

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**  
**Departamento de Medicina**



**PROTEÍNA C REACTIVA ULTRASENSIBLE:  
VALOR PRONÓSTICO EN LA FASE AGUDA DEL  
INFARTO CEREBRAL.**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**  
**PRESENTADA POR**

**Jesús Javier Castellanos Monedero**

Bajo la dirección de los doctores

Carlos Pérez de Oteyza  
Juan Igor Molina Puente  
José María Tenias Burillo

**Madrid, 2010**

- ISBN: 978-84-693-3204-7

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



PROTEÍNA C REACTIVA  
ULTRASENSIBLE:  
VALOR PRONÓSTICO EN LA  
FASE AGUDA DEL INFARTO  
CEREBRAL.

TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

AUTOR:  
JESÚS JAVIER CASTELLANOS MONEDERO

DIRECTORES:  
CARLOS PÉREZ DE OTEYZA  
JUAN IGOR MOLINA PUENTE  
JOSÉ MARÍA TENIAS BURILLO

“ .....en memoria de mi abuelo José,  
mi mejor amigo.”

## **AGRADECIMIENTOS**

---

## **Agradecimientos.**

En estas líneas quiero agradecer a todos los que me han ayudado a terminar este proyecto para convertirlo en una tesis doctoral.

Al doctor Carlos Pérez de Oteyza que me influyó durante la carrera para convertirme en el internista que soy hoy, y me inculco la importancia de la medicina basada en la evidencia. Sin su colaboración este proyecto no podría terminarse.

Al doctor Igor Molina Puente por su inagotable entusiasmo, del que contagia a todos los que rodea, sin el cual no hubiese iniciado el camino del doctorado.

Al doctor José María Tenias Burillo por su confianza en el proyecto y paciencia en el análisis estadístico. Sin su trabajo esta tesis no sería una realidad.

A los adjuntos del servicio de Medicina Interna, a los que están y a los que ya no están: Eva María Moya (tutora de los residentes) que contagiaba a todos de su alegría en el trabajo; a Rocío García, por enseñarme la sistemática de un trabajo bien hecho; a Marta García Largacha, por concienciarnos a todos los residentes del trabajo riguroso; a Gregorio, Raquel, José María, Berta, Almudena, Álvaro, José Manuel, Óscar, Antonio, Guadalupe, Gonzalo..... por su apoyo durante toda la residencia.

A los adjuntos de otros servicios que se han encargado de mi formación en las distintas rotaciones en el Hospital La Mancha Centro: Miguel, Carmen, Begoña, Manuel, Francisco Javier, Rosario, Rafael, Ernesto, Juan, José María, Concepción, Emiliano, Gloria, Pedro, Francisco, Marisa, Ruth, Sara, José Luis, Antonio, Carmen, Jaime, Jesús, Inés...

A los jefes del servicio de Medicina Interna por su apoyo en distintas fases del proyecto: José Ramón Barberá Farré y Antonio Martín Castillo.

Al jefe de estudios del Hospital La Mancha Centro, Joaquín Picazo Yeste, por el interés mostrado en el trabajo.

A José Luis Rodríguez por enseñarme el pensamiento crítico en las decisiones médicas y en las lecturas de trabajos originales durante las rotaciones en el servicio de Medicina Interna.

A María Ángeles Galindo por ser un referente de trabajo, constancia, tenacidad y prestarme ayuda en todo el proceso de la tesis.

A Luis Fernández-Clemente por estar siempre ayudándome en todo lo necesario y ser un referente en el que fijarse.

A Ruth Cicuéndez, mi residente pequeña, por su apoyo y ayuda en la recogida de datos.

A Dani, Patricia y Lourdes por ayudarme siempre en todo lo necesario.

A nuestra secretaria Virtudes, por solucionarme todos los problemas de recogida de los pacientes.

Al Servicio de Radiología del Hospital La Mancha Centro de Alcázar de San Juan por los informes realizados.

A los doctores Norberto Ortego Centeno y José Luis Callejas Rubio por contagiarme su entusiasmo y su forma de trabajo.

A la doctora María Jesús Pérez Elías por su ayuda prestada durante la rotación en el Hospital Ramón y Cajal.

A José Castellanos, mi padre, por estar siempre conmigo y apoyarme en todos mis proyectos.

A Carmen Monedero, mi madre, por infundirme animo, apoyo y entusiasmo en los momentos de fatiga.

A José Carlos, mi hermano, mi amigo y mi fuente de alegría en los momentos de tristeza.

A Mercedes, por su amor, paciencia y confianza en todos mis proyectos.

A mis tíos y abuelos.

A mis amigos, que durante todo este tiempo me han prestado su confianza.

A todos ellos, gracias.

## **ÍNDICE**

---

## Índice.

	Páginas
<b><u>Abreviaturas</u></b> .....	9-12
<b><u>I. Introducción</u></b> .....	13-45
1. Infarto Cerebral Isquémico.....	16-33
1.1. Concepto.....	17
1.2. Epidemiología.....	17
1.3. Fisiopatología.....	17
1.4. Factores implicados en la enfermedad.....	18-20
1.4.1. Factores no modificables.....	18
1.4.2. Factores modificables.....	19-20
1.5. Clasificación.....	21-33
1.5.1. Clasificación temporal.....	21
1.5.2. Clasificación etiológica.....	22-24
1.5.3. Clasificación clínica.....	25-27
1.6. Evaluación del déficit neurológico.....	28-33
2. Proteína C Reactiva Ultrasensible (PCR-hs).....	34-45
2.1. Principales marcadores biológicos implicados en la fase aguda del infarto cerebral.....	35
2.2. Concepto.....	36-37
2.3. Determinación.....	38
2.4. Proteína C Reactiva y Arteriosclerosis.....	39-40
2.5. Utilidad de la Proteína C Reactiva Ultrasensible en riesgo vascular.....	41-42
2.6. Utilidad de la Proteína C Reactiva Ultrasensible en la prevención primaria de la enfermedad cerebrovascular.....	43
2.7. Utilidad de la Proteína C Reactiva Ultrasensible en la prevención secundaria de la enfermedad cerebrovascular.....	44
2.8. Utilidad de la Proteína C Reactiva Ultrasensible como marcador pronóstico en la fase aguda del infarto cerebrovascular.....	45
<b><u>II. Hipótesis</u></b> .....	46-47
<b><u>III. Objetivos</u></b> .....	48-49

<b><u>IV. Material y Métodos</u></b> .....	50-60
1. Selección de pacientes.....	52
2. Criterios de exclusión.....	52-53
2.1. Criterios de exclusión para pacientes con síndrome febril.....	53
4. Evaluación clínica y monitorización.....	54-56
5. Evaluación de laboratorio.....	57
6. Evaluación radiológica.....	58
7. Análisis estadístico.....	58-60
7.1. Análisis descriptivo.....	58
7.2. Análisis bivalente.....	58-59
7.3. Análisis multivariante.....	59-60
<b><u>V. Resultados</u></b> .....	61-95
1. Análisis descriptivo.....	63-71
2. Análisis bivalente entre variables independientes.....	72
3. Proteína C Reactiva Ultrasensible y Tipo de infarto.....	73
4. Proteína C Reactiva Ultrasensible y Tamaño del infarto.....	74
5. Proteína C Reactiva Ultrasensible y Severidad (NIHSS).....	75-77
6. Proteína C Reactiva Ultrasensible y Dependencia (IB).....	78-84
7. Proteína C Reactiva Ultrasensible y Estancia media.....	85-89
8. Proteína C reactiva Ultrasensible e Hipertensión arterial.....	90-94
9. Proteína C Reactiva Ultrasensible y Fármacos.....	95
<b><u>VI. Discusión</u></b> .....	96-117
1. Objetivos Primarios.....	99-112
1.1. Proteína C Reactiva Ultrasensible y Tipo de infarto.....	99-100
1.2. Proteína C Reactiva Ultrasensible y Tamaño del infarto.....	101-102
1.3. Proteína C Reactiva Ultrasensible y Severidad (NIHSS).....	103-107
1.4. Proteína C Reactiva Ultrasensible y Dependencia (IB).....	108-109
1.5. Proteína C Reactiva Ultrasensible y Estancia media.....	110-112
2. Objetivos Secundarios.....	113-115
2.1. Proteína C Reactiva Ultrasensible e Hipertensión arterial.....	113-114
2.2. Proteína C Reactiva Ultrasensible y Fármacos.....	115
3. Aplicaciones.....	116
4. Limitaciones.....	117
<b><u>VII. Conclusión</u></b> .....	118-119
<b><u>VIII. Bibliografía</u></b> .....	120-126

## **ABREVIATURAS**

---

## **Abreviaturas.**

AAS: Ácido acetilsalicílico.

ACA: Arteria cerebral anterior.

ACI: Arteria carótida interna.

ACM: Arteria cerebral media.

ACV: Accidente cerebrovascular.

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.

CAMS: 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.

eNOS: Endothelial nitric oxide synthase.

FANV: Fibrilación auricular no valvular.

FAV: Fibrilación auricular valvular.

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

GOS: Escala pronóstica de Glasgow.

HDL: Molécula de lípidos de alta densidad.

HTA: Hipertensión Arterial.

IB: Índice de Barthel.

IC: Intervalo de confianza.

ICE: Infarto cerebral establecido.

IECA: Inhibidor de la encima convertora de angiotensina.

IL-1: Interleucina 1.

IL-6: Interleucina 6.

IL-8: Interleucina 8.

IL-18: Interleucina 18.

IQR: Intervalo intercuartílico.

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.

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.

POCI: Infarto de la circulación posterior.

PP: Presión de Pulso.

RMN: Resonancia Magnética Nuclear.

ROC: Receiver Operator Characteristics curves.

ROCa: Área bajo la curva ROC.

RR: Riesgo Relativo.

SIS: Escala de impacto del infarto cerebral.

TAC: Tomografía Axial Computerizada.

TACI: Infarto total de la circulación anterior.

TAD: Tensión arterial diastólica.

TAM: Tensión arterial media.

TAS: Tensión arterial sistólica.

TNF- $\alpha$ : Factor de necrosis tumoral alpha.

t-PA: Activador tisular del plasminógeno.

VWF: Factor de Von Willebrand.

VSG: Velocidad de sedimentación glomerular.

## **I. INTRODUCCIÓN**

---

## **Introducción.**

El infarto cerebral isquémico es una enfermedad que presenta distintas manifestaciones clínicas y diferentes causas etiológicas. Se manifiesta de forma aguda. Si no se resuelve de forma espontánea en las primeras 24 horas, deja unas secuelas importantes en el paciente.

En la evaluación inicial del paciente con infarto cerebral se recogen datos clínicos, analíticos y radiológicos para realizar el diagnóstico diferencial con diversas patologías que pueden presentar las mismas manifestaciones clínicas.

En la actualidad, no existe un marcador analítico que permita diferenciar el infarto cerebral del resto de patologías que se presentan con clínica similar. Tampoco existe un marcador que pueda establecer el pronóstico del infarto cerebral en la fase aguda.

Por lo expuesto anteriormente, se pretende encontrar un marcador biológico en la práctica clínica habitual que nos permita diagnosticar y establecer el pronóstico de los pacientes con infarto cerebral.

Al revisar la bibliografía existente, destaca el uso de la Proteína C Reactiva Ultrasensible como marcador diagnóstico y pronóstico tras el primer episodio. Son escasos los estudios que hacen referencia a la posible utilidad de esta proteína en la fase aguda del infarto cerebral isquémico. La Proteína C Reactiva Ultrasensible podría ayudar a establecer el diagnóstico y pronóstico de esta patología.

Desarrollaremos a modo de introducción los conceptos que servirán para explicar nuestra hipótesis.

## **I. Introducción.**

### **1. Infarto Cerebral Isquémico.**

- **1.1. Concepto.**
- **1.2. Epidemiología.**
- **1.3. Fisiopatología.**
- **1.4. Factores implicados en la enfermedad.**
  - **1.4.1. Factores no modificables.**
  - **1.4.2. Factores modificables.**
- **1.5. Clasificación.**
  - **1.5.1. Clasificación temporal.**
  - **1.5.2. Clasificación etiológica.**
  - **1.5.3. Clasificación clínica.**
- **1.6. Evaluación del déficit neurológico.**

### **2. Proteína C Reactiva Ultrasensible (PCR-hs).**

- **2.1. Principales marcadores biológicos implicados en la fase aguda del infarto cerebral.**
- **2.2. Concepto.**
- **2.3. Determinación.**
- **2.4. Proteína C Reactiva y Arteriosclerosis.**
- **2.5. Utilidad de la Proteína C Reactiva Ultrasensible en riesgo vascular.**
- **2.6. Utilidad de la Proteína C Reactiva Ultrasensible en la prevención primaria de la enfermedad cerebrovascular.**
- **2.7. Utilidad de la Proteína C Reactiva Ultrasensible en la prevención secundaria de la enfermedad cerebrovascular.**
- **2.8. Utilidad de la Proteína C Reactiva Ultrasensible como marcador pronóstico en la fase aguda del infarto cerebrovascular.**

## **1. Infarto Cerebral Isquémico.**

- **1.1. Concepto.**
- **1.2. Epidemiología.**
- **1.3. Fisiopatología.**
- **1.4. Factores implicados en la enfermedad.**
  - **1.4.1. Factores no modificables.**
  - **1.4.2. Factores modificables.**
- **1.5. Clasificación.**
  - **1.5.1. Clasificación temporal.**
  - **1.5.2. Clasificación etiológica.**
  - **1.5.3. Clasificación clínica.**
- **1.6. Evaluación del déficit neurológico.**

## **1.1. Concepto.**

En los últimos años, se viene utilizando el término “ictus” como acrónimo de infarto cerebral. Este termino procede del latín (golpe) e implica brusquedad y gravedad<sup>1</sup>.

En términos hemodinámicos se traduce la aparición de infarto cerebral cuando el flujo sanguíneo cerebral disminuye por debajo de 16-18ml/100g de tejido por minuto. Si este descenso se mantiene en 20ml/100g de tejido por minuto hablaremos de isquemia sin “ictus” que se desarrollara en el futuro si se mantiene este flujo sanguíneo. El área de tejido que rodea a este área isquémica se conoce como área de penumbra, este área puede convertirse en isquémica si se mantiene el déficit sanguíneo o recuperarse si se reestablece el flujo sanguíneo<sup>2</sup>.

## **1.2. Epidemiología.**

En nuestro país, los estudios epidemiológicos de incidencia del infarto cerebral han estimado una incidencia anual que varía entre 132-174 casos por cada 100.000 habitantes<sup>3</sup>.

## **1.3. Fisiopatología.**

Independientemente de la etiología y del tipo de infarto, conceptos que desarrollaremos más adelante, el déficit de flujo sanguíneo al parénquima cerebral desencadena procesos de muerte neuronal. Ésta puede ser causada por procesos necróticos o por procesos de apoptosis.

El proceso necrótico se desencadena por disminuir la concentración de glucosa, que a su vez impide la producción de trifosfato de adenosina en las mitocondrias. Sin este compuesto fosfatado, las bombas iónicas de las membranas celulares dejan de funcionar y las neuronas *se despolarizan*, aumentando la concentración celular de calcio.

Esta *despolarización* también provoca la liberación de glutamato en las terminaciones sinápticas. El exceso de esta sustancia fuera de la célula es neurotóxico ya que anula la actividad de los receptores postsinápticos de glutamato, lo que aumenta la penetración de calcio en la neurona.

La degeneración de lípidos de la membrana y la disfunción mitocondrial originan radicales libres que provocan la destrucción catalítica de las membranas y probablemente el daño en otras funciones vitales de las células.

El proceso de apoptosis se desencadena en el área de penumbra, la muerte neuronal en este área aparece días o semanas posteriores a la disminución del flujo sanguíneo<sup>2</sup>.

## 1.4. Factores implicados en el infarto cerebral:

Los factores que se han visto implicados en el infarto cerebral pueden ser divididos en dos amplios grupos, no modificables (no se puede intervenir médicamente en ellos) y modificables (se puede intervenir médicamente en ellos). (tabla 1).

**Tabla 1. Factores implicados en el Infarto cerebral.**

<b>Factores no modificables</b>	<b>Factores modificables</b>
Edad	Hipertensión arterial
Sexo	Tabaquismo
Raza	Diabetes mellitus
	Dislipemia
	Otros

### 1.4.1. Factores no modificables:

#### A. Edad.

A partir de los 55 años, el riesgo de infarto cerebral se duplica cada 10 años. Afectará a uno de cada cuatro hombres y a una de cada cinco mujeres si sobrepasan los 85 años de edad<sup>4</sup>.

#### B. Sexo.

El infarto cerebral es más prevalente en hombres que en mujeres, hasta un 30% mayor en hombres. Sin embargo, la mortalidad es mayor en las mujeres<sup>5</sup>.

#### C. Raza.

Determinadas razas como los afroamericanos y los orientales muestran en los estudios una mayor incidencia y mortalidad por infarto cerebral que la raza caucásica<sup>6</sup>.

## **1.4.2. Factores modificables y parcialmente modificables:**

### **A. Hipertensión arterial.**

Se debe señalar que está presente hasta en un 60-70% de los pacientes que han tenido un infarto cerebral. En el estudio Framingham el riesgo relativo (RR) ajustado por edad entre las personas con HTA es de 3,1 en hombres y 2,9 en mujeres. Estos resultados se observan incluso para pacientes con HTA leve, cuando se compara con normotensos. La HTA sistólica aislada, que es más frecuente con la edad, incrementa el riesgo de infarto cerebral, pero hay que señalar que es tan importante la presión sistólica como la diastólica. Así se comprueba que el riesgo de presentar un infarto cerebral se duplica por cada incremento de 7,5 mmHg de presión diastólica.

Se ha comprobado que la hipertensión es un factor de riesgo modificable, ya que reduciendo la presión arterial (PA) 5-6 mmHg se reduce un 40-50% el riesgo de infarto cerebral<sup>7</sup>.

### **B. Tabaquismo.**

Constituye un factor de riesgo para el infarto cerebral, incluso cuando el hábito es leve. Un metaanálisis de 22 estudios confirma que el RR de infarto cerebral es el doble en fumadores moderados (15 cigarrillos/día) en comparación con los no fumadores. El tabaquismo tiene mayor peso como factor de riesgo en mujeres que en hombres<sup>8</sup>.

### **C. Diabetes mellitus.**

Esta enfermedad aumenta el riesgo de infarto cerebral porque favorece la aterosclerosis. El incremento del RR es de 1,8 en hombres y de 3 en mujeres, sobre todo en la edad avanzada. Los pacientes diabéticos presentan una mayor mortalidad y morbilidad como resultado del infarto cerebral isquémico<sup>9</sup>.

### **D. Dislipemia.**

Niveles elevados de colesterol LDL y de colesterol total, favorecen la presentación de determinados tipos de infarto cerebral, sobre todo los relacionados con las lesiones ateromatosas en carótidas extracraneales. Al iniciar tratamiento con estatinas, se ha comprobado que la disminución de colesterol LDL influye en la disminución de la incidencia del infarto cerebral en poblaciones de alto riesgo vascular<sup>1</sup>.

## **E. Cardiopatías.**

Constituyen el factor de riesgo más importante en el infarto cerebral embólico de origen cardíaco. La más prevalente es la fibrilación auricular no valvular (FANV), representando la mitad de los infartos cerebrales cardioembólicos. Esta arritmia afecta del 2 al 5% de los adultos mayores de 60 años, incrementándose hasta el 12-16% en los mayores de 75 años<sup>1</sup>.

## **F. Otros factores modificables implicados.**

Niveles elevados de fibrinógeno, hiperhomocisteinemia, elevación del hematocrito, síndrome de apnea obstructiva del sueño, obesidad, anticonceptivos orales con dosis elevadas de estrógenos, estados protrombóticos (déficit de antitrombina III, proteína C y S...), migraña, dieta rica en grasas e inactividad física.

Todos estos factores son comunes para los infartos de etiología isquémica y hemorrágica ,pero además en estos últimos, también deben tenerse en cuenta que los factores más importantes son la edad, la hipertensión y la toma de anticoagulantes.

En menor frecuencia pero también presentes como factores implicados en el infarto hemorrágico encontramos: el alcoholismo, las alteraciones en la pared vascular (aneurismas, malformaciones vasculares, amiloide), la presencia de tumores, las vasculitis y el consumo de tóxicos<sup>10</sup>.

## 1.5. Clasificación del infarto cerebral:

El infarto cerebral puede ser clasificado en función de la temporalidad, la etiología o las manifestaciones clínicas (tabla 2).

**Tabla 2: Clasificación del infarto cerebral.**

<b>Clasificación del Infarto Cerebral</b>		
<u>Clasificación temporal</u>	<u>Clasificación etiológica</u>	<u>Clasificación clínica</u>
Accidente isquémico transitorio (AIT).	Isquémico.	Infarto total de la circulación anterior. (TACI)
	Aterotrombótico.	
Déficit isquémico neurológico reversible.	Cardioembólico.	Infarto parcial de la circulación anterior. (PACI)
	Lacunar.	
Infarto cerebral en evolución o progresivo.	Causa inhabitual.	Infarto de circulación posterior. (POCI)
Infarto cerebral establecido.	Causa indeterminada.	Infarto lacunar.(LACI)
	Hemorrágico.	

### 1.5.1. Clasificación según el perfil temporal.

#### A. Accidente isquémico transitorio (AIT).

Se caracteriza por recuperación neurológica completa en las 24 horas siguientes al inicio del cuadro. Suele ser de comienzo brusco y de duración breve, generalmente minutos.

#### B. Déficit isquémico neurológico reversible.

El déficit neurológico dura más de 24 horas y menos de 7-14 días.

#### C. Infarto cerebral en evolución o progresivo.

Es el que presenta nuevos síntomas o un empeoramiento de las manifestaciones neurológicas después de las primeras horas de evolución.

#### D. Infarto cerebral establecido.

Es aquel en el que se ha establecido un déficit permanente sin signos de progresión (24 horas de clínica estable en el territorio carotídeo y 72 horas en el vertebrobasilar). En principio, un infarto cerebral establecido implica un riesgo mínimo de progresión<sup>11</sup>.

## **1.5.2. Clasificación según la etiología:**

Los infartos cerebrales se pueden dividir en dos grandes grupos: isquémicos y hemorrágicos.

### **A. Infarto cerebral isquémico:**

Los infartos cerebrales isquémicos a su vez se clasifican en cinco grupos bien diferenciados, que son<sup>12</sup>:

#### **A.1. Infarto cerebral isquémico aterotrombótico.**

La arteriosclerosis es la causa más frecuente de infarto cerebral y Accidente Isquémico Transitorio (alrededor del 40% de los casos). En general, la arteriosclerosis afecta a los troncos supraaórticos y a las arterias cerebrales grandes y de mediano calibre.

Podemos diferenciar el infarto cerebral isquémico como de *probable* origen aterotrombótico cuando se observa una estenosis mayor del 50% en la arteria carótida interna (ACI). Una placa ulcerada mayor de 2mm de profundidad, o una oclusión de una arteria intra o extracraneal ipsilateral al hemisferio sintomático.

Será infarto cerebral isquémico de *posible* origen aterotrombótico cuando ocurra en un paciente con 2 o más factores de riesgo cardiovascular y con manifestaciones de arteriosclerosis.

Existen diversos mecanismos de producción:

- Embolia distal causada por la migración de un trombo fresco formado en la placa de ateroma, que conlleva la aparición de un infarto territorial.
- Oclusión arterial, por alteraciones en la placa de ateroma, que ocasiona un descenso en la perfusión arterial distal causando una lesión en territorios cerebrales limítrofes (entre territorios de distribución de dos grandes arterias cerebrales). Estos infartos se denominan de causa hemodinámica o de territorios “frontera”<sup>13</sup>.

## **A.2. Infarto cerebral isquémico cardioembólico.**

El infarto cerebral isquémico de causa cardiembólica constituye aproximadamente el 20% de los infartos cerebrales. Para establecer el origen cardioembólico deben cumplirse una serie de criterios clínicos, radiológicos y descartarse la presencia de ateromatosis extra e intracraneal. Aún con los datos anteriores y la presencia de una cardiopatía embolígena, no es suficiente para asegurar que el infarto cerebral ha sido de origen cardioembólico<sup>14</sup>.

## **A.3. Infarto cerebral isquémico lacunar.**

El infarto cerebral lacunar es de pequeño tamaño (menos de 1,5 cm). Se produce por la oclusión de una arteria perforante. Esta oclusión se desencadena por diversos mecanismos: la existencia de microateromas, lipohialinosis y en menor frecuencia la insuficiencia hemodinámica en territorios arteriales distales y los émbolos de pequeño tamaño.

El Infarto lacunar está relacionado fundamentalmente con la Hipertensión arterial, que da lugar a una microangiopatía arteriosclerótica.

Este infarto se asocia a síndromes clínicos definidos: déficit motor puro, déficit sensitivo puro, déficit sensitivo-motor, ataxia-hemiparesia, y disartria-mano torpe<sup>15</sup>.

## **A.4. Infarto cerebral isquémico de causa inhabitual.**

El infarto de causa inhabitual es más frecuentes en pacientes jóvenes (menores de 45 años), representa entre el 5% al 10% del total de infartos cerebrales. Las etiologías que lo desencadenan son muy heterogéneas y éstas se deben investigar cuando se han excluido las causas más prevalentes de infarto cerebral.

El infarto cerebral puede ser la manifestación inicial de la enfermedad causal o aparecer en el curso de la misma. Las causas que dan lugar al infarto isquémico son: enfermedades de la pared arterial (arteriopatías no arterioscleróticas), estados protrombóticos, enfermedades inflamatorias y autoinmunes, neoplasias, enfermedades metabólicas, enfermedades del tejido conectivo, enfermedades mitocondriales (MELAS), embarazo y puerperio, síndromes neurocutáneos, trasplantes y actos iatrogénicos (métodos diagnósticos como las angiografías, fármacos, cirugía y la radioterapia)<sup>16</sup>.

### **A.5. Infarto cerebral isquémico de causa indeterminada o desconocida.**

Constituye una de las “causas” más frecuentes en la mayoría de las series de pacientes con infartos isquémicos (suponen un 20-30%). Se consideran como infarto de causa indeterminada aquellos en los que: tras estudio completo y adecuado, no se define la etiología; aquellos en los que coexisten dos o más causas potenciales; y aquellos en los que no se ha definido la etiología por estudio incompleto<sup>17</sup>.

### **B. Infarto cerebral hemorrágico.**

Es una colección hemática en el parénquima encefálico como consecuencia de una rotura vascular. Cuando es debido a Hipertensión arterial se localiza preferentemente en núcleos de la base (40%), protuberancia (30%), lóbulos cerebrales (20%) y cerebelo (10%). También pueden deberse a tumores, aneurismas, angiopatía amiloide, drogas (cocaína, anfetaminas), diátesis hemorrágica o malformaciones arteriovenosas<sup>16</sup>.

### 1.5.3. Clasificación según las manifestaciones clínicas:

Está basada en la clasificación del *Oxfordshire Community Stroke Project*<sup>18</sup>. Se caracteriza por establecer una relación entre la topografía del infarto y la clínica. Esta clasificación también aporta información sobre la gravedad del infarto cerebral, siendo el más grave el infarto total de la circulación anterior, seguido en orden decreciente del infarto parcial de la circulación anterior, del infarto de la circulación posterior y del infarto lacunar.

#### A. Infarto total de circulación anterior.

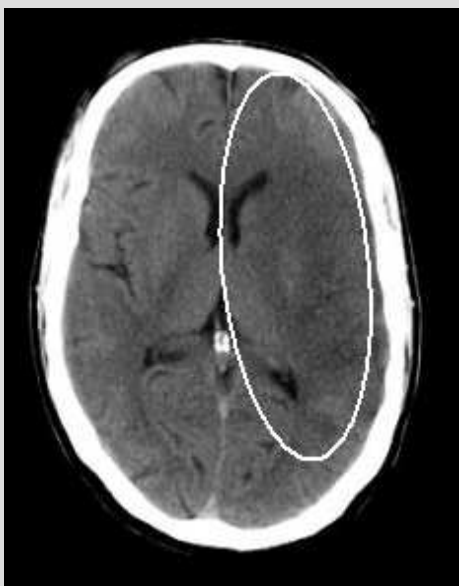


Figura 1. : TAC craneal. El ovalo blanco indica infarto total de la circulación anterior (TACI) izquierda.

Los infartos totales de la circulación anterior (**TACI**) (figura 1) constituyen el 15% de los Infartos Cerebrales Establecidos (ICE). Afectan al territorio superficial y profundo de la arteria cerebral media (ACM) y de la arteria cerebral anterior (ACA). La causa más frecuente es el embolismo y en menor proporción la trombosis arterial. Producen una elevada mortalidad. Si los pacientes sobreviven a este episodio presentan una gran incapacidad funcional.

