



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ENSEÑANZA

**“CORRELACIÓN ENTRE LA EXTENSIÓN Y SEVERIDAD DEL INFARTO CEREBRAL
Y LOS NIVELES SÉRICOS DE MARCADORES INFLAMATORIOS”**

T E S I S

PARA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA

P R E S E N T A

DRA. LUPE MARGARITA AMANCHA GABELA

ASESOR DE TESIS

DR. ALEJANDRO GONZALEZ MUÑOZ

cDRA. EN C. NAYELI GORETI NIETO VELÁZQUEZ

México, Distrito Federal. Julio 2015



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

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO
DIVISIÓN DE EMERGENCIA

"CORRELACIÓN ENTRE LA EXTENSIÓN Y SEVERIDAD DEL
INFARTO CEREBRAL Y LOS NIVELES SÉRICOS DE
MARCADORES INFLAMATORIOS"

TESIS

PARA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA

PRESENTA

DRA. LUPE MARGARITA AMANCHA GABELA

ASESOR DE TESIS

DR. ALEJANDRO GONZÁLEZ MASCÓZ

DRA. EN C. NAYELI GORETI NIETO VELÁZQUEZ

México, Distrito Federal, Julio 2015

AUTORIZACIÓN DE TESIS

DR. CARLOS VIVEROS CONTRERAS
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA



DR. ALEJANDRO GONZALEZ MUÑOZ
PROFESOR TITULAR DE NEUROLOGÍA
ASESOR DE TESIS



CDRA. EN C. NAYELI GORETI NIETO VELÁZQUEZ
ASESORA DE TESIS

Número de registro: HJM2505/14-R

AGRADECIMIENTO INMENSO Y ETERNO:

A mi Dios, Padre Celestial, mis padres y hermanos, mis Maestros de Neurología

Y a la Junta de Beneficencia de Guayaquil.

ÍNDICE

1	<i>Introducción</i>	1
2	<i>Marco Teórico</i>	2
3	<i>Delimitación de Problema</i>	12
4	<i>Objetivo General</i>	12
5	<i>Objetivo Específico</i>	12
6	<i>Tamaño de la muestra</i>	13
7	<i>Material y Métodos</i>	13
	7.1 <i>Criterios de Inclusión</i>	13
	7.2 <i>Criterios de Eliminación</i>	13
	7.3 <i>Definición de variables</i>	13
	7.4 <i>Técnicas</i>	14
	7.5 <i>Prueba Estadística</i>	14
8	<i>Resultados</i>	15
9	<i>Discusión</i>	24
10	<i>Conclusiones</i>	26
11	<i>Perspectivas</i>	26
12	<i>Referencias Bibliográficas</i>	27
13	<i>Anexos</i>	29

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cerebrovascular representa un problema de salud pública en todo el mundo y es considerada una epidemia en países no industrializados. De acuerdo con la OMS el 89% de las muertes por enfermedad cerebrovascular ocurren en países de ingresos bajos y medianos, y se proyecta que el total de muertes aumente de seis millones en 2010 a ocho millones de personas al año, para el 2030(1)

Anualmente 795,000 personas en Estados Unidos sufren un Evento Vascular Cerebral (EVC), es decir 1 persona cada 40 segundos, se estima que 7 millones de americanos presentaron algún evento cerebral; y se proyecta que 4 millones de personas más tendrá EVC para el 2030 con un incremento del 25% de la prevalencia desde el 2010.(3)

El estudio Framingham reporta que el riesgo de EVC es de 1 de cada 5 mujeres y de 1 de cada 6 hombres en edades comprendidas entre 55 – 75 años de edad, la prevalencia aumenta si a la edad se suman los factores de riesgo cardiovascular modificables, como la diabetes mellitus, la obesidad, el sedentarismo y el tabaquismo.(3)

La mayoría de los estudios epidemiológicos sobre el EVC se han realizado en países y comunidades donde la carga de la enfermedad es menor. El EVC, el ataque isquémico transitorio (AIT) y el deterioro cognitivo vascular, son la causa más importante de discapacidad en adultos (1)

Por otra parte, de acuerdo a la secretaria de Salud de México la tasa de mortalidad por EVC se ha incrementado a partir del año 2000 en particular en menores de 65 años. Durante el 2007 del total de egresos en Hospitales públicos el 1% fue atribuido al EVC, en el 2008, la tasa de mortalidad fue del 28.3%. (2)

Dentro de la definición epidemiológica de EVC según la OMS están los síntomas y signos de compromiso neurológico focal, de inicio brusco y que llevan a la muerte o que duran más de 24 horas y que no pueden ser atribuidos a otra causa aparente que la vascular. Subdividiéndose en tipo Isquémico y Hemorrágico. La Isquemia cerebral es consecuencia de la oclusión de un vaso y puede tener manifestaciones transitorias como los AIT o permanentes con daño cerebral irreversible. En la Hemorragia intracerebral (HIC) la rotura de un vaso da lugar a colección hemática en el parénquima cerebral o en el espacio subaracnoideo (1,2). Entre el 80 – 85% de los EVC con causados por IC, el resto es causado por HIC, por lo que la IC es el subtipo clínico más frecuente. (1)

Bajo la nomenclatura de Isquemia Cerebral se incluyen todas aquellas alteraciones del encéfalo secundarias a un trastorno del aporte circulatorio, siendo focal o global, se reconoce dos entidades el AIT y el Infarto Cerebral (IC). (1).Dentro de la definición de Ataque Isquémico Transitorio se determina de acuerdo al tiempo considerándose menor a 60 minutos con recuperación espontánea y en estudios de imagen (RMN) sin evidencia de lesión, estudios recientes demuestran que aquellos pacientes que presentan AIT tienen mayor riesgo de desarrollar IC, diseñándose escalas estratificadas como ABCD2 que se basa en cinco parámetros: la edad, presión arterial, características clínicas, duración del AIT y diabetes. Según sea el resultado cuantitativo se considera con riesgo bajo, moderado y alto de presentar Infarto Cerebral. (2).

Dentro del aspecto Inmunológico el sistema Nervioso central se considera un órgano inmune debido a la existencia de la barrera hematoencefálica (BH), que interviene en el tránsito de células inflamatorias y mediadores químicos al parénquima cerebral. En los últimos años se observó que el sistema inmunitario y el proceso inflamatorio participan en la pérdida neuronal tanto en Enfermedades del SNC agudas, como en el IC, como en crónicas, como Esclerosis Múltiple y Enfermedad de Alzheimer (1,4)

MARCO TEÓRICO

Enfoque Clínico de la Enfermedad Vascular Cerebral

El Infarto Cerebral.-

Se correlaciona al tiempo con una duración mayor de 24 horas del déficit neurológico de origen vascular, también se puede definir como la presencia de una lesión isquémica en el cerebro o la retina, independientemente de la duración del déficit neurológico. Por sus manifestaciones clínicas el Infarto Cerebral (IC) puede ser sintomático o silente. Aquel IC sintomático se manifiesta por signos clínicos focales o globales de disfunción cerebral, retiniana o medular (1)

El IC silente se define como aquel que se presenta en pacientes asintomáticos o sin historia conocida de infarto, en los que se documentan lesiones isquémicas en la TC cerebral y especialmente en IRM cerebral. Este tipo de infarto se presenta en el 20% de la población mayor de 60 años de edad considerada sana y duplica su frecuencia en población con factores de riesgo vascular, la mayoría son de tipo lacunar y su presencia incrementa el riesgo de recurrencia del mismo y de deterioro cognitivo.(1)

Hay diferentes formas de clasificación del IC, por características anatómo-patológicas y radiológicas, puede dividirse en infarto pálido (blando) o Infarto hemorrágico. El pálido se encuentra en la zona distal a una oclusión arterial permanente, impidiendo la reperfusión del tejido necrótico, en zonas con flujo sanguíneo, como los márgenes del infarto, se observa presencia de leucocitos y macrófagos que ocupan esta zona y productos necróticos que se eliminan progresivamente. Una vez que se produce reperfusión del tejido infartado, los glóbulos rojos se localizan en el tejido necrótico, como escasas petequias diseminadas o como focos petequiales confluentes produciendo la apariencia de un hematoma en el interior del infarto (1)

Por distribución topográfica, el IC puede clasificarse en: infartos del territorio carotídeo (anterior), vertebrobasilar (posterior) e Infartos de territorio limítrofe, éste último se debe a un mecanismo hemodinámico. El sistema carotideo y el sistema vertebrobasilar se subdividen en infartos profundos o subcorticales, en territorios irrigados por pequeñas arterias perforantes; y en infartos corticales o superficiales que son irrigados por arterias piales y el infarto que abarca el territorio superficial y profundo.(1).

Por el mecanismo del IC, la clasificación más utilizada es la TOAST, la cual se basa en hallazgos clínicos y en estudios diagnósticos de neuroimagen, estableciéndose cinco subtipos etiológicos:

1. **Aterosclerosis de grandes vasos:** mecanismo más frecuente de IC, la aterosclerosis extracraneal afecta bifurcación carotídea, porción proximal de carótida interna y el origen de arterias vertebrales, siendo el resultado de un mecanismo aterotrombótico o tromboembólico.(2)
2. **Cardioembolismo:** debido a la oclusión de un vaso cerebral por un émbolo originado del corazón, se caracteriza por aparición de signos neurológicos de forma súbita, sin progresión de síntomas y con mejoría espontánea y afección de múltiples territorios vasculares, los cuales son superficiales, corticales o hemorrágicos (por recanalización), las enfermedades cardioembolígenas son catalogadas como de bajo y alto riesgo, entre las cuales la fibrilación auricular no valvular con mayor incidencia de fuente embolígena, siendo fuerte predictor de IC y de su recurrencia.(2)
3. **Enfermedad de pequeño vaso cerebral:** El infarto lacunar menor de 1,5 mm de diámetro localizado en irrigación de arteriolas, más frecuente en hispanoamericanos y asociado a Demencia vascular, los territorios afectados son de arterias lenticuloestriadas y talamoperforantes, se determinan 5 tipos de infartos lacunares más frecuentes: hemiparesia motora pura, síndrome sensitivo puro, síndrome sensitivo-motor, disartria mano torpe y ataxia hemiparética. (2)
4. **Otras causas:** que se presentan en menores de 45 años, entre las más frecuentes son Vasculopatía no aterosclerótica, como Disección arterial cerebro-cervical, Fibrodisplasia muscular, Enfermedad

de Takayasu, Vasculitis del SNC, Enfermedad de Moya Moya, Trombofilias como deficiencia de proteína C y S, antitrombina III y síndrome Antifosfolípido.(2)

5. **Etiología no determinada:** Incluyen aquellos infartos con más de una etiología posible o aquellos en que los estudios no se ha determinado la causa o que tienen evaluación incompleta. (2).

Enfoque Inmunológico de Enfermedad Cerebro vascular

Fisiopatología.-

Estudios han mostrado una infiltración progresiva de células inflamatorias al tejido cerebral infartado, es decir, aparición rápida de leucocitos polimorfonucleares en el tejido cerebral isquémico, de las 12 a 24 horas del inicio de la isquemia, es seguida de presencia de numerosas células blancas que han atravesado la barrera hematoencefálica (BH) para ser una fuente de radicales libres, el tejido cerebral infartado, es infiltrado por macrófagos y linfocitos. (1,4)

Existen numerosos estudios de las vías de comunicación entre el SNC y el sistema inmune, siendo el SNC el que participa en la regulación del sistema inmunológico, tanto en condiciones fisiológicas como patológicas. La mayoría de las células del sistema inmune tiene la maquinaria necesaria para recibir y responder a numerosos factores neuronales, incluida la presencia de receptores para neurotransmisores, neuropéptidos, neurohormonas o los componentes de sus vías de señalización. (1,4)

El sistema nervioso simpático y el sistema parasimpático inhiben la inflamación de forma regional mediante la inervación de los órganos linfoides. El sistema nervioso simpático está constituido por fibras nerviosas noradrenergicas que liberan el neurotransmisor noradrenalina, que actúa sobre órganos linfáticos primarios (timo y médula ósea) y los órganos linfáticos secundarios (bazo y ganglios). La unión entre el neurotransmisor noradrenalina y los receptores adrenérgicos B2 de las células dendríticas y de los macrófagos de los órganos linfáticos, incrementa y activa el AMP cíclico y la proteína cinasa A, dando como resultado una supresión de la producción de citocinas pro-inflamatorias tales como factor de necrosis tumoral (TNF-alfa), Interleucina-1 (IL-1), IL-6 e IL-12, mediante la inhibición del factor de transcripción nuclear kB(NF-kB). Por otra parte, el sistema neuroendocrino controla la inflamación mediante el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal y los efectos antiinflamatorios sistémicos de los corticoides liberados por la corteza suprarrenal, el eje hipotalámico-hipofisario-gonadal y las hormonas sexuales liberadas por testículos y ovarios, finalmente, el eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo y las hormonas liberadas por la glándula tiroideas.(1)

