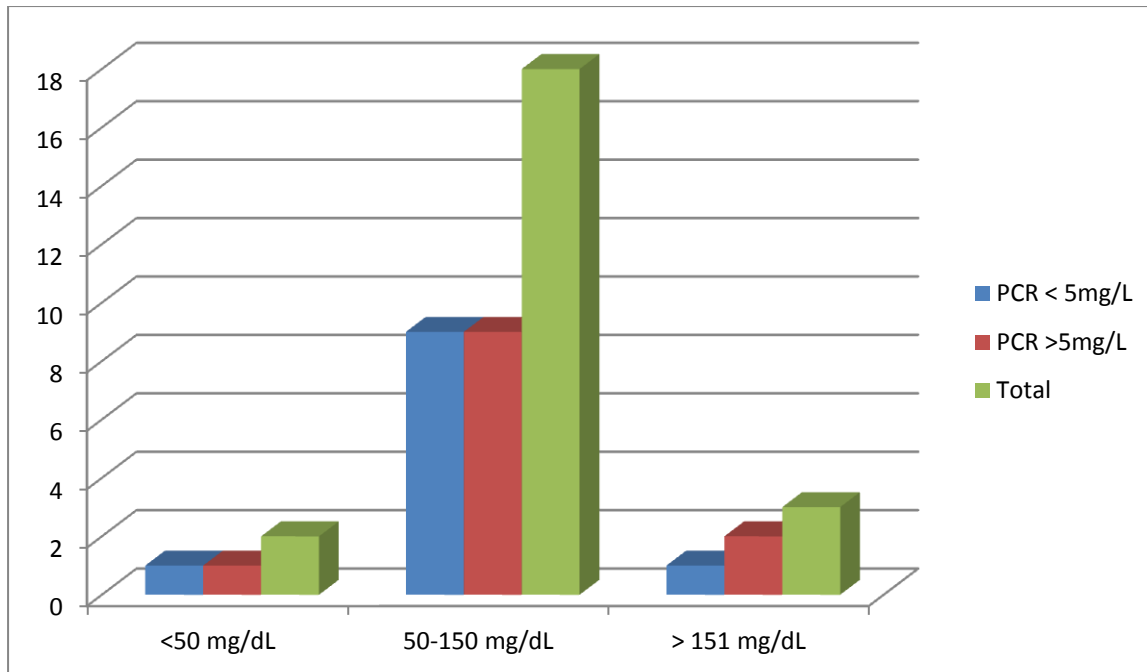


Gráfico 21. Asociación entre los niveles de colesterol LDL y la PCR.

NIVELES DE HDL COLESTEROL Y PROTEINA C REACTIVA ASOCIADOS

Media: 39.08

Mediana: 37.4

Desviación estándar: 11.23

Rango: (17.3-65)

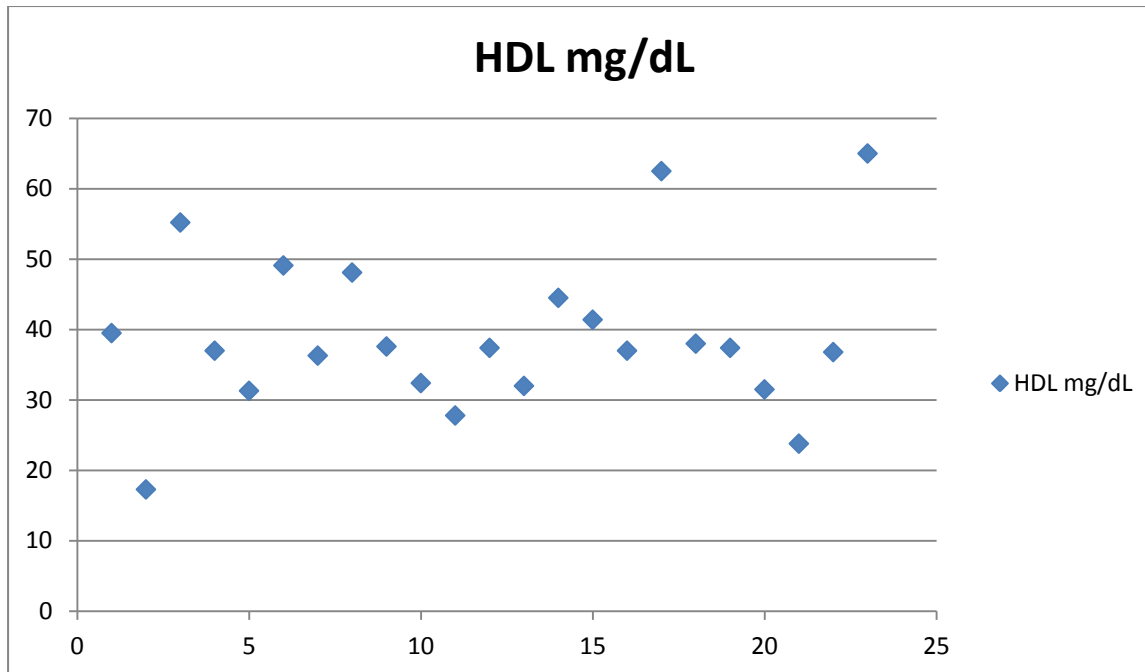


Gráfico 22. Niveles de colesterol HDL de cada uno de los pacientes.

HDL	PCR < 5mg/L	PCR >5mg/L	Total	
< 30 mg/dL	2 (8.7 %)	1 (4.3 %)	3 (13 %)	p=0.063
30 – 80 mg/dL	9 (39.1 %)	11 (47.8 %)	20 (87 %)	p=0.015
> 80 mg/dL	0	0	0	
	11 (47.8 %)	12 (52.2 %)	23	

Tabla 20. Asociación entre los niveles de colesterol HDL y la PCR.