Decimos que un paciente tiene un **TACI** cuando el déficit neurológico cumple tres criterios:

1. Disfunción cerebral cortical (afasia, inatención, etc.).
2. Déficit motor o sensitivo en al menos 2 de 3 áreas (cara /miembro superior/miembro inferior).
3. Hemianopsia homónima.

## B. Infarto parcial de circulación anterior.

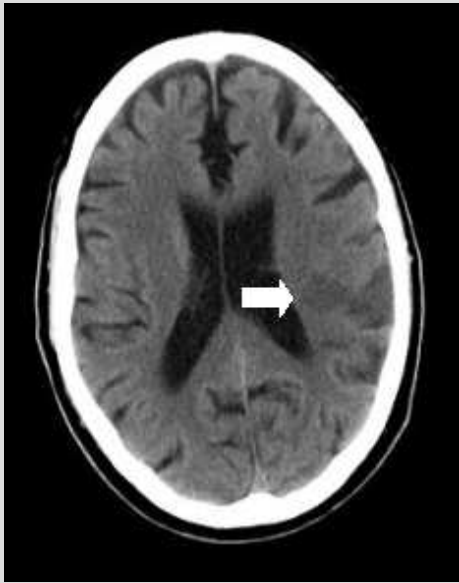


Figura 2: TAC craneal. La flecha blanca indica infarto parcial de la circulación anterior (PACI) izquierdo.

Los infartos parciales de la circulación anterior (**PACI**) (figura 2) constituyen el 35% de los ICE. Las causas son en igual proporción la cardioembólica y la trombosis arterial. Los territorios vasculares que afecta pueden ser: el tronco superior o inferior de la ACM, ramas de la ACM o de la anterior o el territorio del área estriatocapsular.

Un infarto cerebral se clasifica como **PACI** cuando cumple alguno de los siguientes criterios:

1. Disfunción cerebral cortical.
2. Cuando cumple 2 de los 3 criterios de TACI.
3. Déficit motor o sensitivo más restringido que en el infarto lacunar (LACI).

## C. Infarto de circulación posterior.



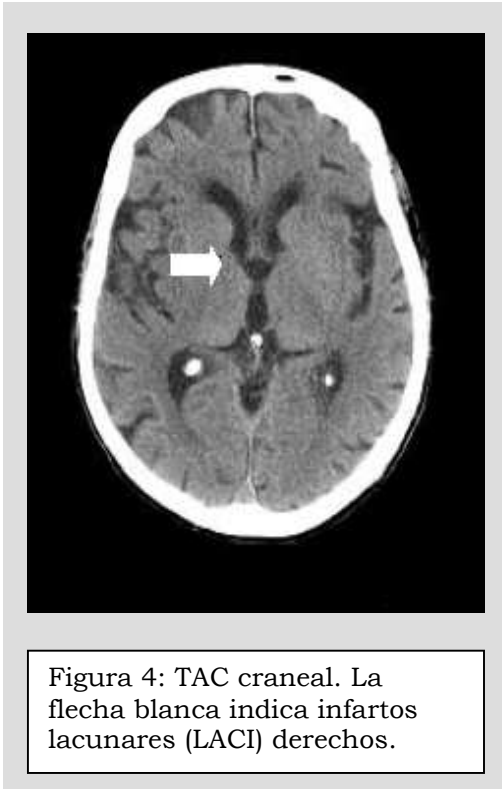
Figura 3: TAC craneal. La flecha blanca indica infarto de la circulación posterior (POCI) izquierdo.

Los infartos de la circulación posterior (**POCI**) (figura 3) constituyen el 25% de los ICE. Los territorios vasculares que se afectan son: las arterias vertebrales, la arteria basilar o las cerebrales posteriores. La causa más habitual es la aterosclerosis.

Se clasifica como **POCI** cuando cumple 1 de los siguientes criterios:

1. Afectación ipsilateral de pares craneales y déficit motor contralateral.
2. Déficit motor o sensitivo bilateral.
3. Alteración oculomotora.
4. Disfunción cerebelosa sin paresia ipsilateral.
5. Hemianopsia homónima aislada.

## D. Infarto lacunar.



Los infartos Lacunares (**LACI**) (figura 4) constituyen el 25% de los ICE. La causa más habitual es la lipohialinosis asociada a Hipertensión arterial. La localización más frecuente de estos infartos es en los ganglios basales o en la protuberancia. Presentan una mortalidad escasa, aunque no resultan tan benignos como habitualmente se piensa, dado que con frecuencia recurren (8-12% anual).

El **LACI** se caracteriza por no presentar disfunción cortical ni hemianopsia y cumplir uno de los siguientes criterios:

1. Síndrome motor puro que afecte a 2 de las 3 áreas corporales.
2. Síndrome sensitivo puro que afecte a 2 de las 3 áreas corporales.
3. Síndrome sensitivo motor que afecte a 2 de las 3 áreas corporales.
4. Disartria-mano torpe.
5. Hemiparesia-ataxia homolateral.
6. Movimientos anormales focales y agudos.

## 1.6. 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 (tabla 3) 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<sup>19</sup>.

**Tabla 3. Principales escalas de valoración neurológica**

<b>Escalas de Valoración Neurológica</b>		
<u>Severidad</u>	<u>Discapacidad</u>	<u>Dependencia</u>
- National Institute Health Stroke Scale (NIHSS). - Escala de Glasgow. - European Scale Stroke. - Hunt & Hess Scale. - Scandinavian Stroke Scale (SSS).	- Escala Modificada de Rankin ( mRS). - Escala de Impacto del Infarto Cerebral (SIS). - Berg Balance Scale. - Lauton IADL Scale.	- Índice de Barthel (IB) - Escala Pronostica de Glasgow ( GOS). - Comunitiy Integration Questionnaire. -American Heart Asociation Stroke Outcome Classification (AHA SOC).

Describimos a continuación las principales escalas de valoración neurológica para explicar cuales son las elegidas en este estudio.

## 1. National Institutes of Health Stroke Scale. ( NIHSS).

La escala NIHSS (tabla 4)<sup>20</sup> 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.

**Tabla 4. National Institutes of Health Stroke Scale.**

<b>1a Estado de conciencia.</b>	<b>4 Paresia facial</b>	<b>7 Ataxia</b>
0 Alerta .	0 Ausente .	0 Sin ataxia
1 Somnoliento	1 Paresia leve	1 Presente en un miembro
2 Estuporoso	2 Paresia severa o parálisis total	2 Presente en dos miembros
3 Coma (con o sin decorticación o descerebración)	<b>5a Fuerza MSD</b>	<b>8 Sensibilidad</b>
<b>1b Orientación</b>	0 Normal	0 Normal
0 Bien orientado en las 3 esferas .	1 Dificultad para mantener (10s)	1 Hipoestesia leve a moderada .
1 Orientado parcialmente	2 Claudica a los 10s	2 Hipoestesia severa o anestesia
2 Totalmente desorientado o no responde	3 No moviliza contra la gravedad	<b>9 Lenguaje</b>
<b>1c Obediencia a órdenes sencillas</b>	4 No movimiento	0 Normal
0 Abre y cierra los ojos al ordenárselo.	<b>5b Fuerza MSI</b>	1 Afasia leve a moderada
1 Obedece parcialmente	0 Normal	2 Afasia severa
2 No obedece órdenes	1 Dificultad para mantener (10s)	3 Mutista o con ausencia de lenguaje oral
<b>2 Mirada conjugada</b>	2 Claudica a los 10s	<b>10 Disartria</b>
0 Normal .	3 No moviliza contra la gravedad	0 Articulación normal
1 Paresia o parálisis parcial de la mirada conjugada	4 No movimiento	1 Disartria leve a moderada
2 Desviación forzada de la mirada conjugada	<b>6a Fuerza MID</b>	2 Disartria severa, habla incomprensible
<b>3 Campos visuales</b>	0 Normal	<b>11 Atención</b>
0 Normal .	1 Dificultad para mantener (10s)	0 Normal
1 Hemianopsia parcial	2 Claudica a los 10s	1 Inatención a uno o dos estímulos simultáneos
2 Hemianopsia completa	3 No moviliza contra la gravedad	2 Hemi-inatención severa
3 Hemianopsia bilateral completa (ceguera cortical)	4 No movimiento	
	<b>6b Fuerza MII</b>	
	0 Normal	
	1 Dificultad para mantener (10s)	
	2 Claudica a los 10s	
	3 No moviliza contra la gravedad	
	4 No movimiento	

Tabla 4: Tomada del original de Brott T et al. Measurement of acute cerebral infarction. A clinical examination scale. Stroke.1989;20:864-870.

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); 9 puntos, Parálisis (0/5) o no evaluable (amputación, sinartrosis).

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 evaluable.

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 tronco cerebral como de baja severidad. También presenta la imposibilidad de evaluar la discapacidad futura del paciente<sup>21</sup>.

## **2. Escala modificada de Rankin (mRs).**

La escala de Rankin fue desarrollada en 1957 y modificada en 1988 para intentar hacerla más comprensiva (tabla 5)<sup>22</sup>.

**Tabla 5. Escala modificada de Rankin.**

<p><b>0 = Sin síntomas.</b></p> <p><b>1 = No discapacidad importante, a pesar de los síntomas.</b> Capaz de realizar todas las tareas y actividades habituales.</p> <p><b>2 = Leve discapacidad.</b> No es posible realizar todas las actividades anteriores, pero capaz de cuidarse sin ayuda.</p> <p><b>3 = Discapacidad moderada.</b> Requiere alguna ayuda, pero puede caminar sin ayuda.</p> <p><b>4 = Discapacidad moderadamente grave.</b> No puede caminar sin ayuda y no pueden asistir a sus propias necesidades corporales sin ayuda.</p> <p><b>5 = Discapacidad grave.</b> En cama, incontinencia, y requiere una constante atención de enfermería.</p> <p><b>6 = Muerte.</b></p>
---

<p>Tabla 5: Tomada del original de Rankin J. Cerebrovascular accidents in patients over the age of 60.II: Prognosis. Scott Med J. 1957;2:200.</p>
---

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 item accesorio el de 6 puntos que es el de 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 <sup>23</sup>.

### **3. Escala de impacto del infarto cerebral (SIS).**

La escala SIS tiene varias modalidades, la más usada tiene 16 items (tabla 6)<sup>24</sup>. 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.

#### **Tabla 6. Escala de impacto del infarto cerebral (SIS).**

En las 2 últimas semanas, ¿cómo fue de difícil:

- a. Vestir la parte superior de su cuerpo?
- b. Se baño usted mismo?
- c. Llegar al baño a tiempo?
- d. Control de la vejiga (no tiene un accidente)?
- e. Control de su intestino (no tiene un accidente)?
- f. De pie sin perder el equilibrio?
- g. Ir de compras?
- h. Hacer las tareas domésticas pesadas ?
- i. Estar sentado sin perder el equilibrio?
- j. A pie sin perder el equilibrio?
- k. Pasar de una cama a una silla?
- l. Caminar rápido?
- m. Subir un piso de escaleras derecha?
- n. Caminar una manzana?
- o. Entrar y salir de un coche?
- p. Llevar objetos pesados (por ejemplo, la bolsa de comestibles)?

Tabla 6: Tomada del original de Duncan PW et al. Stroke Impact Scale-16: a brief assessment of physical function. Neurology. 2003;60:291-96.

Tras realizar la escala se obtiene una puntuación indicativa de la situación del paciente: así la puntuación de 1, no puede hacer actividades; puntuación de 2, presenta serias dificultades para las actividades; puntuación de 3, presenta algunas dificultades; puntuación de 4, presenta una dificultad leve y puntuación de 5, donde el paciente no presenta ninguna dificultad.

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<sup>25</sup>.

#### 4. Índice de Barthel (IB).

Es una escala (tabla 7)<sup>26</sup> 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.

**Tabla 7: Índice de Barthel.**

<p><b>Control Intestinal.</b> 0 = Incontinente (o hay que dar enema). 5 = Accidentes ocasionales (una vez / semana). 10 = Continente.</p> <p><b>Control Vesical.</b> 0 = Incontinente, o portador de sonda. 5 = Accidente ocasionales (máximo una vez cada 24 h) . 10 = Continente (más de 7 días).</p> <p><b>Aseo.</b> 0 = Necesita ayuda con el cuidado personal . 5 = Independiente (de la cara / pelo / los dientes / afeitado) (implementa siempre).</p> <p><b>El uso de sanitarios.</b> 0 = Dependiente. 5 = Necesita alguna ayuda, pero puede hacer algo por sí sola . 10 = Independiente (en y fuera, vestirse, trapos de limpieza).</p>	<p><b>Alimentación.</b> 0 = No. 5 = Necesita ayuda para cortar, la difusión de la mantequilla, etc 10 = Independiente (alimentos en llegar).</p> <p><b>Transferencia.</b> 0 = No, no hay equilibrio. 5 = Gran ayuda (una o dos personas, físicas), puede sentarse. 10 = Menor ayuda (verbal o físico). 15 = Independiente.</p> <p><b>Movilidad.</b> 0 = Inmóvil. 5 = Independiente en silla de ruedas, incluidas las esquinas, etc 10 = Paseos con la ayuda de una persona (verbales o físicas). 15 = Independiente (pero pueden utilizar las ayudas-por ejemplo, el bastón).</p>	<p><b>Vestir</b> 0 = Dependiente. 5 = Necesita ayuda, pero puede hacer alrededor de la mitad sin ayuda. 10 = Independiente (incluidos los botones, cremalleras, cordones, etc).</p> <p><b>Escaleras.</b> 0 = No. 5 = Necesita ayuda (verbal, físico, con la ayuda). 10 = Independiente.</p> <p><b>Baño.</b> 0 = Dependiente. 5 = Independiente (o en la ducha).</p>
--	---	---

Tabla 7: Tomada del original de Baztán JJ, Pérez del Molino J, Alarcón T, San Cristobal E, Izquierdo G, Manzarbeitia J. Índice de Barthel: instrumento válido para la valoración funcional de pacientes con enfermedad cerebrovascular. Rev Esp Geriatr Gerontol. 1993;28:32-40.

Presenta una relación moderada con el tamaño del infarto, sin embargo presenta una relación interobservador e intraobservador muy alta.

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<sup>26</sup>.

## **5. Escala pronostica de Glasgow (GOS).**

Fue diseñada para conocer el pronóstico de los pacientes con infarto cerebral, permite clasificarlos en cinco grupos (tabla 8)<sup>27</sup>, la principal diferencia con la escala de Rankin esta en la puntuación uno; donde el paciente en la escala tiene recuperación completa y puede presentar discapacidad leve.

**Tabla 8: Escala pronostica de Glasgow.**

<p><b>1. Buena recuperación.</b> Puede desarrollar sus actividades diarias a pesar de poder presentar un daño neurológico mínimo, o un ligero déficit psicológico.</p> <p><b>2. Discapacidad moderada.</b> El paciente es independiente para las actividades de la vida diaria. Las disfunciones son grados bajos de disfasia, hemiparesia, ataxia así como déficit ligero a nivel intelectual y de memoria.</p> <p><b>3. Discapacidad severa.</b> Consciente pero discapacitado. El paciente depende de otra persona para ayuda psíquica o física o ambos.</p> <p><b>4. Estado vegetativo persistente.</b> El paciente no presenta funciones corticales.</p> <p><b>5. Muerte.</b></p>
--

Tabla 8: Escala pronostica de Glasgow. Del original Jennet B et al. Assessment of outcome alter severe brain damage. A practical scale. 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<sup>28</sup>.

En nuestro estudio hemos usado la escala de severidad del National Institute Health (NIHSS), pero la adaptación hecha al español por **Montaner y cols**<sup>21</sup> por ser la escala que se aplica en nuestro hospital. Decidimos aplicar el Índice de Barthel para conocer la dependencia de nuestros pacientes.

## **2. Proteína C Reactiva Ultrasensible (PCR-hs).**

- **2.1. Principales marcadores biológicos implicados en la fase aguda del infarto cerebral.**
- **2.2. Concepto.**
- **2.3. Determinación.**
- **2.4. Proteína C Reactiva y Arteriosclerosis.**
- **2.5. Utilidad de la Proteína C Reactiva Ultrasensible en riesgo vascular.**
- **2.6. Utilidad de la Proteína C Reactiva Ultrasensible en la prevención primaria de la enfermedad cerebrovascular.**
- **2.7. Utilidad de la Proteína C Reactiva Ultrasensible en la prevención secundaria de la enfermedad cerebrovascular.**
- **2.8. Utilidad de la Proteína C Reactiva Ultrasensible como marcador pronóstico en la fase aguda del infarto cerebrovascular.**

## 2.1. Principales marcadores biológicos implicados en la fase aguda del infarto cerebral.

Son muchos los marcadores estudiados en la fase aguda del infarto cerebral (tabla 9) <sup>29</sup>. El más estudiado de todos ellos es la Proteína C Reactiva, que es el que será empleado en nuestro estudio.

**Tabla 9. Principales marcadores biológicos descritos en la fase aguda del infarto cerebral.**

<b>Marcadores biológicos descritos en la fase aguda del infarto cerebral</b>	
<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.
Dimero-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 acida.	Filamento proteico encontrado en los astrocitos.
Glutation 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 neuroespecifica.	Enzima dimerica glicolitica.
Anticuerpos NR2A/2B.	Anticuerpos contra el receptor del fragmento NMDA.
Nucleótido 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 glia y células de Schwan.
Spermine oxidase.	Catabolismo de la poliamina.
Thrombomodulina.	Receptor de la pared del endotelio que convierte a la trombina de encima procoagulante a encima anticoagulante.
Poliamina oxidasa.	Catabolismo de la poliamina.
Proteína de la degradación de la Ubiquitina.	Encima 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.
von Willebrand.	Factor que permite su unión al factor VIII para formar un complejo estable.

Tabla 9: Tomada del original de Whiteley W, Tseng MC, Sandercock P. Blood biomarkers in the diagnosis of ischemic stroke: a systematic review. Stroke. 2008;39:2902-9.

## 2.2. Concepto.

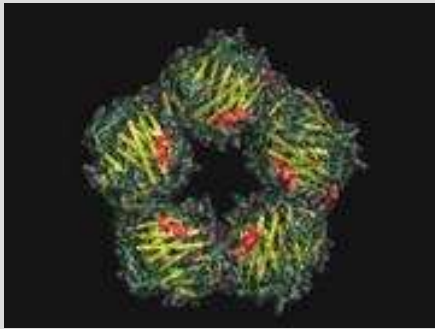


Figura 5: Estructura tridimensional de la Proteína C Reactiva.

La Proteína C Reactiva (P.C.R) es una proteína perteneciente a la familia de las pentraxinas. Se caracteriza por presentar en su estructura 5 subunidades globulares y un peso de 118000 daltons. Fue descrita por primera vez en 1930, tras descubrirse una proteína que reaccionaba con el polisacárido C de la pared del *Streptococcus Pneumoniae*. (figura 5)<sup>30,31,32</sup>.

En los sujetos sanos presenta unos niveles sanguíneos de 1mg/L, es el prototipo de los reactantes de fase aguda. Su concentración puede aumentar más de 100 veces por encima de su nivel normal en respuesta a infecciones o procesos inflamatorios. Aun así, esta proteína también puede aumentar con la edad, la diabetes, la arteriosclerosis, en fumadores y en situaciones de depresión (tabla 10)<sup>33</sup>.

La Proteína C Reactiva (P.C.R) es sintetizada por los hepatocitos en respuesta a procesos que desencadenan la cascada inflamatoria y producen interleucina 1, interleucina 6 y factor de necrosis tumoral alpha (TNF- $\alpha$ )<sup>34,35</sup>. Está demostrado que la citocina implicada en la síntesis de la P.C.R es la interleucina 6, ya que el resto de citocinas raramente adquieren niveles significativos en plasma capaces de activar la síntesis de la P.C.R.

La vida media de la P.C.R es de 19 horas, sin presentar alteraciones con el ritmo circadiano, por lo que es una proteína útil para el diagnóstico en enfermedades infecciosas e inflamatorias<sup>36,37</sup>.

**Tabla 10. Principales enfermedades en las que puede aparecer ascenso en los niveles sanguíneos de Proteína C Reactiva.**

<b><u>Enfermedades y Proteína C Reactiva</u></b>
<u>Factores de Riesgo Cardiovascular</u> Edad. Actividad física frecuente. Consumo de alcohol. Consumo de tabaco. Obesidad. Diabetes mellitus. Resistencia a la insulina. Síndrome metabólico.
<u>Enfermedades Autoinmunes</u> Artritis reumatoide. Lupus eritematoso diseminado. Vasculitis. Síndrome de Reiter. Enfermedad de Crohn. Colitis ulcerosa. Otras conectivopatías.
<u>Enfermedades Infecciosas</u> Enfermedad periodontal. Infecciones bacterianas y víricas. (pulmonares, renales, articulares...) Tuberculosis. Fiebre reumática.
<u>Enfermedades Cardiovasculares</u> Arritmias. Infarto de miocardio. Infarto cerebral. Infarto pulmonar.
<u>Miscelánea</u> Tumores. Rechazo de trasplantes. Traumatismos. Insuficiencia renal crónica. Síndrome depresivo. Demencia.

### **2.3. Determinación de la Proteína C Reactiva Ultrasensible.**

La P.C.R se ha medido históricamente mediante inmunturbidimetría e inmunofelometría ambas útiles para detectar inflamación o infección activa, con una detección límite inferior de 3mg/L. No son técnicas con una sensibilidad suficiente para detectar los valores que hacen referencia al riesgo cardiovascular<sup>38,39</sup>. En vista de este problema se han diseñado técnicas inmunoquímicas para incrementar la señal detectable, pudiendo medir concentraciones de 0,15mg/L (estos niveles están por debajo del percentil 25 de la población general) niveles necesarios para detectar los valores que hacen referencia al riesgo cardiovascular<sup>40</sup>.

Las técnicas empleadas para detectar estos niveles sanguíneos de P.C.R son un método ELISA con anticuerpos policlonales y otro de LATEX, con eficacia similar al compararlos entre sí. Al aplicar estos métodos se puede hablar de **Proteína C Reactiva Ultrasensible (PCR-hs)**<sup>41</sup>.

## **2.4. Proteína C Reactiva y Arteriosclerosis.**

El papel de la P.C.R en la arteriosclerosis es poco conocido. La P.C.R presenta tanto propiedades antiinflamatorias como efectos proinflamatorios. Esto podría contribuir a la progresión de la aterotrombosis y a la producción de fenómenos isquémicos<sup>42</sup>.

Se ha descrito la implicación de la P.C.R en varios procesos capaces de mantener la inflamación y por tanto la progresión de la arteriosclerosis:

- Capacidad para activar la vía clásica del complemento al unirse a los receptores de las inmunoglobulinas de las células B, desencadenando la producción de citocinas y de complemento, reacciones que pueden perpetuar la inflamación<sup>43,44</sup>.
- Inducir cambios en la célula endotelial y en la célula muscular de la pared del vaso, procesos estos que se asocian con arteriosclerosis<sup>45</sup>.
- Especial importancia presenta su unión con las moléculas de colesterol LDL. Este complejo (P.C.R-LDL) es opsonizado por los macrófagos generando células espumosas, lo que perpetua la inflamación<sup>46</sup>.
- Disminución en la producción de óxido nítrico en la célula endotelial<sup>47</sup>, esta disminución podría facilitar que la célula endotelial fuera destruida por las células CD4 y mantener así la progresión de la arteriosclerosis. (figura 6)<sup>48</sup>

Todos estos cambios sugieren que las concentraciones plasmáticas de P.C.R y la extensión de sus depósitos en la placa arteriosclerótica, se asocian en el futuro con el desarrollo de eventos trombóticos<sup>49,50</sup>. Por lo tanto, debemos pensar que la P.C.R no sólo es un marcador inflamatorio, sino que es una proteína implicada en el inicio y desarrollo de la arteriosclerosis.

Representación gráfica de los efectos de la Proteína C Reactiva en el endotelio.

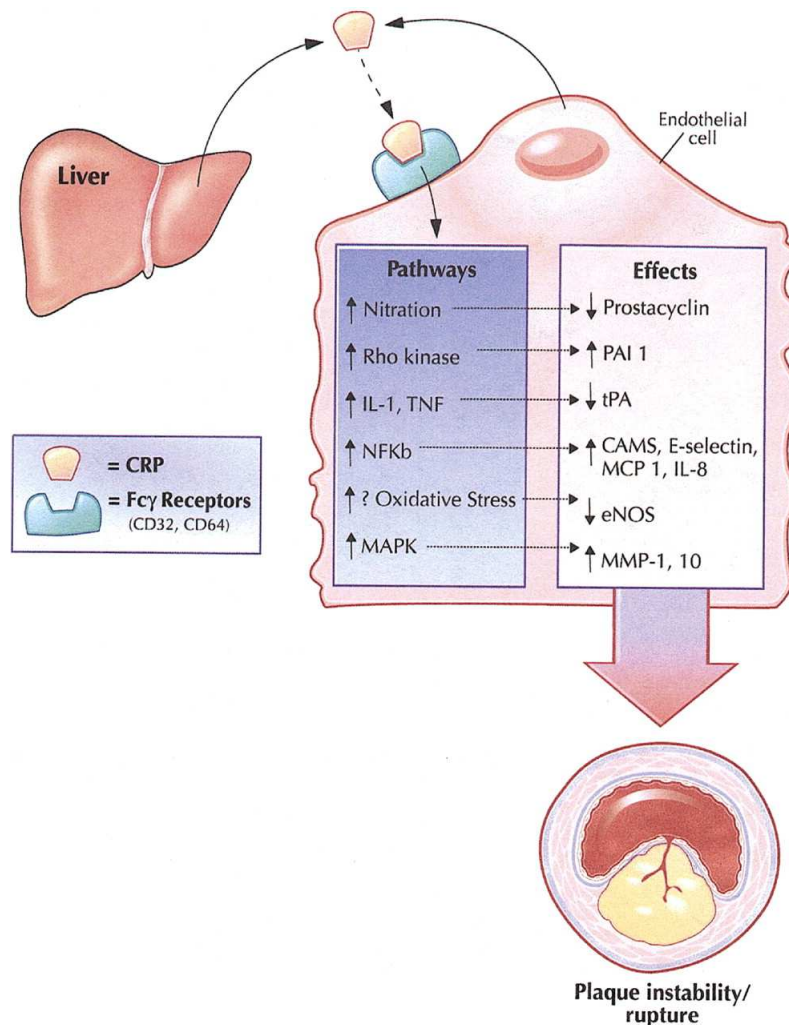


Figura 6: Efectos de la Proteína C reactiva en el endotelio: CAMS: cell adhesion molecules; eNOS: endothelial nitric oxide synthase; Fc: fragment of antibody with the c-terminal of immunoglobulin chain; IL: interleukin; MAPK: mitogen-activated protein kinase; MCP 1: monocyte chemotactic protein-1; MMP-1: matrix metalloproteinase-1; NFKb :nuclear factor kb; PAI-1: plasminogen activator inhibitor-1; TNF: tumor necrosis factor; tPA:tissue plasminogen activator.

Tomado del original de Jialal I, Devaraj S, Singh U.C-reactive protein and the vascular endothelium: implications for plaque instability. J Am Coll Cardiol 2006;47:1379-81.

## **2.5. Utilidad de la Proteína C Reactiva Ultrasensible en riesgo vascular.**

La concentración de la PCR-hs en plasma se ha asociado con la arteriosclerosis carotídea, coronaria, afectación de pequeño vaso y con la progresión de la enfermedad arteriosclerótica<sup>51</sup>.

Los primeros estudios que relacionaban la PCR-hs con futuros eventos cardiovasculares como cardiopatía isquémica o infarto cerebral fueron descritos en 1996 y 1997<sup>52</sup>. Estos trabajos demuestran que la P.C.R es un factor de riesgo independiente de los factores de riesgo ya establecidos como diabetes mellitus, hipercolesterolemia o el hábito tabaquico.

Un metaanálisis prospectivo realizado en el año 2000 en personas sanas, dividió los niveles de PCR-hs en tres percentiles y al comparar los sujetos del percentil más alto con los del más bajo, se demostró que los primeros presentaban más riesgo de padecer eventos cardiovasculares. (Odds ratio de 2.13 ( IC 95% 1.38-3.28))<sup>53</sup>. Estos resultados hicieron plantearse a la American Heart Association (AHA) y al Centers for Disease Control and Prevention (CDC) crear en el año 2003 las guías de uso clínico de la P.C.R (PCR-hs)<sup>54</sup>. En ellas se recomienda:

1) Es un marcador útil en riesgo vascular en aquellas personas que no tienen un proceso inflamatorio activo.