En el Ictus isquémico se caracteriza por presencia de dos regiones dentro del territorio isquémico que es la zona de penumbra y la zona central isquémica, el tamaño del núcleo isquémico y de la zona de periinfarto dependerán de la severidad y la duración de la oclusión arterial, de la vulnerabilidad de la neuronas a la isquemia, por ejemplo neuronas piramidales C1A del hipocampo que son más susceptibles al daño que de células granulares dentadas. (5)

La formación del núcleo isquémico y de la zona de penumbra durante el infarto cerebral dependerá del nivel del flujo sanguíneo cerebral que circula en el área de penumbra. En condiciones fisiológicas el tejido cerebral requieren de forma continua de al menos un flujo sanguíneo entre 50ml/100gr de tejido cerebral para mantener un suministro de glucosa y oxígeno adecuado, que se utilizan para mantener la función neurológica constante y el aporte de ATP que proporciona la energía para llevar a cabo la glucólisis y la fosforilación oxidativa. A la inversa si el flujo sanguíneo cerebral disminuye a 10ml/100gr de tejido cerebral/min durante el EVC, el núcleo isquémico desarrollará muerte celular necrótica, siendo un tejido, metabólicamente, eléctricamente y funcionalmente inactivo. Sin embargo un flujo sanguíneo cerebral entre 10 a 50ml/100gr de tejido/min puede formar la zona de penumbra entre el núcleo isquémico y el tejido cerebral sano, generando ésta zona heterogénea que funciona metabólicamente, pero eléctrica y funcionalmente se encuentra alterada, la disponibilidad de la glucosa y oxígeno en la zona de penumbra por parte de los vasos sanguíneos colaterales generará muerte

celular, conocida como apoptosis. En base al descubrimiento de esta zona de penumbra se han realizado estudios clínicos en cuanto a terapéutica del EVC. (1,5)

La cascada Isquémica, se caracteriza por los siguientes eventos: insuficiencia bioenergética, acidotoxicidad, excitotoxicidad, el estrés oxidativo y la inflamación. El insulto primario causado por la isquemia cerebral es hipoperfusión, y en consecuencia, insuficiente suministro de glucosa y oxígeno al cerebro, que induce insuficiencia bioenergética, enlenteciendo la producción de ATP (1,6)

Además, la disponibilidad de oxígeno reducido iniciará la glucólisis anaerobia, que conduce a un aumento de la producción y acumulación de lactato en el tejido isquémico, disminuyendo el pH intracelular (acidosis) y causando acidotoxicidad y permeabilidad al calcio por los canales de Ca^{+} en el cerebro, la pérdida de ATP resulta de la disfunción de las bombas iónicas dependientes de ATP, por lo que las neuronas y células gliales resultan ser altamente susceptibles a la isquemia cerebral. La despolarización anóxica en las neuronas provoca apertura de los canales de calcio de bajo voltaje en la región presináptica, produciendo flujo de calcio y liberación de glutamato el cual es un neurotransmisor excitatorio. La falta de energía también afectará el transporte de glutamato por el transportador de aminoácido excitatorio (EAAT2) localizado en la neurona presináptica y en los astrocitos, como resultado de la acumulación de glutamato en las sinapsis y sobreestimulación de AMPA (ácido-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propiónico) kainato y de NMDA (ácido N-metil-D-aspartico), se produce una alteración osmótica a través de las células con receptores de acuaporina conduciendo a edema cerebral, estos cambios producen necrosis celular de núcleo isquémico.(5,13,19)

Al aumentar el Ca^{2+} intracelular pueden activar nucleasas citosólicas y nucleares tales como endonucleasas. Se ha demostrado que la endonucleasa puede escindir en el ADN para provocar apoptosis, mientras que la calpaína activada puede hidrolizar proteínas del citoesqueleto, incluyendo la espectrina, fodrina, actina y tubulina; otras proteínas anti-apoptóticas, incluyendo Bcl-2 (linfoma de células B 2) y Bcl-xL (linfoma de células B-extra grande); proteínas de membrana, como los receptores de glutamato y de rianodina; y proteínas de señalización, como la proteína de unión a calmodulina, proteína quinasa C y proteína G.(6) La proteólisis no controlada de estas proteínas celulares (calpaina) en neuronas y células gliales es un componente importante de la neurodegeneración detectado en necrosis que se observa principalmente en el núcleo isquémico(1,6,7)

En consecuencia, la acumulación anormal de Ca^{2+} , dentro de la matriz mitocondrial disminuirá el potencial transmembrana mitocondrial formando precipitados de calcio dentro de la membrana mitocondrial interna, perturbando la cadena de transporte de electrones y causando fugas de los mismos que puede reaccionar con el oxígeno para producir superóxido (O_2^-) (8) El aumento de Ca^{2+} citosólico puede activar la proteína cinasa C, la cual a su vez activa la NADPH (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato) oxidasa, y la consecuente producción de O_2^- . La acumulación de Ca^{2+} dentro de las neuronas puede inducir la translocación de la fosfolipasa citosólica A2 (PLA2) en la membrana plasmática, que cataliza la formación de ácido araquidónico, utilizado por la ciclooxigenasa y la lipoxigenasa para producir las prostaglandinas y leucotrienos, respectivamente, con una producción concomitante de O_2^- . Además, la conversión de la xantina deshidrogenasa en xantina oxidasa por Ca^{2+} + activados por proteasas puede resultar en un aumento de la producción de O_2^- . El aumento de O_2^- de numerosas fuentes puede conducir a la formación de radicales libres adicionales, tales como peróxido de hidrógeno (H_2O_2), radical hidroxilo (OH^-), y el peroxinitrito ($ONOO^-$) por reacción con el óxido nítrico (NO) producido a partir de Ca^{2+} neuronal activado y NO sintasa endotelial (eNOS).(1,6,7,18)

El aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) induce el estado de estrés oxidativo, causando un importante daño de tejido que puede afectar múltiples componentes celulares, incluyendo ácidos nucleicos, proteínas y lípidos. Además, las ROS pueden estimular los factores de transcripción como el NF- κ B, y activar la proteína-1 (AP-1) mediante la activación de las proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPKs) (en particular MAPK p38 y c-Jun quinasa N-terminal; JNK) para causar daño neuronal y glial mediante la modulación de la apoptosis mediada por caspasas. El

estrés oxidativo también puede dañar el retículo endoplásmico (el sitio principal de almacenamiento de calcio) y las mitocondrias, lo cual facilita la liberación de Ca^{2+} y proteínas (tales como citocromo c y factor inductor de apoptosis) al citosol, conduciendo a la amplificación local de la lesión isquémica inicial por iones Ca^{2+} , y por lo tanto se inicia la apoptosis a través de la vía intrínseca y la extrínseca. En resumen, el estado de estrés oxidativo produce muerte celular tanto por necrosis como por apoptosis. Todo lo descrito anteriormente se resume en la Figura 1.(6,8,11,14)

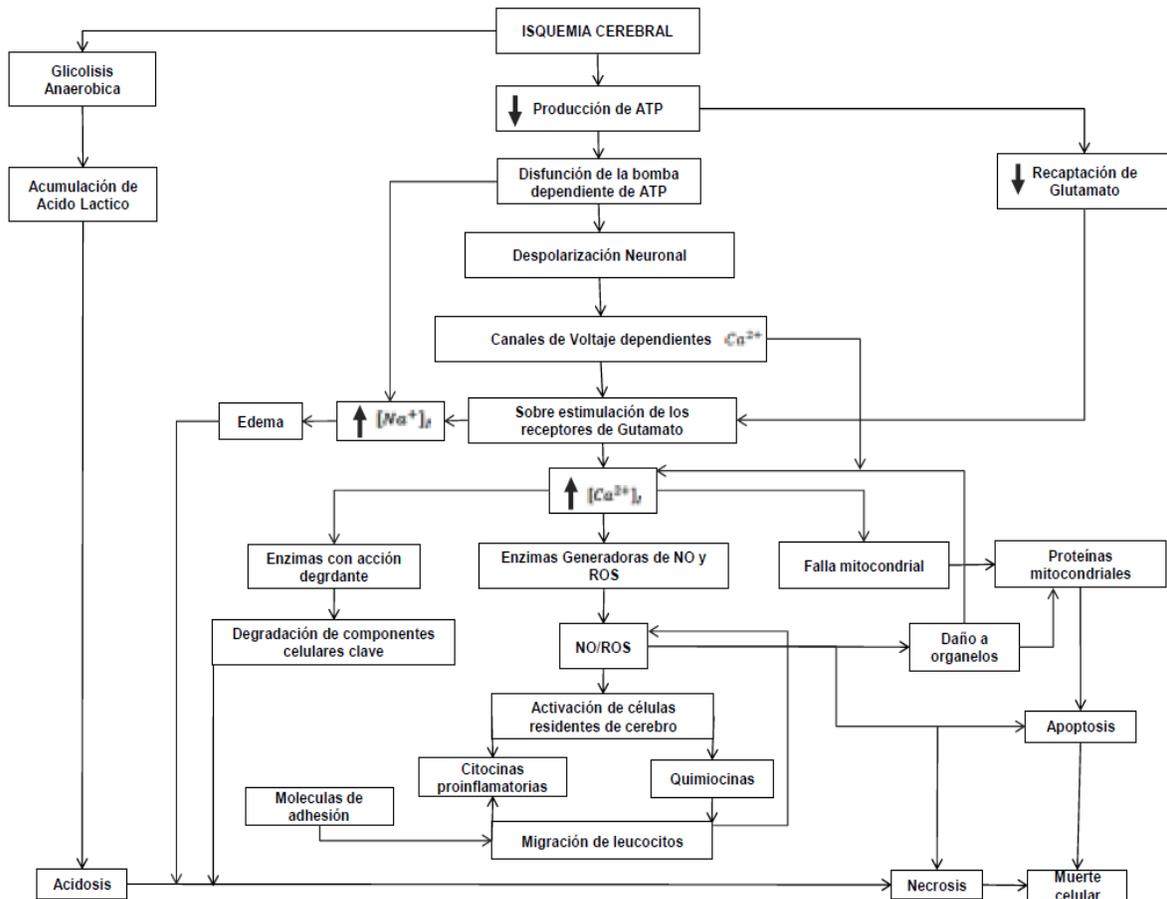


Figura 1.-Diagrama esquemático de los principales mecanismos que conducen a la muerte celular neuronal y glial en la isquemia cerebral. Los mecanismos de lesión celular incluyen insuficiencia bioenergética, acidototoxicidad, excitotoxicidad, estrés oxidativo e inflamación. (6)

La inflamación desempeña un papel importante en la patogénesis del accidente cerebro vascular (ACV) isquémico. La respuesta inflamatoria, en un principio contribuye a la lesión cerebral isquémica, la misma que, en el tejido cerebral dañado después del ACV contribuye a la progresión de la lesión cerebral isquémica y a la exacerbación del déficit neurológico seguido de la regeneración de tejidos. (4, 6, 8,11)

Se caracteriza por la producción y liberación de citocinas pro-inflamatorias, tales como factor de necrosis tumoral (TNF), interleucina 1 (IL-1), IL-6 e IL-18, por células activadas incluyendo neuronas, astrocitos, microglia y células endoteliales, resultando en la muerte celular neuronal y glial durante la isquemia cerebral. Las citocinas pro-inflamatorias también pueden inducir la expresión de moléculas de adhesión, tales como la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1), la molécula de adhesión vascular (VCAMs), las selectinas (por ejemplo, P-selectina, E-selectina) y las integrinas (por ejemplo

Mac- 1, LFA1) en células endoteliales, leucocitos y plaquetas. Las moléculas de adhesión son cruciales para la infiltración de células inmunes, particularmente los neutrófilos y los monocitos-macrófagos, en el territorio isquémico durante la reperfusión, produciendo paradójicamente, daño secundario conocido como lesión por reperfusión isquémica. Además, la proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1/CCL2), es liberada por las neuronas activadas y células gliales y es importante en la orientación de la migración de macrófagos y linfocitos hacia el tejido dañado. Sin embargo, en un estudio reciente se sugiere que la acumulación de leucocitos neurovasculares no mostró correlación espacial con el aumento de permeabilidad de los vasos y aumento de la expresión de moléculas de adhesión de células endoteliales. Estas observaciones pueden indicar que el endotelio neurovascular y no el parénquima cerebral es el sitio de acción de los leucocitos después del ACV. (5, 8,14,15,16)