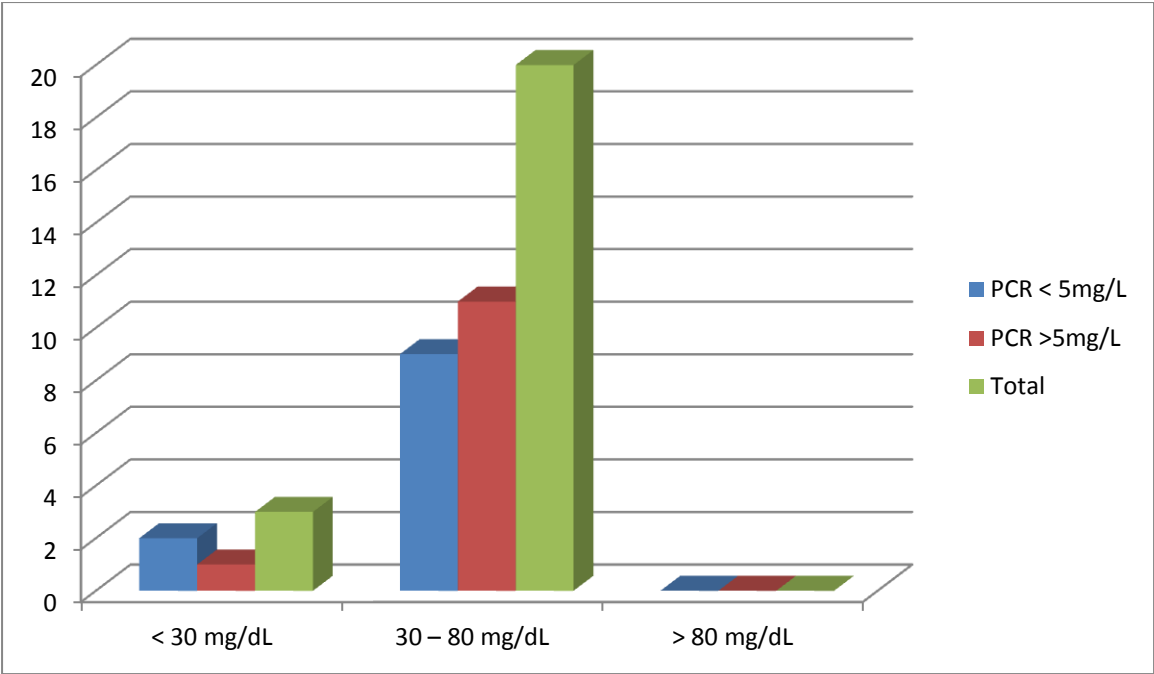


Gráfico 23. Asociación entre los niveles de colesterol HDL y la PCR

PROTEÍNA C REACTIVA Y TRIGLICERIDOS

Media: 114.48

Mediana: 110

Desviación estándar: ± 40.34

Rango: (46-195)

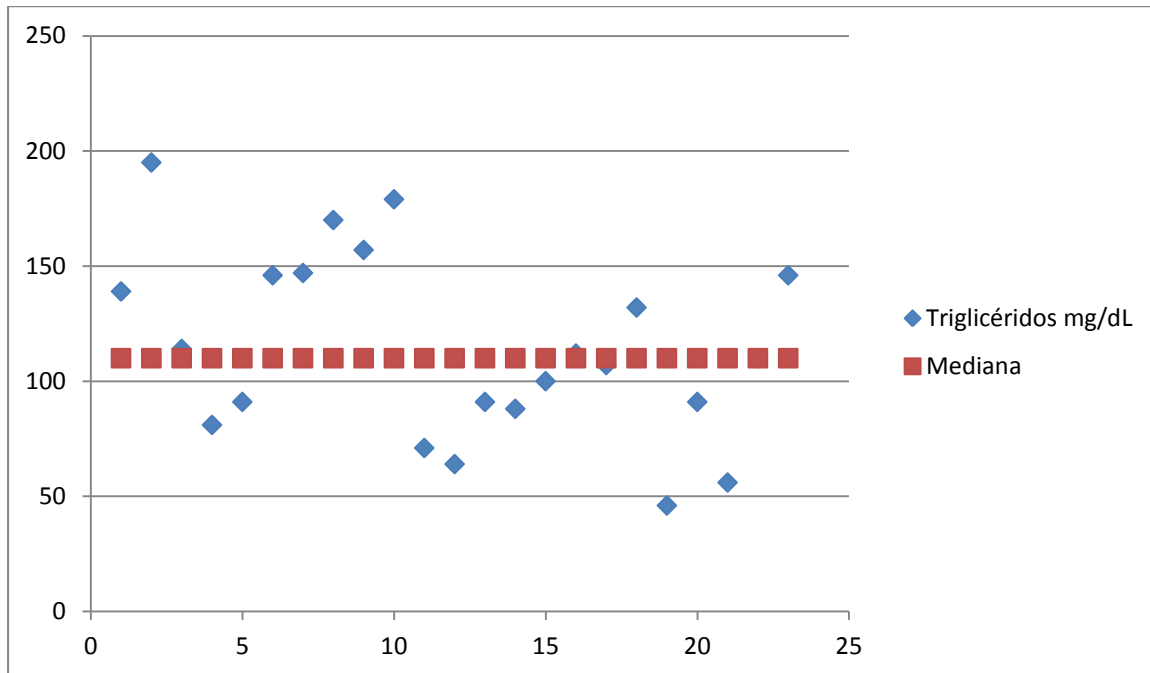


Gráfico 24. Cuantificación de triglicéridos de cada uno de los pacientes.

Triglicéridos	PCR < 5mg/L	PCR >5mg/L	Total	
< 140 mg/dL	5 (21.7 %)	11 (47.8 %)	16 (69.6 %)	$p=0.04$
140 – 200 mg/dL	6 (26.1 %)	1 (4.3 %)	7 (30.4 %)	$p=0.05$
> 200 mg/dL	0	0	0	
	11 (47.8 %)	12 (52.2 %)	23	