2) Los resultados deben ser expresados en mg/L. La medición debe ser repetida con una separación de 2 semanas para descartar problemas inflamatorios.

3) La población adulta debe ser dividida en tres grupos para diferenciar el riesgo cardiovascular: bajo grado (concentración de PCR-hs 1.0mg/L), riesgo moderado (concentración de PCR-hs 1.0-3.0mg/L), alto riesgo (concentración de PCR-hs con valores por encima de 3.0mg/L),

4) Las personas con concentraciones de PCR-hs con valores por encima de 3.0mg/L tiene 2 veces más riesgo de padecer eventos cardiovasculares que las personas con concentraciones bajas de PCR-hs.

5) Las personas con riesgo moderado deben ser vigiladas y añadir la PCR-hs a los factores clásicos de riesgo cardiovascular para dirigir medidas de prevención primaria (el beneficio de esta estrategia esta aún por definir).

Estas recomendaciones de la AHA deben ser tomadas con cautela pues estudios recientes como el de **Danesh. J y cols**<sup>55</sup>, cuyo objetivo es comparar la PCR-hs con los factores de riesgo clásicos en la enfermedad coronaria, demuestran que el valor predictivo de la PCR-hs es moderado, en comparación con los otros factores de riesgo cardiovascular. Aún así, concluyen que podría ser útil emplearla como factor de riesgo cardiovascular, ya que es un factor independiente del resto. Su uso podría incrementar el valor predictivo en pacientes con riesgo cardiovascular.

A pesar de las discrepancias expuestas anteriormente se ha demostrado que la PCR-hs es útil en riesgo cardiovascular. Sin embargo, estos datos deben ser tomados con cautela en la enfermedad cerebrovascular como indican **Di Napoli. M y cols**<sup>56</sup>, en su revisión, donde se plantean que la PCR-hs puede verse influenciada por las diversas etiologías y manifestaciones clínicas de la enfermedad cerebrovascular.

Estas diferencias se establecen en estudios recientes donde se ve que existe una relación entre el grosor de la intima media de la arteria carotídea y la PCR-hs, donde el aumento de la PCR-hs se relaciona con peor pronóstico medido como progresión de la placa o aumento de eventos isquémicos<sup>57,58</sup>. Sin embargo en los infartos lacunares no hay una concordancia tan fuerte entre PCR-hs y pronóstico.

Salvando algunas de estas discrepancias, **Di Napoli. M y cols**<sup>56</sup> concluyen que la PCR-hs podría ser un método útil para medir el riesgo de enfermedad cerebrovascular, así como para tomar actitudes terapéuticas.

## **2.6 Utilidad de la Proteína C Reactiva Ultrasensible en la prevención primaria de la enfermedad cerebrovascular.**

Muchos estudios prospectivos realizados en sujetos aparentemente sanos, han puesto de manifiesto la utilidad de la PCR-hs como predictor de eventos cerebrovasculares fatales y no fatales<sup>59,60</sup>.

La relación entre las concentraciones de PCR-hs y el riesgo de futuros eventos cardiovasculares ha sido demostrada en estos estudios. En todos ellos se ha puesto de manifiesto que la PCR-hs se comporta como un factor independiente de la Tensión arterial, edad, hábito tabaquico, colesterol o diabetes. Estos resultados se observan tanto en personas ancianas como en personas de mediana edad, en fumadores y en no fumadores, y también en diabéticos y no diabéticos. Por lo tanto el valor de la PCR-hs para calcular el riesgo de enfermedad cerebrovascular es significativo tras ser ajustado por estos factores<sup>61</sup>.

Sin embargo con estos estudios se plantean algunas cuestiones aún por resolver:

- Se desconocen los valores útiles de PCR-hs para predecir el riesgo absoluto de enfermedad cerebrovascular (es difícil poder estimar el riesgo, de un sujeto sano, con niveles moderados de PCR-hs, para presentar un evento cerebrovascular)<sup>62</sup>.
- Tampoco sabemos los falsos positivos de la prueba, pudiendo llevar a error al clasificar a los pacientes en determinados grupos de riesgo.
- No conocer el coste beneficio del uso de esta estrategia para determinar el riesgo cardiovascular.

Los valores propuestos por la AHA para riesgo cardiovascular no se han confirmado en enfermedad cerebrovascular porque los estudios realizados en poblaciones de sujetos aparentemente sanos son observacionales. En función de los eventos cerebrovasculares dan unos puntos de corte para la PCR-hs, estos puntos de corte son distintos en cada uno de los estudios, lo que hace difícil su comparación, así como establecer unos puntos de corte para la enfermedad cerebrovascular.<sup>59,60</sup>

Tras revisar estas cuestiones **Di Napoli. M y cols**<sup>56</sup> indican la necesidad de nuevos estudios para conocer cuales son los niveles de PCR-hs útiles en prevención primaria para la enfermedad cerebrovascular, al igual que los establecidos por la AHA/CDC para la enfermedad cardiovascular.

## **2.7 Utilidad de la Proteína C Reactiva Ultrasensible en la prevención secundaria de la enfermedad cerebrovascular.**

En prevención secundaria también se ha demostrado que la PCR-hs puede predecir futuros eventos cardiovasculares en pacientes que ya han presentado un infarto cerebrovascular. Esta predicción es independiente de factores bien establecidos como la edad o la gravedad del infarto<sup>63,64,65,66,67,68</sup>.

Por lo tanto, conocer el estado inflamatorio del paciente tras el evento isquémico sería útil para plantear medidas terapéuticas en función de esta inflamación<sup>69</sup>. Pero se vuelve a plantear el mismo dilema que en prevención primaria, y es que se carece de un punto de corte a partir del cual se deban establecer estas medidas terapéuticas.

Los estudios de los que disponemos establecen que hay más riesgo de eventos tanto cardiovasculares como cerebrovasculares a medida que la PCR-hs aumenta o se mantiene en niveles elevados<sup>63,64,66,67,70,71,72</sup>. Pero estos estudios son pequeños, establecen diversos puntos de corte y no se pueden comparar entre sí por afectar a distintas poblaciones, aunque la PCR-hs esté corregida para todos los factores de riesgo cardiovascular clásicos conocidos. Por lo tanto, la PCR-hs es útil para saber que si se mantiene elevada el pronóstico del paciente sería peor, pero no se puede determinar cuáles son los pacientes que presenten peor pronóstico y tampoco a cuáles se les debe intensificar el tratamiento.

Todavía son menos consistentes los datos de los que disponemos para estratificar el riesgo en los pacientes ingresados, ya que en la fase aguda se pueden ver confundidos los resultados de la PCR-hs por una infección, un proceso inflamatorio coexistente o por la extensión de la enfermedad.

## **2.8 Utilidad de la Proteína C Reactiva Ultrasensible como marcador pronóstico en la fase aguda del infarto cerebrovascular.**

En la fase aguda del infarto cerebral isquémico, la inflamación contribuye al daño cerebral iniciado por la isquemia<sup>73</sup>. La cascada inflamatoria es mediada y mantenida por la concentración de citocinas, moléculas de adhesión, proteínas de fase aguda, macrófagos y leucocitos. El tamaño de esta respuesta se relaciona con el tamaño del infarto y con sus consecuencias a corto y a largo plazo<sup>74</sup>. La hipótesis de que la PCR-hs en la fase aguda del infarto cerebral puede reflejar la extensión y la gravedad del infarto ha sido demostrada en estudios tanto clínicos como de laboratorio.

Estudios de laboratorio recientemente realizados en ratas que presentan PCR-hs humana han demostrado que la PCR-hs contribuye al daño cerebral por perpetuar la cascada inflamatoria<sup>75</sup>.

En estudios clínicos se ha observado que los valores altos de PCR-hs se asocian con infartos de gran tamaño<sup>64,76</sup> y con la disfunción neurológica posterior<sup>64,65,66,76,77,78</sup>. En poblaciones seleccionadas, una única medida de PCR-hs pasadas 72h del evento isquémico ha demostrado valor pronóstico, debiendo tener presente que la coexistencia de infección o fenómenos inflamatorios puede alterar estos resultados. En pacientes con fenómenos inflamatorios e infecciosos no se podría aplicar estos niveles de PCR-hs ni a corto ni a largo plazo pues aumenta de forma significativamente los valores de PCR-hs<sup>79</sup>.

Sin embargo, cuándo repetir la medición de la PCR-hs y cuánta PCR-hs es la necesaria para determinar peor pronóstico aún no está establecido. Sí conocemos que los pacientes con niveles sanguíneos de PCR-hs permanentemente alta tienen peor pronóstico y éste se mantiene entre 1-3 meses posterior al infarto<sup>63</sup>. También se conoce que la mortalidad es significativamente mayor en pacientes que mantienen niveles sanguíneos altos de PCR-hs durante la primera semana de ingreso<sup>76</sup>.

En la fase aguda del infarto cerebral, ocurre lo mismo que en prevención primaria y secundaria, carecemos de estudios prospectivos que indiquen cuáles son los valores de corte de PCR-hs para establecer el pronóstico.

## **II. HIPÓTESIS**

---

## **Hipótesis.**

En el infarto cerebral isquémico agudo existe un aumento variable de la Proteína C Reactiva Ultrasensible. Este ascenso se ha relacionado con un peor pronóstico a largo plazo, pero sin establecer sus implicaciones a corto plazo y sin diferenciar entre los distintos tipos de infarto cerebral isquémico.

Por esto se establece la siguiente hipótesis conceptual:  
*“El aumento de la Proteína C Reactiva Ultrasensible tiene valor pronóstico en el infarto cerebral isquémico desde el momento del ingreso”.*

### **III. OBJETIVOS**

---

## **Objetivos:**

Para poder demostrar o rechazar la hipótesis son varios los objetivos planteados en el estudio:

### 1. Objetivo primario:

1.1. Comprobar si el incremento de la Proteína C Reactiva Ultrasensible (PCR-hs) durante el ingreso se relaciona:

- Con algún tipo específico de infarto cerebral isquémico según la clasificación *Oxfordshire Community Stroke Project (OSCP)*.
- Con el grupo de infartos cerebrales isquémicos lacunares o con el de no lacunares.
- Con mayor tamaño del infarto cerebral isquémico en la Tomografía Axial Computerizada (TAC).
- Con la escala de severidad, National Institute of Health Stroke Scale. (NIHSS).
- Empeoramiento de la escala de dependencia (Índice de Barthel).
- Con mayor estancia hospitalaria, medida en días.

### 2. Objetivos secundarios:

2.1. Establecer la relación de la Proteína C Reactiva Ultrasensible (PCR-hs) con la Tensión arterial en la fase aguda del infarto cerebral isquémico.

2.2. Determinar si los pacientes con infartos cerebrales isquémicos, que habían sido tratados previamente al ingreso con Antiagregantes, Anticoagulantes, IECAS, ARA-II y Estatinas presentan niveles de PCR-hs similares a los pacientes no tratados previamente.

## **IV. MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **IV. Material y Métodos.**

- **1. Selección de pacientes.**
- **2. Criterios de exclusión.**
  - **2.1. Criterios de exclusión para pacientes con síndrome febril.**
- **4. Evaluación clínica y monitorización.**
- **5. Evaluación de laboratorio.**
- **6. Evaluación radiológica.**
- **7. Análisis estadístico.**
  - **7.1. Análisis descriptivo.**
  - **7.2. Análisis bivariante.**
  - **7.3. Análisis multivariante.**

## **1. Selección de pacientes:**

Se estudio el tamaño necesario para adquirir significación estadística. El número de pacientes a reclutar se calculó para el indicador de cambio desfavorable en los niveles dependencia y/o presencia de déficit neurológico de cualquier grado, esperando encontrar al menos un 60% de pacientes afectados. Si asumimos que el problema a detectar es al menos el doble de frecuente en los pacientes con niveles elevados de PCR-hs sobre aquellos con niveles no elevados (RR=2), con una confianza del 95% y una potencia del 80%, **será necesario reclutar un total de 84 pacientes, 42 por grupo.**

Tras aprobación por el comité ético del Hospital, comenzamos el estudio, que se realizó desde el día 1 de enero de 2006 hasta 28 de febrero de 2007 en el Hospital Comarcal La Mancha Centro de Alcázar de San Juan. Se escogió a los pacientes que ingresaron con el diagnóstico de infarto cerebral isquémico (**n = 380**), en la Sección de Neurología y en el Servicio de Medicina Interna.

El diagnóstico del infarto cerebral isquémico fue realizado, en urgencias del Hospital Comarcal La Mancha Centro de Alcázar de San Juan, por 4 adjuntos del Servicio de Medicina Interna y el doctorando durante su periodo de residencia.

El infarto cerebral isquémico fue definido como el déficit neurológico focal de aparición súbita y que persiste más de 24 horas. A todos los pacientes se les realizó una Tomografía Axial Computerizada (TAC) sin contraste para descartar la presencia de hemorragia intracraneal.

## **2. Criterios de exclusión:**

- Hemorragia intraparenquimatosa primaria.
- Hemorragia intraparenquimatosa secundaria.
- Pacientes con clínica de isquemia miocárdica.
- Pacientes que presenten fiebre termometrada de 38°C en el momento del ingreso.
- Pacientes con enfermedades tumorales de base.
- Pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas.
- Pacientes que en el mes anterior al ingreso hubiesen presentado cardiopatía isquémica.
- Pacientes que en el mes anterior al ingreso hubiesen presentado infarto cerebral.
- Pacientes que en el mes anterior al ingreso hubiesen presentado enfermedades cardiovasculares como insuficiencia cardíaca o fibrilación auricular.
- Pacientes que en el mes anterior al ingreso hubiesen presentado una cirugía o un traumatismo.
- No completar el protocolo del estudio PCR-hs.

De los pacientes que ingresaron se excluyeron:

- 5 pacientes por síndrome febril la semana previa al ingreso.
- 4 pacientes por diagnóstico de cardiopatía a su ingreso.
- 10 pacientes por presentar en el TAC del ingreso Hemorragia intraparenquimatosa.
- 117 no iniciaron el protocolo del estudio por carecer de la PCR-hs inicial.

De los 380 pacientes ingresados durante el periodo del estudio, 150 no fueron recogidos por ingresar en periodos vacacionales, días de libranza o días de congreso de los investigadores implicados en el proyecto.

Se presenta al final una población de 94 pacientes (**n=94**).

## **2.1. Criterios de exclusión para pacientes con síndrome febril.**

Todos los pacientes que en la anamnesis inicial presentaban fiebre 15 días antes del ingreso fueron excluidos del estudio. También fueron excluidos aquellos pacientes que presentaron fiebre en las primeras 72 horas del estudio.

El estudio del síndrome febril consistía en examen físico con auscultación cardiaca, auscultación pulmonar, realización de sedimento urinario, analítica completa, realización de radiografía de tórax y electrocardiograma. En caso de presentar síndrome febril mayor de 38°C se recogieron hemocultivos, en el caso de aparecer clínica de infección urinaria se tomaron urocultivos y en el caso de aparecer clínica de infección pulmonar se recogieron esputos.

La presencia de infección urinaria quedaba descrita por clínica compatible, bacteriuria significativa (más de 10<sup>5</sup> cel/microlitro) o leucocituria (más de 20 células por campo).

El diagnóstico de infección pulmonar quedaba descrito por una clínica compatible, auscultación pulmonar con crepitantes o roncus, así como la presencia de infiltrados pulmonares en la radiografía torácica.

#### 4. Evaluación clínica.

Se recogieron datos de Temperatura (cifras de 36.5-37.4°C consideradas como dentro de la normalidad), patologías previas del paciente, así como el tratamiento que presentaban previo al ingreso, haciendo especial referencia a la toma de Antiagregantes, Anticoagulantes, IECAS, ARA-II y Estatinas.

Se recogió en una única determinación, en el momento del ingreso la Tensión Arterial Sistólica (TAS) y Tensión Arterial Diastólica (TAD) mediante los tensiómetros digitales presentes en el servicio de urgencias (Omron MX-3 plus). Se consideraron valores dentro de la normalidad Tensión Arterial Sistólica 120 mmHg y de 60mmHg para la Tensión Arterial Diastólica<sup>80</sup>. La Tensión Arterial Media se calculó con la fórmula  $(TAS+2TAD/3)$ . La Presión de Pulso se determinó mediante la fórmula  $TAS-TAD$ .

Para la estancia hospitalaria se tuvo en cuenta tanto el día de entrada y el de salida. Se clasificó a los pacientes según su estancia, en corta estancia menor de 7 días, y prolongada aquella que duraba más de 7 días<sup>81</sup>.

La clasificación clínica se realizó mediante la clasificación del *Oxfordshire Community Stroke Project (OSCP)* propuesta por **Bramford. J y cols**<sup>18</sup>. Esta clasificación divide los infartos cerebrales en infarto total de la circulación anterior (**TACI**), infarto parcial de la circulación anterior (**PACI**), infarto de la circulación posterior (**POCI**) e infarto lacunar (**LACI**).

Se valoró la dependencia funcional con el **índice de Barthel** (tabla 11)<sup>26</sup>. La valoración del índice de Barthel se realizó en dos tiempos la primera determinación preguntando a los familiares el estado previo al ingreso y la segunda determinación a las 72 del infarto. Se calculó en el estudio el **“cambio” de Barthel** durante el ingreso (Barthel a las 72h del ingreso menos el Barthel previo al ingreso). Según su puntuación se divide a los pacientes en: Independiente: 100 pts (95 si permanece en silla de ruedas). Dependiente leve: >60 pts. Dependiente moderado: 40-55 pts. Dependiente grave: 20-35 pts. Dependiente total: <20 pts.

La severidad del infarto cerebral se valoró en el momento del ingreso mediante la escala del Instituto Nacional Americano de Ictus (**NIHSS**) (tabla 12). Se estratificó la severidad según la puntuación definida por **Montaner. J y cols**<sup>21</sup>: Puntuación de 1, es un déficit mínimo; entre 1 y 5, es un déficit ligero; 5-15, déficit moderado; 15-20, déficit importante; más de 20, déficit grave.

## **Tabla 11. Índice 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 (Valorar la semana previa):**

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

**Tabla 12. National Institutes of Health Stroke Scale. (American Academy of Neurology).**

**1a Estado de conciencia**

- 0 Alerta
- 1 Somnoliento
- 2 Estuporoso
- 3 Coma (con o sin decorticación o descerebración)

**1b Orientación**

- 0 Bien orientado en las 3 esferas
- 1 Orientado parcialmente
- 2 Totalmente desorientado o no responde

**1c Obediencia a órdenes sencillas**

- 0 Abre y cierra los ojos al ordenárselo
- 1 Obedece parcialmente
- 2 No obedece órdenes

**2 Mirada conjugada**

- 0 Normal
- 1 Paresia o parálisis parcial de la mirada conjugada
- 2 Desviación forzada de la mirada conjugada

**3 Campos visuales**

- 0 Normal
- 1 Hemianopsia parcial
- 2 Hemianopsia completa
- 3 Hemianopsia bilateral completa (ceguera cortical)

**4 Paresia facial**

- 0 Ausente
- 1 Paresia leve
- 2 Paresia severa o parálisis total

**5a Fuerza MSD**

- 0 Normal (5/5)
- 1 Paresia leve (4/5)
- 2 Paresia moderada (3/5)
- 3 Paresia severa (2/5)
- 4 Paresia muy severa (1/5)
- 9 Parálisis (0/5) o no evaluable (amputación, sinartrosis)

**5b Fuerza MSI**

- 0 Normal (5/5)
- 1 Paresia leve (4/5)
- 2 Paresia moderada (3/5)
- 3 Paresia severa (2/5)
- 4 Paresia muy severa (1/5)
- 9 Parálisis (0/5) o no evaluable (amputación, sinartrosis)

**6a Fuerza MID**

- 0 Normal (5/5)
- 1 Paresia leve (4/5)
- 2 Paresia moderada (3/5)
- 3 Paresia severa (2/5)
- 4 Paresia muy severa (1/5)
- 9 Parálisis (0/5) o no evaluable (amputación, sinartrosis)

**6b Fuerza MII**

- 0 Normal (5/5)
- 1 Paresia leve (4/5)
- 2 Paresia moderada (3/5)
- 3 Paresia severa (2/5)
- 4 Paresia muy severa (1/5)
- 9 Parálisis (0/5) o no evaluable (amputación, sinartrosis)

**7 Ataxia**

- 0 Sin ataxia
- 1 Presente en un miembro
- 2 Presente en dos miembros

**8 Sensibilidad**

- 0 Normal
- 1 Hipoestesia leve a moderada .
- 2 Hipoestesia severa o anestesia

**9 Lenguaje**

- 0 Normal
- 1 Afasia leve a moderada
- 2 Afasia severa
- 3 Mutista o con ausencia de lenguaje oral

**10 Disartria**

- 0 Articulación normal
- 1 Disartria leve a moderada
- 2 Disartria severa, habla incomprensible
- 9 Intubado o no evaluable

**11 Atención**

- 0 Normal
- 1 Inatención a uno o dos estímulos simultáneos
- 2 Hemi-inatención severa

**PUNTUACION NIHSS PARA INFARTO CEREBRAL:**

Puntuación de 1, es un déficit mínimo;  
entre 1 y 5, es un déficit ligero;  
5-15, déficit moderado;  
15-20, déficit importante;  
más de 20, déficit grave.

## 5. Evaluación analítica.

En el momento del ingreso se determinó:

- **Fibrinogeno**, según la técnica de rutina empleada por nuestro laboratorio, valores normales entre 150-400 mg/dL.
- **Velocidad de sedimentación glomerular (VSG)**, según la técnica de rutina empleada por nuestro laboratorio valores normales entre 1-15 mm/h.
- **Colesterol total**, según la técnica de rutina empleada por nuestro laboratorio, valores normales 140-250 mg/dL.
- **Triglicéridos**, según la técnica de rutina empleada por nuestro laboratorio, valores normales 50-185 mg/dL.
- **HDL-colesterol**, según la técnica de rutina empleada por nuestro laboratorio valores normales a partir de 40 mg/dL.
- **LDL colesterol**, no se realiza de rutina en nuestro laboratorio, por lo que su determinación se realiza mediante la siguiente ecuación:  $\text{Colesterol total} - \text{HDL colesterol} - (\text{Triglicéridos}/5)$ , considerando valores dentro de la normalidad 90-125 mg/dL.

La determinación de la **PCR-hs** en el ingreso se realizó en el aparato de la marca Roche (Cobas) y la de las 72h en el aparato de la marca Roche (Hitachi modular 911). Ambas realizan la misma técnica de determinación de PCR-hs y con el mismo instrumental. **La prueba se realiza mediante inmunoturbidimetría para la determinación in Vitro de P.C.R en suero y plasma humanos.** La técnica consiste en anticuerpos anti-PCR unidos a micropartículas de Látex que reaccionan con el antígeno de la muestra para formar un complejo antígeno-anticuerpo, la aglutinación resultante se mide turbidimétricamente. **La técnica ofrece valores de la normalidad entre 0.0 y 0.5 mg/dL (0.0-5.0 mg/L). Estos valores son los que identifican a la PCR-hs<sup>40,41</sup>.**

La **PCR-hs** se determinó **el día del ingreso** y a las **72h** del mismo, hay una tercera determinación que denominamos **“cambio de PCR-hs”** que es la resultante de la diferencia entre la PCR-hs de las 72h y la PCR-hs del ingreso (PCR-hs de las 72h – PCR-hs del ingreso).

En el estudio la PCR-hs se analiza en *valores absolutos (mg/dl)* y *dicotomizada* en menor de 1,5mg/dL y mayor o igual de 1,5mg/dL, según los puntos de corte establecidos por **Di Napoli. M y cols en 2001<sup>64</sup>.**

## **6. Evaluación de los datos radiológicos.**

La Tomografía Axial Computerizada (TAC) sin contraste fue evaluada por el radiólogo de guardia del hospital. En aquellos pacientes en los que no encontraba lesión en el momento agudo, fueron etiquetados como enfermedad de pequeño vaso. En aquellos pacientes en los que se encontraba lesión se calculó el tamaño de la misma (el mayor diámetro medido en mm en el corte donde se observaba mayor isquemia), según el programa informático del TAC (Hi speed general electric. 2 hileras de corte.).

## **7. Análisis Estadístico.**

### **7.1. Análisis descriptivo.**

Las diferentes variables de la tesis fueron descritas utilizando los estadísticos descriptivos adecuados a su naturaleza:

- Variables cuantitativas: se estimaron medidas de tendencia central (media o mediana dependiendo de la distribución gaussiana o no de los datos) y de dispersión (desviación estándar e intervalo intercuartílico acompañando a la media y mediana respectivamente).
- Variables cualitativas o categóricas: se resumieron mediante frecuencias absolutas (número de efectivos por categoría) y frecuencias relativas, expresadas como porcentajes.

### **7.2. Análisis bivalente.**

La relación entre las diferentes variables se analizó mediante contrastes estadísticos de hipótesis. El tipo de prueba estadística utilizada dependía de la naturaleza de las variables:

- Contraste de variables cuantitativas entre dos grupos: (por ej, comparación de la distribución de los niveles de PCR-hs en relación al consumo o no de un determinado fármaco): se utilizaron pruebas de contrastes de medias como la **t de Student** o bien su equivalente no paramétrico (**U de Man-Whitney**) si la distribución de la variable cuantitativa no era normal o bien alguno de los grupos de comparación tenía un tamaño inferior a 30 pacientes.
- Contraste de variables cuantitativas entre más de dos grupos: (por ej, niveles de PCR-hs según el tipo de infarto): el contraste se realizó mediante un análisis de la varianza, **ANOVA** o su equivalente no paramétrico (**Kruskal-Wallis**) si no se cumplían las condiciones de aplicación (normalidad y homocedasticidad).

- Contrastes entre variables cualitativas o categóricas (por ej niveles de PCR-hs categorizados y consumo de fármacos) se realizaron mediante pruebas de **Chi cuadrado**, utilizando el **test exacto de Fisher** en las tablas de 2x2 con un número de casos esperados inferior a 5 en alguna de las casillas.
- Correlaciones entre variables cuantitativas (niveles de PCR-hs y cifras de tensión arterial): se utilizó **el coeficiente de correlación de Spearman (Rho)** al no poderse garantizar la linealidad de las relaciones entre ambas variables (*lo que desaconseja el uso del coeficiente de correlación lineal de Pearson*).
- Análisis de la capacidad discriminativa de la PCR-hs en la diferenciación de pacientes con déficit neurológico, con estancias hospitalarias prolongadas y con la dependencia. Se crearon indicadores dicotómicos para el déficit neurológico (presencia o ausencia del mismo, según la escala NIHSS), la estancia hospitalaria (prolongada o no, en relación a la estancia media) y para la dependencia ( independiente o dependiente según el índice de Barthel). Para estos indicadores se analizó la capacidad discriminativa de la PCR-hs mediante la construcción de curvas de rendimiento diagnóstico o **curvas ROC (Receiver Operator Characteristics curves)**. **El área bajo esta curva (ROCa) indica la capacidad discriminativa de la variable continua (PCR-hs) en diferentes puntos de corte.** *El valor de la ROCa puede variar desde 0,5 (diagonal: valor discriminativo nulo) hasta 1 (valor discriminativo perfecto).*

### **7.3. Análisis multivariante.**

#### **7.3.1. Relación entre los niveles de PCR-hs y la estancia hospitalarias.**

Mediante un modelo de **regresión lineal múltiple** se relacionaron los cambios en los niveles de PCR a las 72 horas del ingreso PCR (variable explicativa o independiente) con los días de estancia hospitalaria (variable respuesta o dependiente).

- Se controló el posible papel confusor de otras variables explicativas (edad, sexo y comorbilidad) mediante su introducción en el modelo según criterios de significación estadística (cambios en el coeficiente de determinación) y capacidad confusora (cambios en la estimación de la variable PCR-hs).
- Se evaluó una posible modificación de efecto (o interacción) en la relación PCR-hs – estancia hospitalaria según el tipo de infarto (lacunar o no lacunar) mediante la construcción de dos modelos de regresión lineal múltiple (uno para cada tipo de infarto).

El coeficiente beta del modelo de regresión se interpretó como el cambio en la estancia hospitalaria (días) asociado a un incremento en una unidad de PCR-hs (1 mg/dL)

Se comprobaron las condiciones de aplicación de la regresión lineal mediante el estudio de la normalidad y homocedasticidad de los residuos.

### **7.3.2. Relación entre los niveles de PCR-hs y variables de resultado dicotómicas (dependencia, déficit neurológico, estancia prolongada).**

Se construyó un modelo **de regresión logística no condicional** en el que se relacionaron los cambios en los niveles de PCR-hs a las 72 horas del ingreso (variable explicativa o independiente) con la persistencia o no de un nivel de dependencia (leve, moderado, grave o total) al alta según la escala de Barthel (variable respuesta o dependiente); un déficit neurológico de cualquier grado y una estancia hospitalaria prolongada (superior a 5 y a 7 días).