A pesar de los mecanismos de reperfusión isquémica, no se conoce por completo la fisiopatología, y se ha mostrado que la infiltración de leucocitos puede liberar una gran variedad de agentes citotóxicos, incluyendo citocinas pro-inflamatorias (TNF, IL-1, IL-6, IL-12 e IL-18), derivados de oxidasa NADPH ROS, NO a partir de óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), y metaloproteinasas de matriz (MMPs), especialmente MMP -2 y MMP-9. Estas MMPs pueden causar daño a la matriz y a la BH, lo que agrava el edema cerebral, la hemorragia, y en última instancia, la muerte celular neuronal y glial.(5) Por otra parte, la cascada del complemento está implicada en la lesión por reperfusión isquémica mediante la producción de varios mediadores inflamatorios, incluyendo C1, anafilatoxinas C3a y C5a, que están involucrados en el reclutamiento de leucocitos y la formación del complejo de ataque a la membrana (MAC) en las neuronas y las células gliales, lo que provoca la lisis celular y daño tisular adicional.(6,8,9,18)

Las citocinas: son polipéptidos o glucoproteínas extracelulares, hidrosolubles, variando entre 8 y 30 kDa. Se generan por medio de diversos tipos de células en la región de la lesión y por células del sistema inmunológico a través de la activación de proteincinasas activadas por mitógeno. Las diferentes tipos de células segregan la misma citocina, y una única citocina puede actuar en diversos tipos de células. Esas sustancias están vinculadas a receptores específicos, activando mensajeros intracelulares que regulan la transcripción génica, influyen en la actividad, la diferenciación, la proliferación y la supervivencia de la célula inmunológica, como también regulan la producción y la actividad de otras citocinas, que pueden aumentar (pro-inflamatorias) o atenuar (anti-inflamatorias) la respuesta inflamatoria. Algunas citocinas pueden tener acciones pro- (Th1) o antiinflamatorias (Th2). Entre las consideradas proinflamatorias, tenemos la IL-1, IL-2, IL-6, IL-7 y TNF. Las anti-inflamatorias son IL-4, IL-10, IL-13 y TGF- β (factor transformador de crecimiento β). (4,6,23)

La IL-1, TNF- α e IL-6, pueden estimular neuronas especializadas del hipotálamo, como las del núcleo parvocelular y sintetizar el factor liberador de corticotropina. Al ser liberado este factor a la circulación portal de la hipófisis interactúa en la hipófisis anterior con receptores acoplados a proteínas G, como factor-F1 liberador de corticotropina, lo que facilita la secreción de la hormona adrenocorticotropina (ACTH) e induce secundariamente la síntesis de glucocorticoides en la zona fasciculata de la corteza suprarrenal. El efecto en esta activación es la supresión de la producción de mediadores proinflamatorios, tales como IL-1, IL-11, IL-12, IFN- γ , TNF- α , quimioquinas como IL-8, prostaglandinas y óxido nítrico(NO). Los glucocorticoides facilitan también la liberación de mediadores anti-inflamatorios, como IL-4, IL-10 y TGF- β con funciones anti-proliferativas y pro-apoptóticas sobre células inmunes. Por lo que en diferentes trabajos han demostrado que la hiperactividad del sistema nervioso autónomo y del eje endócrino tiene en el paciente con isquemia cerebral aguda una repercusión sobre su función inmunitaria.(4,6,1,8)

La expresión del ARN mensajero de la IL-1 β en las células nucleares muestra un incremento entre los días 1 a 3 después del infarto, normalizándose entre los días 20 a 31 días y se relaciona con el grado de afectación neurológica. También las concentraciones plasmáticas de IL-1a, están elevadas en la primera semana del evento isquémico en comparación con los controles.(10,19)

La producción de IL-6 durante el infarto está relacionado con la extensión del infarto, estimula la síntesis de fibrinógeno, en plasma y LCR, es un factor independiente para la progresión de diferentes tipos de infarto, también se relacionó como marcador de fase aguda como la glucosa, temperatura y fibrinógeno, se relaciona también con la progresión del infarto, recientemente se ha descrito la IL-6 elevada entre las primeras 12 horas del infarto puede ser predictor de mal pronóstico.(5,10,11)

El TNF- α se encuentra sobre-expresado en tejido cerebral infartado y primero aparece en el core del infarto y luego en la periferia, se encuentra elevado en la fase aguda del infarto tanto en suero y como en LCR. En los pacientes con infartos lacunares, los niveles elevados de TNF- α se asociaron a deterioro neurológico precoz y mal pronóstico funcional.(5,10,13,14)

Mientras que los niveles del ARN mensajero del TGF- β se encuentran elevados en el tejido cerebral infartado en sus alrededores, esto podía explicar su efecto protector.(4,10,15,23)

La citocina anti-inflamatoria IL-10 es un neuroprotector en la isquemia focal cerebral experimental y tras el ictus se elevan los monocitos que secretan esta citocina, se ha demostrado también que los niveles bajos de producción se asocian con mayor riesgo de padecer ictus.(10,20)

Existen datos experimentales recientes que demuestran la complejidad de la modulación de la respuesta inmune después del accidente cerebrovascular y sugieren que las células inmunes pueden tener efectos tanto beneficiosos como perjudiciales. Estudios en ratas, en los cuales se transfirieron células B productoras de IL-10 en el sitio del infarto, demostró una inhibición de sustancias pro-inflamatorias no solo en el cerebro si no en la periferia. El objetivo de estos estudios era probar la eficacia de las células B, en el tamaño del infarto cuando se administran profilácticamente (es decir, 24h antes de la inducción del ACV) o terapéuticamente (es decir, 4h después de la oclusión de la arteria cerebral media). El resultado demostró que las células B productoras de IL-10 transferidas influyen en las células T de la periferia. Los ratones tratados con células B tenía volúmenes de lesión significativamente menores después de 96h de reperfusión. Cuando las células B se transfirieron 24 h antes de la oclusión de la arteria cerebral inducido (MCAO-inducción), la reducción en el volumen de infarto se atribuyó a la reducción significativa, esta regulación periférica la cual implica: 1) preservación de esplenocitos, 2) la supresión de las células T y la prevención de su posterior activación y extravasación inflamatoria, llevando eventualmente a la reducción de la infiltración celular del hemisferio cerebral isquémico, y 3) el aumento de subpoblaciones de células T, presumiblemente, con indicación de su papel en los mecanismos inmunomoduladores, posterior al ACV.(7,10)

Las Quimiocinas: constituyen una familia de citocinas estructuralmente relacionadas, incluye más de 40 miembros y se ha dividido en cuatro subfamilias: CC, C, CXC y CX3C, estas pertenecen a una familia creciente de citocinas. Su función principal es controlar el posicionamiento de las células en tejidos y reclutar los glóbulos blancos de la sangre hacia el sitio de la inflamación.(5) Se ha demostrado que los niveles de IL-8 son mayores en LCR que en plasma lo que sugiere su producción en infartos corticales y en infartos lacunares. La MCP-1 es una potente proteína quimiotáctica para monocitos, se ha destacado en la infiltración de monocitos y macrófagos, durante la fase aguda de Ictus, en LCR. Algunos estudios han reportado que los niveles de una variedad de las quimiocinas como la proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1), aumentó en modelos animales de isquemia y en los pacientes con ACV. Las quimioquinas como el factor 1 (CKLF1) es una citocina humana, ésta muestra actividad en un amplio espectro de leucocitos. La expresión de CKLF1 está regulada en diversas enfermedades inflamatorias y autoinmunes. (20) Estudios recientes sugieren que juega un papel importante en el desarrollo del cerebro, tales como la migración de las células nerviosas. En otros estudios anteriores, se ha encontrado que la expresión de CKLF1 aumenta en ratas tras la isquemia cerebral focal.(13) El tratamiento con un antagonista de CKLF1, disminuyó el volumen del infarto en puntuación y evaluación neurológica. Sugiriendo que CKLF1 desempeña un papel importante en la isquemia cerebral y puede ser un objetivo potencial para el tratamiento de isquemia cerebral. Sin embargo, el mecanismo patológico de CKLF1 en el daño cerebral isquémico todavía es desconocido.(18,19,20)

En experimentos donde se ha inducido la oclusión de arteria cerebral media en ratones, a los cuales se administró anticuerpo neutralizante en el ventrículo lateral, para investigar su papel en la isquemia cerebral. El volumen del infarto y estado neurológico se midieron a las 24 y 72 horas después de la isquemia cerebral. La inhibición selectiva de actividad CKLF1 protege contra lesiones por isquemia/reperfusión al disminuir la producción de mediadores inflamatorios y la expresión de moléculas de adhesión, por lo que se reducen los neutrófilos en el área isquémica. El anticuerpo anti-CKLF1 en dosis de 0,5 µg y 1 µg redujo significativamente el volumen del infarto en comparación con el grupo control. Así también la administración de éste anti-anticuerpo, reduce la cantidad de los factores inflamatorios (TNF-α, IL-1β, MIP-2 y la IL-8) e inhibe la expresión de ICAM-1 y VCAM-1. Este estudio muestra la inhibición selectiva de actividad de CKLF1 protege significativamente contra lesiones por isquemia/reperfusión al disminuir la producción de mediadores inflamatorios y la expresión de moléculas de adhesión, por lo que se reducen los neutrófilos en el área de isquemia, posiblemente mediante inhibición MAPK. Por lo tanto, CKLF1 podría ser un nuevo objetivo para el tratamiento del accidente cerebrovascular.(20)

Moléculas de Adhesión: varios estudios han valorado la sobreexpresión de éstas moléculas en muestras de sangre periférica tomadas entre las 12 a las 72 horas del Ictus, se encontró expresión elevada de ICAM-p1 (molécula de adhesión intracelular), VCAM-1 (molécula de adhesión a la célula vascular), E-selectina y P-selectina o de expresión de CD18 o CD11 sobre los leucocitos.

Las concentraciones del ICAM-1 están elevadas y alcanzan los niveles más altos dentro de las primeras 24 horas del Ictus de igual forma se relaciona con deterioro neurológico en la primera semana del evento. La VCAM-1 se eleva entre los días 1 al 5. Una elevación transitoria de concentración circulante de sEMA-1 (molécula de adhesión leucocitaria soluble-1). El descenso de los niveles de ICAM-1, VCAM-1 y E-selectina en los 4 primeros días tras el Ictus se ha relacionado con mejoría de la función neurológica.(4,5,6)

Metaloproteinasas: La matriz extracelular (ECM), que se compone del conjunto de conglomerado de proteínas y proteoglicanos, es considerado uno de los factores clave para mantener la integridad estructural de las células. La activación de las proteínas proteolíticas intracelulares y extracelulares durante la isquemia cerebral a menudo conduce a la degradación de ECM. Estas cascadas proteolíticas finalizan en edema, transformación hemorrágica, la activación de las células microgliales, infiltración de células inflamatorias circulantes en el cerebro e insulto neuronal. En la isquemia cerebral, la integridad estructural de ECM se pierde por la acción de metaloproteasas. Las citocinas juegan un papel crítico en la activación de metaloproteinasas de la matriz (MMPs) durante la lesión cerebral u otras enfermedades neurológicas. La remodelación del ECM durante el desarrollo, la lesión tisular y la inflamación se debe principalmente a la expresión de las MMP. La gelatinasa A (MMP-2) y gelatinasa B (MMP-9) son las enzimas clave para la degradación de colágeno de tipo IV, que es el componente principal de la membrana basal. Se encontraron actividades no reguladas de MMPs, que contribuyen al desarrollo de diversas enfermedades, tales como artritis, aterosclerosis y cáncer. Estudios determinaron que la inhibición de MMPs reduce el volumen de lesión isquémica. Así también se ha demostrado que los niveles plasmáticos de algunas metaloproteinasas (MMP) permiten predecir la evolución del infarto cerebral. (21) Hay diferencias significativas entre los pacientes con niveles altos de MMP-9 correspondientes al grupo de empeoramiento clínico y los pacientes con niveles bajos de MMP-9 en el grupo de mejoría clínica. Existe una correlación positiva entre los valores medios de MMP-9 y el volumen del infarto cerebral medido en la tomografía computarizada (TC) craneal realizada a las 48h del inicio de la clínica. Se ha encontrado relaciones estrechas entre la expresión de MMP, la duración y extensión de la oclusión arterial. Los niveles más altos de MMP-9 y de MMP-2 se observan en aquellos pacientes con una oclusión proximal del tronco de la arteria cerebral media (ACM) que persiste ocluida durante todo el periodo del estudio. Estudios experimentales demuestran la secuencia de acontecimientos, ya que se observan reducciones importantes del tamaño del infarto tras la administración de inhibidores de MMP2, tras el tratamiento con anticuerpos monoclonales contra la