Tabla 21. Asociación entre los triglicéridos y la PCR

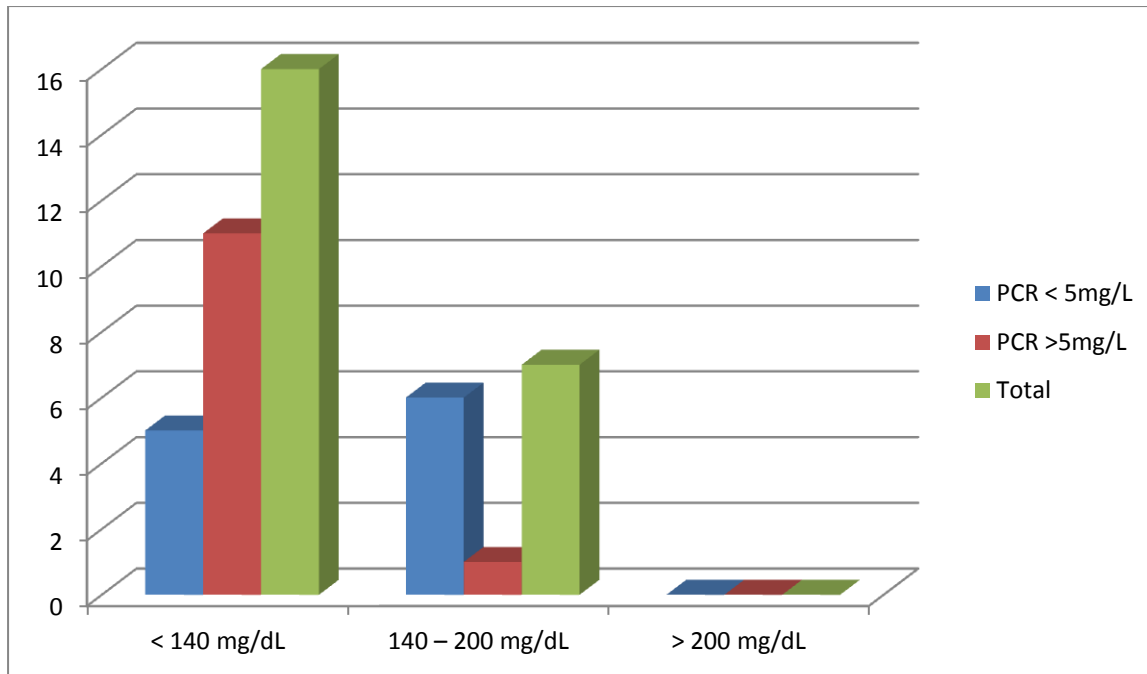


Gráfico 25. Asociación entre los triglicéridos y la PCR

ASOCIACIÓN ENTRE LOS DÍAS DE ESTANCIA INTRAHOSPITALARIA Y LA PROTEÍNA C REACTIVA

Media 11,2173913

Mediana 7

Desviación Estándar:± 11,0903583

Rango: (2-43)

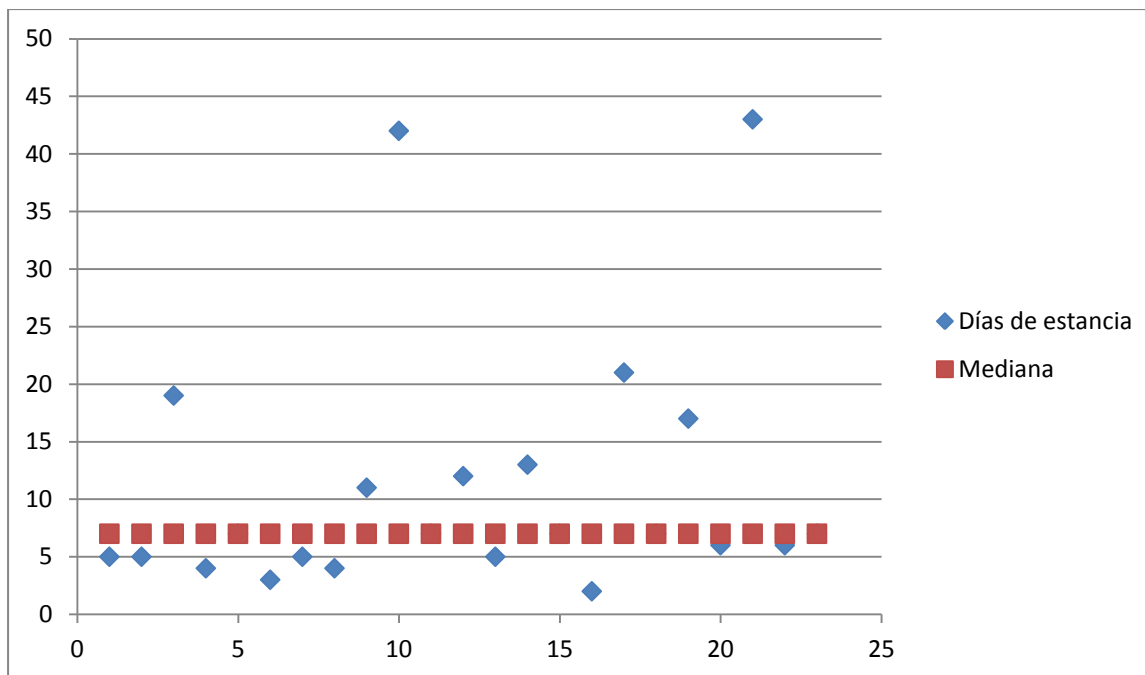


Gráfico 26. Número de días de estancia intrahospitalaria de cada uno de los pacientes.

Estancia intrahospitalaria	PCR < 5mg/L	PCR >5mg/L	Total	
<5	6 (26.1 %)	2 (8.7 %)	8 (34.8 %)	p=0.023
5-10	2 (8.7 %)	5 (21.7 %)	7 (30.4 %)	p=0.036
> 10	3 (13 %)	5 (21.7 %)	8 (34.8 %)	p=0.027
	11 (47.8 %)	12 (52.2 %)	23	

Tabla 22. Asociación entre la estancia intrahospitalaria y la PCR.