- Se controló el posible papel confusor de otras variables explicativas (edad, sexo y comorbilidad) mediante su introducción en el modelo según criterios de significación estadística (cambios en la verosimilitud del modelo) y capacidad confusora (cambios en la estimación de la variable PCR-hs).
- Se evaluó una posible modificación de efecto (o interacción) en la relación PCR-hs – indicador de resultado mediante la introducción de un término multiplicativo en el modelo.

El antilogaritmo del coeficiente beta (exponencial de beta) del modelo de regresión logística se interpretó como una Odds Ratio (OR): cambio en la probabilidad (literalmente en la Odds de probabilidad) de observar un resultado desfavorable (en la dependencia, déficit neurológico o estancia prolongada) asociado a pasar de una categoría de mayor exposición (niveles de PCR-hs al ingreso, y 72 horas > 1,5 mg/dL) frente a una de menor exposición, que hace de categoría de referencia (niveles de PCR-hs < 1,5mg/dL).

Para los tests de hipótesis en los contrastes se asumió un riesgo alfa o nivel de significación inferior al 5% ( $p < 0,05$ ). Las estimaciones de los modelos multivariantes fueron acompañadas de su correspondiente intervalo de confianza (IC95%).

Todos los cálculos se realizaron con el paquete estadístico **SPSS, versión 12.0.**

## **V. RESULTADOS**

---

## **V. Resultados.**

- **1. Análisis descriptivo.**
- **2. Análisis bivariante entre variables independientes**
- **3. Proteína C Reactiva Ultrasensible y Tipo de infarto.**
- **4. Proteína C Reactiva Ultrasensible y Tamaño del infarto.**
- **5. Proteína C Reactiva Ultrasensible y Severidad (escala NIHSS).**
- **6. Proteína C Reactiva Ultrasensible y Dependencia (Índice de Barthel).**
- **7. Proteína C Reactiva Ultrasensible y Estancia Hospitalaria.**
- **8. Proteína C reactiva Ultrasensible e Hipertensión arterial.**
- **9. Proteína C Reactiva Ultrasensible y Fármacos.**

## **1. Análisis descriptivo.**

### **1.1. Descriptivo general.**

Durante el periodo de estudio ingresaron en el Servicio de Medicina Interna y en la Sección de Neurología 380 pacientes con el diagnóstico de infarto cerebral. De todos estos pacientes, se excluyeron 5 casos por un proceso infeccioso en las dos semanas previas, 4 por cardiopatía a su ingreso, 10 por presentar una hemorragia intraparenquimatosa, 117 por no disponer de una determinación de Proteína C Reactiva Ultrasensible en el momento del ingreso y 150 no fueron recogidos durante el tiempo del estudio por ingresar en periodos vacacionales, congresos o días de libranza de guardia. La muestra final de estudio estuvo compuesta por **94 pacientes**.

La edad media de los pacientes seleccionados fue de 72,7 años (desviación estándar: 12,7 años; rango de 34 a 92 años). Más de la mitad de los casos (55,3 %) eran hombres.

Hemos estudiado en edad, sexo y estancia hospitalaria mediante el Conjunto Mínimo Básico de Datos (C.M.B.D) del hospital los pacientes no recogidos en el estudio (**n=150**). La edad media fue de 75 años. La estancia media de 9,9 días. El 52% de la población eran varones. No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas con la muestra de nuestro estudio.

Entre los factores de riesgo destaca el antecedente de Hipertensión arterial (72,3%), Diabetes mellitus (36,2%) y Dislipemia (16%).

De los 94 pacientes, 79 (84%) tomaba algún fármaco, siendo los más consumidos los IECAS (40%) (tabla 13).

**Tabla 13. Distribución de la población del estudio: Edad, Sexo, Antecedentes personales y Medicación en el momento del ingreso.**

<b>Variables</b>	<b>N (%)</b>
Edad (años)	72,7 (12,7; 34 – 93)
Sexo	
Hombres	52 (4,7%)
Mujeres	42 (55,3%)
Tabaquismo	9 (9,6%)
Consumo de alcohol	7 (7,4%)
Alergias (penicilina)	3 (3,2%)
Hipertensión arterial	68 (72,3%)
Diabetes Mellitus	34 (36,2%)
Dislipemias	15 (16%)
Cardiopatía	31 (33%)
Patología respiratoria	10 (10,6%)
Patología digestiva	13 (13,8%)
Patología renal	10 (10,6%)
Patología neurológica	34 (36,2%)
Antecedentes de cirugía	9 (9,5%)
Antecedentes traumatológicos	6 (6,4%)
Toma de fármacos	79 (84%)
Anticoagulantes.	4 (4,3%)
Hipolipemiantes	17 (18,1%)
IECAs	40 (42,6%)
<u>Antiagregantes plaquetarios</u>	
AAS	33 (35,1%)
Clopidogrel	5 (5,3%)
Ticlopidina	1 (1,1%)

Resultados expresados como n(%), excepto edad: media (DE; rango).

## 1.2. Clasificación del infarto cerebral.

Los **territorios vasculares** más afectados fueron la arteria cerebral media derecha y las arterias perforantes (infartos lacunares) con un 29% cada uno de ellos. La distribución de los infartos cerebrales isquémicos según la clasificación clínica **OCSF** muestra un predominio de los infartos parciales de la circulación anterior (PACI) con más de un tercio de los casos, seguido de los infartos lacunares con algo más del 30% de los casos . El **tamaño** del infarto fue menor de 15mm en la mayoría de los casos (tabla 14).

La **severidad** del infarto cerebral isquémico valorada según la escala NIHSS mostró un valor medio de 9,6 puntos (DE 11,2 , rango de 0 a 42 puntos) con un predominio de déficits moderados y ligeros (tabla 14).

**Tabla 14. Clasificación del infarto cerebral.**

	<b>N (%)</b>
<b>Territorio vascular afectado</b>	
Arteria cerebral media derecha	29 (31,2%)
Arteria cerebral media izquierda	20 (21,3%)
Arteria cerebral posterior	15 (16%)
Arterias perforantes (Infarto lacunar)	29 (30,9%)
<b>Escala de ictus del National Institute of Health (NIHSS)</b>	9,6 (11,2; 0 a 42)
<b>Severidad del infarto cerebral según NIHSS</b>	
No deficit (0)	20 (21,5%)
Ligero (1-5)	24 (25,8%)
Moderado (6-15)	32 (34,4%)
Importante (16-20)	0
Grave (>20)	17 (18,3%)
<b>Clasificación OCSF (Oxfordshire Community Stroke Project)</b>	
TACI (Infarto total de la circulación anterior)	17 (18,3%)
PACI (Infarto parcial de la circulación anterior)	32 (34,4%)
POCI (Infarto de la circulación posterior)	15 (16,1%)
LACI (Infarto lacunar)	29 (31,2%)
<b>Tamaño del infarto cerebral</b>	
< 15 mm	68 (72,3%)
15 – 30 mm	14 (14,9%)
> 30 mm	9 (9,6%)
No clasificados	3 (3,2%)

Resultados expresados como n(%), excepto NIHSS: media (DE; rango).

### 1.3. Dependencia, Estancia media e Hipertensión arterial.

La puntuación media del **índice de Barthel** al ingreso fue de 87,7 puntos, la mayoría de los pacientes presentaban una puntuación previa al ingreso de 100 (81,7% del total). A las 72 h del infarto la puntuación media fue de 61,4 puntos, tan sólo el 49,5% eran independientes

Durante el estudio tan solo registramos **una defunción**. La **Estancia media** fue de 10,1 días y el 46% de los pacientes presentó una estancia media superior a 8 días. La **Tensión arterial sistólica** presentó una media de 155 (tabla 15).

**Tabla 15: Índice de Barthel, Estancia hospitalaria y Tensión arterial.**

<b>Niveles de independencia (Barthel)</b>	
<i>Ingreso</i>	
Puntuación	87,7 (28,5; 0 a 100)
Independiente (100)	76 (81,7%)
Dependencia leve (>60)	3 (3,2%)
Dependencia moderada (40-55)	7 (7,5%)
Dependencia grave (20-35)	1 (1,1%)
Dependencia total (<20)	6 (6,1%)
<i>A las 72h</i>	
Puntuación	61,4 (41,6; 0 a 100)
Independiente (100)	46 (49,5%)
Dependencia leve (>60)	0
Dependencia moderada (40-55)	21 (22,6%)
Dependencia grave (20-35)	4 (4,3%)
Dependencia total (<20)	22 (23,7%)
<i>Cambio (72h - ingreso)</i>	
Puntuación	-26,3 (36,3 ; -45 a 100)
Empeora Barthel	38 (40,9%)
<b>Estancia hospitalaria (días)</b>	
<i>Estancia prolongada (&gt; 8 días)*</i>	46 (48,9%)
<b>Mortalidad intrahospitalaria*</b>	
	1 (1,1%)
<b>Tensión arterial (mmHg)</b>	
	<i>Media (DE)</i>
Tensión arterial sistólica, TAS	155 (21)
Tensión arterial diastólica, TAD	83 (16)
Tensión arterial media, TAM	107 (15)
Presión de Pulso, PP	72 (20)

DE: desviación estándar \* Resultados expresados como n (%).

#### 1.4. Niveles de PCR (mg/dL).

La media de la Proteína C Reactiva Ultrasensible (PCR-hs) al ingreso fue de 0.98mg/dL y la media de la PCR-hs a las 72h fue de 2,67 mg/dL (tabla 16 y 17).

La distribución de **los niveles de PCR-hs son asimétricos y no siguen una distribución gaussiana** (la prueba de Kolmogorov Smirnov para las tres variables muestra una lejanía significativa ( $p < 0,001$ ) respecto a la normal (figura 7,8,9) .

Los resultados se expresaron como media (Desviación estándar [DE]) para favorecer la comparación de los resultados con los de otros trabajos de investigación.

**Tabla 16. Media y desviación estándar de la Proteína C Reactiva Ultrasensible (mg/dL).**

	<i>Media</i>	<i>DE</i>	<i>Rango</i>
Basales (ingreso)	0,98	1,50	0 a 12,1
A las 72 horas	2,67	4,26	0 a 28,1
“Cambio” (72h – ingreso)	1,69	3,90	-2,3 a 27,9

*DE: desviación estándar.*

**Tabla 17. Medidas de posición.**

	<i>Mínimo</i>	<i>Percentil 25</i>	<i>Percentil 50 (mediana)</i>	<i>Percentil 75</i>	<i>Máximo</i>	<i>IQR</i>
Basales (ingreso)	0	0,3	0,5	0,95	12,1	0,65
A las 72 horas	0	0,4	1,2	3	28,1	2,6
“Cambio” (72h – ingreso)	-2,3	0	0,4	1,55	27,9	1,55

*IQR: intervalo intercuartílico (Percentil 75 – Percentil 25).*

### Niveles basales de PCR-hs.

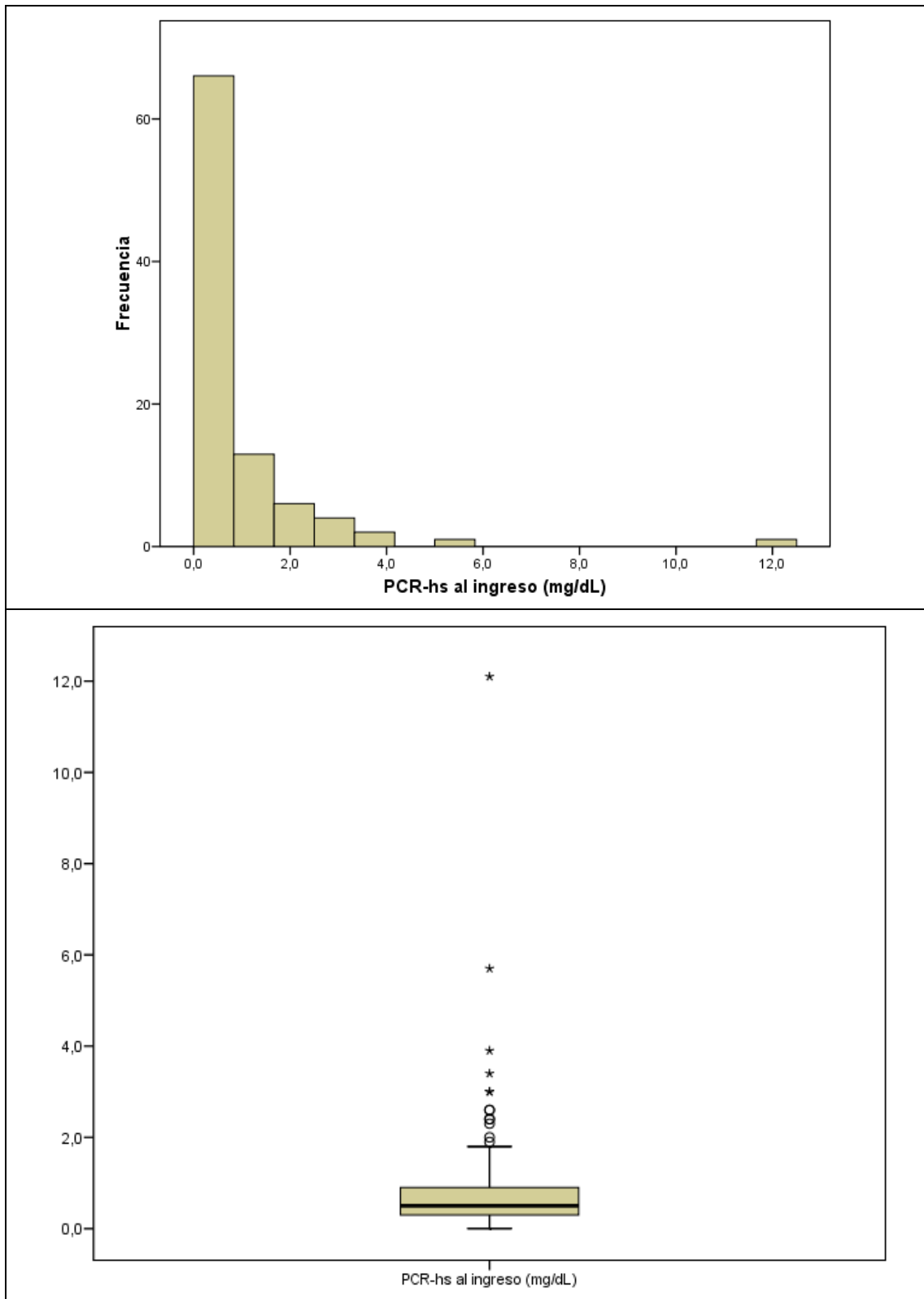


Figura 7: Histograma y diagrama de cajas. Distribución de los niveles de PCR-hs en el ingreso

### Niveles de PCR-hs a las 72 horas.

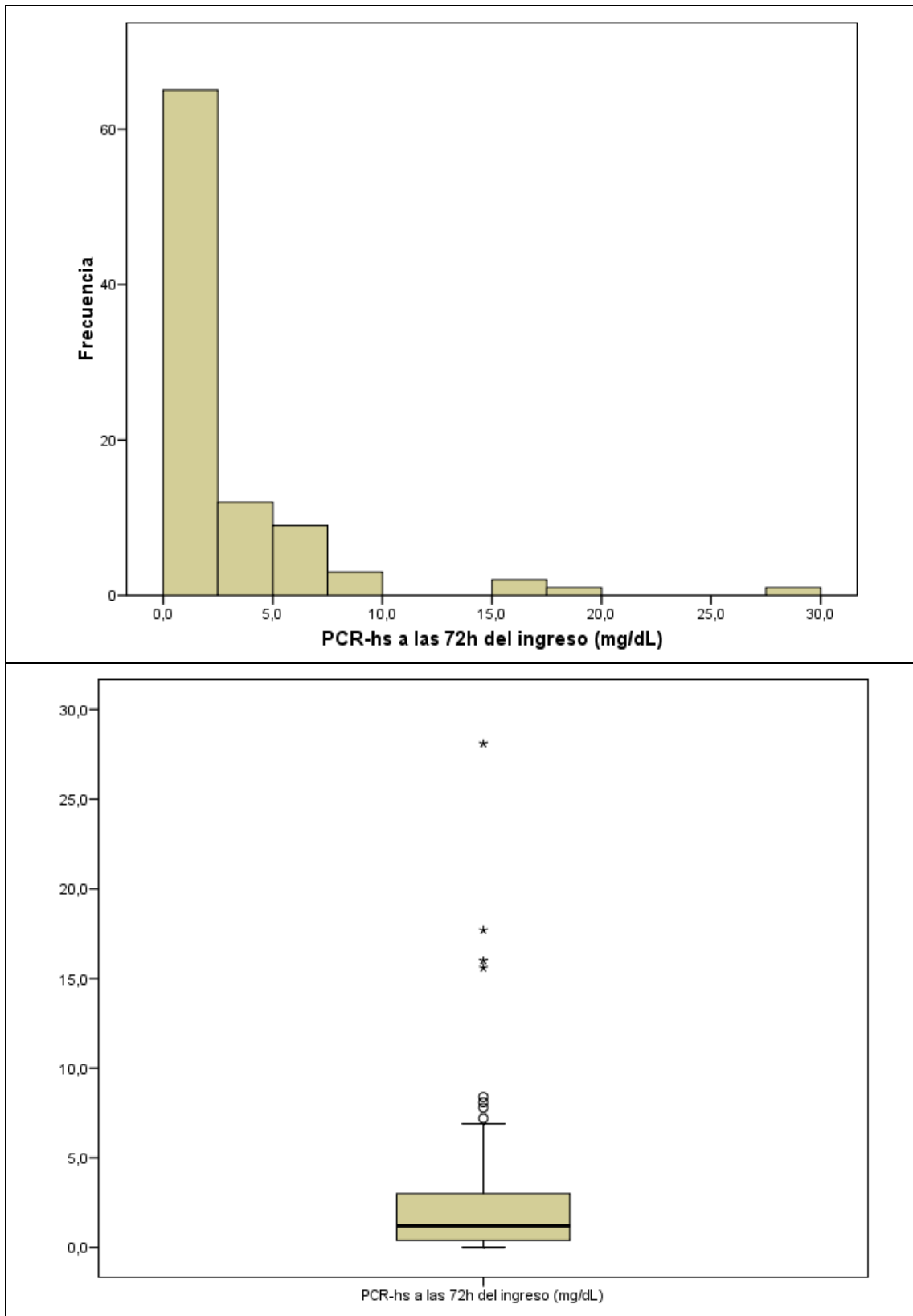


Figura 8: Histograma y diagrama de cajas. Distribución de los niveles de PCR-hs a las 72h del ingreso.

**“Cambio” en los niveles de PCR-hs (PCR-hs 72-hs – PCR-hs basal).**

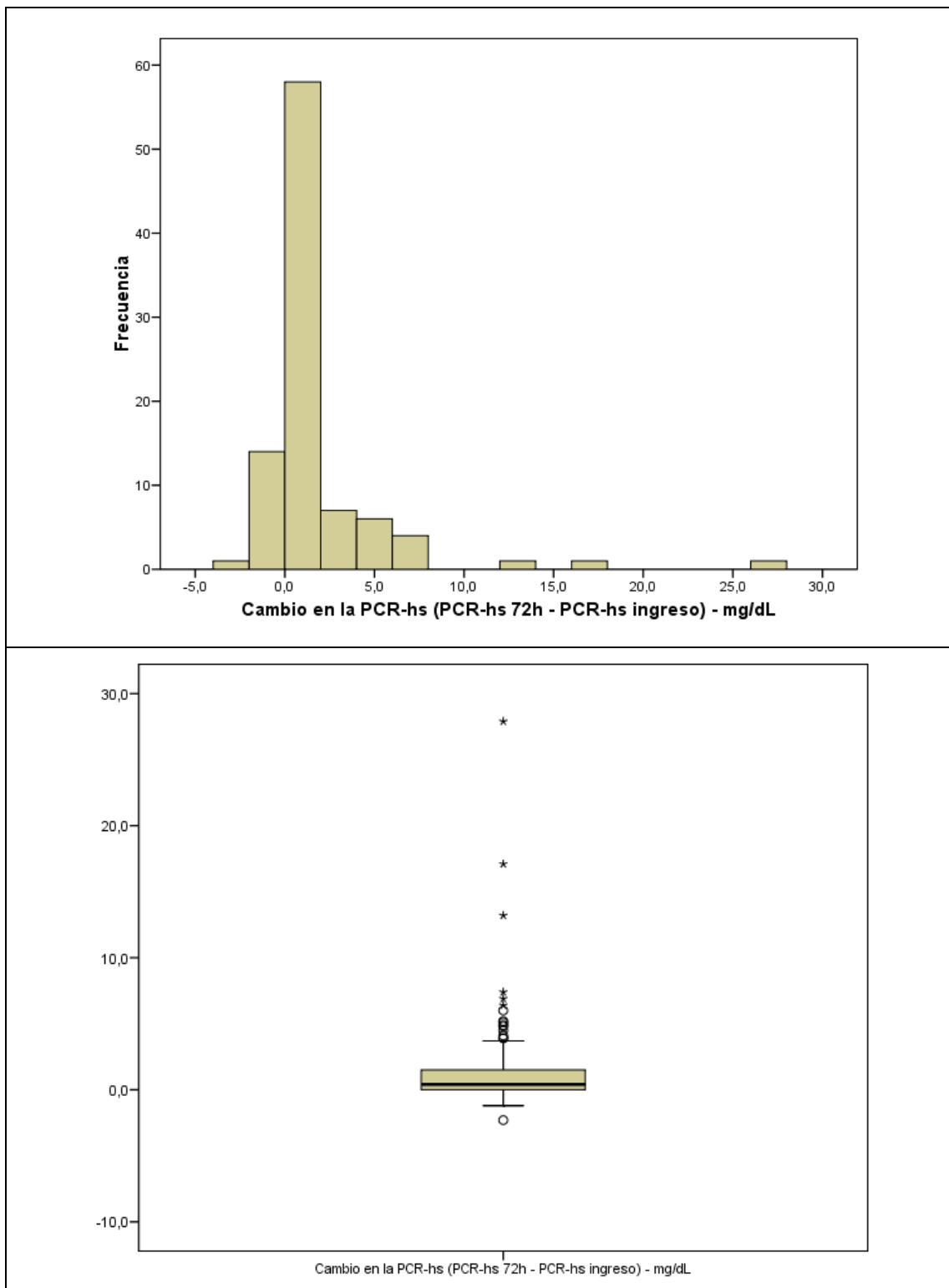


Figura 9: Histograma y diagrama de cajas. Distribución del “cambio” de la PCR-hs (PCR-hs de las 72h – PCR-hs del ingreso).

### **1.5. Valores del resto de parámetros analíticos recogidos en el estudio.**

En la tabla 18 se presenta el resto de valores recogidos en el estudio. Se muestra su media y desviación estándar.

**Tabla 18. Medias del resto de valores analíticos recogidos.**

<b>Parámetro</b>	<b>Unidades</b>	<b>Media (DE ; rango)</b>
Fibrinógeno	mg/dL	405 (105; 197 – 728)
Leucocitos	Nº/µL	8177 (2840; 3600 – 19800)
V.S.G.	mm/h	26 (20: 2 – 72)
Colesterol total	mg /dL	193 (40; 82 – 309)
HDL Colesterol	mg/dL	47 (13; 22 – 77)
LDL colesterol	mg/dL	121 (36; 37 – 202)
Triglicéridos	mg/dL	130 (72; 40 – 561)

DE: desviación estándar.

## 2. Análisis bivariante entre variables independientes.

Niveles de PCR-hs según la edad, sexo y comorbilidad. **No encontramos ninguna relación cercana a la significación estadística** (tabla 19).

**Tabla 19. Análisis bivariante entre las variables independientes.**

Variables	Niveles de PCR-hs mg/dL			p*
	Ingreso	72 horas	"Cambio"	
Edad				0,40 / 0,57 / 0,77
< 75 años (41)	0,83 (0,79)	2,38 (3,09)	1,55 (2,78)	
≥ 75 años (52)	1,09 (1,88)	2,89 (5,02)	1,79 (4,62)	
Sexo				0,56 / 0,56 / 0,68
Hombres (52)	0,89 (0,99)	2,43 (3,16)	1,53 (2,94)	
Mujeres (42)	1,08 (1,96)	2,95 (5,34)	1,87 (4,85)	
Tabaquismo				0,52 / 0,73 / 0,29
No (84)	0,99 (1,56)	2,78 (4,44)	1,79 (4,06)	
Sí (9)	0,86 (0,68)	1,61 (1,80)	0,76 (1,60)	
Consumo de alcohol				0,42 / 0,69 / 0,71
No (86)	0,98 (1,55)	2,72 (4,40)	1,74 (4,02)	
Sí (7)	0,96 (0,74)	1,99 (1,92)	1,03 (1,79)	
Hipertensión arterial				0,91 / 0,12 / 0,11
No (26)	0,95 (0,84)	1,88 (1,92)	0,93 (1,74)	
Sí (67)	0,99 (1,69)	2,97 (4,86)	1,98 (4,44)	
Diabetes Mellitus				0,72 / 0,96 / 0,94
No (59)	0,93 (1,06)	2,64 (4,33)	1,71 (4,16)	
Sí (34)	1,05 (2,07)	2,69 (4,22)	1,64 (3,47)	
Dislipemias				0,85 / 0,42 / 0,31
No (77)	0,84 (0,85)	2,67 (4,30)	1,83 (4,20)	
Sí (15)	1,64 (3,21)	2,70 (4,37)	1,06 (1,91)	
Cardiopatía				0,95 / 0,80 / 0,80
No (62)	0,98 (1,63)	2,74 (4,62)	1,76 (4,17)	
Sí (31)	0,96 (1,22)	2,50 (3,50)	1,54 (3,36)	
Patología respiratoria				0,35 / 0,62 / 0,72
No (83)	0,98 (1,57)	2,74 (4,48)	1,76 (4,10)	
Sí (10)	0,90 (0,71)	1,96 (1,66)	1,06 (1,43)	
Patología digestiva				0,61 / 0,74 / 0,98
No (80)	0,86 (0,97)	2,60 (4,24)	1,74 (4,12)	
Sí (13)	1,69 (3,22)	3,06 (4,55)	1,37 (2,16)	
Patología renal				0,30 / 0,76 / 0,77
No (83)	0,98 (1,49)	2,74 (4,44)	1,76 (4,09)	
Sí (10)	0,93 (1,70)	2,02 (2,31)	1,09 (1,50)	
Patología neurológica				0,35 / 0,08 / 0,09
No (59)	0,86 (1,05)	2,03 (3,84)	1,17 (3,81)	
Sí (34)	1,17 (2,07)	3,76 (4,78)	2,59 (3,95)	

Resultados expresados como media (Desviación Estándar).

\*T de Student / U de Mann Whitney.

### 3. Proteína C Reactiva Ultrasensible y Tipo de infarto.

#### 3.1. Proteína C Reactiva Ultrasensible y el tipo de infarto cerebral según la calcificación clínica OCSP.

La Proteína C Reactiva Ultrasensible presenta medias más altas en los infartos TACI y PACI sobre todo a las 72h del infarto siendo este aumento estadísticamente significativo al comparar con los infartos LACI y POCI ( $p < 0,02$ ) (tabla 20).

**Tabla 20. Comparación de los niveles medios de PCR-hs en función del tipo de infarto.**

<b>PCR-hs</b>	<u>TACI</u> (n=17)	<u>PACI</u> (n=32)	<u>POCI</u> (n=15)	<u>LACI</u> (n=29)	<b>p*</b>
Al ingreso	1,19 (1,42)	0,89 (0,99)	0,60 (0,35)	1,13 (2,22)	0,69
A las 72 horas	3,20 (2,16)	3,52 (6,15)	1,29 (1,54)	2,11 (3,41)	<b>0,02</b>
“Cambio” de la PCR-hs (PCR-hs 72h – PCR-hs ingreso)	2,01 (1,92)	2,63 (6,12)	0,69 (1,34)	0,97 (1,83)	<b>0,03</b>

Resultados expresados como media (DE) en mg/dL. TACI (Infarto total de la circulación anterior); PACI (Infarto parcial de la circulación anterior); LACI (Infarto lacunar); POCI (Infarto de la circulación posterior)\* Kruskal- Wallis.

#### 3.2. Infartos cerebrales agrupados en Lacunares y no Lacunares.

La comparación de medias de PCR-hs al ingreso, la de las 72h y la diferencia entre ambas en la agrupación de infartos según sean lacunares o no lacunares no resultó estadísticamente significativa en ninguna de ellas ( $p > 0,05$ ) (tabla 21).