MMP9 y en ratones deficientes para MMP-9. Como biomarcadores de transformación hemorrágica, estas moléculas han despertado gran interés, en el campo de la trombolisis. El incremento de éstas moléculas en el riesgo de aparición de hemorragia intracraneal sintomática (HICS) puede ser una de las razones de que menos de un 5% de los ictus isquémicos reciban t-PA en la actualidad. Por lo que pudieran ser predictores de HICS podría, lo que pudiera ayudar a seleccionar a aquellos pacientes que mejor responderían al tratamiento, ayudando a limitar las complicaciones del tratamiento trombolítico. (5)(21)

Receptores de reconocimiento de la membrana plasmática neuronal y de células gliales: Existe evidencia de ciertos receptores que pueden desempeñar un papel importante en la activación de NF-kB y la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK), esto ocurre en respuesta a señales de peligro endógeno, iniciado por sustancias liberadas de células necróticas a partir del núcleo isquémico, llevando un aumento de citocinas pro-inflamatorias y a la muerte de células neuronales y gliales, estos efectos están mediados por varios complejos de proteínas intracelulares denominado inflamosomas.(5) En particular el NOD (dominio de oligomerización de la unión a nucleótido), puede desempeñar un papel importante en la detección del daño celular y la mediación de la respuesta inflamatoria en las lesiones del tejido aséptico durante el infarto cerebral.(1,6,18)

Esta respuesta inflamatoria se inicia mediante la detección de daño agudo a través de receptores de reconocimiento de patrones extracelulares e intracelulares (PRRs), que responden a estructuras microbianas, denominadas patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) y/o señales de peligro derivadas del huésped, denominadas patrones de daño (DAMPs). Los PAMPs y DAMPs pueden ser liberados de células estresadas o dañadas ya sea por insultos microbianos o no microbianos. Por lo tanto, el inicio de una respuesta inflamatoria requiere sensores para detectar cualquier agente nocivo o irregularidad en el microambiente celular y plataformas moleculares como: NLRP1, NLRP2, NLRP3, NLRP6, NLRP7, NLRP12, NLRC4, AIM2 e inflamosomas. En la actualidad, se piensa que el NLRP1 y NLRP3 en las neuronas y las células gliales pueden desempeñar un papel importante en la detección de daño celular y la mediación de la respuesta inflamatoria a lesiones de tejidos aséptico durante el accidente cerebrovascular isquémico. (6,18)

Enfoque Diagnóstico

Se han desarrollado algunas escalas para cuantificar la gravedad del paciente como la escala NIHSS (NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH STROKE SCALE) siglas en ingles escala que permite cuantificar de forma fiable la gravedad del ictus, su progresión y desenlace. Según la puntuación obtenida puede 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. Está constituida por 11 ítems que permiten explorar de forma rápida: funciones corticales, pares craneales superiores, función motora, sensibilidad, coordinación y lenguaje. Nos permite detectar fácilmente mejoría o empeoramiento neurológico (aumento de al menos 4 puntos respecto al estado basal). La puntuación global inicial tiene buen valor pronóstico, considerando que un NIHSS < 7 se corresponde con una excelente recuperación neurológica y cada incremento en un punto empeoraría la evolución. Un NIHSS >17 ya se considera de muy mal pronóstico. Permite la valoración de territorio vascular anterior no permite buena valoración de territorio vertebrobasilar. (2,22)

Para la valoración de la funcionabilidad del paciente se aplica la escala RANKIN modificada. Es una escala que valora, de forma global, el grado de discapacidad física tras un ictus. Se divide en 7 niveles, desde 0 (sin síntomas) hasta 6 (muerte). (24)

La escala Four score: escala desarrollada por la división de Cuidados Críticos Neurológicos, para hacer frente a las deficiencias de las escalas al uso (Glasgow y NIHSS) para valorar el nivel de conciencia en los pacientes con ictus, afectados con frecuencia por trastornos del lenguaje. La escala evalúa 4 áreas: respuesta ocular, motora, reflejos de tronco (pupilar y tusígeno) y respiración con una puntuación de 1

a 4 en cada apartado. Sobre todo en aquellos pacientes con síndrome de enclaustramiento, intubados o en coma.

En los pacientes con sospecha de IC, los estudios de imagen son indispensables; la tomografía axial (TC) simple es el estudio de elección. Tanto la TC como la imagen de resonancia magnética (IRM) tienen una alta sensibilidad, las ventajas de la IRM puede detectar IC aun en fases hiperagudas y los localizados en la circulación posterior. La angiografía cerebral, la ATC y la Angioresonancia magnética (AIRM) permiten la visualización de la circulación intra y extracraneal, y en algunos casos de la arteria ocluida, lo que puede tener utilidad terapéutica, y en el diagnóstico de vasculopatía no aterosclerosis. En la fase aguda son necesarios también los estudios: glucosa sérica, biometría hemática y tiempos de coagulación y electrocardiograma. (2,3) El Albert Stroke Programme Early CT Score (ASPECTS) es un sistema estandarizado de interpretación de la TAC cerebral para los ictus isquémicos de la circulación anterior y Escala ASPECTS de la circulación posterior la cual estima la extensión de la lesión isquémica en fosa posterior. Una puntuación de 10 equivale a estudio normal y se restan puntos cuando aparece hipodensidad. (2,25)

ASPECTS circulación anterior: Valorará sobre una puntuación máxima de 10 que equivale a una TAC normal. Se restará sobre este máximo de 10, un punto por cada área en que se observen signos de isquemia reciente en el territorio de la ACM. Se valora las siguientes áreas: Estructuras subcorticales: Caudado (C), Lenticular (L) y cápsula interna en rodilla y brazo posterior (IC), 7 áreas puntos del córtex en el territorio de la arteria cerebral media en un corte realizado a nivel de los ganglios basales: córtex insular (I), M1 (córtex anterior de ACM), M2 (córtex lateral adyacente al ribete insular), M3 (córtex posterior de la ACM), M4, M5 y M6 (territorio anterior, lateral y posterior de la ACM, por encima del corte de los ganglios basales) Una puntuación ASPECTS igual o inferior a 7 contraindica Trombolisis. (25)

Escala ASPECTS de circulación posterior una puntuación inferior a 8 se asocia a una muy baja probabilidad de buen pronóstico, independientemente de la evolución de la oclusión arterial. (26)

Tratamiento: durante la fase aguda, es la administración de activador tisular del plasminógeno humano (rt-PA) intravenoso. La evidencia de ensayos clínicos muestra que los pacientes tratados con rt-PA, a dosis de 0,9 mg/kg, tienen una evolución funcional con recuperación completa o casi completa, entre los riesgos de hemorragia intracerebral (HIC) sintomática después de su administración es también mayor, especialmente en pacientes graves (NIHSS > 20) y datos tomográficos de IC con ASPECTS <7. (2)

Por otra parte las medidas generales como cuidado de la vía aérea, monitoreo cardiaco, soluciones salinas, medios de oxígeno, vigilancia neurológica, posición semifowler, manejo de la presión arterial con el uso de antihipertensivos de efecto inmediato. Manejo con antipiréticos en caso de fiebre, el uso de antipiréticos profilácticos, manejo de hiperglucemia (> 140 mg) aun en pacientes no diabéticos, profilaxis de trombosis venosa periférica. Anticoagulación a dosis completa, movilización temprana, rehabilitación temprana. Uso profiláctico de antibióticos. (2)

Los antiagregante plaquetarios constituyen la pauta en los IC por aterosclerosis, en los IL e IC de causa no determinada. Los antiagregante plaquetarios con evidencia probada son:

AAS: ácido acetil salicílico (grupo de salicilatos) acción analgésico, antiinflamatorio, antipirético, antiagregante plaquetario. Inhibidor de tromboxano y ciclooxigenasa COX-1 de forma irreversible. Esta enzima cataliza la primera etapa de la biosíntesis de prostanoïdes, es decir, la conversión de ácido araquidónico en prostaglandina, posee efectos sobre la hemostasia independiente de la inactivación de prostaglandinas, tales como inhibición de la coagulación sanguínea y aumento de la fibrinólisis. Tratamiento por vía oral dosis de 75 a 325 mg, así también en las primeras 48 horas de Ictus Isquémico, empleado como monoterapia o en combinación con Dipyridamol o Clopidogrel. (2, 27, 28)

Clopidogrel:(del tipo tienopiridina) administrado por vía oral, que inhibe la formación de coágulos en la enfermedad arterial coronaria, enfermedad vascular periférica, y enfermedad cerebrovascular. Actúa mediante la inhibición irreversible de un receptor llamado P2Y₁₂, un quimiorreceptor de ADP (adenosin difosfato) El bloqueo de este receptor inhibe la agregación plaquetaria por medio del bloqueo de la vía de activación de la glucoproteína IIb/IIIa. Clopidogrel a dosis de 75 mg/día se considera un fármaco de primera elección en casos de intolerancia a AAS.(2,29,30)

Estatinas: Inhibición competitiva, parcial y reversible de la enzima hepática 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, que cataliza la conversión de la HMG-CoA a mevalonato, precursor del colesterol al disminuir la producción de colesterol intracelular, los hepatocitos aumentan la expresión de receptores de las LDL (lipoproteína de baja densidad), lo que causa un mayor aclaramiento del cLDL del plasma. Acción antiinflamatoria, anticoagulante y profibrinolítica las hace muy atractivas en la prevención y el tratamiento de las sepsis.(1,2,30,31)

Delimitación del Problema:

Determinar los marcadores inflamatorios que se liberan durante el infarto cerebral agudo, correlacionar la extensión del infarto, el estado neurológico y la capacidad funcional con la elevación de estos marcadores en los pacientes que ingresaron con diagnóstico de Evento Vascular Cerebral Isquémico dentro de las primeras 48 horas en el Hospital Juárez de México, de Marzo a Junio de 2015.

Objetivo General:

Determinar que marcadores inflamatorios (citocinas y quimiocinas) se liberan en el evento cerebral isquémico agudo.

Objetivos Específicos:

- Correlacionar la elevación de citocinas y quimiocinas con la extensión del infarto, el estado neurológico y grado de discapacidad funcional.
- Identificar la variabilidad de los marcadores inflamatorios en cuanto al tiempo y tratamiento farmacológico del Infarto Cerebral Isquémico.

MATERIALES Y MÉTODOS

➤ **Tamaño de la Muestra:**

Se incluyó a todos los pacientes con diagnóstico de Evento Vascular Cerebral Isquémico que ingresaron al servicio de Urgencias y Neurología del Hospital Juárez de México de Marzo a Junio de 2015.

➤ **Criterios de Inclusión:**

Todo paciente con diagnóstico de Evento Vascular Cerebral dentro de las primeras 48 horas de inicio.

➤ **Criterios de Exclusión:**

Todo paciente que presentó Evento Vascular Cerebral de más de 48 hora de evolución.

➤ **Definición de variables:**

Edad:

Definición conceptual: Tiempo que ha vivido un individuo expresado en años.

Definición operacional: es el tiempo que ha vivido cada paciente expresado en años, el cual tomó de la historia clínica asentada en el expediente clínico.

Variable cuantitativa continúa.

Género:

Definición Conceptual: es características fenotípicas de cada individuo.

Definición operacional: características fenotípicas de cada paciente, tomadas de la historia clínica asentada en el expediente.

Variable cualitativa nominal.

Escala NIHSS:

Definición conceptual: escala de valoración clínica que permite cuantificar de forma fiable la gravedad del ictus, su progresión y desenlace. Se deben aplicar de forma sistemática al ingreso y en intervalos establecidos.

Definición Operacional: escala de valoración clínica que permite cuantificar de forma fiable la gravedad del ictus, su progresión y desenlace. Se deben aplicar de forma sistemática al ingreso y en intervalos establecidos. Se evaluara en hoja de recolección de datos al ingreso y a las 72 horas de evolución. (Anexo I)

Variable cuantitativa ordinal.

Escala RANKIN modificado:

Definición Conceptual: escala que valora de forma global, el grado de discapacidad física tras un ictus.

Definición Operativa: escala que valora, de forma global, el grado de discapacidad física tras un ictus. Se evaluara en hoja de recolección de datos al ingreso y a las 72 horas de evolución. (Anexo II)

Variable cuantitativa ordinal.

Escala Four score:

Definición conceptual: escala desarrollada para valorar el nivel de conciencia en los pacientes con ictus, afectados con frecuencia por trastornos del lenguaje.

Definición Operacional: escala que valorar el nivel de conciencia en los pacientes con ictus, afectados con frecuencia por trastornos del lenguaje. Se evaluara con hoja de recolección de datos. (AnexoIII)

Variable cuantitativa ordinal

Escala ASPECTS:

Definición conceptual: validado para la interpretación de la TAC cerebral para los ictus isquémicos de la circulación anterior y Escala ASPECTS de la circulación posterior.

Definición operacional: validado para la interpretación de la TAC cerebral para los ictus isquémicos de la circulación anterior y Escala ASPECTS de la circulación posterior. Se determinara con hoja de datos al ingreso y a las 72 horas. (Anexo IV)

Variable cuantitativa ordinal.