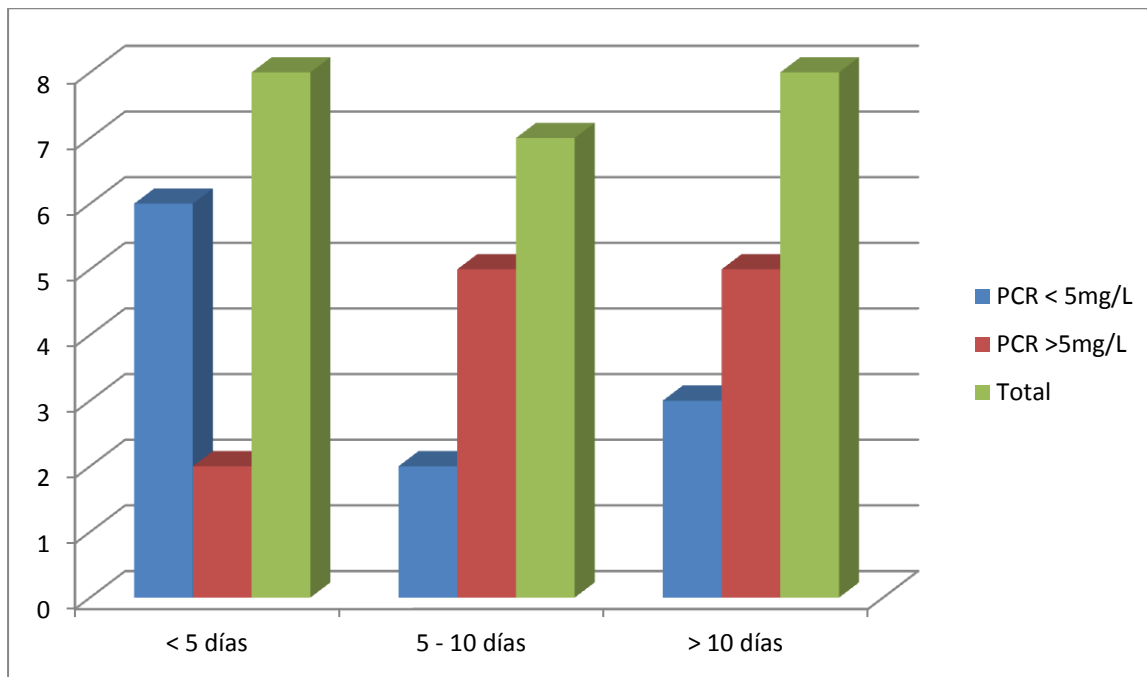


Gráfico 27. Asociación entre la estancia intrahospitalaria y la PCR.

NIVELES DE HORMONA ESTIMULANTE TIROIDEA Y PROTEÍNA C REACTIVA

Media: 1.58

Mediana: 0.97

Desviación estándar: ± 1.8

Rango: (0.02-8.86)

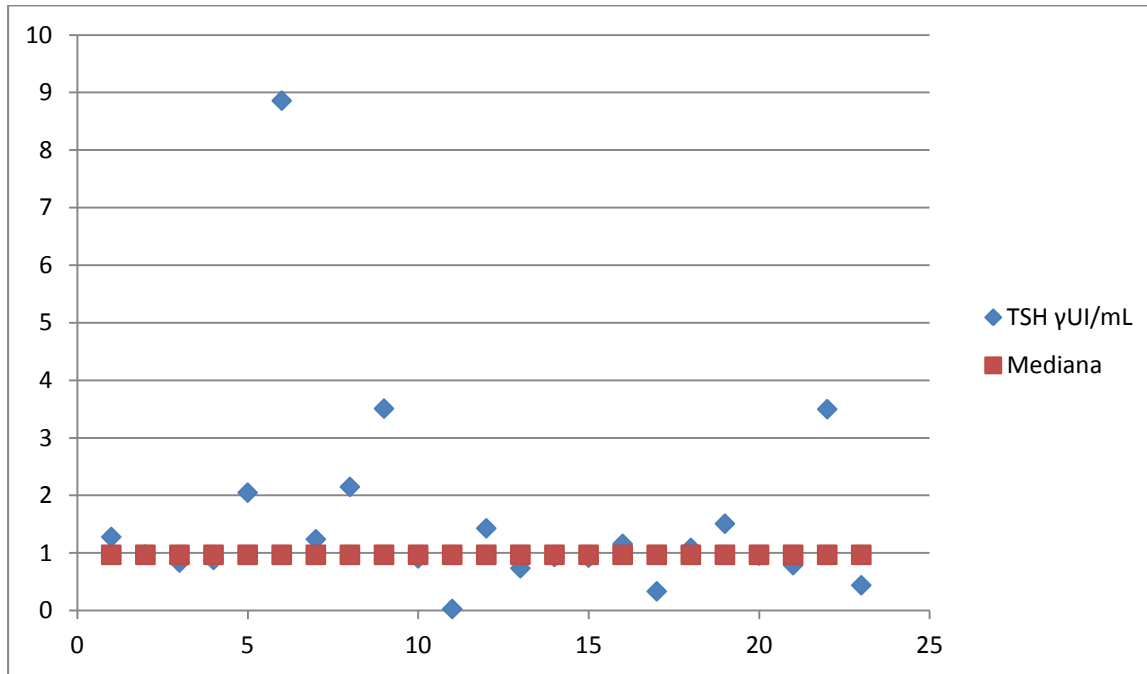


Gráfico 28. Cuantificación de niveles de tirotrópina de cada paciente.

TSH	PCR < 5mg/L	PCR >5mg/L	Total	
< 0.46 γUI/mL	1 (4.3 %)	2 (8.7 %)	3 (13 %)	p=0.23
0.46 - 4.6 γUI/mL	9 (39.2 %)	10 (43.5 %)	19 (82.7 %)	p=0.012
> 4.6 γUI/mL	1 (4.3 %)	0	1 (4.3 %)	p=0.012
	11 (47.8 %)	12 (52.2 %)	23	

Tabla 23. Asociación entre los niveles de tirotrópina y la PCR.