**Tabla 21. Comparación de los niveles medios de PCR-hs en los infartos agrupados en lacunares y no lacunares.**

<b>PCR-hs</b>	<u>Infartos lacunares</u> (n=29)	<u>Infartos no lacunares</u> (n=64)	<b>p*</b>
Al ingreso	1,13 (2,22)	0,90 (1,02)	0,77
A las 72 horas	2,11 (3,41)	2,91 (4,60)	0,18
“Cambio” de la PCR-hs (PCR-hs 72h – PCR-hs ingreso)	0,97 (1,83)	2,01 (1,83)	0,17

Resultados expresados como media (DE) en mg/dL.\* U de Mann-Whitney.

#### 4. Proteína C Reactiva Ultrasensible y Tamaño del infarto cerebral.

Al comparar las medias de PCR-hs en función del tipo de infarto cerebral se observa de forma estadísticamente significativa que los infartos de mayor tamaño (> 30 mm) presentan niveles de PCR-hs más altos que los infartos de menor tamaño ( $p < 0.04$ ) (tabla 22).

**Tabla 22. Comparación de los niveles medios de PCR-hs en función del tamaño del infarto cerebral.**

<b>PCR-hs</b>	<u>&lt; 15 mm</u> (n=68)	<u>15 – 30 mm</u> (n=14)	<u>&gt; 30 mm</u> (n=9)	<b>p*</b>
Al ingreso	1,04 (1,68)	0,90 (0,81)	0,42 (0,26)	0,35
A las 72 horas	2,21 (3,23)	2,10 (2,08)	7,07 (9,47)	<b>0,04</b>
“Cambio” de la PCR-hs (PCR-hs 72h – PCR-hs ingreso)	1,17 (2,43)	1,20 (1,60)	6,64 (9,50)	<b>0,005</b>

Resultados expresados como media (DE) en mg/dL. \* Kruskal- Wallis.

En resumen, la PCR-hs presenta de forma estadísticamente significativa valores más elevados en los infartos más graves (TACI y PACI) y en aquellos que presentan tamaños mayores de 30mm. Esta relación se observa en la PCR-hs de las 72h y en el “cambio” de PCR-hs.

## 5. Proteína C Reactiva Ultrasensible y Severidad (escala NIHSS).

### 5.1. Severidad del infarto (NIHSS) según el tipo de infarto lacunar o no lacunar.

La media de la escala NIHSS en los infartos lacunares es de 4,8 puntos. La media de la escala NIHSS en los infartos no lacunares es de 11,7. Presentando en la comparación una  $p < 0,001$ .

### 5.2. Distribución de los infartos lacunares y no lacunares en función de la escala NIHSS.

La severidad del infarto cerebral medida por la escala NIHSS es significativamente mayor en los infartos no lacunares que en los lacunares (tabla 23) .

**Tabla 23. Distribución de los infartos lacunares y no lacunares en función de la escala NIHSS.**

	Sin déficit	Ligero	Moderado	Grave	p
<b>Infarto No Lacunar</b>	9 (14,1%)	16 (25%)	23 (35,9%)	16 (25%)	<b>0,01</b>
<b>Infarto Lacunar</b>	11 (37,9%)	8 (27,6%)	9 (31%)	1 (3,4%)	

Resultados expresados como media (DE) en al escala NIHSS.

### 5.3. Proteína C Reactiva Ultrasensible y escala NIHSS.

Se comparó la relación entre los niveles de PCR-hs en función de la severidad del infarto cerebral observando que los valores de PCR-hs son más altos en los infartos clasificados en graves. La relación es estadísticamente significativa tanto en la PCR-hs del ingreso, la de las 72h y el “cambio” de la PCR-hs. ( $p < 0,006$ ,  $p < 0,001$  y  $p < 0,002$  respectivamente) (tabla 24).

**Tabla 24. Comparación de los niveles medios de PCR-hs en función de la severidad del infarto cerebral.**

PCR-hs	Sin déficit (n=20)	Ligero (n=24)	Moderado (n=32)	Grave (n=17)	p*
Al ingreso	0,61 (0,63)	1,45 (2,46)	0,59 (0,61)	1,41 (1,42)	<b>0,006</b>
A las 72 horas	1,18 (2,06)	3,49 (4,63)	2,50 (5,49)	3,54 (2,38)	<b>&lt;0,001</b>
“Cambio” de la PCR-hs (PCR-hs 72h – PCR-hs ingreso)	0,57 (1,72)	2,00 (3,88)	1,92 (5,36)	2,13 (2,17)	<b>0,002</b>

Resultados expresados como media (DE) en mg/dL. No deficit (NIHSS=0), Ligero (NIHSS 1-5), Moderado (NIHSS 6-15), Grave (NIHSS >20)\* Kruskal- Wallis.

### 5.3. Correlaciones entre los niveles de PCR-hs y la severidad medida por la escala NIHSS según el tipo de infarto.

Los niveles de PCR-hs y sobre todo los “cambios” en las primeras 72 horas se correlacionan de forma positiva y significativa con la severidad del ictus (medida por la escala NIHSS). Esta relación tiende a ser algo más estrecha en los infartos lacunares que en los no lacunares (tabla 25).

**Tabla 25. Relación entre PCR-hs y escala NIHSS en función del tipo de infarto.**

PCR-hs	NIHSS		
	Todos los casos	No lacunares	Lacunares
PCR-hs Ingreso	0,099 (p=0,35)	0,053 (p=0,68)	0,220 (p=0,251)
PCR-hs 72 horas	0,251 <b>(p=0,015)</b>	0,206 (p=0,10)	0,226 (p=0,239)
“Cambio” de la PCR-hs (PCR-hs 72h – PCR-hs ingreso)	0,258 <b>(p=,013)</b>	0,221 (p=,08)	0,260 (p=,17)

Resultados expresados como el coeficiente de correlación Rho de Spearman.

### 5.4. Relación entre los valores dicotómicos de la PCR-hs y el riesgo de un déficit neurológico (NIHSS).

Relación ajustada por edad, sexo y comorbilidad (patología cardíaca y neurológica) para la PCR-hs dicotomizada en menor y mayor o igual a 1,5 mg/dL con el déficit neurológico (NIHSS) (tabla 26).

**Tabla 26. Relación entre los valores dicotómicos de la PCR-hs y el riesgo de un déficit neurológico (NIHSS).**

	OR (IC95%)	p
PCR-hs ingreso (>1,5 mg/dL)	1,90 (0,38 - 9,54)	0,44
PCR-hs 72 horas (>1,5 mg/dL)	5,89 (1,56 - 22,23)	<b>0,009</b>
“Cambio” PCR-hs (de <1,5mg/dL a >1,5mg/dL)	9,95 (1,23 - 80,41)	<b>0,003</b>

\*Estimaciones realizadas mediante regresión logística.

Solamente un paciente con “cambios importantes” en la PCR-hs (de <1,5mg/dL a >1,5mg/dL) no sufrió déficit neurológico. Este paciente había ingresado por un infarto lacunar.

### 5.5. Capacidad discriminativa de la PCR-hs para detectar un déficit neurológico según la escala NIHSS.

La PCR-hs, sobre todo a las 72 horas, es un buen indicador para discriminar aquellos infartos con y sin déficit neurológico definido por la escala NIHSS, con un área bajo la curva de **0,72**. (figura 10) (tabla 27).

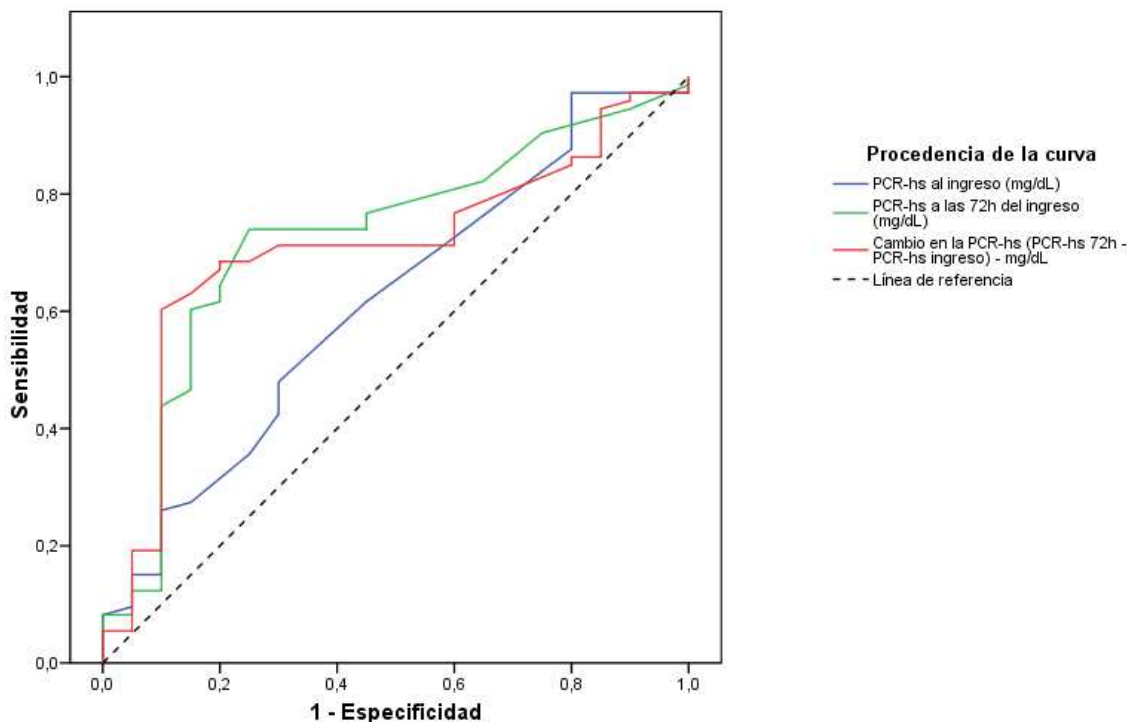


Figura 10: Curva ROC capacidad para detectar déficit moderados a grave ( según la escala NIHSS) con las tres mediciones de PCR-hs

**Tabla 27. Áreas bajo la curva en función de la determinación de PCR-hs**

Indicador	ROCa (IC95%)
PCR-hs al ingreso (mg/dL)	0,614 (0,476 – 0,752)
PCR-hs a las 72h del ingreso (mg/dL)	<b>0,726 (0,602 – 0,851)</b>
“Cambio” en la PCR-hs (72h – ingreso)-(mg/dL)	0,707 (0,585 – 0,829)

*En resumen, los infartos lacunares presentan de forma estadísticamente significativa puntuaciones en la escala NIHSS más bajas que los infartos no lacunares.*

*Las puntuaciones más altas en la escala NIHSS presentan de forma estadísticamente significativa niveles sanguíneos más altos de PCR-hs en las tres mediciones.*

*El presentar en las primeras 72h un “cambio” de PCR-hs mayor o igual de 1,5mg/dL se relaciona estadísticamente significativa con mayor severidad del infarto.*

## 6. Proteína C Reactiva Ultrasensible y Dependencia (Índice de Barthel).

### 6.1. Índice de Barthel y tipo de infarto lacunar o no lacunar.

Los niveles de dependencia son más desfavorables tras el ingreso en los infartos no lacunares que en los lacunares ( $p=0,02$ ). Sin embargo, los “cambios” en el índice de Barthel no son significativamente diferentes entre ambos tipos de infarto (tabla 28).

**Tabla 28. Puntuaciones del índice de Barthel en el infarto cerebral agrupado en lacunar y no lacunar.**

<b>Barthel</b>	<b>Tipo de infarto</b>	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>p</b>
Barthel previo	No lacunar	64	85,16 (32,021)	0,12
	Lacunar	29	93,28 (17,590)	
Barthel a las 72h de ingreso	No lacunar	64	55,39 (43,936)	<b>0,02</b>
	Lacunar	29	74,66 (33,002)	
“Cambio” en Barthel (72h de ingreso-Previo)	No lacunar	64	-29,77 (39,071)	0,13
	Lacunar	29	-18,62 (28,438)	

*Resultados expresados como media (DE) en el Índice de Barthel.*

## 6.2. Índice de Barthel y Tipo de infarto (clasificación OCSP).

Los niveles de dependencia son más desfavorables en los TACI que en el resto, tanto en el Barthel previo al ingreso ( $p=0,025$ ) como el medido a las 72h del ingreso ( $p<0,001$ ). Las puntuaciones en el “cambio” de Barthel también son más desfavorables en los pacientes afectados por un TACI ( $p=0,019$ ) (tabla 29).

**Tabla 29. Puntuaciones del índice de Barthel y el tipo de infarto según la clasificación OCSP.**

<b>Barthel</b>	<b>OCSP</b>	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>p*</b>
Barthel previo	TACI	17	64,1 (46,2)	<b>0,025</b>
	PACI	32	92,5 (18,7)	
	POCI	15	93,3 (25,8)	
	LACI	29	93,3 (17,6)	
Barthel a las 72h del ingreso	TACI	17	5,6 (14,9)	<b>&lt;0,001</b>
	PACI	32	71,1 (37,9)	
	POCI	15	78,4 (33,4)	
	LACI	29	74,7 (33,1)	
“Cambio” en Barthel (72h de ingreso-Previo)	TACI	17	-58,5 (50,5)	<b>0,019</b>
	PACI	32	-21,4 (29,2)	
	POCI	15	-15,0 (25,8)	
	LACI	29	-18,6 (28,4)	

Resultados expresados como media (DE) en mg/dL. TACI (Infarto total de la circulación anterior); PACI (Infarto parcial de la circulación anterior); POCI (Infarto de la circulación posterior); LACI (Infarto lacunar) \* *Kruskal- Wallis*.

### 6.3. Proteína C Reactiva Ultrasensible e Índice de Barthel categorizado.

Los niveles de PCR-hs son significativamente mayores en aquellos casos en los que se observa una mayor dependencia según el Barthel de las 72h tras el ingreso (tablas 30 y 31).

**Tabla 30. Niveles de PCR-hs en relación al Índice de Barthel previo al ingreso.**

PCR-hs	Barthel previo al ingreso	N	Media	P*
PCR-hs al ingreso (mg/dL)	Independiente (100)	76	0,93 (1,51)	<b>0,04</b>
	Dependencia leve (>60)	3	0,30 (0,10)	
	Dependencia moderada (40-55)	7	0,64 (0,87)	
	Dependencia grave (20-35)	1	2,40 (.)	
	Dependencia total (<20)	6	2,07 (2,02)	
PCR-hs a las 72h del ingreso (mg/dL)	Independiente (100)	76	2,39 (3,53)	0,37
	Dependencia leve (>60)	3	9,57 (16,05)	
	Dependencia moderada (40-55)	7	2,09 (2,56)	
	Dependencia grave (20-35)	1	3,40 (.)	
	Dependencia total (<20)	6	3,25 (2,31)	
"Cambio" en la PCR-hs (PCR-hs 72h – PCR-hs ingreso) (mg/dL)	Independiente (100)	76	1,46 (2,97)	0,89
	Dependencia leve (>60)	3	9,27 (16,14)	
	Dependencia moderada (40-55)	7	1,44 (2,01)	
	Dependencia grave (20-35)	1	1,00 (.)	
	Dependencia total (<20)	6	1,18 (1,68)	

Resultados expresados como media (DE) en mg/dL. \* Kruskal-Wallis.

**Tabla 31. Niveles de PCR-hs en relación al Índice de Barthel a las 72h del ingreso.**

PCR-hs	Barthel en el ingreso	N	Media	p*
PCR-hs al ingreso (mg/dL)	Independiente (100)	46	1,05 (1,87)	0,63
	Dependencia moderada (40-55)	21	0,82 (1,22)	
	Dependencia grave (20-35)	4	1,32 (1,02)	
	Dependencia total (<20)	22	0,91 (0,84)	
PCR-hs a las 72h del ingreso (mg/dL)	Independiente (100)	46	2,10 (3,71)	<b>0,03</b>
	Dependencia moderada (40-55)	21	1,68 (1,84)	
	Dependencia grave (20-35)	4	6,77 (6,81)	
	Dependencia total (<20)	22	4,03 (5,79)	
"Cambio" en la PCR-hs (PCR-hs 72h – PCR-hs ingreso) (mg/dL)	Independiente (100)	46	1,05 (3,03)	<b>0,005</b>
	Dependencia moderada (40-55)	21	0,86 (1,13)	
	Dependencia grave (20-35)	4	5,45 (5,85)	
	Dependencia total (<20)	22	3,12 (5,87)	

Resultados expresados como media (DE) en mg/dL. \* Kruskal-Wallis.

#### 6.4. Correlación entre Proteína C Reactiva Ultrasensible e Índice de Barthel según el tipo de infarto.

De forma global se observan correlaciones negativas (niveles mayores de PCR-hs se corresponden con “cambios” más desfavorables en el nivel de dependencia) y estadísticamente significativas entre la PCR-hs de las 72 h y el Barthel a las 72h del ingreso. Entre los “cambios” de la PCR-hs y el Barthel al ingreso. Entre los “cambios” de la PCR-hs y los “cambios” en el Barthel. Estas correlaciones son mayores en magnitud y más significativas en los infartos no lacunares que en los lacunares (tablas 32, 33 y 34).

**Tabla 32. Correlación entre PCR-hs e Índice de Barthel en todos los infartos.**

	<u>Barthel previo</u>	<u>Barthel a las 72h del ingreso</u>	<u>“Cambio” en Barthel (72h de ingreso-Previo)</u>
<b>PCR-hs al ingreso (mg/dL)</b>	-0,024 (p=,823)	-0,076 (p=0,471)	0,054 (p=0,608)
<b>PCR-hs a las 72h del ingreso (mg/dL)</b>	-0,116 (p=0,270)	-0,303 <b>(p=0,003)</b>	-0,171 (p=0,100)
<b>“Cambio” en la PCR-hs (PCR-hs 72h – PCR-hs ingreso) (mg/dL)</b>	-0,079 (p=0,454)	-0,372) <b>(p&lt;0,001)</b>	-0,305 <b>(p=0,003)</b>

Resultados expresados como coeficientes de correlación de Spearman (Rho)

**Tabla 33. Correlación entre PCR-hs e Índice de Barthel en los infartos lacunares.**

	<u>Barthel previo</u>	<u>Barthel a las 72h del ingreso</u>	<u>“Cambio” en Barthel (72h de ingreso-Previo)</u>
<b>PCR-hs al ingreso (mg/dL)</b>	0,262 (p=0,170)	0,065 (p=0,74)	-0,033 (p=0,87)
<b>PCR-hs a las 72h del ingreso (mg/dL)</b>	0,207 (p=0,28)	0,022 (p=0,91)	-0,025 (p=0,90)
<b>“Cambio” en la PCR-hs (PCR-hs 72h – PCR-hs ingreso) (mg/dL)</b>	0,130 (p=0,50)	-0,079 (p=0,68)	-0,096 (0,621)

Resultados expresados como coeficientes de correlación de Spearman (Rho).

**Tabla 34. Correlación entre PCR-hs e Índice de Barthel en los infartos no lacunares.**

	<u>Barthel previo</u>	<u>Barthel a las 72h del ingreso</u>	<u>“Cambio” en Barthel (72h de ingreso-Previo)</u>
<b>PCR-hs al ingreso (mg/dL)</b>	-0,131 (p=0,30)	-0,115 (p=0,37)	0,090 (p=0,480)
<b>PCR-hs a las 72h del ingreso (mg/dL)</b>	-0,221 (p=0,079)	-0,369 <b>(p=0,003)</b>	-0,185 (p=0,142)
<b>“Cambio” en la PCR-hs (PCR-hs 72h – PCR-hs ingreso) (mg/dL)</b>	-0,139 (p=0,27)	-0,436 <b>(p&lt;0,001)</b>	-0,353 <b>(p=0,004)</b>

Resultados expresados como coeficientes de correlación de Spearman (Rho).

*En resumen los infartos no lacunares presentan de forma estadísticamente significativa puntuaciones más bajas en el índice de Barthel que los lacunares, por lo tanto son más dependientes.*

*La Proteína C Reactiva Ultrasensible presenta de forma estadísticamente significativa niveles sanguíneos más elevados en los pacientes más dependientes (menor puntuación en el índice de Barthel).*

*Los infartos no lacunares presentan una correlación estadísticamente significativa entre la PCR-hs de las 72h y el Barthel del ingreso (realizado a las 72h).*

## 6.5. Proteína C Reactiva Ultrasensible y niveles de dependencia (Índice de Barthel).

Para este análisis se utilizó como variable indicadora el empeoramiento en el nivel de dependencia. Esto ocurrió en 38 casos (40,9%).

Relación ajustada por edad, sexo y comorbilidad (patología cardíaca y neurológica) de los “cambios” en los niveles de PCR-hs cualitativos mayor o menor de 1,5 mg/dL con el empeoramiento en el nivel de dependencia (Índice de Barthel) (tabla 35).

**Tabla 35. Proteína C Reactiva Ultrasensible dicotomizada y empeoramiento en la dependencia.**

	OR (IC95%)	p
PCR-hs ingreso (>1,5 mg/dL)	0,50 (0,14 – 1,76)	0,28
PCR-hs 72 horas (>1,5 mg/dL)	1,80 (0,76 – 4,25)	0,18
“Cambios” PCR-hs (de <1,5mg/dL a >1,5mg/dL)	3,30 (1,22 – 8,88)	<b>0,018</b>

*\*Estimaciones realizadas mediante regresión logística.*

Exploración de la relación de los “cambios” en la PCR-hs (de <1,5mg/dL a >1,5mg/dL) con el empeoramiento en la dependencia (Barthel) según el tipo de infarto (tabla 36).

**Tabla 36. Proteína C Reactiva Ultrasensible en valores dicotomizados y empeoramiento en la dependencia en función del tipo de infarto lacunar o no lacunar.**

	OR (IC95%)	p
Todos los pacientes	3,30 (1,22 – 8,88)	<b>0,018</b>
Infartos no lacunares	3,61 (1,16 – 11,21)	<b>0,027</b>
Infartos lacunares	1,74 (0,18 – 16,44)	0,63

*\*Estimaciones realizadas mediante regresión logística.*

*Se observa una relación significativa entre los “cambios” en la PCR-hs (en el paso de niveles inferiores a 1,5mg/dL a niveles superiores de 1,5mg/dl a las 72 h del ingreso ) y el riesgo de empeoramiento en la dependencia medida por el índice de Barthel. Esta relación es de mayor magnitud en los infartos no lacunares que en los lacunares. Sin embargo, ambos efectos se solapan ampliamente (interacción no significativa).*

## 6.6. Capacidad discriminativa de la PCR-hs en la diferenciación de pacientes dependientes e independientes según el Índice Barthel.

La PCR-hs, sobre todo el “cambio” de la PCR-hs (72h – ingreso), es un buen indicador para discriminar aquellos infartos con y sin dependencia definido por el índice de Barthel, con un área bajo la curva de **0,68** (figura 11) (tabla 37).

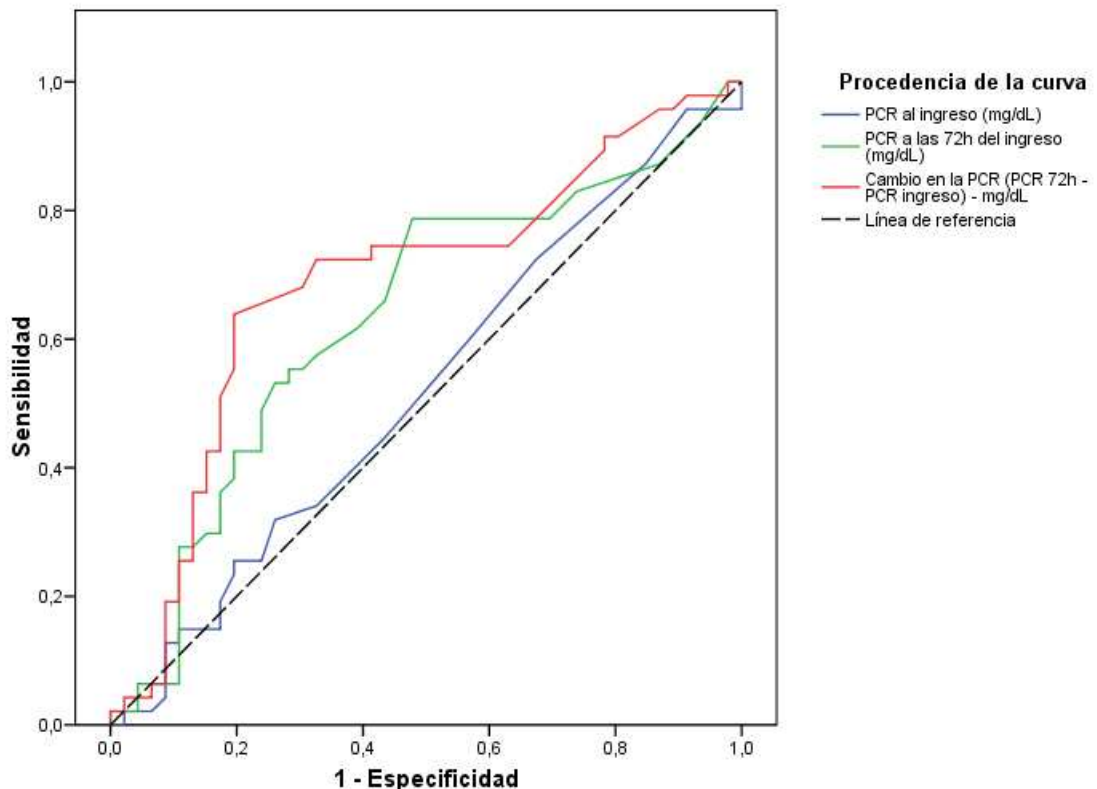


Figura 11: Curva ROC: capacidad para detectar dependencia o independencia (según el índice de Barthel) con las tres mediciones de PCR-hs.

**Tabla 37. Áreas bajo la curva en función de la determinación de PCR-hs.**

Indicador	ROCa (IC95%)
PCR-hs al ingreso (mg/dL)	0,522 (0,404 – 0,640)
PCR-hs a las 72h del ingreso (mg/dL)	0,636 (0,520 – 0,751)
“Cambio” en la PCR-hs (72h – ingreso) (mg/dL)	<b>0,688 (0,576 – 0,800)</b>

ROCa: Área bajo la curva ROC; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

## **7. Proteína C Reactiva Ultrasensible y Estancia hospitalaria.**

### **7.1. Estancia hospitalaria y Tipo de infarto cerebral lacunar y no lacunar.**

La estancia media hospitalaria en los infartos no lacunares fue de 11 días (desviación estándar 8,3 días; rango de 3 a 60 días). La estancia media hospitalaria en los infartos lacunares fue de 8 días (desviación estándar 4,8 días; rango de 3 a 24 días). **La comparación estadística no fue significativa  $p=0,13$ .**

### **7.2. Proteína C Reactiva Ultrasensible y Estancia hospitalaria en los infartos lacunares y no lacunares.**

Relación ajustada por edad, sexo y comorbilidad de los “cambios” en los niveles de PCR-hs tras las primeras 72 horas de ingreso con la estancia hospitalaria.

**Por cada unidad (1 mg/dL) de “cambio” en los niveles de PCR-hs en las primeras 72 horas tras el ingreso de un infarto cerebral se observó un incremento significativo de la estancia hospitalaria de 0,88 días** (IC95% de 0,52 a 1,24 días). Esta asociación es más marcada cuando el infarto es lacunar (1,71 días) que cuando no lo es (0,81 días) (tabla 38) (figura 12).

**Tabla 38. Estancia hospitalaria en función de los incrementos de PCR-hs en los infartos lacunares y no lacunares.**

	Beta (IC95%)*
Todos casos	0,88 (0,52 – 1,24)
Infartos lacunares	1,71 (0,82 – 2,59)
Infartos no lacunares	0,81 (0,38 – 1,24)

*\*Estimaciones realizadas mediante regresión lineal múltiple.*

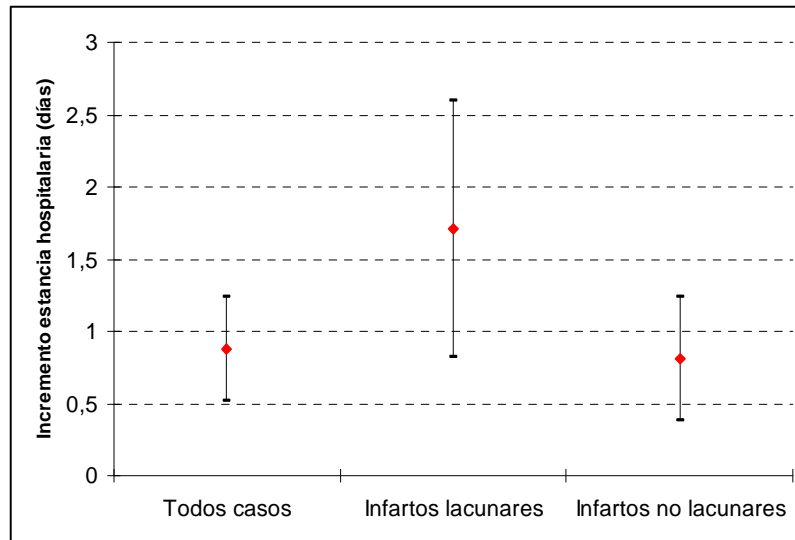


Figura 12: Incremento de la estancia hospitalaria en los infartos cerebrales agrupados en lacunar y no lacunar en función de los niveles sanguíneos de PCR-hs.