Fármacos:

Antiagregante

Definición conceptual y operativa:

AAS: ácido acetil salicílico (grupo de salicilatos) acción analgésico, antiinflamatorio, antipirético, antiagregante plaquetario. Inhibidor de tromboxano y ciclooxigenasa COX-1 de forma irreversible. Tratamiento de prevención secundaria en Stroke así también en las primeras 48 horas de Ictus Isquémico.

Clopidogrel: agente antiplaquetario, inhibe la formación de coágulos en la enfermedad arterial coronaria, enfermedad vascular periférica, y enfermedad cerebrovascular.

Estatinas: Inhibición competitiva, parcial y reversible de la enzima hepática 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, En el mercado existen siete estatinas: lovastatina, pravastatina, simvastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y pitavastatina. ,

Recolección de información en hojas de datos de los pacientes que recibieron alguno de éstos fármacos después de su ingreso hospitalario.

Variables cuantitativas nominales.

➤ **Técnicas:**

Se recolectó información de los pacientes con probable diagnóstico de Enfermedad Vasculat Cerebral Isquémica que cumplieron con los criterios de inclusión, por medio de una hoja de recolección de datos (Anexo V) diseñada de acuerdo a datos de filiación, factores de riesgo, valoración de escala clínica neurológica, de capacidad funcional y de imágenes.

1.-Valoración Clínica y Toma de Muestra:

Al ingreso de cada paciente se realizó la primera valoración con escala NIHSS y se solicitó el consentimiento informado a los familiares del paciente (Anexo VI). Una vez firmado el consentimiento se tomó la primera muestra de sangre en tubo con EDTA y se realizó la valoración de discapacidad

funcional con escala RANKIN modificada; a las 72 horas se hizo la segunda evaluación clínica neurológica y capacidad funcional con las escalas descritas y se tomó de segunda muestra de sangre en tubo con EDTA.

La muestra se almacenará en frío en seguida y se llevará al laboratorio de Inmunobiología para su procesamiento. En suero se cuantificarán las citocinas pro-inflamatorias: IL-12p70, TNF- α , IL-6 e IL-1 β , y la citocina anti-inflamatoria: IL-10, así también quimiocinas como: IP-10/CXCL10, MCP-1/CCL2, MIG/CXCL9, RANTES/CCL5 e IL-8/CXCL8, mediante arreglos de perlas por citometría de flujo (BD Cytometric Bead Array, San Jose, CA), el procesamiento se siguió de acuerdo a las indicaciones del fabricante.

En aquellos pacientes que presentaron deterioro de nivel de conciencia o datos de Evento Vasculoso Cerebral Isquémico de circulación posterior se aplicó la escala Four score en lugar de escala NIHSS.

El tratamiento correspondiente al diagnóstico está basado en antiagregante plaquetarios (Aspirina 100mg o Clopidogrel 75mg, Atorvastatina a dosis de 40 u 80mg u otro tipo de estatinas de alta eficacia) administrados en el servicio de Neurología.

2.-Estudio de Gabinete:

El estudio de TC al momento de su ingreso. Se aplicará escala por imágenes ASPECTS para circulación anterior y para circulación posterior de acuerdo a cada caso. Así también de acuerdo a protocolo de estudio de Enfermedad Vasculosa Cerebral Isquémica en el Servicio de Neurología se solicitarán imágenes a las 72 horas o más, ya sea RMN de cerebro, Angioresonancia, TAC o Angiotomografía y revaloración ASPECTS, dependiendo de las posibilidades operativas del Hospital y nivel socioeconómico de paciente en el estudio.

➤ **Diseño de Estudio:**

Experimental, transversal, prospectivo.

➤ **Análisis Estadístico:**

Se realizará mediante el programa SPSS versión 22, Excel.

RESULTADOS

Se captaron 12 pacientes del servicio de urgencias con los siguientes resultados expuestos en las tablas siguientes y su correlación clínica e imagen por escalas:

DATOS DEMOGRÁFICOS Y CLÍNICOS:

Tabla 1.- Frecuencia determinada por rango de edad.

Distribución de frecuencia por edad			
Edad	Frecuencia	% f	% f. Acumulada
22-28	2	16.7	16.7
38-54	2	16.7	33.4
54-70	5	41.6	75
70-86	3	25	100
Total	12	100	

Tabla 2.- Número de pacientes por sexo y respectivos porcentajes

Sexo del pacientes del estudio					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	masculino	9	75.0	75.0	75.0
	femenino	3	25.0	25.0	25.0
	Total	12	100.0	100.0	100.0

Tabla 3.- Frecuencia y porcentaje por escala NIHSS al ingreso y a las 72 h

Distribución de Frecuencia por escala NIHSS inicial y a las 72 horas					
Grados	Escala NIHSS inicial	%	Escala NIHSS 72 h	%	
Leve 0-6	2	20	3	30	
Moderado 7-19	6	60	5	50	
Grave >20	2	20	2	20	
Total	10	100	10	100	

Tabla 4.-Frecuencia y porcentaje de acuerdo a escala RANKIN modificada inicial y a las 72 horas

Distribución de frecuencia por escala RANKIN modificada					
Grados	Síntomas	RANKIN inicial	%	RANKIN 72 h	%
0	sin síntomas				
1	sin incapacidad				
2	incapacidad leve				
3	incapacidad moderada			1	8.3
4	incapacidad moderada-grave	8	66.7	8	66.7
5	Incapacidad grave	4	33.3	3	25
6	muerte				
Total		12	100	12	100

Tabla 5.-Frecuencia por escala de imagen ASPECTS de 10 pacientes con Infarto Cerebral de afección de territorio arterial anterior.

Distribución de frecuencia por escala ASPECTS circulación anterior					
GRADOS	ASPECTS inicial	%	ASPECTS 72h	%	
>7	4	40	4	40	
<6	6	60	6	60	
Total	10	100	10	100	

Tabla 6.- Frecuencia por escala de imagen ASPECTS en 2 pacientes con Infarto Cerebral de afeción de territorio arterial posterior.

Distribución de frecuencia por escala ASPECTS circulación posterior		
Grados	ASPECTS inicial	%
>8	1	50
<7	1	50
Total	2	100

Tabla 7.-Frecuencia por escala clínica Four score en 2 pacientes con Infarto Cerebral de territorio posterior.

Distribución de frecuencia de escala Four score				
Grados	Escala Four score inicial	%	Escala Four score 72 h	%
>10	1	50	1	50
<9	1	50	1	50
	2	100	2	100

DETERMINACIÓN DE MEDIA Y DESVIACIÓN ESTANDAR POR EDAD, ESCALAS:

Tabla 8.- Media y desviación estándar por sexo

Estadísticos descriptivos por edades					
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Edad del paciente	12	22	76	57.75	17.279

Tabla 9.-Media y desviación estándar por escala NIHSS y RANKIN inicial

Estadísticos descriptivos de escala NIHSS y RANKIN inicial					
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
NIHSS inicial	10	6	22	13.70	5.417
RANKIN inicial	12	4	5	4.33	.492

Tabla 10.-Media y desviación estándar por escala NIHSS y RANKIN a las 72 horas

Estadísticos descriptivos de escalas NIHSS y RANKIN a las 72 horas					
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
NIHSS a las 72 h	10	5	25	11.20	7.146
RANKIN a las 72 h	12	3	5	4.17	.577

Tabla 11.-Media y desviación estándar por escala ASPECTS inicial

Estadísticos descriptivos					
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
ASPECT	12	4	10	7.08	1.881

TIPO DE INFARTO Y CORRELACIÓN CON ESCALA RANKIN:

Tabla 12.-Frecuencia de Tipo de Infarto y porcentaje

Tipo de infarto					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Lacunar	1	8.3	8.3	8.3
	Cortical	3	25.0	25.0	33.3
	Córtico/subcortical	6	50.0	50.0	83.3
	Sustancia blanca no lacunar	1	8.3	8.3	91.7
	Profundo tallo y cerebelo	1	8.3	8.3	100.0
	Total	12	100.0	100.0	

Tabla 13.-Tipo de Infarto Cerebral y correlación con RANKIN inicial

Tipo de infarto*RANKIN inicial				
		RANKIN inicial		Total
		4	5	
Tipo de infarto	Lacunar	1	0	1
	Cortical	3	0	3
	Cortico/subcortical	4	2	6
	Sustancia blanca no lacunar	0	1	1
	Profundo tallo y cerebelo	0	1	1
Total		8	4	12

RELACIÓN ENTRE ESCALA RANKIN A LAS 72 HORAS CON RESPECTO AL TRATAMIENTO:

Tabla 14.- Tratamiento 1 del Infarto Cerebral en relación a RANKIN modificado a las 72 hora

Tratamiento 1 después toma de muestra*RANKIN a las 72 h					
		RANKIN a las 72 h			Total
		discapacidad moderada, camina sin ayuda	discapacidad moderada, camina con ayuda	secuelas severas	
Tratamiento 1 después toma de muestra	Aspirina	1	7	1	9
	trombolisis	0	0	1	1
	HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR	0	1	1	2
Total		1	8	3	12

Tabla 15.- Tratamiento con Estatinas en relación a escala RANKIN a las 72 horas

Uso de estatinas después de toma de muestra*RANKIN a las 72 h					
		RANKIN a las 72 h			Total
		discapacidad moderada, camina sin ayuda	discapacidad moderada, camina con ayuda	secuelas severas	
Uso de estatinas después de toma de muestra	no	0	1	0	1
	atorvastatina	1	7	2	10
Total		1	8	2	11

FRECUENCIA DE INFECCIONES (NEUMONIA) EN INFARTO CEREBRAL Y RELACION CON ESCALA RANKIN:

Tabla 16.- Frecuencia de Neumonía en Infarto Cerebral

Pacientes que presentaron Neumonía					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido		1	8.3	8.3	8.3
	NO	8	66.7	66.7	75.0
	SI	3	25.0	25.0	100.0
	Total	12	100.0	100.0	

Tabla 17.- Relación entre escala RANKIN y pacientes con Neumonía

RANKIN inicial*Neumonía					
		Neumonía			Total
			si	no	
RANKIN inicial	4	1	1	6	8
	5	0	2	2	4
Total		1	3	8	12

RESULTADOS DE VALORES DE QUIMIOCINAS EN 11 PACIENTES CORRELACIÓN CON ESCALA NIHSS,
RANKIN Y ASPECTS:

Tabla 18.-Escala NIHSS y su correlación con niveles de quimiocinas RANTES

ESCALA NIHSS Y CORRELACIÓN CON QUIMIOCINA RANTES					
RANTES	LEVE	MODERADO	SEVERO	TOTAL	%
<1	1	2	1	4	40
>1	3	2	1	6	60
TOTAL	4	4	2	10	100

Tabla 19.-Escala NIHSS y su correlación con quimiocinas IP-10

ESCALA NIHSS Y CORRELACIÓN CON QUIMIOCINA IP-10					
IP-10	LEVE	MODERADO	SEVERO	TOTAL	%
<1	2	3	1	6	60
>1	2	1	1	4	40
TOTAL	4	4	2	10	100

Tabla 20.-Escala NIHSS y su correlación con quimiocinas MCP-1

ESCALA NIHSS Y CORRELACIÓN CON QUIMIOCINA MCP-1					
MCP-1	LEVE	MODERADO	SEVERO	TOTAL	%
<1	2	4	1	7	70
>1	2	0	1	3	30
TOTAL	4	4	2	10	100

Tabla 21.-Escala RANKIN y correlación con quimiocinas RANTES

ESCALA RANKIN m Y CORRELACIÓN CON QUIMIOCINA RANTES					
RANTES	Discapacidad Moderada sin ayuda 3	Discapacidad moderada 4	Secuelas severas 5	TOTAL	%
<1	0	4	2	6	54.54
>1	1	3	1	5	45.45
TOTAL	1	7	3	11	99.99

Tabla 22.-Escala RANKIN y correlación con quimiocinas IP-10

ESCALA RANKIN m Y CORRELACIÓN CON QUIMIOCINA IP-10					
IP-10	Discapacidad Moderada sin ayuda 3	Discapacidad moderada 4	Secuelas severas 5	TOTAL	%
<1	1	5	1	7	63.64
>1	0	2	2	4	36.36
TOTAL	1	7	3	11	100

Tabla 23.-Escala RANKIN y correlación con quimiocinas MCP-1

ESCALA RANKIN m Y CORRELACIÓN CON QUIMIOCINA MCP-1					
MCP-1	Discapacidad Moderada sin ayuda 3	Discapacidad moderada 4	Secuelas severas 5	TOTAL	%
<1	1	6	2	9	81.81
>1	0	1	1	2	18.18
TOTAL	1	7	3	11	99.99