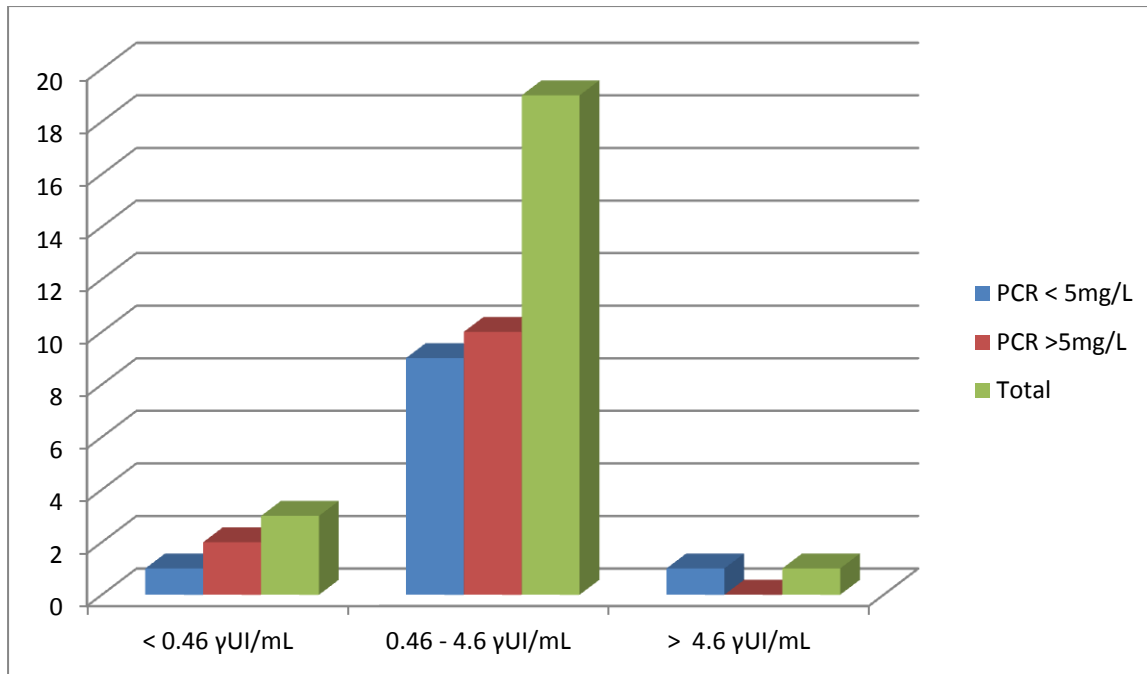


Gráfico 29. Asociación entre los niveles de tirotrópina y la PCR.

PROTEÍNA C REACTIVA ASOCIADO A PROCESO INFECCIOSO A MAS DE 72 HORAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA

Infección > 72h hospitalizado	PCR < 5mg/L	PCR >5mg/L	Total	
Sí	2 (8.7 %)	6 (26.1 %)	8 (34.8 %)	p=0.04
No	9 (39.1 %)	6 (26.1 %)	15 (65.2 %)	p=0.05
	11 (47.8 %)	12 (52.2 %)	23	

Tabla 24. Asociación entre desarrollo de infección intrahospitalaria y los niveles de PCR.

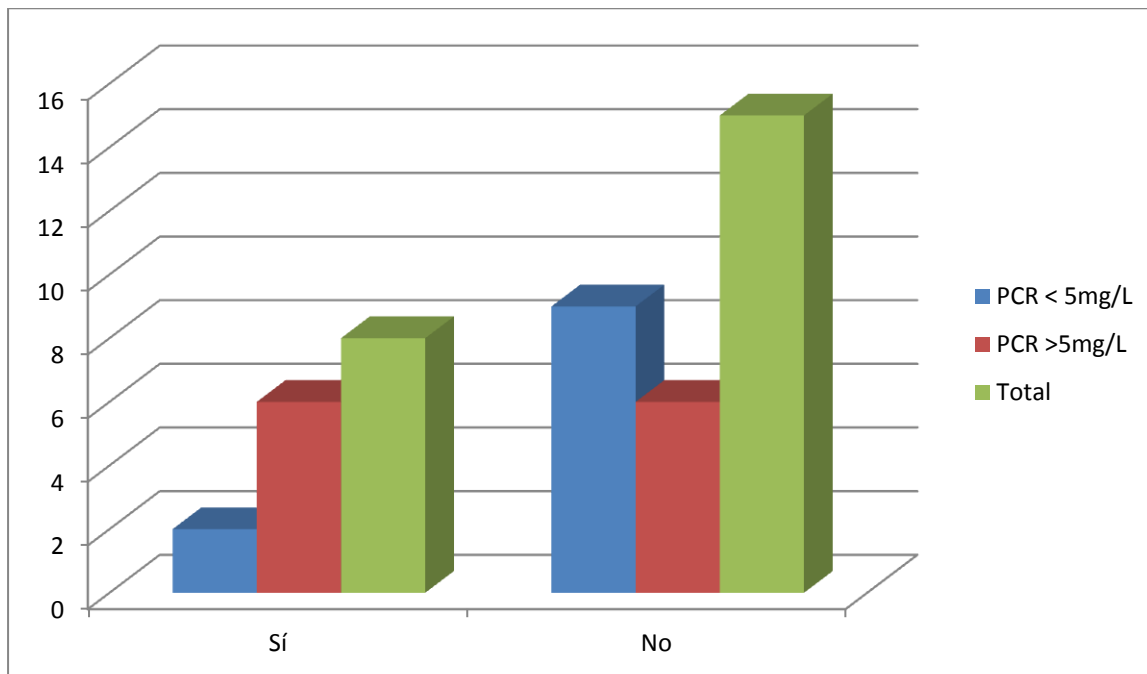


Gráfico 30. Asociación entre desarrollo de infección intrahospitalaria y los niveles de PCR.

DISCUSIÓN

El pronóstico del infarto cerebral constituye uno de los retos más grandes del clínico. Ante esta situación suelen tenerse en cuenta una de las siguientes actuaciones: transferir al paciente a un nivel superior de cuidados especializados, realizar pruebas diagnósticas. En este contexto los resultados de nuestro estudio, permiten aportar al clínico una herramienta útil que ayuda a identificarlo. Así se observó la proteína C reactiva en el plasma está fuertemente asociados a peor pronóstico de discapacidad física, al ser comparado con la escala de Rankin ($p=0.032$).

Proteína C reactiva y pronóstico

La proteína C reactiva como reactante de fase aguda se encuentra asociado al infarto cerebral, y el pronóstico de discapacidad.

En este estudio se encontró una relación significativa estadísticamente entre los niveles séricos de proteína C reactiva y la puntuación de Rankin ($p=0.032$) de manera proporcional, observando que pacientes con incremento de esta según el nivel de cohorte >5 mg/L tuvieron una tendencia de mal pronóstico con elevación en la puntuación de la escala de Rankin ($p=0.05$) (Tabla 9). Los criterios de inclusión y exclusión son estrictos basándose en factores que podrían elevar de manera concomitante los niveles de reactantes de fase aguda. La toma de muestra se realiza durante las primeras 72 horas de instaurado el cuadro clínico, mientras que la población tomada para este estudio es adecuada estadísticamente, por lo que se puede inferir una mayor fuerza de asociación.

Semejante a la literatura se encontró asociación significativa entre los niveles séricos de PCR y el género , femenino ($p=0.037$) y masculino ($p=0.028$) (Tabla 7).