### 7.3. Proteína C Reactiva Ultrasensible y Estancia hospitalaria prolongada.

Relación ajustada por edad, sexo y comorbilidad de los cambios en los niveles de PCR-hs tras las primeras 72 horas de ingreso y la probabilidad de una estancia prolongada.

El incremento en los niveles de PCR-hs a las 72 horas respecto a los del ingreso se relacionó de forma significativa con una estancia hospitalaria prolongada. **Un aumento en 1 mg/dL en la PCR-hs duplica el riesgo de que el paciente permanezca más de 5 días en el hospital** ( e incrementa en un 56% el riesgo de estar más de 7 días). El efecto o relación de la PCR-hs con la estancia prolongada es más marcado en los infartos lacunares que en los no lacunares (tabla 39 y 40).

**Tabla 39. Estancia hospitalaria mayor de 5 días en función de los incrementos de PCR-hs en los infartos lacunares y no lacunares.**

Selección	OR (IC95%)*
Todos casos	2,10 (1,11 – 3,98)
Infartos lacunares	2,31 (0,63 – 8,52)
Infartos no lacunares	1,97 (0,97 – 4,00)

\*Odds Ratio . Estimaciones realizadas por regresión logística.

**Tabla 40. Estancia hospitalaria mayor de 5 días en función de los incrementos de PCR-hs en los infartos lacunares y no lacunares.**

Selección	Beta (IC95%)*
Todos casos	1,56 (1,10 – 2,23)
Infartos lacunares	3,50 (0,94 – 13,12)
Infartos no lacunares	1,34 (0,94 – 1,90)

\*Odds Ratio . Estimaciones realizadas por regresión logística.

#### 7.4. Análisis de la capacidad discriminativa de los niveles de Proteína C Reactiva Ultrasensible en la predicción de una estancia prolongada mayor de 5 días.

El indicador que mejor discrimina los pacientes con una estancia corta o prolongada en el punto de corte de 5 días es el “cambio” en la PCR-hs. (figura 13) y (tabla 41).

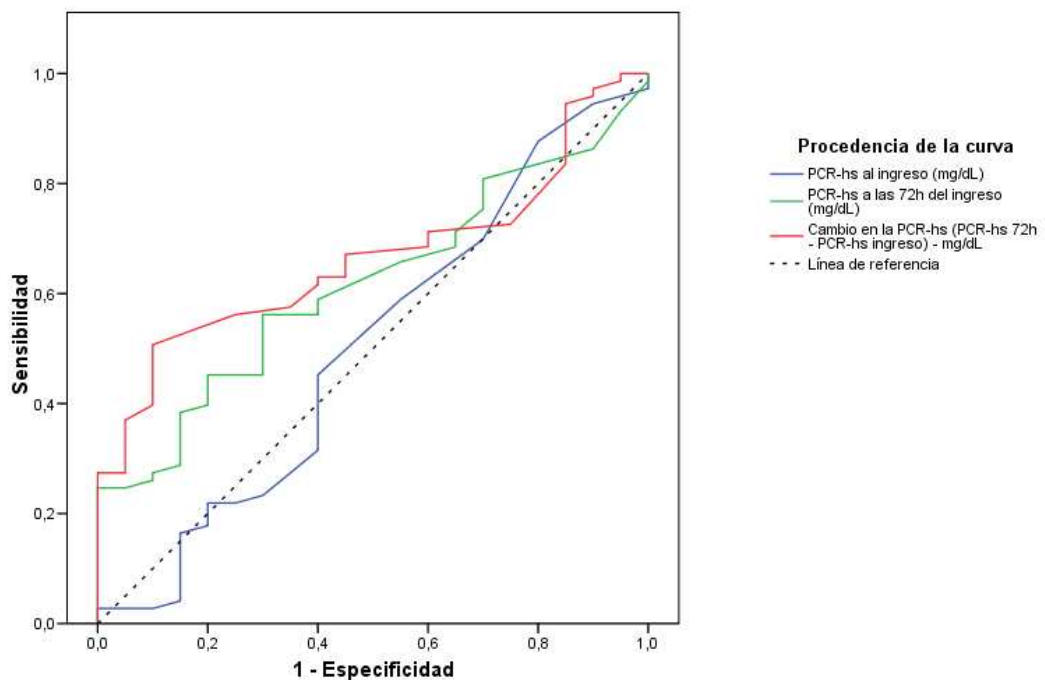


Figura 13: Análisis de la capacidad discriminativa de los niveles de PCR en la predicción de un estancia prolongada mayor de 5 días.

**Tabla 41. Análisis de la capacidad discriminativa de los niveles de Proteína C Reactiva Ultrasensible en la predicción de un estancia prolongada mayor de 5 días.**

Indicador	ROCa (IC95%)
PCR-hs al ingreso (mg/dL)	0,503 (0,351 – 0,656)
PCR-hs a las 72h del ingreso (mg/dL)	0,617 (0,495 – 0,739)
“Cambio” en la PCR-hs (72h – ingreso) (mg/dL)	<b>0,665 (0,552 – 0,779)</b>

ROCa: Área bajo la curva ROC; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

### 7.5. Análisis de la capacidad discriminativa de los niveles de Proteína C Reactiva Ultrasensible en la predicción de una estancia prolongada mayor de 7 días.

El indicador que mejor discrimina los pacientes con una estancia corta o prolongada en el punto de corte de 7 días es el “cambio” en la PCR-hs (figuras 14) y (tabla 42).

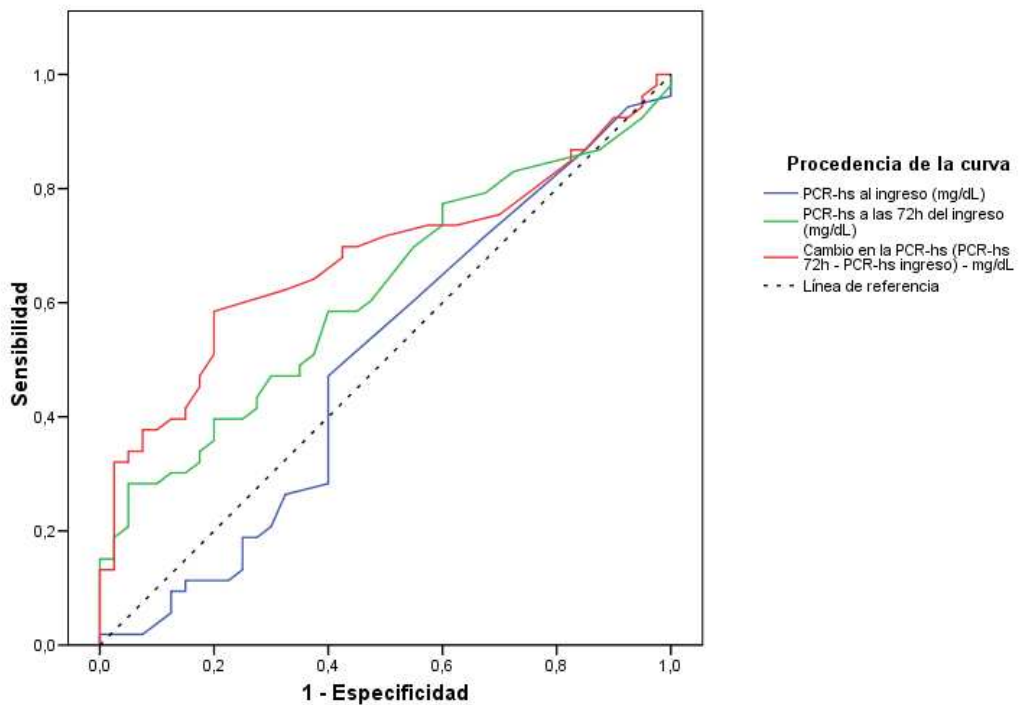


Figura 14: Análisis de la capacidad discriminativa de los niveles de PCR en la predicción de un estancia prolongada mayor de 7 días.

**Tabla 42. Análisis de la capacidad discriminativa de los niveles de Proteína C Reactiva Ultrasensible en la predicción de un estancia prolongada mayor de 7 días.**

Indicador	ROCa (IC95%)
PCR-hs al ingreso (mg/dL)	0,495 (0,372 – 0,617)
PCR-hs a las 72h del ingreso (mg/dL)	0,616 (0,502 – 0,729)
“Cambio” en la PCR-hs (72h – ingreso) (mg/dL)	<b>0,675 (0,565 – 0,784)</b>

ROCa: Área bajo la curva ROC; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

*Se observa en las curvas ROC que la PCR-hs no discrimina de forma fiable en el aumento de la estancia media.*

## 7.6. Relación entre los cambios en la PCR y el riesgo de una estancia prolongada.

Relación ajustada por edad, sexo y comorbilidad (patología cardíaca y neurológica) de los “cambios” en los niveles de PCR-hs cualitativos mayor o menor de 1,5 mg/dL con el aumento en la estancia media (tabla 43 y 44).

**Tabla 43. Relación entre los “cambios” en la PCR y el riesgo de una estancia prolongada mayor de 5 días.**

	OR (IC95%)	p
PCR-hs ingreso (>1,5 mg/dL)	1,04 (0,26 - 4,17)	0,96
PCR-hs 72 horas (>1,5 mg/dL)	1,94 (0,67 - 5,62)	0,22
“Cambios” PCR-hs (de <1,5mg/dL a >1,5mg/dL)	2,45 (0,64 - 9,32)	0,19

*\*Estimaciones realizadas mediante regresión logística.*

**Tabla 44. Relación entre los “cambios” en la PCR y el riesgo de una estancia prolongada mayor de 7 días.**

	OR (IC95%)	p
PCR-hs ingreso (>1,5 mg/dL)	0,47 (2,15 - 1,48)	0,20
PCR-hs 72 horas (>1,5 mg/dL)	1,65 (0,71 - 3,86)	0,25
“Cambios” PCR-hs (de <1,5mg/dL a >1,5mg/dL)	3,70 (1,23 - 11,13)	<b>0,02</b>

*\*Estimaciones realizadas mediante regresión logística.*

*Se observa una relación relevante y estadísticamente significativa entre los niveles de PCR (categorizados en menores y mayores de 1,5mg/dL) y una estancia hospitalaria prolongada. El presentar una PCR-hs mayor de 1,5 mg/dl en los “cambios” de PCR-hs (72h – ingreso) se relaciona de forma estadísticamente significativa con una estancia hospitalaria mayor de 7 días.*

*En resumen los incrementos en los niveles de PCR-hs se relacionan de forma estadísticamente significativa con un aumento en los días de ingreso hospitalario.*

## **8. Proteína C Reactiva Ultrasensible e Hipertensión arterial.**

Aunque la Tensión arterial no es una variable de resultado final se puede interpretar como una variable subrogada en la relación entre los niveles de PCR-hs y los indicadores de resultado final.

Se exploró la relación entre los niveles de Tensión arterial y la PCR-hs utilizando los siguientes indicadores.

### **Tensión arterial.**

- Tensión arterial sistólica (TAS).
- Tensión arterial diastólica (TAD).
- Tensión arterial media (TAM), según la siguiente fórmula:  
 $TAM = (TAS + 2 * TAD) / 3.$
- Presión de pulso:  $PP = TAS - TAD.$

### **PCR-hs.**

- PCR-hs al ingreso.
- PCR-hs a las 72 horas del ingreso.
- Cambio de la PCR-hs (PCR-hs de las 72h – PCR-hs del ingreso).

La PCR-hs se analizó de forma cuantitativa (mg/dL) y dicotomizada con un punto de corte de 1,5 mg/dL (PCR-hs < 1,5mg/dL; PCR-hs = o > 1,5mg/dL).

### 8.1. Tensión arterial y tipo de infarto cerebral.

No se observa ninguna relación estadísticamente significativa ni en el tamaño ni en el tipo de infarto en ninguna de las variantes de Tensión arterial medidas (tabla 45).

**Tabla 45. Tensión arterial y tipo de infarto cerebral.**

	<u>TAS</u>	<b>p*</b>	<u>TAD</u>	<b>p*</b>	<u>TAM</u>	<b>p*</b>	<u>PP</u>	<b>p*</b>
<b>Infarto Agrupados</b>		0,83		0,08		0,32		0,10
Lacunar	155 (22)		85 (16)		108 (16)		70 (20)	
No lacunar	156 (20)		80 (15)		105 (14)		76 (21)	
<b>Clasificación OCSF</b>		0,28		0,20		0,46		0,13
TACI	160 (21)		82 (21)		108 (17)		79 (25)	
PACI	150 (22)		85 (16)		107 (16)		65 (17)	
LACI	156 (20)		80 (15)		105 (14)		76 (21)	
POCI	158 (24)		88 (12)		111 (15)		70 (18)	
<b>Tamaño del infarto</b>		0,26		0,81		0,54		0,56
< 15 mm	153 (23)		84 (16)		107 (16)		70 (20)	
15 – 30 mm	159 (16)		84 (11)		109 (11)		75 (16)	
> 30 mm	161 (17)		84 (24)		109 (17)		78 (28)	

Resultados expresados en mmHg como media (DE); \* Kruskal-Wallis.

### 8.2. Correlaciones entre PCR-hs y Tensión arterial.

Al no poder garantizar la linealidad en las relaciones, mostramos los coeficientes de correlación no paramétricos de Spearman.

Todas las correlaciones son positivas (a mayor Tensión arterial mayor nivel de PCR-hs) y son mayores con la PCR-hs a las 72h y con el “cambio” de la PCR-hs. La mayor correlación se observa entre la Tensión arterial sistólica y los niveles de PCR-hs a las 72 horas del ingreso (tabla 46).

**Tabla 46. Relación entre PCR-hs y Tensión arterial.**

	<u>Tensión arterial sistólica</u>	<u>Tensión arterial diastólica</u>	<u>Tensión arterial media</u>	<u>Presión de pulso</u>
<b>PCR-hs Ingreso</b>	0,173 (p=0,102)	0,045 (p=0,674)	0,137 (p=0,197)	0,159 (p=0,135)
<b>PCR-hs 72 horas</b>	0,210 <b>(p=0,047)</b>	0,095 (p=0,375)	0,172 (p=,104)	0,164 (p=0,123)
<b>“Cambio” en la PCR-hs (PCR-hs 72h – PCR-hs ingreso) (mg/dL)</b>	0,183 (p=,084)	,073 (p=0,496)	0,120 (p=0,261)	0,155 (p=0,145)

Resultados expresados como el coeficiente de correlación Rho de Spearman.

La relación funcional entre la Tensión arterial sistólica y la PCR-hs a las 72 horas muestra un incremento moderado hasta un nivel “umbral” situado sobre los 180 mmHg (figura 15).

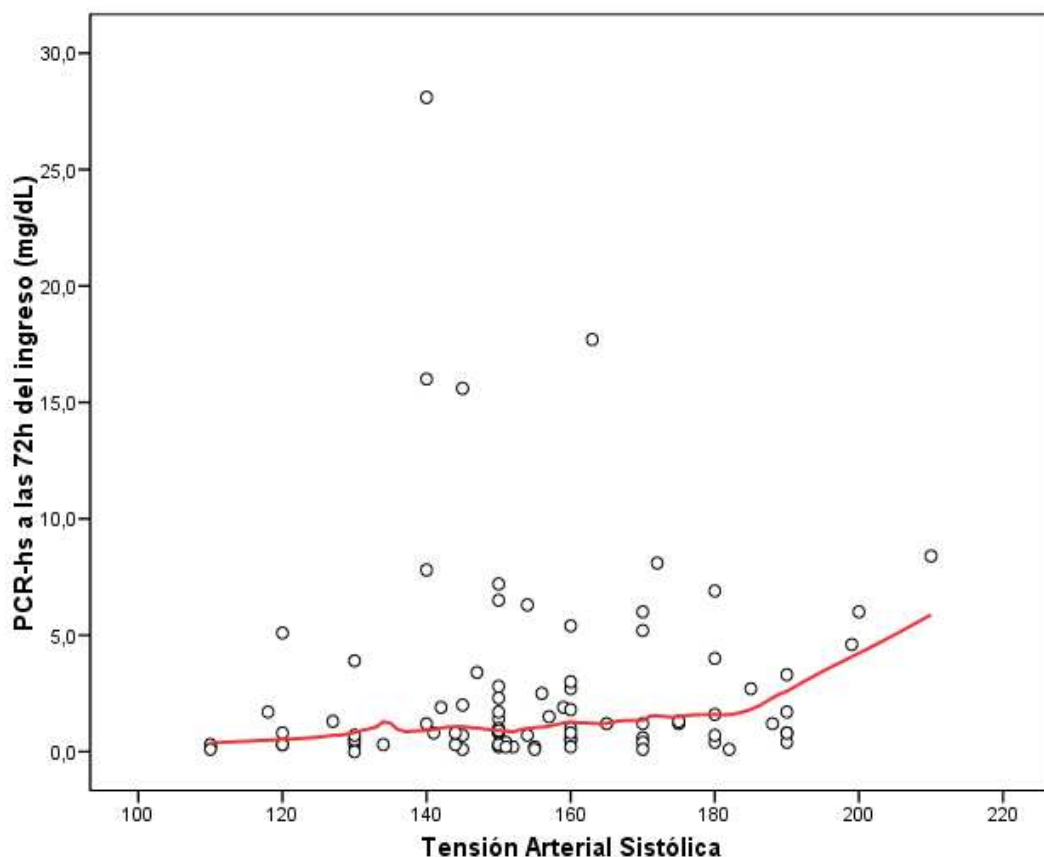


Figura 15. Relación funcional entre la TAS y la PCR-hs a las 72 horas del ingreso. La línea representa un ajuste no paramétrico local (loess) con una ventana del 40%.

### 8.3. Relación entre los niveles de Tensión arterial y los cambios cualitativos en la PCR-hs.

Se estimó la asociación entre los niveles de Tensión arterial y un nivel de PCR-hs igual o superior a 1,5mg/dL mediante el cálculo de la Odds Ratio (OR) y su intervalo de confianza del 95% (IC95%). Las estimaciones se realizaron con un modelo de regresión logística en el que la variable dependiente era la variable indicadora de PCR-hs y las variables independientes los niveles de Tensión arterial.

En las tablas 47 y 48 se puede comprobar como la asociación entre tensión arterial y la PCR-hs de las 72h es estadísticamente significativa para los niveles de TAS, TAD y TAM y para la TAD y TAM para los “cambios” en la PCR-hs.

**Tabla 47. Estimaciones no ajustadas (modelos de regresión logística univariantes).**

	<u>OR (IC95%) para PCR-hs ingreso &gt;1.5mg/dL</u>	<b>p</b>	<u>OR (IC95%) para PCR-hs a las 72 h &gt;1.5mg/dL</u>	<b>p</b>	<u>OR (IC95%) para “cambios” en la PCR-hs&gt;1.5mg/dL</u>	<b>p</b>
<b>TAS</b>	1,012 (0,985 – 1,041)	NS	1,020 (0,999 – 1,041)	NS	1,016 (0,994 – 1,040)	NS
<b>TAD</b>	0,999 (0,963 – 1,037)	NS	1,029 (1,000 – 1,059)	<b>0,05</b>	1,038 (1,004 – 1,072)	<b>0,03</b>
<b>TAM</b>	1,008 (0,969 - 1,048)	NS	1,035 (1,004 – 1,067)	<b>0,03</b>	1,039 (1,004 – 1,075)	<b>0,03</b>
<b>PP</b>	1,014 (0,986 – 1,043)	NS	1,005 (0,984 – 1,026)	NS	0,997 (0,974 – 1,021)	NS

NS: No significativo ( $p>0,05$ ).

**Tabla 48. Estimaciones ajustadas\* (modelos de regresión logística multivariantes).**

	<u>OR (IC95%) para PCR-hs ingreso &gt;1.5mg/dL</u>	<b>p</b>	<u>OR (IC95%) para PCR-hs a las 72 h &gt;1.5mg/dL</u>	<b>p</b>	<u>OR (IC95%) para “cambios” en la PCR-hs&gt;1.5mg/dL</u>	<b>p</b>
<b>TAS</b>	1,015 (0,986 – 1,045)	NS	1,021 (1,000 – 1,043)	<b>0,05</b>	1,018 (0,994 – 1,042)	NS
<b>TAD</b>	1,005 (0,967 – 1,044)	NS	1,029 (1,000 – 1,060)	<b>0,05</b>	1,034 (1,000 – 1,069)	<b>0,05</b>
<b>TAM</b>	1,014 (0,973 – 1,056)	NS	1,035 (1,004 – 1,067)	<b>0,03</b>	1,035 (1,000 – 1,071)	<b>0,05</b>
<b>PP</b>	1,013 (0,985 - 1,043)	NS	1,007 (0,986 – 1,029)	NS	1,005 (0,980 – 1,031)	NS

\* Ajustado por edad, sexo, tipo de infarto (lacunar o no lacunar), comorbilidad y tratamiento concomitante. NS: No significativo ( $p>0,05$ ).

#### 8.4. Relación entre los niveles de Tensión arterial y los “cambios” cualitativos en la PCR-hs según el tipo de infarto lacunar o no lacunar.

La relación entre los niveles de Tensión arterial y PCR-hs según se trate de un infarto lacunar o no, se exploró mediante la introducción de un término multiplicativo entre la variable indicadora del tipo de infarto y la variable de Tensión arterial (TAS, TAD, TAM o PP).

**Se observó una interacción significativa ( $p < 0,05$ ) para la TAD y la TAM en su relación con una PCR-hs elevada a las 72 horas tras el ingreso, de manera que la relación fue mayor y significativa en los infartos no lacunares respecto a la encontrada en los infartos lacunares (figura 16).**

Se observa una relación positiva y significativa entre los niveles de Tensión arterial y los de PCR-hs, de manera que un incremento en la Tensión arterial se asocia con un aumento de la PCR-hs. Esta relación es mayor y significativa en los infartos no lacunares que en los lacunares.

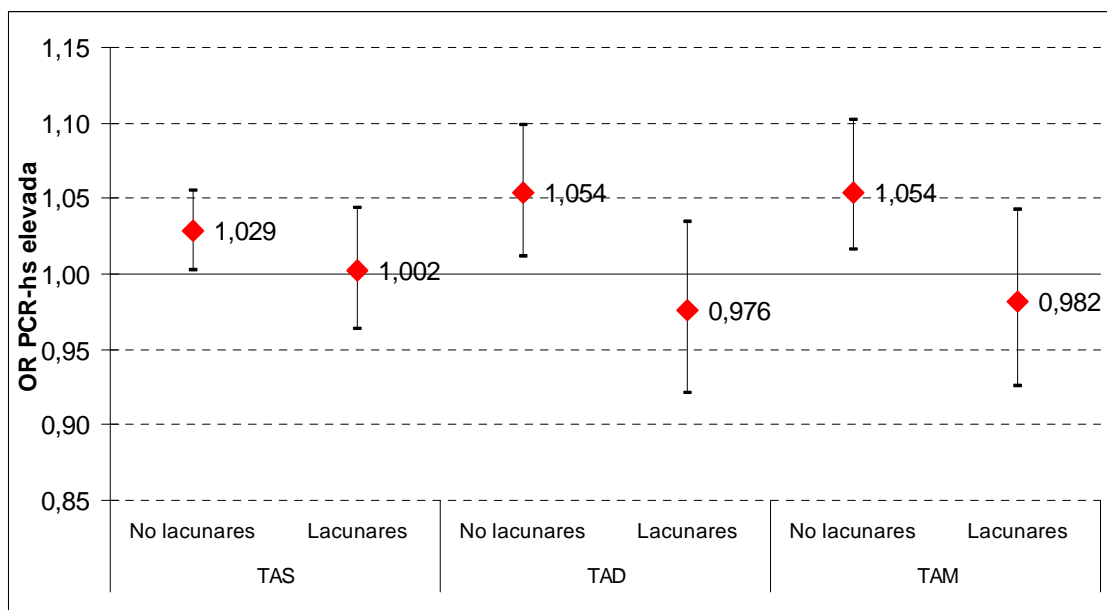


Figura 16. Relación entre los niveles de tensión arterial y los cambios cualitativos en la PCR-hs según el tipo de infarto (lacunar o no lacunar).

*En resumen, la Tensión arterial en ninguna de sus formas se encuentra aumentada de forma estadísticamente significativa en ninguno de los tipos de infarto.*

*La Tensión arterial sistólica presenta una relación estadísticamente significativa con la PCR-hs de las 72h.*

*La Tensión arterial sistólica, diastólica y Tensión arterial media presentan una relación estadísticamente significativa con la PCR-hs de las 72h mayor de 1,5mg/dL.*

## 9. Proteína C Reactiva Ultrasensible y Fármacos.

Tan solo esta cerca de la significación  $p=0.07$  la relación entre los IECAS y la PCR-hs. En el resto de grupos no hay relación estadísticamente significativa (tablas 49 y 45).

**Tabla 49. Relación entre la toma de fármacos y los valores cuantitativos de la PCR-hs.**

Fármaco	N (%)	PCR-hs al ingreso	p	PCR-hs a las 72 horas	p	"Cambio" en la PCR-hs	p
<b>AAS</b>			NS		NS		NS
No	60 (64,9%)	1,08 (1,75)		2,85 (4,66)		1,77 (4,19)	
Sí	33 (35,1%)	0,79 (0,86)		2,33 (3,47)		1,54 (3,36)	
<b>Estatinas</b>			NS		NS		NS
No	76 (81,9%)	0,90 (1,02)		2,67 (4,34)		1,78 (4,21)	
Sí	17 (18,1%)	1,33 (2,81)		2,61 (4,02)		1,28 (2,06)	
<b>IECAS/ARAII</b>			<b>0,07</b>		NS		NS
No	54 (57,4%)	1,19 (1,83)		2,64 (3,53)		1,46 (2,83)	
Sí	39 (42,6%)	0,68 (0,78)		2,69 (5,16)		2,01 (5,05)	
<b>Clopidogrel</b>			NS		NS		NS
No	88 (94,7%)	0,99 (1,54)		2,72 (4,35)		1,73 (3,98)	
Sí	5 (5,3%)	0,64 (0,44)		1,62 (2,47)		0,98 (2,16)	

Resultados expresados en mg/dL como media (DE).

**Tabla 50. Relación entre la toma de fármacos y los valores categorizados de la PCR-hs.**

Fármaco	N (%)	PCR-hs al ingreso $\geq 1,5$ mg/dL	p	PCR-hs a las 72 horas $\geq 1,5$ mg/dL	p	"Cambios" en la PCR-hs $\geq 1,5$ mg/dL	p
<b>AAS</b>			NS		NS		NS
No	60 (64,9%)	10 (16,7%)		26 (43,3%)		16 (26,7%)	
Sí	33 (35,1%)	5 (15,2%)		13 (39,3%)		8 (24,2%)	
<b>Estatinas</b>			NS		NS		NS
No	76 (81,9%)	13 (17,1%)		33 (43,4%)		20 (26,3%)	
Sí	17 (18,1%)	2 (11,8%)		6 (35,3%)		4 (23,5%)	
<b>IECAS/ARAII</b>			NS		NS		NS
No	54 (57,4%)	11 (20,4%)		25 (46,3%)		14 (25,9%)	
Sí	39 (42,6%)	4 (10,3%)		14 (35,9%)		10 (25,6%)	
<b>Clopidogrel</b>			NS		NS		NS
No	88 (94,7%)	15 (17%)		38 (43,2%)		23 (26,1%)	
Sí	5 (5,3%)	0		1 (20%)		1 (20%)	

Como se observa en las tablas, la toma de Antiagregantes, IECAS, ARAII y Estatinas no tienen una relación estadísticamente significativa con los niveles de PCR-hs.

## **VI. DISCUSIÓN**

---

## **Discusión.**

La Proteína C Reactiva Ultrasensible (PCR-hs) ha sido objeto de estudio en la fase aguda del infarto cerebral por ser una de las proteínas pertenecientes a los reactantes de fase aguda.