Tabla 24.-Escala RANKIN y correlación con quimiocinas RANTES

ESCALA ASPECTS Y CORRELACIÓN CON QUIMIOCINA RANTES				
	<6	>7	TOTAL	%
<1	1	4	5	45.45
>1	4	2	6	54.54
TOTAL	5	6	11	99.99

Tabla 25.-Escala ASPECTS y correlación con quimiocinas I-10

ESCALA ASPECTS Y CORRELACIÓN CON QUIMIOCINA IP-10				
	<6	>7	TOTAL	%
<1	3	4	7	63.63
>1	3	1	4	36.36
TOTAL	6	5	11	99.99

Tabla 26.-Escala ASPECTS y correlación con quimiocinas MCP-1

ESCALA ASPECTS Y CORRELACIÓN CON QUIMIOCINA MCP-1				
	<6	>7	TOTAL	%
<1	4	4	8	72.73
>1	2	1	3	27.27
TOTAL	6	5	11	100

Tabla 27.-Escala FOUR SCORE de Infarto Cerebral de territorio de arteria cerebral posterior y correlación con quimiocinas MCP-1

ESCALA FOUR SCORE Y CORRELACIÓN CON QUIMIOCINA MCP-1				
	<9	16	TOTAL	%
<1	0	1	1	50
>1	1	0	1	50
TOTAL	1	1	2	100

Tabla 28.-Tratamiento y correlación con quimiocinas RANTES

TRATAMIENTO Y CORRELACIÓN CON QUIMIOCINA RANTES					
RANTES	ASPIRINA	HEPARINA b.m	TROMBOLISIS	TOTAL	%
<1	3	1	1	5	45.45
>1	5	1	0	6	54.54
TOTAL	8	2	1	11	99.99

Tabla 29.-Tratamiento y correlación con quimiocina IP-10

TRATAMIENTO Y CORRELACIÓN CON QUIMIOCINA IP-10					
IP-10	ASPIRINA	HEPARINA b.m	TROMBOLISIS	TOTAL	%
<1	5	1	1	7	63.63
>1	3	1	0	4	36.36
TOTAL	8	2	1	11	99.99

Tabla 30.-Tratamiento y correlación con quimiocinas MCP-1

TRATAMIENTO Y CORRELACIÓN CON QUIMIOCINA MCP-1					
MPC-1	ASPIRINA	HEPARINA b.m	TROMBOLISIS	TOTAL	%
<1	6	1	1	8	72.72
>1	2	1	0	3	27.27
TOTAL	8	2	1	11	99.99

Tabla 31.- Tratamiento con Estatinas y su correlación quimiocina RANTES

ATORVASTATINA Y CORRELACIÓN CON QUIMIOCINA RANTES				
RANTES	SI	NO	TOTAL	%
<1	3	1	4	40
>1	6	0	6	60
TOTAL	9	1	10	100

Tabla 32.-Tratamiento con Estatinas y su correlación con quimiocina IP-10

ATORVASTATINA Y CORRELACIÓN CON QUIMIOCINA IP-10				
IP-10	SI	NO	TOTAL	%
<1	5	1	6	60
>1	4	0	4	40
TOTAL	9	1	10	100

Tabla 33.-Tratamiento con Estatinas y su correlación con quimiocinas MCP-1

ATORVASTATINA Y CORRELACIÓN CON QUIMIOCINA MCP-1				
MPC-1	SI	NO	TOTAL	%
<1	6	1	7	70
>1	3	0	3	30
TOTAL	9	1	10	100

Tabla 34.-Tipo de Infarto y su correlación con quimiocinas RANTES

TIPO DE INFARTO Y CORRELACIÓN CON QUIMIOCINA RANTES							
RANTES	Lacunar	Cortical	Cortical/subcortical	Sustancia Blanca no Lacunar	Tallo C. Cerebelo	Total	%
<1	1	1	2	1	1	6	54.54
>1	0	1	4	0	0	5	45.45
TOTAL	1	2	6	1	1	11	99.99

Tabla 35.-Tipo de Infarto y su correlación con quimiocinas IP-10

TIPO DE INFARTO Y CORRELACIÓN CON QUIMIOCINA IP-10							
IP-10	Lacunar	Cortical	Cortical/subcortical	Sustancia Blanca no L	Tallo C. Cerebelo	Total	%
<1	1	1	4	1	0	7	63.63
>1	0	1	2	0	1	4	36.36
TOTAL	1	2	6	1	1	11	99.99

Tabla 36.-Tipo de Infarto y su correlación con quimiocinas MCP-1

TIPO DE INFARTO Y CORRELACIÓN CON QUIMIOCINA MCP-1							
MCP-1	Lacunar	Cortical	Cortical/subcortical	Sustancia Blanca no L	Tallo C. Cerebelo	Total	%
<1	0	2	4	1	1	8	72.72
>1	1	0	2	0	0	3	27.27
TOTAL	1	2	6	1	1	11	99.99

DISCUSIÓN

En el presente trabajo se obtuvieron resultados de 12 pacientes a los cuales se les tomó muestra al ingreso y a las 72 horas, la edad promedio fue 58 años, por sexo fueron 9 hombres (75%) y 3 mujeres (25%). En cuanto a la valoración de los pacientes por escala neurológica y pronóstica NIHSS se determinó en 10 pacientes con diagnóstico de Infarto cerebral de territorio anterior, que en su valoración inicial en el grado leve se encontraron (2), moderado (6), grave (2), la siguiente valoración a las 72 horas en leve (3), moderada (5) y grave (2), pudiéndose analizar que un paciente mejoró en su estado clínico focal a leve se determinó la media de la escala de estos pacientes siendo de 11, su desviación estándar de 7 al inicio, la siguiente escala RANKIN se determinó en su valoración inicial en el grado 4 que es incapacidad moderada sin ayuda, se encontraron (8) pacientes, en el grado 5 correspondiente a incapacidad moderada con ayuda (4), en su segunda valoración un paciente mejoró con una graduación de 3 incapacidad leve, en 4 fueron (7) y en grado 5 (4), su media a las 72 horas fue de 4, su desviación estándar de 0.5. La correlación de 10 pacientes que presentaban afección de territorio vascular isquémico, por escala ASPECTS de inicio fue de puntaje <6 (6) y >7 (4) con una media (7) y desviación estándar de (2).

En la escala ASPECTS de circulación posterior solo se analizaron 2 pacientes los cuales uno presentó puntaje >8 y el otro paciente <7, su valoración por escala Four score fue 16 puntos, el paciente con mayor resultado de ASPECTS, y <9 el paciente con intubación orotraqueal y puntaje bajo de su escala de imagen. En relación a frecuencia del tipo de Infarto Cerebral hubieron 6 pacientes con tipo cortico/subcortical, seguido de 3 con Infarto cortical, el resto distribuidos en tallo encefálico, cerebelo, sustancia blanca y lacunar. Por otro lado 4 pacientes con diagnóstico de IC cortico/subcortical y RANKIN de 4, (2) en grado 5, el IC cortical en número de (3) en grado 4, 1 paciente en Infarto Lacunar y 1 en tallo encefálico en el grado 5. Se valoró el tratamiento y escala RANKIN a las 72 horas en los 12 pacientes, hallándose en el grado 4 (7) pacientes que recibieron AAS, (1) en grado 3, (1) en grado 5, otro paciente recibió tratamiento trombolítico con una escala RANKIN de 5, el resto recibieron heparina de bajo peso molecular, se usaron estatinas (atorvastatina) en 11 pacientes. (7) pacientes se encontraron en grado 4, (2) en grado 5, (1) en grado 3 y (1) paciente que no recibió este fármaco. Otro dato interesante fue que de los 12 pacientes (3) presentaron Neumonía, correspondiente al 25%, en correlación con escala RANKIN (2) estuvieron en grado 5 y (1) en grado 4.

Para interpretar los datos obtenidos del análisis de las quimiocinas se obtuvo un factor resultado del cociente de la concentración en pg/mL al ingreso entre la concentración en pg/mL a las 72 horas, es decir, cuando el valor es <1 indica que la concentración de la quimiocina aumentó durante la estancia mientras que si el valor es >1 el resultado es inverso. Para RANTES se encontró en 10 pacientes que el valor <1 fue de 40% (2) pacientes estuvieron en condición moderada, (1) grave y (1) en leve en correlación con escala NIHSS, la quimiocina IP-10, en el 60% de los pacientes se elevó en su segunda toma, los cuales (2) fueron leves, (3) moderados, (1) grave por escala RANKIN. El resultado de MCP-1 se encontró en un 70% de los pacientes elevadas, (4) en moderado, (1) en severo, (1) en leve. Al analizar la relación entre la escala de capacidad funcional con la quimiocina RANTES se encontró que el 54.5% presentaba elevación de la molécula distribuidos los pacientes en grados 4 y 5, IP-10 se encontró elevada en el 63%, respectivamente en grados 4 y 5 y con MCP-1 se halló que el 81% presentaron valor <1.

La correlación con escala ASPECTS, RANTES, MCP-1 e IP-10 se encontró en un porcentaje de 46, 64 y 73 respectivamente con valor <1 indicativo de elevación de estas quimiocinas en escala imagenológica entre <6 y >7 casi sin variación. En cuanto al tratamiento los pacientes que recibieron AAS fueron entre 6 y 5 pacientes con elevación de IP-10 y MCP-1 y un porcentaje del 64 y 73 respectivamente presentaron elevación, en el uso de Atorvastatina que fueron 9 de 10 pacientes en los cuales se elevó los marcadores IP-10 y MCP-1 con el 60% y 70%. Por último la correlación de estos marcadores con el

tipo de Infarto predominó el tipo cortico/subcortical entre 64% y 73% correspondiente a IP-10 y MCP-1, seguido el Infarto tipo cortical.

En este estudio se analizó la relación que existe entre la expresión de componentes solubles en plasma de pacientes con EVC isquémico y la severidad del evento. Nos enfocamos en el estudio de las citocinas pro-inflamatorias IL-12p70, TNF- α , IL-6 e IL-1 β , en la citocina anti-inflamatoria IL-10 y en las quimiocinas IP-10/CXCL10, MCP-1/CCL2, MIG/CXCL9, RANTES/CCL5 e IL-8/CXCL8, ya que en diferentes estudios se ha reportado que el incremento de la citocina anti-inflamatoria y la disminución de las citocinas pro-inflamatorias es de buen pronóstico en pacientes con ECV. Una vez analizados los datos de las citocinas (datos no reportados) encontramos que ninguna de las citocinas cuantificadas presenta alguna elevación en la concentración, esto puede ser debido a que los pacientes fueron ingresados después de las 24 horas de haber sucedido el EVC. La mayoría de los reportes de citocinas manejan tiempos menores a 12 horas después del evento, ya que la vida media de estas moléculas es baja y su acción es muy potente, por lo que sería recomendable disminuir el tiempo de la toma de la primer muestra con respecto de EVC isquémico. Solamente hubo un paciente que durante su estancia mostró complicaciones y se extendió la zona del infarto, a pesar de que se le administró el tratamiento de protocolo, este paciente mostró concentración elevada de TNF- α (26.7 pg/mL) lo cual correlaciona con la fase aguda del infarto, el deterioro neurológico precoz, muerte celular y mal pronóstico.

También nos enfocamos en un grupo de quimiocinas pro-inflamatorias representativas de la subfamilia CCL (MCP-1/CCL2 y RANTES/CCL5) porque se ha reportado que participan en la patogénesis de desórdenes del SNC. Encontramos que en 8 de los 11 pacientes analizados, la concentración de estas quimiocinas aumentó de la primer toma (ingreso) a la segunda (72h después del ingreso), incluyendo al paciente que no mostró recuperación satisfactoria, aunque este último muestra concentraciones mucho más elevadas de MCP-1/CCL2 (139.17pg/mL). Estas quimiocinas promueven la migración de células inflamatorias presentes en circulación, al sitio de la lesión, como macrófagos, células T, células NK y células dendríticas que juegan un papel importante en la reparación del tejido dañado pero en concentraciones altas inducen muerte celular y crecimiento de la zona del infarto. Sería interesante realizar un estudio con un mayor número de pacientes donde se incluyan pacientes con buen y mal pronóstico y se corrobore si la concentración de MCP-1/CCL2 puede ser un indicador de mal pronóstico en pacientes con ECV isquémico, y a su vez ser el vínculo entre la neuroinflamación y la neurodegeneración en esta patología. Por otro lado, existen pocos reportes del papel que juega RANTES/CCL5 en el desarrollo del EVC isquémico, pero se ha sugerido que es un mediador de la ruptura de la Barrera Hematoencefálica, del daño al tejido del SNC y de la inflamación posterior a la reperfusión. Las concentraciones de esta quimiocina en general se mantienen elevadas lo cual podría ser resultado del daño provocado por el EVC, probablemente si se hiciera una toma de muestra después de una semana de haber ocurrido el evento, pudiéramos notar disminución en los niveles de esta quimiocina y podría ser un marcador de recuperación en los pacientes con EVC isquémico.