De manera simultánea se realiza asociación entre otras patologías y factores de riesgo vascular. Resultando una correlación entre elevación de proteína C reactiva e hipertensión arterial ($p=0.018$) (Tabla 10). Di Napoli. M y cols en 2003 se plantean, en otro estudio desarrollado en el mismo año, conocer si, en las primeras 24h del infarto, existía relación entre la tensión arterial sistólica y diastólica con la PCR-hs y encuentran que hay una relación estadísticamente significativa ($p<0,001$) para ambas tensiones.

También se encontró asociación significativa de los niveles séricos de PCR con Diabetes Mellitus tipo 2 ($p=0.035$) (Tabla 11), etilismo ($p=0.072$) (Tabla 13); niveles mayores que 7% de Hemoglobina glucosilada ($p=0.05$) (Tabla 18).

No encontró nivel significativo la asociación con NIHSS: déficit moderado ($p=0.15$) déficit importante ($p=0.23=$) y déficit grave ($p=0.27$) (Tabla 16). Smith. CJ y cols en 2004, recogen 37 pacientes con infarto cerebral y estudian la relación entre la PCR-hs del 5 y 7 día de ingreso con la puntuación de la escala NIHSS en el 5 y en el 7 día. La puntuación media de la escala NIHSS en ambos puntos de corte es de 11. Los autores muestran una relación estadísticamente significativa entre la PCR-hs y la escala NIHSS ($p<0,001$).

La asociación de niveles elevados de PCR y otros factores como Rankin ≥ 4 ($p=0.05$) (Tabla 9). Triglicéridos ($p=0.05$) (Tabla 21); colesterol LDL ($p=0.05$) (Tabla 19) y HDL ($p= 0.015$) (Tabla 20), hormona estimulante de tiroides ($p=0.012$) (Tabla 23) fueron significativos.

También lo fueron factores hospitalarios y relación con niveles elevados de Proteína C reactiva: estancia intrahospitalaria: <5 días ($p=0.023$), 5-10 días ($p=0.036$) y >10 días ($p=0.027$) (Tabla 22). *Másotti. L y cols en 2005 y Cecarelli. E y cols en 2005, demuestran que los infartos con niveles sanguíneos más elevados de PCR-hs presentan estancias medias más prolongadas. Estos resultados son similares a los*

nuestros. Y la infección dentro de las 72 horas de estancia hospitalaria ($p=0.04$) (Tabla 24).

En cuanto al territorio vascular únicamente se observó asociado a infarto localizado correspondiente a la vertebrobasilar ($p=0.04$) (Tabla 15), sin relación significativa con la fibrilación auricular (los infartos de territorio vertebrobasilar están altamente asociados a patología cardioembólica). Audebert. HJ y cols en 2004 calculan la PCR-hs el día del ingreso, el día 2 y el día 5. La lesión la calculan según la fórmula de Kothari. (Vol (ml)= [(diámetro de mayor tamaño(mm)) x (el diámetro a 90º del diámetro de mayor tamaño(mm)) x (el número de cortes en el que aparece el infarto(mm))]/2. Así en sus resultados muestran relación estadísticamente significativa entre la PCR-hs y el tamaño de la lesión con una $p<0.01$ para la PCR-hs del día 1 y con una $p<0,001$ para la PCR-hs de los días 2 y 5 de ingreso.

LIMITACIONES

Se encontró limitación con la toma de muestra de proteína C reactivo dentro del rango de tiempo establecido, afectando con esto que un gran número de pacientes (18) quedaran excluidos del estudio.

Al tratarse de un estudio retrospectivo existen límites estadísticos propios del diseño.

CONCLUSIONES

Como respuesta al objetivo planteado en es este estudio se puede concluir lo siguiente:

La proteína C reactiva se encuentra estadísticamente asociado al grado de discapacidad física a corto plazo en el infarto cerebral mediante el uso de la escala modificada de Rankin ($p=0.032$).

La proteína C reactiva se Asocia estadísticamente con los días de estancia hospitalaria

La proteína C reactiva con niveles superiores a 5mg/L presenta una relación estadísticamente significativa con hipertensión arterial, diabetes Mellitus tipo 2, etilismo, dislipidemia, y niveles de tirotropina.

El riesgo de infecciones durante la estancia hospitalaria se encuentra estadísticamente asociado al incremento de la proteína C reactiva.

Es necesario realizar estudios prospectivos, para observar que esta relación demostrada se mantenga vigente con el tiempo.

ANEXO

FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN:
“PROTEÍNA C REACTIVA COMO MARCADOR PRONÓSTICO DE DISCAPACIDAD A CORTO PLAZO POSTERIOR AL INFARTO CEREBRAL”

FICHA DE IDENTIFICACIÓN:

NOMBRE: _____ GÉNERO _____

EXPEDIENTE: _____ EDAD _____

ANTECEDENTES:

DM2 _____ HAS _____ TABAQUISMO _____ ETILISMO _____

PADECIMIENTO ACTUAL:

FIBRILACIÓN AURICULAR _____ NIHSS _____

TERRITORIO VASCULAR: (1) GRANDES VASOS, (2) SUBCORTICAL, (3) VERTEBROBASILAR.

FECHA Y HORA DE INICIO DE SÍNTOMAS: _____

INGRESO: _____ RANKIN AL INGRESO: _____

EGRESO: _____ RANKIN AL EGRESO: _____

CURSÓ CON INFECCIÓN INTRAHOSPITALARIA: _____

LABORATORIOS:

PCR: _____

TIEMPO DE TOMA MUESTRA: a) < 24h, b) 24-48h, c) 48-72h, d) >72h

HDL: _____, LDL: _____, TRIGLICERIDOS: _____

TSH: _____

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

2014

Actividad	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul
Búsqueda bibliográfica	x	x	x	x	x		
Elaboración de protocolo					X	X	X
Base de datos			x	x	X	X	X
Recopilación de expedientes	x	x	x	x	x	X	
Resultados							X
Análisis estadístico							X
Elaboración de discusión							X
Documento final							X
Envío para publicación							X