En nuestro estudio nos hemos planteado conocer cuál es la relación de la Proteína C Reactiva Ultrasensible con cada uno de los infartos, así como establecer si la Proteína C Reactiva Ultrasensible podría ser usada como un marcador de tamaño de la lesión, como marcador de severidad comparándola con la escala NIHSS, marcador de dependencia comparándola con el índice Barthel y establecer si podría ser utilizada como marcador pronóstico intrahospitalario comparándola con la estancia hospitalaria.

También hemos intentado conocer cual es la relación que se establece entre la Proteína C Reactiva Ultrasensible y la Hipertensión arterial, uno de los factores modificables más importantes en la fase aguda del infarto cerebral.

En el último objetivo del estudio se ha valorado si la toma previa, de IECAS, ARA-II, Antiagregantes o Estatinas, influye en los niveles de Proteína C Reactiva Ultrasensible.

Durante el estudio hemos analizado la Proteína C Reactiva Ultrasensible de forma cuantitativa (mg/dL) y en forma cualitativa (menor de 1,5mg/dL y mayor o igual de 1,5mg/dL). Este punto de corte ha sido tomado de los trabajos de **Di Napoli. M y cols**<sup>64</sup>.

Porque este punto y no otro, se debe a los pocos trabajos existentes referentes a un punto de corte, **Muir. KW y cols en 1999**<sup>70</sup> lo establecen en 10mg/L, **Canova. CR y cols en 1999**<sup>77</sup> lo ponen en 5mg/L, **Winbeck. K y cols en 2002**<sup>66</sup>, establecen un punto de corte en 0,86mg/dL. **Rallidis. LS y cols en 2006**<sup>82</sup> establecen un punto de corte en 12mg/L y **en 2008**<sup>83</sup> lo sitúan en 18mg/L. En el trabajo hemos usado el punto de 1,5mg/dL para poder comparar nuestros resultados con la idea de establecer un punto de corte que nos permitiera en un futuro tomar decisiones médicas.

Para comparar nuestros resultados con los estudios existentes en la literatura realizamos una búsqueda bibliográfica en la base de datos Medline y en la biblioteca Cochrane con las palabras clave: “c reactive protein and acute ischaemic stroke” y “c reactive protein and acute ischemic stroke”. (*Traducción al español: Proteína C Reactiva e infarto isquémico cerebral*) (*ischaemic e ischemic son las dos formas inglesas de escribir isquémico*).

## **VI. Discusión.**

- **1. Objetivos Primarios:**
  - **1.1. Proteína C Reactiva Ultrasensible y Tipo de infarto.**
  - **1.2. Proteína C Reactiva Ultrasensible y Tamaño del infarto.**
  - **1.3. Proteína C Reactiva Ultrasensible y Severidad (escala NIHSS).**
  - **1.4. Proteína C Reactiva Ultrasensible y Dependencia (Índice de Barthel).**
  - **1.5. Proteína C Reactiva Ultrasensible y Estancia Hospitalaria.**
  
- **2. Objetivos secundarios:**
  - **2.1. Proteína C Reactiva Ultrasensible e Hipertensión arterial.**
  - **2.2. Proteína C Reactiva Ultrasensible y Fármacos.**
  
- **3. Aplicaciones.**
- **4. Limitaciones.**

## **1. Objetivos Primarios.**

### **1.1. Proteína C Reactiva Ultrasensible y Tipo de infarto.**

En el estudio se puso de manifiesto que el 18,3% eran infartos totales de la circulación anterior (TACI), 34,4% infartos parciales de la circulación anterior (PACI), 16,1% infartos de la circulación posterior (POCI) y un 31,2% infartos lacunares (LACI).

En el estudio se muestra una relación estadísticamente significativa entre la PCR-hs de las 72h y el “cambio” de PCR-hs con el tipo de infarto. **Los infartos TACI y PACI, los más graves, presentan niveles más elevados de PCR-hs.**

Estos hallazgos, sin embargo, no se confirmaron al agrupar los infartos cerebrales en lacunares y no lacunares ya que no se encontró una relación estadísticamente significativa con la PCR-hs.

Los resultados observados en nuestro estudio son similares a los obtenidos por **Terruzzi. A y cols en 2008**<sup>84</sup>. Estos autores recogen en su estudio tan solo una determinación de PCR-hs en el momento del ingreso, mostrando una relación estadísticamente significativa entre la PCR-hs y el tipo de infarto. En el estudio, la PCR-hs presenta niveles sanguíneos más elevados en los infartos más graves (TACI y PACI).

Similares resultados son observados por **Welsh. P y cols en 2009**<sup>85</sup> y **Smith. CJ y cols en 2004**<sup>76</sup>.

**Nakase. T y cols en 2007**<sup>86</sup> plantean un estudio para conocer si existen diferencias en los marcadores inflamatorios en la fase aguda del infarto cerebral entre los distintos tipos etiológicos. Es un estudio prospectivo donde se recogen 105 pacientes con un periodo de seguimiento de 28 días. Se analiza la PCR-hs en el ingreso y en el día 28. Dividen los infartos en lacunares, embólicos y aterotrombóticos. En sus resultados, muestran que los infartos aterotrombóticos y los embólicos presentan niveles más elevados de PCR-hs que los lacunares, con una diferencia estadísticamente significativa (p<0,028).

**Muir. KW y cols en 1999**<sup>70</sup> dividen los niveles de PCR-hs en dos grupos; menor de 10mg/L y mayor de 10mg/L. Dividen los infartos según la clasificación clínica OCSP (TACI, PACI, POCI, LACI). En sus resultados muestran, con una p<0,001, que los infartos más graves (TACI y PACI) se encuentran en mayor frecuencia en el grupo de PCR-hs mayor de 10mg/L.

**Shantikumar. S y cols en 2009**<sup>87</sup> estudian la relación existente entre la PCR-hs y el tipo de infarto. Comparan el tipo de infarto según la clasificación OCSP. Dividen la PCR-hs en cuartiles. Demuestran que los infartos más graves como son los TACI y los PACI se encuentran con mayor frecuencia en los valores de PCR-hs encuadrados en los cuartiles más altos, y los infartos POCI y LACI se encuentran en los cuartiles con niveles de PCR-hs más bajos, esta relación es estadísticamente significativa con una  $p < 0,001$ .

Todos estos estudios son similares, sin embargo, el más diferente es el de **Nakase. T y cols en 2007**<sup>86</sup> ya que la relación entre la PCR-hs y el tipo de infarto la establecen en función de la etiología y no de la clínica, aún así demuestran que los infartos lacunares son los que presentan niveles sanguíneos más bajos de PCR-hs.

**Lo que ponen de manifiesto tanto nuestros resultados como los mencionados anteriormente, es la relación entre la PCR-hs y el tipo de infarto. Dicha relación es más elevada en los infartos considerados más graves, como son los TACI y los PACI.**

Estos resultados se observan en las dos formas de estudiar el problema; ya sea comparando los distintos tipos de infarto para conocer cuales presentan niveles sanguíneos de PCR-hs más elevados, o bien dividiendo la PCR-hs en varios puntos de corte y observar en cual de ellos se agrupan los distintos tipos de infarto.

## 1.2. Proteína C Reactiva Ultrasensible y Tamaño del infarto.

En el estudio realizamos una Tomografía Axial Computerizada (TAC) sin contraste en el momento del ingreso, para conocer el tamaño de la lesión. La clasificación del infarto cerebral fue en tres percentiles según el diámetro mayor de la lesión. Se obtuvo una población compuesta por un 72,3% de infartos menores de 15mm de diámetro, 14,9% fueron infartos entre 15-30mm de diámetro, un 9,6% eran infartos mayores de 30mm de diámetro y un 3,2% no pudieron ser clasificados.

Al estudiar la PCR-hs con el tamaño del infarto no se encontró relación estadísticamente significativa con la PCR-hs del ingreso, pero sí con la PCR-hs de las 72h. También se observa una relación estadísticamente significativa entre el tamaño del infarto cerebral y el “cambio” de la PCR-hs. **Estos resultados muestran que a mayor tamaño de la lesión se observa un incremento en los niveles sanguíneos de PCR-hs.**

Nuestros resultados se pueden comparar a los descritos por **Muir. KW y cols en 1999**<sup>70</sup>. Estos autores dividen en dos grupos la PCR-hs; menor de 10mg/L y mayor de 10 mg/L. Realizan un TAC en el momento del ingreso, la imagen del TAC la dividen en: normal, infarto lacunar, infarto cortical y atrofia cortical difusa. En sus conclusiones destacan que los infartos con imagen normal o imagen lacunar presentan niveles sanguíneos de PCR-hs más bajos que los infartos de mayor tamaño ( $p<0,01$ ).

**Winbeck. K y cols en 2002**<sup>66</sup> desarrollan un estudio en el que hacen tres determinaciones de PCR-hs: una en el ingreso, otra en el día 2 y la última en el día 5 del ingreso. La lesión la estudian mediante resonancia magnética (RMN) y tipifican la lesión isquémica en función del volumen calculado mediante el software de la RMN. En el estudio muestran la relación entre la PCR-hs del día 5 y el tamaño de la lesión con una  $p<0,042$ , pero no encuentran relación con la PCR-hs del ingreso ( $p<0,14$ ), ni con la PCR-hs del día 2 ( $p<0,39$ ).

**Smith. CJ y cols en 2004**<sup>76</sup> desarrollan un estudio en el que comparan la PCR-hs y el tamaño del infarto cerebral. La PCR-hs es determinada en el ingreso, en el día 5 de ingreso y en el día 7 de ingreso. La lesión del infarto se diagnóstica mediante TAC. El tamaño del infarto lo calculan mediante el programa del TAC (marcan el perímetro con el cursor y lo multiplican por el número de cortes en los que aparece el infarto). Demuestran que existe una relación estadísticamente significativa entre las tres medidas de PCR-hs y el tamaño de la lesión.

**Audebert. HJ y cols en 2004**<sup>88</sup> calculan la PCR-hs el día del ingreso, el día 2 y el día 5. La lesión la calculan según la formula de **Kothari. RU y cols**<sup>89</sup> (Vol (ml)= [(diámetro de mayor tamaño(mm)) x (el diámetro a 90° del diámetro de mayor tamaño(mm)) x (el numero 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.

En nuestro estudio determinamos el tamaño del infarto como el mayor diámetro en el corte de TAC donde se observaba mayor área de isquemia.

A pesar de los distintos tipos metodológicos expuestos en cada uno de los anteriores estudios para el cálculo del tamaño del infarto, se obtiene en todos ellos una relación estadísticamente significativa entre la PCR-hs y el tamaño de la lesión. **Por lo que, a mayor área isquémica se presentan niveles sanguíneos más altos de PCR-hs, resultados similares a los observados en nuestro estudio.**

### **1.3. Proteína C Reactiva Ultrasensible y Severidad (escala NIHSS).**

En nuestro estudio hemos intentado objetivar si la Proteína C Reactiva Ultrasensible (PCR-hs) puede ser un marcador sanguíneo de severidad comparándolo con la escala del National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS).

La escala NIHSS presentó una puntuación media de 9,6. Dividimos los infartos según las recomendaciones de **Montaner. J y cols**<sup>21</sup> en 5 grupos en función de la puntuación presentando: un 21,5% de infartos sin déficit (0 puntos); un 28,5% infartos leves (1-5 puntos); 34,4% infartos moderados (6-15 puntos); 0% en el grupo de infartos importantes (16- 20 puntos) y 18,3% infartos graves (>20 puntos).

En el estudio hemos determinado la relación de los distintos tipos de infartos cerebrales agrupados en lacunares y no lacunares con la escala NIHSS. Observamos una relación estadísticamente significativa entre el NIHSS y el tipo de infarto. **Los infartos no lacunares presentaban puntuaciones más altas en la escala NIHSS.**

También estudiamos en qué puntuaciones de la escala NIHSS se agrupaban los infartos. Se observó que **los infartos no lacunares presentaban puntuaciones más altas**, agrupándose en las puntuaciones que corresponden, según la escala NIHSS, con infartos moderados y graves. Los infartos lacunares, sin embargo, se agrupaban en las puntuaciones que corresponden a los infartos leves según la escala NIHSS.

Observamos el comportamiento de la PCR-hs en los distintos grupos de la escala NIHSS. **Se obtuvo que a mayor puntuación en la escala NIHSS, la PCR-hs presentaba niveles sanguíneos más elevados.** Esto ocurría en las tres determinaciones de PCR-hs.

En el estudio determinamos cuál era la relación entre la escala NIHSS y la PCR-hs en función del tipo de infarto lacunar o no lacunar. **Se observó que presentaban mayores puntuaciones de la escala NIHSS y niveles sanguíneos más altos de PCR-hs los infartos no lacunares.**

Al estudiar mediante curvas ROC cual era la medición de PCR-hs que mejor discrimina el déficit neurológico se obtuvo que era la PCR-hs de las 72h.

**El presentar un “cambio” de PCR-hs (PCR-hs 72h – PCR-hs ingreso) mayor o igual a 1,5mg/dL se relaciona con presentar déficit neurológico y este generalmente ocurre en infartos no lacunares.**

**Los resultados de nuestro estudio son comparables** a los obtenidos por **Muir. KW y cols en 1999**<sup>70</sup>, estos autores recogen 228 pacientes con infarto cerebral, determinan la PCR-hs y la dividen en dos grupos; PCR-hs mayor de 10mg/L o menor de 10mg/L. La escala NIHSS presentaba una puntuación media de 9 en el grupo de PCR-hs mayor de 10mg/L, y una puntuación media de 5 en el grupo de PCR-hs menor de 10mg/L. Al comparar ambos grupos se obtiene una relación estadísticamente significativa con una  $p < 0,01$ . En sus conclusiones destacan la relación entre la PCR-hs y la escala NIHSS. A mayores niveles de PCR-hs los infartos presentan puntuaciones más altas en la escala NIHSS.

**Audebert. HJ y cols en 2004**<sup>88</sup>, recogen 346 pacientes y miden la PCR-hs en tres días durante el ingreso, el día 2, el día 4 y el día 5. Estas puntuaciones las comparan con la escala NIHSS del ingreso (puntuación media de 10). Observan que hay una relación estadísticamente significativa con una  $p < 0,01$  entre la escala NIHSS y la PCR-hs del día 2, entre la escala NIHSS y la PCR-hs del día 4 ( $p < 0,05$ ) y entre la escala NIHSS y la PCR-hs del día 5 de ingreso ( $p < 0,01$ ).

**Smith. CJ y cols en 2004**<sup>76</sup>, 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 ( $p < 0,001$ ).

**Marquard. L y cols en 2005**<sup>90</sup>, recogen 50 pacientes, determinan la puntuación de la escala NIHSS en el día 1, el día 14 y el día 90 tras el infarto cerebral. En los mismos días determinan la PCR-hs. En sus resultados muestran una relación estadísticamente significativa entre la PCR-hs y la escala NIHSS en los tres días del estudio ( $p < 0,05$ ).

**Arévalo-Lorido. JC y cols en 2005**<sup>91</sup>, presentan un estudio con 117 pacientes y hacen una determinación de PCR-hs en las primeras 48 horas de ingreso, así como la valoración mediante al escala NIHSS. En el estudio dividen a los pacientes en infarto isquémico transitorio, infarto de evolución favorable e infarto de evolución desfavorable. Observan que la puntuación media de la escala NIHSS es de 5,12 puntos en los infartos isquémicos transitorios, en los infartos de evolución favorable la puntuación media de la escala NIHSS es de 6,93 puntos y en los infartos de evolución desfavorable la puntuación media obtenida es de 10,55 puntos. Al compararlo obtienen una relación estadísticamente significativa ( $p < 0,0001$ ). A peor evolución del infarto cerebral se obtiene mayores puntuaciones en la escala NIHSS.

Cuando estudian la relación entre la PCR-hs y la escala NIHSS observan una correlación estadísticamente significativa con una  $p < 0,007$ . Cuanto mayores son los niveles de PCR-hs se correlaciona con puntuaciones más altas en la escala NIHSS. Sin embargo, esta relación no se cumple en los infartos isquémicos transitorios.

**Elkind. MS y cols en 2006**<sup>92</sup>, recogen 21 pacientes con infarto cerebral, estudian la PCR-hs el día 1, 2, 3, 7, 14, 21 y 28 tras el infarto cerebral. Realizan la escala NIHSS en el momento del ingreso, presentan dos puntos de corte menor de 6 puntos y mayor de 6 puntos. Obtienen una PCR-hs media de 1,54mg/L en la puntuación menor de 6 y una PCR-hs de 2,04mg/L en la puntuación mayor de 6. Muestran una relación estadísticamente significativa con un  $p < 0,05$ . Presentan niveles sanguíneos más altos de PCR-hs las puntuaciones más altas en la escala NIHSS.

**Montaner. J y cols en 2008**<sup>93</sup>, recogen 707 pacientes, determinan la PCR-hs y la escala NIHSS en el momento del ingreso. Dividen los infartos en función de su etiología en: cardioembólicos, aterotrombóticos, lacunares y de etiología indeterminada. La puntuación media de la escala NIHSS es de 10 puntos para los infartos cardioembólicos, 5 puntos en los aterotrombóticos, 4 puntos en los lacunares y 4 en los infartos de etiología indeterminada. Obtienen una relación estadísticamente significativa entre la escala NIHSS y el tipo etiológico con una  $p < 0,001$ . Obtienen puntuaciones más altas en la escala NIHSS los infartos cardioembólicos, que son considerados los más graves. Al estudiar la correlación entre los niveles de PCR-hs y la puntuación en la escala NIHSS obtienen una relación estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ), pero esta correlación no la analizan en función del tipo de infarto.

**Nuestro estudio, sin embargo, presenta resultados contradictorios** a los de **Anuk.T y cols en 2002**<sup>65</sup>. Estos autores estudian a 60 pacientes, analizan la PCR-hs y la escala NIHSS en el momento del ingreso. La puntuación media de la escala NIHSS fue de 5,3. Al estudiar la correlación entre la escala y la proteína obtienen una relación no estadísticamente significativa.

Similares resultados se observan en el estudio de **Youssef. M y cols en 2007**<sup>94</sup>, reclutan 50 pacientes con infarto cerebral y determinan la PCR-hs en las primeras 24h tras el infarto. Realizan la escala NIHSS en el momento del ingreso y dividen los resultados en tres percentiles: leve, menor de 6 puntos; moderado, cuando presentan puntuaciones entre 6-15 puntos; y severo, cuando presentan puntuaciones superiores a 15 puntos. Obtienen que el 62% de los pacientes tienen una puntuación menor de 6 puntos. Al estudiar la relación entre la PCR-hs en cada uno de los percentiles de la escala NIHSS se observa que aumentan los niveles de PCR-hs a medida que empeora la escala de severidad NIHSS, pero esto no es estadísticamente significativo con una  $p < 0,069$ .

**Montaner. J y cols en 2006**<sup>95</sup>, estudian 151 pacientes con infarto cerebral, analizan la PCR-hs en el momento del ingreso obteniendo una PCR-hs media de 0,74mg/dL. En este estudio retiran aquellos pacientes que en el momento del ingreso presenten PCR-hs mayor de 6mg/dL, para excluir patologías inflamatorias o infecciosas concomitantes. La escala NIHSS es analizada en el momento del ingreso con una puntuación media de 17. Cuando realizan la correlación entre PCR-hs y la escala NIHSS no encuentran relación estadísticamente significativa con una p=0,728.

En los estudios que tienen resultados similares a los nuestros se observa que **a mayor puntuación en la escala NIHSS se obtienen niveles sanguíneos más altos de PCR-hs.**

Sin embargo, estos estudios no evalúan el comportamiento de ambos parámetros en función del tipo clínico de infarto, como realizamos en nuestro estudio. Los trabajos más parecidos al nuestro son:

- **Arevalo-Lorido. JC y cols en 2005**<sup>91</sup>, donde comparan la PCR-hs y la escala NIHSS en función de la evolución del infarto. Concluyendo que los infartos con evolución desfavorable presentan niveles sanguíneos más elevados de PCR-hs y puntuaciones más altas en la escala NIHSS.

- **Montaner. J y cols en 2008**<sup>93</sup>, donde comparan la escala NIHSS y la PCR-hs en función del tipo etiológico del infarto. En sus conclusiones resaltan que los infartos cardioembólicos son los que presentan niveles sanguíneos más altos de PCR-hs y puntuaciones más altas en la escala NIHSS.

**En nuestros resultados se obtuvo que los infartos no lacunares presentaban niveles sanguíneos más elevados de PCR-hs y puntuaciones más altas en la escala NIHSS.** Resultados similares a los anteriores estudios pero no comparables.

**Por lo tanto, los infartos más graves, independientemente de la clasificación empleada, muestran niveles sanguíneos más elevados de PCR-hs y puntuaciones más altas en la escala NIHSS, que los infartos menos graves.**

“A su vez en nuestro estudio hemos observado que pacientes con un cambio de PCR-hs (PCR-hs 72h – PCR-hs ingreso) mayor o igual a 1,5mg/dl presentarán déficit neurológico. Sin embargo no podemos comparar este dato con los estudios existentes”.

En contra de estos resultados se postulan los estudios de **Anuk. T y cols en 2002**<sup>65</sup> y **Youssef. M y cols en 2007**<sup>94</sup>, en los que no encuentran relación estadísticamente significativa entre la PCR-hs y la escala NIHSS porque recogen una población de estudio con puntuaciones muy bajas en la escala NIHSS. Sin embargo, el estudio de **Montaner. J y cols en 2006**<sup>95</sup>, no encuentra relación entre la escala NIHSS y la PCR-hs por excluir del estudio aquellos pacientes con PCR-hs mayor de 6 presuponiendo que estos pacientes presentan de base una infección o un proceso inflamatorio. Es posible que esa PCR-hs se deba al infarto cerebral y estuvieran excluyendo los infartos severos.

Por lo observado en estos estudios, para que la relación entre NIHSS y PCR-hs exista se deben recoger tanto los infartos más graves como los más leves y no descartar ningún valor de PCR-hs.

#### **1.4. Proteína C Reactiva Ultrasensible y Dependencia (Índice de Barthel).**

La puntuación media del índice de Barthel previo al ingreso fue de 87,7 puntos, de los pacientes del estudio sólo un 6% presentaban dependencia total (<20 puntos) antes del ingreso. La puntuación media a las 72h del infarto cerebral fue de 61,4 puntos, tras el infarto el 23,7% presentaban dependencia total.

En el estudio se observó que la dependencia tras el infarto cerebral era mayor en los infartos no lacunares y esta relación fue más marcada en los infartos totales de la circulación anterior (TACI).

Se demostró que la PCR-hs de las 72h presentaba una relación estadísticamente significativa con el Barthel de las 72h.

**En el periodo de ingreso hospitalario se observó que a mayores niveles de PCR-hs había un descenso en las puntuaciones en la escala de Barthel, siendo esta relación más manifiesta en los infartos no lacunares.**

Al estudiar mediante curvas ROC cuál era la medición de PCR-hs que mejor discriminaba la dependencia se obtuvo que era el “cambio” de PCR-hs (PCR-hs de las 72h – PCR-hs del ingreso).

**El presentar un “cambio” de PCR-hs (PCR-hs de las 72h – PCR-hs del ingreso) mayor o igual a 1,5mg/dL se relacionaba con presentar dependencia y esto ocurría en mayor frecuencia en infartos no lacunares.**

Resultados similares a los nuestros se observan en el estudio de **Di Napoli. M y cols en 2001**<sup>64</sup>. Estos autores categorizan la PCR-hs en 2 grupos mayor o igual a 1,5mg/dL y menor de 1,5 mg/dL. Realizan el índice de Barthel en el ingreso y al año del infarto. Observan en sus resultados que los pacientes que tienen al inicio PCR-hs mayor de 1,5md/dL, al año tienen peores puntuaciones en el Barthel (p < 0,001).

**Winbeck. K y cols en 2002**<sup>66</sup>, recogen 127 pacientes y realizan tres determinaciones de PCR-hs (en el momento del ingreso, a las 24h y a las 48h del ingreso). Realizan el índice de Barthel (pacientes independientes puntuaciones iguales o superiores a 85) en el momento del ingreso y cada 3 meses durante un año. Para su comparación utilizan la PCR-hs de las 24h y la dividen en menor de 0,86mg/dL y mayor o igual de 0,86mg/dL. En sus resultados obtienen que los pacientes con PCR-hs mayor de 0,86mg/dL presentan un Barthel en cada una de las revisiones con puntuaciones menores, pero no llegan a ser resultados estadísticamente significativos.

**Eikelboom. JW y cols en 2003**<sup>96</sup>, recogen 199 pacientes miden el índice de Barthel y la PCR-hs durante los 7 primeros días y demuestran que existe una correlación entre los niveles de PCR-hs y el índice de Barthel durante los 7 días. Cuando aumentan los niveles de PCR-hs desciende la puntuación del índice de Barthel.

**Audebert. HJ y cols en 2004**<sup>97</sup> plantean un estudio donde evalúan la PCR-hs y la progresión de los infartos lacunares. En este estudio miden la dependencia con el índice de Barthel en el ingreso y a los 90 días del infarto. En sus resultados demuestran que los infartos que progresan tiene puntuaciones más bajas de Barthel que aquellos infartos cerebrales que no progresan, esto lo demuestran en el ingreso ( $p < 0,001$ ) y a los 90 días ( $p < 0,001$ ).

**Arévalo-Lorido. JC y cols en 2005**<sup>91</sup> recogen 117 pacientes y estudian la PCR-hs, la escala NIHSS y el índice de Barthel en función del tipo de infarto (infarto isquémico transitorio, infarto favorable e infarto desfavorable). En sus resultados demuestran que los infartos desfavorables presentan un índice de Barthel con puntuaciones más bajas, por lo tanto más dependientes ( $p < 0,001$ ).

**Idicula. TT y cols en 2009**<sup>98</sup> recogen 498 pacientes con infarto cerebral, miden la PCR-hs y la dividen en tres puntos de corte menor de 3mg/dL, entre 3 y 9,9 mg/dL y mayor de 10mg/dL. Realizan el índice de Barthel y lo dividen en independiente, cuando presentan puntuaciones mayores de 95 puntos y dependientes cuando presentan menos de 95 puntos. En sus resultados muestran que en los valores más altos de PCR-hs se encuentran pacientes con puntuaciones más bajas en el índice de Barthel ( $p < 0,03$ ).

Con los estudios existentes en la literatura (**Di Napoli. M y cols en 2001**<sup>64</sup>, **Winbeck. K y cols en 2002**<sup>66</sup>, **Eikelboom. JW y cols en 2003**<sup>96</sup> e **Idicula. TT en 2009**<sup>98</sup>.) se pone de manifiesto que la PCR-hs se relaciona con el índice de Barthel. Cuando aumenta la PCR-hs se obtienen puntuaciones menores en el índice de Barthel, por lo tanto hay más dependencia.

**Audebert. HJ y cols en 2004**<sup>97</sup> y **Arévalo-Lorido. JC y cols en 2005**<sup>91</sup> ponen de manifiesto que los infartos más graves tienen peores puntuaciones en el índice de Barthel.

**En nuestros resultados se demostró que los niveles más altos de PCR-hs se relacionaban con infartos no lacunares y más dependientes (puntuaciones bajas en el índice de Barthel).**

“A su vez en nuestro estudio hemos observado que pacientes con un “cambio” de PCR-hs (PCR-hs de las 72h – PCR-hs del ingreso) mayor o igual a 1,5mg/dl presentaran dependencia, sólo podemos comparar este dato con el estudio de Di Napoli y cols en 2001<sup>64</sup>”.

## **1.5. Proteína C Reactiva Ultrasensible y Estancia Hospitalaria.**

La estancia media de los pacientes de nuestro estudio fue de 10.1 días, el 48% de los pacientes presentó una estancia superior a 8 días. Sólo tuvimos un éxitus con una PCR-hs al ingreso de 5,7mg/dL y una PCR-hs a las 72h de 6,9 mg/dL, el paciente falleció a los 7 días del ingreso.

El objetivo del estudio es demostrar si la Proteína C Reactiva Ultrasensible (PCR-hs) es útil como marcador pronóstico de estancia hospitalaria en función del tipo de infarto cerebral.

En el estudio se observó mediante un test de regresión lineal múltiple que existe una correlación estadísticamente significativa entre la PCR-hs y la estancia hospitalaria. **A incrementos de 1mg/dL de PCR-hs, aumentaba la estancia hospitalaria en 0.88 días**, siendo esta relación más marcada en los infartos lacunares.

También exploramos si los incrementos de PCR-hs en las primeras 72h podían predecir un aumento en la estancia media, para lo cual planteamos dos puntos de corte para la estancia uno a los cinco días y otro a los siete días. Así los incrementos de PCR-hs se relacionaban con un 50% de probabilidades de aumento de estancia media, si el corte lo poníamos a los cinco días y un 56% si lo situábamos a los siete días.