Finalmente, la quimiocina IP-10/CXCL10 es sintetizada por monocitos, células endoteliales y fibroblastos en el sitio de la lesión y promueve la migración de macrófagos, células T, células NK y células dendríticas de circulación al tejido dañado. Encontramos que en 7 de los 11 pacientes analizados, las concentraciones de IP-10/CXCL10 aumentaron de la primer toma (ingreso) a la segunda (72h después del ingreso), de nueva cuenta el paciente que tuvo mal pronóstico presentó los niveles más elevados de esta quimiocina (179.29pg/mL). Se ha encontrado que IP-10/CXCL10 está presente en el tejido cerebral isquémico y que se presenta en niveles elevados durante las etapas tempranas del EVC, esto correlaciona en el caso del paciente de mal pronóstico, lo cual nos hace pensar que si hubiéramos tomado la muestra de sangre dentro de las primeras 12 horas después del EVC probablemente habríamos encontrado las concentraciones más elevadas de esta quimiocina. También se debe determinar la concentración de esta quimiocina después de 7 días del evento puesto que la estabilidad del microambiente cerebral es mantenida por la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y como se mencionó anteriormente, esta quimiocina compromete la BBB.

La regulación de los niveles de quimiocinas puede ser un blanco terapéutico para futuras terapias enfocadas en reducir la migración celular al cerebro en etapas tempranas del EVC y por lo tanto reducir la acumulación de células inflamatorias y disminuir el riesgo de neurodegeneración.

La información obtenida de este estudio piloto nos permite ver un panorama general de los cambios moleculares del paciente con EVC isquémico pero para medir la intensidad de la neuroinflamación también se debe medir la expresión de marcadores en células inflamatorias, para correlacionar los resultados.

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos del presente estudio tanto de forma clínica como molecular indican que el pronóstico de los enfermos y su capacidad funcional fue variable, quizá por el poco tiempo entre las tomas de muestra. Se correlaciona la extensión de infarto y elevación de quimiocinas, por otro lado el tratamiento a pesar de recibir no se redujo los niveles de las moléculas (MCP-1 e IP-10). Además de que los niveles de citocinas pro- y anti- inflamatorias son imperceptibles a las 48 horas después del EVC isquémico.

Basados en los resultados, se sugiere que se aumente la población de estudio para definir la importancia de las concentraciones de las quimiocinas IP-10/CXCL10, MCP-1/CCL2 y RANTES/CCL5 en el mal pronóstico del paciente con EVC isquémico, además de asociar los resultados con los posibles factores de riesgo.

PERSPECTIVAS

- Analizar el fenotipo de las células de sangre periférica que migran al sitio de la lesión (monocitos, células T, células NK y células B).
- Relacionar los niveles de las quimiocinas encontradas con los números totales de las células inflamatorias en sangre periférica.
- Utilizar un grupo control pareado por edad para comparar las poblaciones celulares de los pacientes.
- Aumentar la población de estudio para corroborar la relación de los niveles de quimiocinas con la recuperación del paciente.
- Acortar el tiempo de toma de muestra entre las primeras horas hasta las 12 a 24 horas y una segunda muestra entre 5 a 7 días para ver variabilidad tanto de quimiocinas como citocinas las cuales son más volátiles.
- Hacer seguimiento de éstos pacientes por consulta externa y control de marcadores para el análisis de la neurodegeneración y neuroplasticidad.
- Determinar también otro tipo de marcadores inflamatorios como MMP-2 y MMP-9 del grupo de metaloproteinasas en pacientes con EVC hemorrágico y en Infartos que presentan transformación hemorrágica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.-Fernando Barinagarrementeria A., Antonio Arauz Enfermedad Vascul ar Cerebral (Aspectos Inmunológicos e Inflamación en la Isquemia Cerebral aguda, México, 2012, (4)49-56.
- 2.-Antonio Arauz a, Angélica Ruíz-Franco b, Enfermedad Vascul ar Cerebral, Clínica de Enfermedad Vascul ar Cerebral, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. México, DF, Vol. 55, N.o 3. Mayo-Junio 2012.
- 3.-Edward C. Jauch, MD, MS, FAHA, Chair; Jeffrey L. Saver, MD, FAHA Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association, 2013 American Heart Association.
- 4.-Jorge Correale, Andre M. Villa, Orlando Garcea, Neuroinmunología Clínica, Enfermedades Vasculares Inmunomediadas, Neurología, Inmunología, 1era ed, Buenos Aires-Argentina, 2011, (12):191-206.
- 5.- M. Mendioroz Iriarte, E. Cuadrado Godia y J. Montaner Villalonga, Biomarcadores plasmáticos en la enfermedad vascular cerebral isquémica, Hipertens riesgo vasc. 2009;26(6):266-274.
- 6.- David Yang-Wei Fann^{a,b}, Seung-Yoon Lee^a, Silvia Manzanero^a, Pathogenesis of acute stroke and the role of inflammasomes, Agein, Resear, Review, 2013, (96).
- 7.-Sheetal Bodhankar & Yingxin Chen & Arthur A. Vandenbark Treatment of experimental stroke with IL-10-producing B-cells reduces infarct size and peripheral and CNS inflammation in wild-type B-cell-sufficient mice, Metab Brain Dis (2014) 29:59-73.
- 8.-Abramov, A.Y., Scorziello, A., Duchen, M.R., 2007. Three distinct mechanisms generate oxygen free radicals in neurons and contribute to cell death during anoxia and reoxygenation. J. Neurosci. 27, 1129-1138.
- 9.-Abulafia, D.P., De Rivero Vaccari, J.P., Lozano, J.D., Lotocki, G., Keane, R.W., Dietrich, W.D., 2009. Inhibition of the inflammasome complex reduces the inflammatory response after thromboembolic stroke in mice. J. Cereb. Blood Flow Metab. 29, 534-544.
- 10.-Agostini, L., Burns, K., McDermott, M.F., Hawkins, P.N., Tschopp, J., 2004. NALP3 forms an IL-1-processing inflammasome with increased activity in Muckle-Wells autoinflammatory disorder. Immunity 20, 319-325.
- 11.-Ahmad, M., Graham, S.H., 2010. Inflammation after stroke: mechanisms and therapeutic approaches. Transl. Stroke Res. 1, 74-84.
- 12.-Akira, S., Uematsu, S., Takeuchi, O., 2006. Pathogen recognition and innate immunity. Cell 124, 783-801.
- 13.-Allan, S.M., Rothwell, N.J., 2001. Cytokines and acute neurodegeneration. Nat. Rev. Neurosci. 2, 734-744.
- 14.-Arias, R.L., Tasse, J.R., Bowlby, M.R., 1999. Neuroprotective interaction effects of NMDA and AMPA receptor antagonists in an in vitro model of cerebral ischemia. Brain Res. 816, 299-308.
- 15.-Arumugam, T.V., Shiels, I.A., Woodruff, T.M., Granger, D.N., Taylor, S.M., 2004b. The role of the complement system in ischemia-reperfusion injury. Shock 21, 401-409.
- 16.-Basu, A., Lazovic, J., Krady, J.K., Mauger, D.T., Rothstein, R.P., Smith, M.B., et al., 2005. Interleukin-1 and the interleukin-1 type 1 receptor are essential for the progressive neurodegeneration that ensues subsequent to a mild hypoxic/ischemic injury. J. Cereb. Blood Flow Metab. 25, 17-29.
- 17.-Bauernfeind, F., Ablasser, A., Bartok, E., Kim, S., Schmid-Burgk, J., Cavlar, T., et al., 2011a. Inflammasomes: current understanding and open questions. Cell. Mol. Life Sci. 68, 765-783.
- 18.-Bauernfeind, F., Bartok, E., Rieger, A., Franchi, L., Núñez, G., Hornung, V., 2011b. Cutting edge: reactive oxygen species inhibitors block priming, but not activation, of the NLRP3 inflammasome. J. Immunol. 187, 613-617.
- 19.-Bernardino, L., Xapelli, S., Silva, A.P., Jakobsen, B., Poulsen, F.R., Oliveira, C.R., et al., 2005. Modulator effects of interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha on AMPA-induced excitotoxicity in mouse organotypic hippocampal slice cultures. J. Neurosci. 25, 6734-6744.

- 20-Ling Lei Kong^{1,2}, Zhi Yuan Wang³, Ning Han², Neutralization of chemokine-like factor 1, a novel C-C chemokine, protects against focal cerebral ischemia by inhibiting neutrophil infiltration via MAPK pathways in rats, *Journal of Neuroinflammation* 2014, 11:112.
- 21.- Anand Kumar Pandey, Ph.D., Pallab Bhattacharya, Ranjana Patnaik, Ph.D., Resveratrol inhibits matrix metalloproteinases to attenuate neuronal damage in cerebral ischemia: a molecular docking study exploring possible neuroprotection, *Neural Regen Res.* 2015 Apr;10(4):568-75.
- 22.- Adams HP, Davis PH, Leira EC, et al. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: a report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke treatment (TOAST). *Neurology* 1999;53:123-31.
- 23.- Caio Marcio Barros de Oliveira, Rioko Kimiko Sakata, Adriana Machado Issy, Luis Roberto Gerola, *Citocinas y Dolor, Rev Bras Anestesiol* 2011;61(2): 138-142]
- 24.- Bonita R, Beaglehole R. Modification of Rankin Scale: Recovery of motor function after stroke. *Stroke* 1988 Dec;19(12):1497-1500.
- 25.- Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001 Sep;22(8):1534-42.
- 26.- J.F. Arenillas Lara, Trombosis aguda de la arteria basilar, *Neurología.* 2010;25(Supl 1):18-23
- 27.- J.A. Páramo Fernández, A. Aranguren Azparren, M. Pérez-Salazar y B. Cuesta Palomero, Antiagregantes plaquetarios, *Medicine* 2001; 8(53): 2823-2831.
- 28.- J.R. Vane*, R.M. Botting The William Harvey Research Institute, St. Bartholomew's and the Royal London School of Medicine, The mechanism of action of aspirin, *Thrombosis Research* 110 (2003) 255 – 258.
- 29.- B. Fuentes (Secretaría)*, J. Gállego, A. Gil-Núñez, A. Morales, F. Purroy, Guía para el tratamiento preventivo del ictus isquémico y AIT (II). Recomendaciones según subtipo etiológico, Publicado por Elsevier España, *Neurología*, 2014, 29;(3):168-183.
- 30.- Silvina LICCIARDI 1, María Laura TORSELLI 2, Pablo BETTI 2, Sebastián BELLUCCI, Clopidogrel en el Tratamiento de Trastornos Trombóticos, Residencia de Farmacia Clínica en el Hospital de Clínicas "José de San Martín" de la Universidad de Buenos Aires, *Acta Farm. Bonaerense* 21 (3): 219-22 (2002)
- 31.- Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2006;355:549-59.
- 32.- Pilar Mazón Ramos*, Del concepto de estatinas de alta potencia a los efectos extralipídicos de las estatinas, *Rev Esp Cardiol Supl.* 2015;15(A):22-27.