BIBLIOGRAFÍA

1. **Hatano S. Experience from a multicentre stroke register: a preliminary report. Bull. World Health Organ 1976;54:541-553.**
2. **Sacco R. L., Kasner S. E., Broderick J. P., Caplan L. R., Culebras A., Elkind, M. S, et al. An updated definition of stroke for the 21st century a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke.2013;44(7);2064-2089.**
3. **Kim AS, Johnston SC. Global variation in teh relative burden of stroke and ischemic heart disease. Circulation 2011;124:314-323.**
4. **Young LT, Joffe RT. Cerebrovascular diseases. Principles of neurology. McGraw-Hill 1998; 1-5.**
5. **Ruiz Matus C, Meneses González F. Mortalidad por EVC en México. Bol Mens de Epidemiología. Sistema Nacional de Salud, 1993; 8: 113**
6. **Asplund K, Bonita R, Kuulasmaa K, et al. Multinational comparisons of stroke epidemiology. Evaluation of case ascertainment in the WHO MONICA Stroke Study. World Health Organization Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease. Stroke 1995;26:355-360.**
7. **Chiquete Erwin, Ruíz-Sandoval, Murillo-Bonilla, et al. Egresos por enfermedad vascular cerebral aguda en instituciones públicas del sector salud de México: Un análisis de 5.3 millones de hospitalizaciones en 2010. Rev Mex Neuroci 2012; 13(5):252-258.**
8. **Cantú-Brito C, Ruiz-Sandoval JL, Murillo-Bonilla LM, Chiquete E, León-Jiménez C, Arauz A, et al. Manejo agudo y pronóstico a un año en pacientes**

mexicanos con un primer infarto cerebral: resultados del estudio multicéntrico PREMIER. Rev Neurol 2010;51:641-649.

- 9. Castillo J. Fisiopatología de la isquemia cerebral. Rev Neurol 2000;30:459-464**
- 10. Fisher M. The ischemic penumbra: identification, evolution and treatment concepts. Cerebrovasc Dis 2004;17(Suppl1):1-6**
- 11. Hossman KA. Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. Ann Neurol 1994;35:557-565**
- 12. Heiss WD. Imaging the ischemic penumbra and treatment effects by PET. Keio J Med 2001;50:249-256**
- 13. Hatashita S, Hoff OT. Brain edema and cerebrovascular permeability during cerebral ischemia in rats. Stroke 1990;21:582-588**
- 14. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke. A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2011;42:517-548**
- 15. The ACCORD Study Group. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. N Eng J Med 2011;364:818-828**
- 16. The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010;362:1575-1585**

17. Putaala J, Liebkind R, Gordin , et al. Diabetes mellitus and ischemic stroke in the Young. Clinical features and long-term prognosis. *Neurology* 2011;76:1831-1837
18. Watson T, Shantsila E, Lip GYH. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet* 2009;373:155-166
19. Gorelick PB, Stroke prevention therapy beyond antithrombotics:unifying mechanisms in ischemic stroke pathogenesis and iplications for therapy. An invited review. *Stroke* 2002;33:862-875
20. Balagopal P, de Ferranti SD, Cook S, et al. Non traditional risk factors and biomarkers for cardiovascular disease: mechanistic, research, and clinical considerations for youth: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:2749-2769
21. Chiuve SE, Rexrode KM, Spiegelman D, Logroscino G, Manson JE, Rimm RB. Primary prevention of stroke by healthy lifestyle. *Circulation* 2008;118:947-954
22. Cantú-Brito C, Ruiz-Sandoval JL, Murillo-Bonilla LM, Chiquete E, León-Jiménez C, Arauz A, et al. Manejo agudo y pronóstico a un año en pacientes mexicanos con un primer infarto cerebral: resultados del estudio multicéntrico PREMIER. *Rev Neurol* 2010;51:641-9.
23. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al. Risk factors for ischemic and intracerebral hemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010;376:112-123

24. Hackam DG, Spence JD. Combining multiple approaches for the secondary prevention of vascular events after stroke: a quantitative modeling study. *Stroke* 2007;38:1881-1885
25. Sudlow CL, Warlow CP. Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types: results from an international collaboration. *Stroke* 1997;28:491-499
26. Albers GW, Caplan LR, Easton JD, et al. Transient ischemic attack- proposal for a new definition. *N Engl J Med* 2002;347:1713-1716.
27. Easton JD, Saver JL, Albers Gw, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack. A Scientific Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. *Stroke* 2009;40:2276-2293
28. Barinagarrementeria Aldatz, Arauz Góngora. Temas selectos en Enfermedad Vascular Cerebral. Primera edición. Elsevier México 2012; Capítulo 3; 40
29. Vermeer SE, Longstreth WT Jr, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol* 2007;6:611-619
30. Del Zoppo GJ. Microvascular changes during cerebral ischemia and reperfusion. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1994;6:47-96

31. Ogata J, Yamanishi H, Pantoni L. Neuropathology of ischemic brain injury. En: Fisher M, Ed. Handbook of Clinical Neurology. Vol. 92 (3rd series) Stroke, Part I. Elsevier B.V.;2009.pp93-116
32. Momjian-Mayor I, Baron JC. The pathophysiology of watershed infarction in internal carotid artery disease. Review of cerebral perfusión studies. Stroke 2005;36:567-577
33. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LE, et al. New approach to stroke subtyping: The A-S-C-O (Phenotypic) classification of stroke. Cerebrovasc Dis 2009;27:502-508
34. Flaherty ML, Woo D, Haverbusch M, et al. Racial variations in location and risk of intracerebral hemorrhage. Stroke 2005;36:94-937
35. Gebel JM, Broderick JP. Intracerebral hemorrhage. Neurol Clin 2000;18:419-438
36. Hinson HE, Hanley DF, Ziai WC. Management of intraventricular hemorrhage. Curr Neurol Neurosci Rep 2010;10:73-82
37. Van Gijn J, Rinkel GJE. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. Brain 2001;124:249-278
38. Blanco González M, Leira Muiño R, Castillo Sánchez J. Ictus aterotrombótico; Tratado de Neurología Clínica. Ars Medica; México. 1era edición. 2009;7:167-181
39. Rodríguez-Yáñez M, Leira Muiño R, Castillo Sánchez J. Ictus Lacunar; Tratado de Neurología Clínica. Ars Medica; México. 1era edición. 2009;8:189-198