A N E X O S

Anexo II: Escala RANKIN modificado

**ESCALA DE CAPACIDAD FUNCIONAL EN PROTOCOLO DE MARCADORES
INFLAMATORIOS EN PACIENTES CON EVENTO VASCULAR CEREBRAL ISQUÉMICO**

NOMBRE:

EXPEDIENTE CLINICO:

FECHA:

ESCALA MODIFICADA DE RANKIN

Grado	Descripción
0	Sin síntomas
1	No hay discapacidad significativa pese a los síntomas (es capaz de llevar a cabo las actividades que realizaba anteriormente)
2	Ligera discapacidad (incapaz de llevar a cabo todas las tareas que realizaba previamente, pero puede llevar sus asuntos sin asistencia)
3	Discapacidad moderada (requiere alguna ayuda, pero puede caminar sin asistencia)
4	Discapacidad moderadamente severa (incapaz de andar sin asistencia e incapaz de atender sus necesidades corporales sin ayuda)
5	Discapacidad severa (incapaz de levantarse de la cama, incontinente y requiriendo constante atención y asistencia sanitaria)
6	Muerte

FECHA DE VALORACIÓN	CAPACIDAD FUNCIONAL PREVIO AL EVENTO	VALORACIÓN INICIAL	VALORACIÓN DESPUÉS DE 72 HORAS DE INGRESO HOSPITALARIO

Anexo III: Escala Four score

Respuesta ocular

- 4 = ojos abiertos, rastreo, o parpadeo a la orden
- 3 = ojos abiertos pero no rastreo
- 2 = ojos cerrados pero abiertos a la voz alta
- 1 = ojos cerrados pero abiertos al dolor
- 0 = los ojos permanecen cerrados con dolor

Respuesta motora

- 4 = pulgar hacia arriba, puño, o signo de la paz
- 3 = localiza el dolor
- 2 = respuesta flexora al dolor
- 1 = respuesta en extensión al dolor
- 0 = sin respuesta al dolor o estado de mioclónico generalizado

Reflejos del tronco cerebral

- 4 = reflejo pupilar y corneal presente
- 3 = una pupila dilatada y fija
- 2 = reflejo pupilar o corneal ausente
- 1 = reflejo pupilar y corneal ausente
- 0 = reflejo pupilar, corneal y tusígeno ausente

Respiración

- 4 = no intubado, patrón respiratorio
- 3 = no intubado, patrón respiratorio de Cheyne–Stokes
- 2 = no intubado, respiración irregular
- 1 = respiración sobre la frecuencia del ventilador
- 0 = respiración a la frecuencia del ventilador o apnea

Anexo IV: Escala ASPECTS

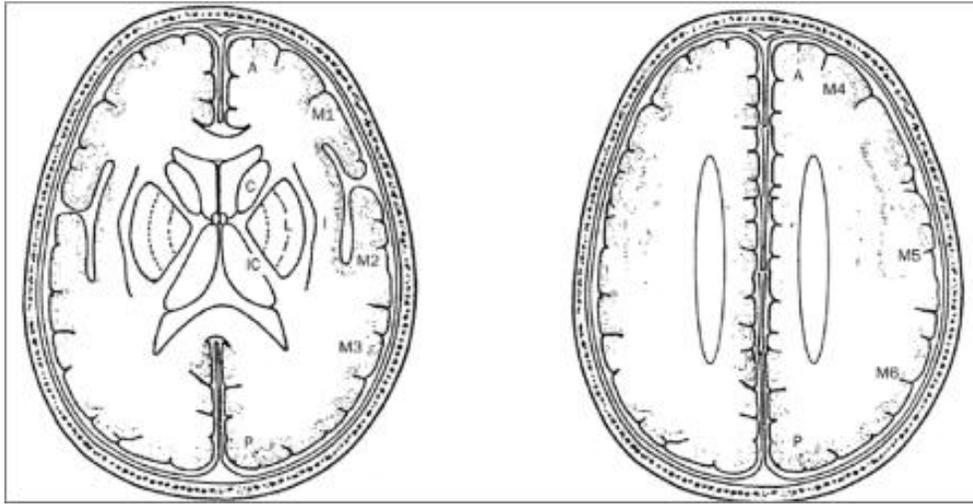


Figura 2.

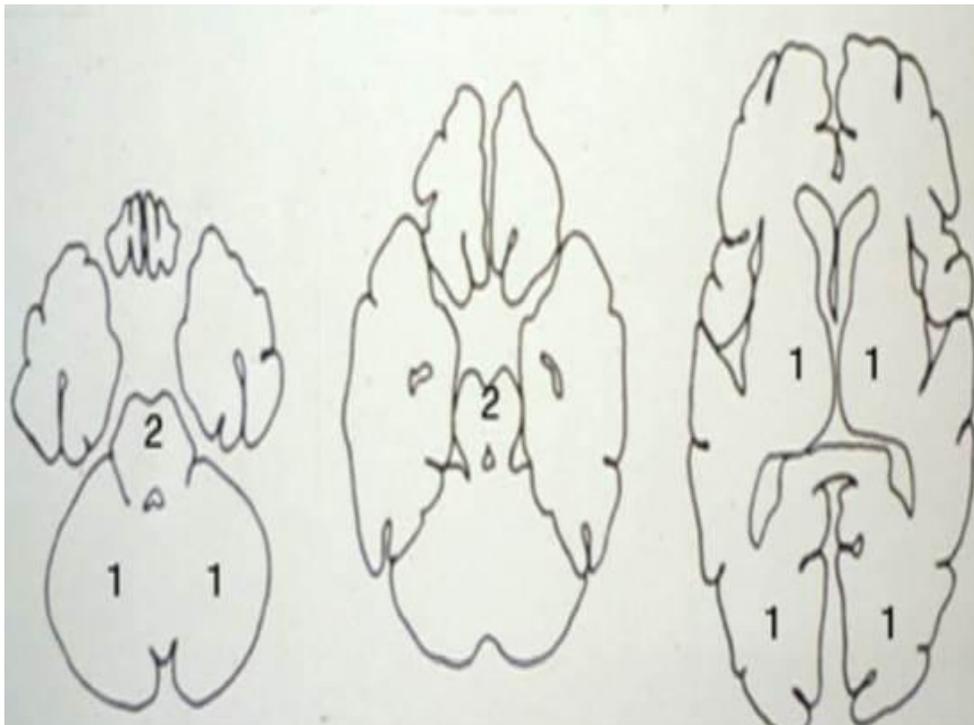


Figura 3.

Anexo V: Hoja de recolección de datos

**CUESTIONARIO PARA PROTOCOLO DE MARCADORES INFLAMATORIOS EN PACIENTES
CON EVENTO CEREBRO VASCULAR ISQUÉMICO**

NOMBRE:

Edad:

Expediente:

Fecha de Ingreso Hospitalario:

Fecha y hora de Inicio de síntomas:.....

Diagnostico Sindrómico Neurológico:

.....
.....

Factores de Riesgo: Alcohol: si no, Tabaco: si no, Drogas: si no y cual ¿.....

Obesidad: si no, Anticonceptivos orales o de otro tipo: si no, Exposición a Biomasa: si no.

Antecedentes Personales Patológicos:

.....
.....

Antecedentes de Infecciones previas, incluye en caso de diagnostico de VIH, hepatitis:

.....
.....

Medicación que tome actualmente:

.....
.....

Imágenes de Ingreso:

.....
.....

Hallazgo en EKG:

.....

Examen de Laboratorio de Ingreso:

.....
.....
.....

Signos Vitales: PA:, FC:....., FR:, Glucosa:....., SO2:....., peso:.....

Diagnostico Neurológico:

.....
.....

Hora de toma de muestra de Fenotipo Inmunológico:.....

Nombre de Investigador:.....

**CUESTIONARIO PARA PROTOCOLO DE MARCADORES INFLAMATORIOS EN PACIENTES
CON EVENTO CEREBRO VASCULAR ISQUÉMICO**

Valoración a las 72 horas:

Fecha de revaloración:

Nuevos signos o síntomas agregados: si no.....

Diagnostico Neurológico:

.....
.....

Patología diagnosticada recientemente en ingreso actual:

.....
.....

Complicaciones como disfagia o apoyo ventilatorio mecánico, reanimación Cardio pulmonar o fallecimiento: :

.....
.....

Infecciones como Neumonía Nosocomial u otros:

.....

Descripción de Tratamiento actual con respectiva dosis:

.....
.....

Imágenes nuevas:

.....
.....
.....
.....
.....

Procedimiento realizado en paciente:

.....
.....

Examen de Laboratorio: como perfil lipídico, hemoglobina glucosilada AC1, perfil tiroideo, función hepática

.....
.....
.....

Signos Vitales: PA:, FC:....., FR:, Glucosa:....., SO2:....., peso:.....

Hora de toma de muestra de Fenotipo Inmunológico:.....

Nombre de Investigador:.....

Anexo VI: Formato de Carta de Consentimiento Informa



**SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO
SERVICIO DE URGENCIAS ADULTOS**

México, D.F. a _____ de _____ de _____

COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACIÓN

CARTA DE ASENTAMIENTO INFORMADO PARA MENORES DE EDAD (MAYORES DE 7 AÑOS) Y GRUPOS VULNERABLES.

Yo _____ Responsable directo del (la) [Sr. (a)] _____, de _____ años de edad, manifiesto que se ha obtenido su asentamiento y otorgo de manera voluntaria mi permiso para que se le incluya como sujeto de estudio en el Proyecto de Investigación médica:

“CORRELACIÓN ENTRE LA EXTENSIÓN, SEVERIDAD DEL INFARTO CEREBRAL Y LOS NIVELES SERICOS DE MARCADORES INFLAMATORIOS”.

1.-JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La Enfermedad Cerebro Vascolar es la principal causa de discapacidad funcional, en el servicio de Neurología hemos tenido pacientes con Infarto cerebral de los cuales algunos tienen mejoría de su capacidad funcional y otros evolucionan a infartos malignos los cuales ciertos son sometidos a Craniectomía descompresiva. Se trata de la determinación de ciertos componentes inflamatorios que se liberan durante el Evento Isquémico cerebral ya que en estudios se ha demostrado que los niveles elevados de ciertos marcadores correlacionan con la extensión del infarto y el grado de severidad del infarto.

2.-OBJETIVO DEL ESTUDIO

Se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivos:

Demostrar que los marcadores inflamatorios se elevan en el infarto Cerebral que pueden definir el pronóstico de patología estudiada.

Los resultados esperados es la correlación de los niveles de estos marcadores inflamatorios con la capacidad funcional y déficit neurológico al ingreso y después de tratamiento del Infarto cerebral.

3.-BENEFICIOS DEL ESTUDIO

En estudios realizados anteriormente por otros investigadores se ha observado que el empleo de ciertos marcadores inflamatorios determina el grado de severidad y extensión del Infarto Cerebral.



4.-PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO

En caso de aceptar participar en el estudio se realizarán algunas preguntas sobre su representado, sus hábitos y sus antecedentes médicos. Donar una muestra de sangre completa de 4 ml durante la toma de sangre para cuantificación de citocinas, la toma de muestra sanguínea al ingreso hospitalario y otra nueva muestra a las 72 horas de hospitalización.

5.-RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO

Este estudio consta de las siguientes fases:

La primera implica la toma de muestra de sangre a nivel de miembro superior se localiza vena que se va a puncionar se realiza antisepsia previa colocación de ligadura aproximadamente a 6 centímetros por arriba del sitio elegido, Se inserta la aguja través de la piel hasta el interior de la vena. Una vez obtenida la muestra se retira la ligadura y se extrae la aguja y se coloca una torunda con alcohol sobre el sitio de la punción haciendo presión sobre el mismo por un par de minutos. Dicho procedimiento se realizará en urgencias.

Los riesgos/molestias de la toma de sangre para las muestras del laboratorio son mínimos y no graves. Algunas personas experimentan mareo, pequeños sangrados o molestias menores en el lugar de la punción con la aguja para sacar la sangre como moretones o dolor. Siempre se utiliza material nuevo, estéril y desechable para la toma de muestras de sangre.

La segunda parte del estudio de igual forma es una segunda toma de muestra sanguínea a las 72 horas.

6.-ACLARACIONES

Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria

- No habrá ninguna consecuencia desfavorable para ambos en caso de no aceptar la invitación;
- Puedo retirarlo del proyecto si lo considero conveniente a sus intereses, aun cuando el investigador responsable no lo solicite, informado mis razones para tal decisión en la Carta de Renovación respectiva;
- No haremos ningún gasto, ni recibiremos remuneración alguna por la colaboración en el estudio.
- Se guardará estricta confidencialidad sobre los datos obtenidos producto de la colaboración

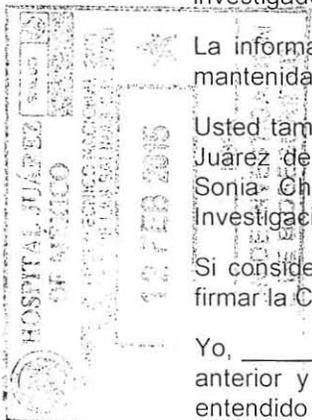
En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.

La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.

Usted también tiene acceso a los Comités de investigación y Ética en Investigación del Hospital Juárez de México a través del Dr. José Moreno Rodríguez, Director de Investigación o la Dra. Sonia Chavez Ocaña presidente del Comité de Ética en Investigación en el edificio de Investigación y Enseñanza del Hospital Juárez de México.

Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado que forma parte de éste documento.

Yo, _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entendido que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines



7.-CARTA DE REVOCACIÓN DEL CONCENTIMIENTO

Título del protocolo:

“CORRELACIÓN ENTRE LA EXTENSIÓN, SEVERIDAD DEL INFARTO CEREBRAL Y LOS NIVELES SERICOS DE MARCADORES INFLAMATORIOS”.

Investigador principal: _____

Sede donde se realizó el estudio: _____

Nombre del Participante: _____

Yo _____, responsable directo del (la) [Sr. (a)] _____, he decidido excluirlo (a) del Proyecto de Investigación médica por las siguientes razones:

Lugar fecha _____

Parentesco o relación con el participante _____

Testigo. Parentesco Fecha



científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de ésta forma de consentimiento.

Firma del Tutor o responsable de paciente, Fecha

Testigo 1 Fecha (parentesco)

He explicado al Sr. (a) _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

Nombre y Firma del Médico