40. Amezcua-Guerra L, Springall R, Bojalil R. Proteína C reactiva: aspectos cardiovasculares de una proteína de fase aguda. Arch Cardiol Mex 2007;77:58-66
41. Montaner J, Álvarez-Sabin J. La escala de ictus del National Institute of Health (NIHSS) y su adaptación al español. Neurología 2006;21(4):192-202
42. Brot T, Adams HP Jr, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. Stroke. 1989;20:864-870
43. Kasner S. Clinical interpretation and use of stroke scales. Lancet Neurol 2006;5:603-612
44. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. Circulation 2003; 107: 363-9
45. Pepys MB, Baltz ML. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentraxins) and serum amyloid A protein. Adv Immunol 1983;34:141-212
46. Black S, Kushner I, Samols D. C-Reactive Protein. JBC. 2004;279:48487-90.
47. Amezcua-Guerra L, Springall R, Bojalil R. Proteína C reactiva: aspectos cardiovasculares de una proteína de fase aguda. Arch Cardiol Mex 2007;77:58-66
48. Clyne B, et al. The C-reactive protein. J Emerg Med.1999;17:1019-1025

49. Wang, H. W., Wu, Y., Chen, Y., & Sui, S. F. Polymorphism of structural forms of C-reactive protein. *International journal of molecular medicine*.2002;9(6):665-671.
50. US Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Review criteria for assessment of C-reactive protein (CRP), high sensitivity C-reactive protein (hsCRP) and cardiac C-reactive protein (cCRP) Assays. Document issued on: September 22, 2005.
51. Llorca J, et al. Reproducibilidad de los análisis de proteína C reactiva. *Rev Esp Cardiol* 2002;55(10):1101-1104
52. Muir KW, Weir CJ, Alwan W, Squire I B, Lees KR. C-Reactive Protein and Outcome After Ischemic Stroke. *Stroke*, 1999;30:981-985
53. Ridker, P. M., Cushman, M., Stampfer, M. J., Tracy, R. P., & Hennekens, C. H. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation*.1998;97(5):425-428.
54. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003;107:363-369.
55. Griselli M, Herbert J, Hutchinsin WL, Taylor KM, Sohail M, Krausz T, et al. C-reactive protein and complement are important mediators of tissue damage in acute myocardial infarction. *J Exp Med* 1999;190:1733-40
56. Sakkinen P, Abbott RD, Curb JD, Rodríguez BL, Yano K, Tracy RP. C-reactive protein and myocardial infarction. *J Clin Epidemiol* 2002;55:445-51
57. Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM, Ives DG, Evans RW, Cushman M, et al. Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the

- elderly. Results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1121-1127.
58. Koenig W, Sund M, Frohlich M, Fisher HG, Lowel H, Doring A, et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999;99:237-242
59. Pradhan AD, Manson JE, Rossow JE, Siscovick DS, Mouton CP, Rifai N, et al. Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease: prospective analysis from the Women's Health Initiative observational study. *JAMA* 2002;288:980-987
60. Mendall MA, Strachan DP, Butland BK, Ballam L, Morris J, Sweetnam PM, et al. C-reactive protein: relation to total mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular risk factors in men. *Eur Heart J* 2000;21:1584-1590
61. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular event. *N Engl J Med.* 2002;347:1557-1565
62. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the Pravastatin Inflammation/CRP Evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001;286:64-70
63. Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:2007-2011

64. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004;350:1387-1397
65. Ridker PM, Rifai N, Cook NR, Bradwin G, Buring JE. Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and B100, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women. *JAMA* 2005;294:326-333
66. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low-density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation* 2001;103:1194-1197
67. Jialal I, Devaraj S, Venugopal SK. C-reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis? *Hypertension* 2004;44:46
68. Ballou SP, Lozanski G. Induction of inflammatory cytokine release from cultured human monocytes by C-reactive protein. *Cytokine* 1992;4:361-368
69. Williams TN, Zhang CX, Game BA, He L, Huang Y. C-reactive protein stimulates MMP-1 expression in U937 histiocytes through FcγRII and extracellular signal-regulated kinase pathway: An implication of CRP involvement in plaque destabilization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:61-66
70. Blaschke F, Bruemmer D, Yin F, Takata Y, Wang W, Fishbein MC, et al. C-reactive protein induces apoptosis in human coronary vascular smooth muscle cells. *Circulation* 2004;110:579-587
71. Flores M, Barquera S, Carrión C, Rojas R, Villalpando S, Olaiz-Fernández G, González-Villalpando C. C-reactive protein concentrations in Mexican men and women: high prevalence of a cardiovascular risk factor. *Salud Publica Mex* 2007;49 suppl 3:S348-S360.

72. Napoli M, Papa F, Bocola V. C-Reactive protein in ischemic stroke. *Stroke*. 2001;32:917-924.
73. Mitchell S.V. Elkind, MD, MS; Jorge M. Luna, MPH et al, C-Reactive Protein as a Prognostic Marker After Lacunar Stroke, *Stroke*. 2014;45:707-716.
74. *García-Santibáñez R, Cruz-Pareja E, et al. Proteína C reactiva como factor pronóstico a corto plazo en el infarto cerebral, NEUROL ARG. 2011;3(1):3-10*
75. Wu T, Dorn JP, Donahue RP, Sempos CT, Trevisan M. Associations of serum C-reactive protein with fasting insulin, glucose, and glycosylated hemoglobin the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *American journal of epidemiology* 2002;155(1):65-71.
76. Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes care* 2004;27(3):813-823.
77. Schillinger, M., Exner, M., Amighi, J., Mlekusch, W., Sabeti S, et al. Joint effects of C-reactive protein and glycated hemoglobin in predicting future cardiovascular events of patients with advanced atherosclerosis. *Circulation* 2004;108(19):2323-2328.
78. 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(3):327-334.
79. Mark B, Pepys MB, Gideon M, et al. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003;111:1805-1812

80. Schram MT, Chaturvedi N, Schalkwijk C, Giorgino F, et al. Vascular risk factors and markers of endothelial function as determinants of inflammatory markers in type 1 diabetes the EURODIAB Prospective complications study. *Diabetes care* 2001;26(7):2165-2173
81. Rahbar S. The discovery of glycated hemoglobin: a major event in the study of nonenzymatic chemistry in biological systems. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2005;1043(1):9-19.
82. Sacco R. L., Kasner S. E., Broderick J. P., Caplan L. R., Culebras A., Elkind, M. S, et al. An updated definition of stroke for the 21st century a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*.2013;44(7);2064-2089.
83. Jauch E. C., Saver J. L., Adams H. P., Bruno A., Demaerschalk B. M., Khatri P, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*.2013;44(3);870-947.
84. US Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Review criteria for assessment of C-reactive protein (CRP), high sensitivity C-reactive protein (hsCRP) and cardiac C-reactive protein (cCRP) Assays. Document issued on: September 22, 2005.