**Hemos observado que el presentar un “cambio” de PCR-hs (PCR-hs de las 72h – PCR-hs del ingreso) mayor o igual a 1,5mg/dL se relaciona con estancia superior a 7 días.**

Sin embargo no hemos encontrado que la PCR-hs sea un buen predictor de estancia hospitalaria en las curvas ROC.

El pronóstico en el infarto cerebral a corto plazo ha sido estudiado en forma de mortalidad, morbilidad o dependencia<sup>82,83,84,85,99,100</sup>.

Los estudios existentes que intentan conocer si la Proteína C Reactiva Ultrasensible es capaz de predecir estancia hospitalaria son:

**Másotti. L y cols en 2005**<sup>100</sup> desarrollan un estudio en pacientes mayores de 75 años con infarto cerebral. Evalúan si la PCR-hs se relaciona con el pronóstico a corto y largo plazo. Para ello recogen 196 pacientes, determinan la PCR-hs en el momento del ingreso y dividen los infartos en función de la etiología (cardioembólico, aterotrombótico y lacunar). Estudian el pronóstico a corto plazo con los días de hospitalización y la discapacidad (escala modificada de Rankin). El pronóstico a largo plazo lo evalúan como mortalidad o reingreso en los 12 meses posteriores al infarto.

En sus resultados obtienen:

- Los infartos cardioembólicos presentan de forma estadísticamente significativa niveles de PCR-hs mayores que los infartos aterotrombóticos y los lacunares.
- Los pacientes que fallecen en el hospital tienen niveles sanguíneos de PCR-hs mayores que los que sobreviven.
- Los que tiene peores puntuaciones en la escala Rankin presentan niveles más altos de PCR-hs.
- Demuestran mediante regresión lineal en cada uno de los tipos de infarto cerebral que a incrementos de PCR-hs se aumenta la estancia hospitalaria. Comparan tres cortes de estancia hospitalaria (menor de 12 días, 13-18 días y más de 19 días) en cada uno de los infartos en función de la PCR-hs. Así los infartos lacunares presentan una  $r^2=0,95$ , los aterotromboticos presentan una  $r^2=0,87$  y los cardioembolicos una  $r^2=0,99$  (figura 17).
- En el pronóstico a largo plazo demuestran de forma estadísticamente significativa ( $p<0,01$ ) que los pacientes que reingresan presentan una PCR-hs más en el momento del ingreso.

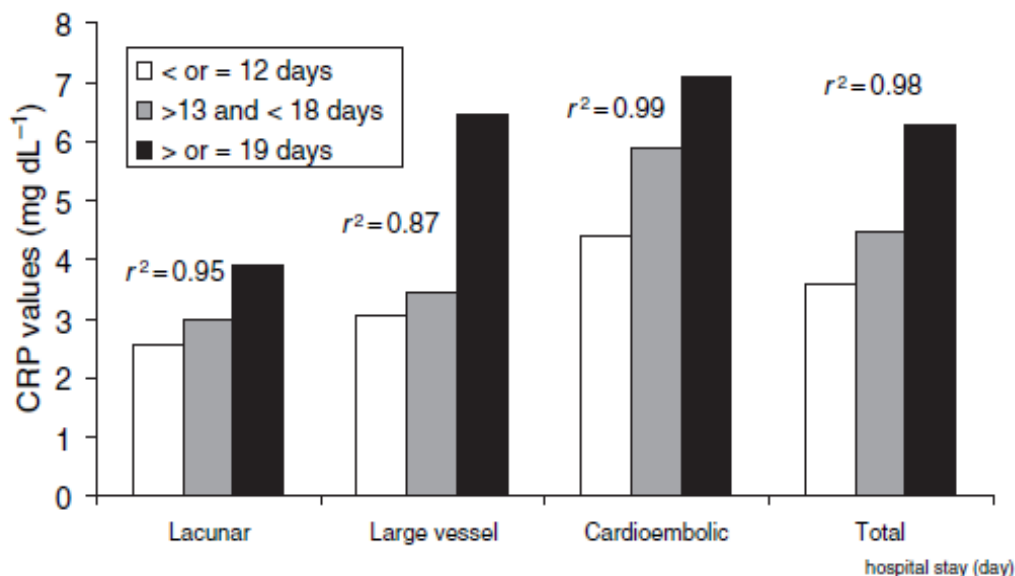


Figura 17 : Proteína C Reactiva Ultrasensible y estancia hospitalaria en cada uno de los tipos de infarto. Tomado del original de Másotti L, Ceccarelli E, Forconi S, Cappelli R. Prognostic role of C-reactive protein in very old patients with acute ischaemic stroke. J Intern Med. 2005;258:145-52.

**Cecarelli. E y cols en 2005**<sup>101</sup> desarrollan un estudio de similares características al de **Másotti. L y cols**<sup>100</sup>. Recogen 228 pacientes con una edad media mayor de 75 años, hacen las mismas determinaciones de PCR-hs y estudian de forma similar el pronóstico a corto plazo mediante los días de hospitalización y la discapacidad (escala modificada de Rankin). El pronóstico a largo plazo lo evalúan como mortalidad o reingreso en los 12 meses posteriores al infarto. En este estudio, sin embargo, no estudian el tipo etiológico del infarto. Estos autores demuestran que los pacientes que presentan mayor estancia hospitalaria son aquellos que tienen puntuaciones mayores de 3 en la escala de Rankin y lo correlacionan con niveles más altos de PCR-hs ( $p < 0,05$ ).

**Másotti. L y cols en 2005**<sup>100</sup> y **Cecarelli. E y cols en 2005**<sup>101</sup>, demuestran que los infartos con niveles sanguíneos más elevados de PCR-hs presentan estancias medias más prolongadas. Estos resultados son similares a los nuestros.

“En el estudio hemos observado que el presentar un “cambio” de PCR-hs (PCR-hs de las 72h – PCR-hs del ingreso) mayor o igual a 1,5mg/dL se relaciona con una estancia hospitalaria superior a 7 días”, sin embargo este dato no lo podemos contrastar con otros estudios.

Son pocos los estudios que hacen referencia a la relación entre la estancia media y la PCR-hs, pero con nuestros resultados y los existentes en literatura, la PCR-hs podría ser empleada como predictor de estancia media. **A mayores niveles sanguíneos de PCR-hs, mayor estancia media.**

## **2. Objetivos secundarios:**

### **2.1. Proteína C reactiva Ultrasensible e Hipertensión arterial.**

La Hipertensión Arterial en la fase aguda del infarto puede ser secundaria al estrés del proceso, a que el paciente ya fuera hipertenso, al dolor o ser una respuesta fisiológica para intentar mantener la presión de perfusión en el área isquémica<sup>102</sup>. Independientemente del mecanismo causante la hipertensión se caracteriza por producir daño en la pared vascular y este daño se manifiesta con el ascenso de las proteínas de fase aguda<sup>103</sup>.

En nuestro estudio nos planteamos intentar conocer cual es la relación, en la fase aguda del infarto cerebral isquémico, entre la Hipertensión Arterial y la Proteína C Reactiva Ultrasensible (PCR-hs). A diferencia de estudios previos<sup>7</sup> no solo hemos estudiado esta relación con una determinación, sino que también hemos intentado conocer si hay una relación a las 72 horas, es decir si se mantiene la reacción inflamatoria en el tiempo.

Nuestros hallazgos mostraban que **la relación entre la Hipertensión y la PCR-hs era una relación positiva ya que a incrementos de Tensión Arterial ocurría un aumento de la PCR-hs**. También pudimos observar que esta relación era mayor a las 72 h del infarto.

Al categorizar los valores de PCR-hs entre mayor de 1,5 mg/dL y menor de 1,5 mg/dL hemos observado que con las cifras mayores de 1,5mg/dL se establecía una relación entre la Tensión Arterial Diastolica y la Tensión Arterial Media con la Proteína C Reactiva Ultrasensible, esta era más manifiesta a las 72h, así como en el “cambio” de la PCR-hs. Esta relación era más significativa en los infartos no lacunares que en los lacunares.

La relación que observamos en el estudio entre la hipertensión y la PCR-hs es similar a la observada en los estudios de **Di Napoli. M y cols en 2003**<sup>7</sup>, estos autores plantean un estudio para conocer la relación entre la tensión arterial y la PCR-hs en la fase aguda del infarto cerebral, para ello recogen 535 pacientes con infarto cerebral. Determinan la PCR-hs en el ingreso (la categorizan en dos niveles <1,5mg/dL y >1,5mg/dL) y la relacionan con la Tensión arterial sistólica, Tensión arterial diastolica, Presión de pulso y Tensión arterial media. Los resultados de su estudio son; por cada incremento en 10 mmHg de la tensión arterial sistólica se observa la posibilidad de aumentar los niveles de PCR-hs en un 77% (p<0,0001).

**Di Napoli. M y cols en 2003**<sup>104</sup> 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.

A diferencia de estos estudios nosotros hicimos una determinación a las 72h del infarto, demostrando que hay también una relación entre la hipertensión y la PCR-hs de las 72h. Esta relación entre Hipertensión y PCR-hs a las 72 horas puede que no sea tal, sino que sea causada por el infarto cerebral y se pueda considerar como un epifenómeno.

Para intentar aclarar este punto en nuestro estudio hemos agrupado a los infartos cerebrales en lacunares y no lacunares y hemos estudiado como se comporta la Tensión Arterial en cada uno de los grupos y su respuesta inflamatoria medida con la PCR-hs. Esta agrupación ha sido realizada con el fin de estudiar el papel de la Tensión Arterial, ya que aun siendo esta un factor de riesgo para ambos infartos, en la clasificación clínica OSCP la Hipertensión Arterial se describe como factor etiológico en los infartos lacunares. **En el estudio se muestra como la inflamación desencadenada, medida en forma de PCR-hs, es mayor en relación con la Tensión Arterial Diastólica y con la Tensión Arterial Media a favor de los no lacunares a las 72 horas del evento.**

Este fenómeno podría explicarse no como consecuencia de la hipertensión, sino como consecuencia del infarto cerebral isquémico ya que los no lacunares son infartos con mayor área isquémica y por lo tanto desencadenan más inflamación (aumento de PCR-hs)<sup>66,105</sup> pudiendo explicarse el epifenómeno al que antes hacíamos referencia. Este hecho se puede correlacionar con el estudio de **Di Napoli M y cols en 2001**<sup>64</sup> donde demostraron que en la fase aguda del infarto cerebral aumentaban los valores de PCR-hs a las 72h en relación con el tamaño del infarto cerebral .

Explicar los resultados observados en el estudio entre la relación de la PCR-hs y la Tensión arterial diastólica más que con la tensión sistólica puede estar en relación con el énfasis en el control de la Tensión arterial sistólica en el momento del ingreso<sup>106</sup>. La Tensión arterial diastólica esta generalmente infravalorada en el tratamiento del infarto cerebral isquémico agudo, pero también es un desencadenante de daño vascular, es conocido que la disminución de sus valores en prevención primaria se asocia a una disminución de riesgo de infarto cerebral isquémico<sup>107</sup>.

## 2.2. Proteína C reactiva Ultrasensible y Fármacos.

En nuestros resultados hemos revisado si los pacientes que tomaban previamente al ingreso fármacos como: Estatinas, Antiagregantes, IECAS o ARA-II, presentaban niveles sanguíneos más bajos de PCR-hs en el ingreso y a las 72h en comparación con aquellos pacientes que no tomaban estos fármacos antes del ingreso.

Al estudiar la influencia de los fármacos como IECAS, ARA-II, Estatinas y Antiagregantes sobre la PCR-hs **no hemos podido demostrar que los pacientes que tomaban estos fármacos antes del infarto cerebral presentasen cifras menores de PCR-hs que aquellos pacientes que no los tomaban.** Tan sólo se muestra una relación cercana a la significación estadística en los pacientes que tomaban IECAS.

La reducción de la PCR-hs por fármacos como las Estatinas<sup>108</sup>, los IECAS<sup>109</sup>, ARA-II<sup>110</sup> y los Antiagregantes<sup>111</sup>, está bien establecido en la literatura, pero lo que no está bien establecido es si su administración de forma crónica impide el ascenso de PCR-hs en un evento agudo. Con esta misma hipótesis, **Di Napoli. M y cols en 2003**<sup>104</sup> recogen 535 pacientes con infarto cerebral y los dividen en 2 grupos; menor de 1,5mg/dL de PCR-hs y mayor de 1,5mg/dL de PCR-hs. En sus resultados demuestran que los pacientes que tomaban previamente al ingreso Estatinas, IECAS y calcioantagonistas presentaban de forma estadísticamente significativa cifras más bajas de PCR-hs. Sin embargo no encuentran estos resultados para los Antiagregantes, ni para los Diuréticos como ya presentaron ellos en un estudio previo **en 2001**<sup>64</sup>.

**Canova. CR y cols en 1999**<sup>77</sup> realizan el mismo planteamiento, recogen 37 pacientes y dividen sus pacientes en 2 puntos de corte según la PCR-hs: menor de 5mg/L y mayor de 5mg/L. En sus resultados demuestran que no hay asociación entre la toma de fármacos y presentar en el momento agudo cifras más bajas de PCR-hs.

Nuestros resultados son similares a los de **Canova. CR y cols**<sup>77</sup>, pero es posible que tengamos estos resultados por nuestro tamaño muestral ya que en el estudio de **Di Napoli. M y cols**<sup>104</sup> si se obtiene relación estadísticamente significativa con un tamaño de 535 pacientes.

### 3. Aplicaciones.

La Proteína C Reactiva Ultrasensible puede utilizarse como marcador pronóstico a corto plazo en el infarto cerebral. Nos aportaría información sobre la gravedad, tamaño, severidad, dependencia y estancia hospitalaria.

Actualmente, debido a la “**Estrategia en Ictus del Sistema Nacional de Salud**” creada en 2008<sup>113</sup> se está proponiendo un cambio en el tratamiento en la fase aguda del infarto cerebral, generalizando el uso de la fibrinólisis. Se empieza a estudiar cuál es el papel que jugaría la PCR-hs en esta nueva terapéutica como marcador pronóstico.

En esta línea de investigación se desarrolla el estudio de **Audebert. HJ y cols en 2004**<sup>88</sup> donde concluyen que la PCR-hs se encuentra elevada en los infartos más graves, pero que con una trombolisis eficaz se observa disminución de la PCR-hs.

**Montaner. J y cols en 2006**<sup>95</sup> realizan un estudio para ver el comportamiento de la PCR-hs tras la trombolisis. En las conclusiones de su estudio destacan el papel de la PCR-hs como marcador pronóstico de gravedad a pesar de una trombolisis eficaz ya que pacientes con PCR-hs alta antes de la trombolisis, presentan peor pronóstico tras la misma.

**Topakian. R y cols en 2007**<sup>112</sup> completan un estudio similar al de **Montaner. J y cols en 2006**<sup>95</sup> y sus conclusiones son totalmente contrarias, ya que no encuentran relación entre el pronóstico y la PCR-hs previa a la trombolisis.

Son pues, pocos y contradictorios los estudios que hacen referencia a la PCR-hs y la trombolisis, por lo que todavía no está claro cuál es su papel como marcador pronóstico en pacientes que reciben tratamiento con trombolisis, precisándose más estudios en esta línea de investigación.

Estos estudios se promueven desde el Sistema Nacional de Salud en su monografía “**Estrategia en Ictus del Sistema Nacional de Salud**” donde sus autores recomiendan: “*Las Comunidades Autónomas y el Ministerio de Sanidad y Consumo, pondrán en marcha medidas que potencien la creación de redes acreditadas de centros de investigación y grupos de excelencia en ictus. Cuyas líneas prioritarias serán entre otras muchas ... Aumentar la investigación en biomarcadores más precoces, eficaces, y eficientes en ictus isquémico y hemorrágico*<sup>113</sup>”.

#### **4. Limitaciones.**

Se trata de un estudio observacional y las variables registradas se han recogido en un contexto asistencial. La ventaja es que se ha analizado el papel de la PCR-hs en términos realistas pero se han podido introducir sesgos de información relacionados con el observador (diferentes clínicos han recogido las variables). También se han producido un número importante de pérdidas de casos.

Sin embargo, los sesgos de información se asumen que son no diferenciales (no relacionados con los indicadores de resultado) por lo que las estimaciones estarán sesgadas hacia la nulidad y por tanto podrían haber sido más significativos de lo encontrado.

En cuanto a las pérdidas, a pesar de ser importantes en número, no se han producido en pacientes diferentes en relación a las variables de edad, sexo y estancia hospitalaria respecto a los no incluidos en este estudio. Por tanto, solamente se ha podido traducir en una pérdida de precisión en las estimaciones.

## **VII. CONCLUSIÓN**

---

## **Conclusión.**

De nuestro estudio se concluye que la PCR-hs tiene valor pronóstico en los siguientes términos:

1. La Proteína C Reactiva Ultrasensible se relaciona de forma estadísticamente significativa con el tamaño del infarto y con los infartos más graves TACI y PACI.
2. La Proteína C Reactiva Ultrasensible se relaciona de forma estadísticamente significativa con la severidad del infarto medida con la escala NIHSS. Igualmente, **el “cambio” de Proteína C Reactiva Ultrasensible (PCR-hs de las 72h – PCR-hs del ingreso) mayor de 1,5mg/dL se relaciona con la severidad del infarto.**
3. El empeoramiento en el índice de Barthel se relaciona de forma estadísticamente significativa con los niveles de Proteína C Reactiva Ultrasensible de las 72h. Esta relación es negativa ya que a mayores niveles sanguíneos de Proteína C Reactiva Ultrasensible se observan puntuaciones menores en el índice de Barthel ( mayor dependencia). Igualmente, **el “cambio” de Proteína C Reactiva Ultrasensible (PCR-hs de las 72h – PCR-hs del ingreso) mayor de 1,5mg/dL se relaciona con la dependencia medida con el índice de Barthel.**
4. La Proteína C Reactiva Ultrasensible se relaciona de forma estadísticamente significativa con el aumento en la estancia media hospitalaria. **Esta relación es mayor con el “cambio” de Proteína C Reactiva Ultrasensible (PCR-hs de las 72h – PCR-hs del ingreso), con niveles mayores de 1,5mg/dL se establece una estancia media mayor de 7 días.**
5. La Proteína C Reactiva Ultrasensible, mayor de 1,5mg/dl a las 72h del ingreso, presenta una relación estadísticamente significativa con los niveles de Tensión arterial sistólica, diastólica y con la tensión arterial media.
6. La Proteína C Reactiva Ultrasensible no se ve disminuida en la fase aguda del infarto cerebral, de forma estadísticamente significativa, por la toma previa al ingreso de fármacos como: IECAS, ARA-II, Estatinas o Antiagregantes.

## **VIII. BIBLIOGRAFÍA**

---

## **Bibliografía.**

---

- 1 Romero. B, Aguilera. J.M, Castela A. Enfermedad Cerebrovascular. *Medicine*. 2007;9:4581-4588.
- 2 Smith WS, Clairbone Johnston S, Donald Easton J. Enfermedades Cerebrovasculares. En: Harrison TR, editor. Harrison, Tomo II. Mexico: Mc Graw Hill Interamericana S.A; 2005.p.2610-11.
- 3 Díaz Guzmán J, Pérez Sempere A, Matías-Guiu J. Epidemiología del ictus. El problema en España. En: Millán Núñez, editor. Medicina cardiovascular, Tomo II. Barcelona: Másson SA; 2005. p. 1137-47.
- 4 Moreno VP, García-Raso A, García-Bueno MJ, Sánchez-Sánchez C, Meseguer E, Mata R, Llamás P. Vascular risk factors in patients with ischaemic stroke. Distribution according to age, sex and stroke subtype. *Rev Neurol*. 2008;46:593-8.
- 5 Appelros P, Stegmayr B, Terént A. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. *Stroke*. 2009;40:1082-90.
- 6 Markus HS, Khan U, Birns J, Evans A, Kalra L, Rudd AG, Wolfe CD, Jerrard-Dunne P. Differences in stroke subtypes between black and white patients with stroke: the South London Ethnicity and Stroke Study. *Circulation*. 2007;116:2157-64.
- 7 Di Napoli M, Papa F . Association Between Blood Pressure and C-Reactive Protein Levels in Acute Ischemic Stroke. *Hypertension*. 2003;42:1117-1123.
- 8 Lind P, Engström G, Stavenow L, Janzon L, Lindgärde F, Hedblad B. Risk of myocardial infarction and stroke in smokers is related to plasma levels of inflammation-sensitive proteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:577-82.
- 9 González Hernández A, Fabre Pi O, López Fernández JC, Díaz Nicolás S, Cabrera Hidalgo A. Risk factors, etiology and prognosis in patients with ischemic stroke and diabetes mellitus. *Rev Clin Esp*. 2008;208:546-50.
- 10 Schulz UG, Rothwell PM. Differences in vascular risk factors between etiological subtypes of ischemic stroke: importance of population-based studies. *Stroke*. 2003;34:2050-9.
- 11 Kidwell CS, Waranch S. Acute ischemic cerebrovascular syndrome: diagnostic criteria. *Stroke*. 2003;34:2995-8.
- 12 Adams HP jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke*. 1993;24:35-41.
- 13 Martí VJL, Martí FJ. Aterosclerosis e isquemia cerebral. *Rev Neurol*. 1999;28:1016-20.
- 14 Kelley RE, Minagar A. Cardioembolic stroke: an update. *South Med J*. 2003;96:343-9.
- 15 Wardlaw JM. What causes lacunar stroke? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:617-9.
- 16 Ropper AH. Brown RH. Adams y Victor's Principios de neurología de Neurología 8° Ed. ingles, México: McGraw-Hill Interamericana; 2005. p. 661-746.
- 17 Díez Tejedor E, Del Brutto O, Álvarez Sabín J, Muñoz M, Abiusi G. Clasificación de las enfermedades cerebrovasculares. Sociedad Iberoamericana de Enfermedades Cerebrovasculares. *Rev Neurol*. 2001; 33:455-64.
- 18 Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet*. 1991;337:1521-6.
- 19 Kasner SE. Clinical interpretation and use of stroke scales. *Lancet Neurol*. 2006;5:603-12.
- 20 Brott T et al. Measurement of acute cerebral infarction. A clinical examination scale. *Stroke*. 1989;20:864-870.

- 
- 21 Montaner J, Álvarez-Sabin J. La escala de Ictus del National Institute of Health (NIHSS) y su adaptación al español. *Neurología*. 2006;21:192-202.
- 22 Rankin J. Cerebrovascular accidents in patients over the age of 60.II: Prognosis. *Scott Med J*. 1957;2:200.
- 23 Shinohara Y, Minematsu K, Amano T, Ohashi Y. Modified Rankin scale with expanded guidance scheme and interview questionnaire: interrater agreement and reproducibility of assessment. *Cerebrovasc Dis*. 2006;21:271-78.
- 24 Duncan PW et al. Stroke Impact Scale-16: a brief assessment of physical function. *Neurology*. 2003;60:291-96.
- 25 Duncan PW, Bode RK, Lai SM, Perera S, Glycine Antagonist in Neuroprotection Americas Investigators. Rasch analysis of a new stroke-specific outcome scale: the stroke impact scale. *Arch Phys Med Rehabil*. 2003;84:950-63.
- 26 Baztán JJ, Pérez del Molino J, Alarcón T, San Cristobal E, Izquierdo G, Manzarbeitia J. Índice de Barthel: instrumento válido para la valoración funcional de pacientes con enfermedad cerebrovascular. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 1993;28:32-40.
- 27 Jennet B et al. Assessment of outcome after severe brain damage. A practical scale. *Lancet*. 1975;1:480-84.
- 28 Wilson JTL, Pettigrew LEL, Teasdale GM. Structured interviews for the Glasgow outcome scale and the extended Glasgow outcome scale: guidelines for their use. *J Neurotrauma*. 1998;15:573-85.
- 29 Whiteley W, Tseng MC, Sandercock P. Blood biomarkers in the diagnosis of ischemic stroke: a systematic review. *Stroke*. 2008;39:2902-9.
- 30 Volanakis JE, Kaplan MH. Specificity of C-reactive protein for choline phosphate residues of pneumococcal C-polysaccharide. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1971;136:612-614.
- 31 Szalai AJ. The biological functions of C-reactive protein. *Vasc Pharmacol*. 2002;39:105-107.
- 32 Szalai A, Briles D, Volanakis J. Human C-reactive protein is protective against fatal *Streptococcus pneumoniae* infection in transgenic mice. *J Immunol*. 1995;155:2557-63.
- 33 Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP. Associations of elevated interleukin-6 and C-Reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med*. 1999;106:506-12.
- 34 Butterweck V, Prinz S, Schwaninger M. The role of interleukin-6 in stress-induced hyperthermia and emotional behaviour in mice. *Behav Brain Res*. 2003;144:49-56.
- 35 Ramadori G, Christ B. Cytokines and the hepatic acute-phase response. *Semin Liver Dis*. 1999;19:141-155.
- 36 Jalal I, Devaraj S, Venugopal SK. C-Reactive Protein: Risk Marker or Mediator in Atherothrombosis? *Hypertension*. 2004;44:1-6.
- 37 Perdiz P, Wachter N, Laredo-Sanchez F, Halabe CJ, Lifshitz A. Circadian variation of human acute phase response. *Arch Med Res*. 1996;27:157-63.
- 38 Roberts WL, Sedrick R, Moulton L, Spencer A, Rifai N. Evaluation of four automated high-sensitivity C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications. *Clin Chem*. 2000;46:461-8.
- 39 Roberts WL, Moulton L, Law TC, Farrow G, Cooper-Anderson M, Savory J, Rifai N. Evaluation of nine automated high-sensitivity C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications. Part 2. *Clin Chem*. 2001;47:418-25.
- 40 Chenillot O, Henny J, Steinmetz J, Herbeth B, Wagner C, Siest G. High-sensitivity C-reactive protein: biological variations and reference limits. *Clin Chem Lab Med*. 2000;38:1003-11.
- 41 Price CP, Trull AK, Berry D, Gorman EG. Development and validation of a particle-enhanced turbidimetric immunoassay for C-reactive protein. *J Immunol Methods*. 1987;99:205-211.

- 
- 42 Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation*. 2001;103:1194-97.
- 43 Marnell LL, Mold C, Volzer MA, Burlingame RW, Du Clos TW. C-reactive protein binds to Fc gamma RI in transfected COS cells. *J Immunol*. 1995;155:2185-93.
- 44 Bharadwaj D, Stein MP, Volzer M, Mold C, Du Clos TW. The major receptor for C-reactive protein on leukocytes is fc gamma receptor II. *J Exp Med*. 1999;190:585-90.
- 45 Verma S, Yeh ET. C-reactive protein and atherothrombosis—beyond a biomarker: an actual partaker of lesion formation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003;285:1253-56.
- 46 Chang M-K, Binder CJ, Torzewski M, Witztum JL. From the Cover: C-reactive protein binds to both oxidized LDL and apoptotic cells through recognition of a common ligand: phosphorylcholine of oxidized phospholipids. *PNAS*. 2002;99:13043-48.
- 47 Libby P, Aikawa M. Effects of statins in reducing thrombotic risk and modulating plaque vulnerability. *Clin Cardiol*. 2003;26:11-14.
- 48 Jialal I, Devaraj S, Singh U. C-reactive protein and the vascular endothelium: implications for plaque instability. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1379-81.
- 49 Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein and atherothrombosis. *Ital Heart J*. 2001;2:196-99.
- 50 Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*. 2003;111:1805-12.
- 51 Van DM, I, De Maat MP, Hak AE, Kiliaan AJ, Del Sol AI, Van Der Kuip DA, Nijhuis RL, Hofman A, Witteman JC. C-reactive protein predicts progression of atherosclerosis measured at various sites in the arterial tree: the Rotterdam Study. *Stroke*. 2002;33:2750-55.
- 52 Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy Am women. *Circulation*. 2003;107:391-97.
- 53 Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, Gallimore JR, Pepys MB. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ*. 2000;321: 199-204.
- 54 Kofoed SC, Wittrup HH, Sillesen H, Nordestgaard BG. Fibrinogen predicts ischaemic stroke and advanced atherosclerosis but not echolucent, rupture-prone carotid plaques. The Copenhagen City Heart Study. *Eur Heart J*. 2003;24:567-76.
- 55 Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, Lowe GD, Pepys MB, Gudnason V. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2004;350:1387-97.
- 56 Di Napoli M, Schwaninger M, Cappelli R, Ceccarelli E, Di Gianfilippo G, Donati C, Emsley H, Forconi S, Hopkins SJ, Másotti L, Muir KW, Paciucci A, Papa F, Roncacci S, Sander D, Sander K, Smith CJ, Stefanini A, Weber D. Evaluation of C-Reactive Protein Measurement for Assessing the Risk and Prognosis in Ischemic Stroke. A Statement for Health Care Professionals From the CRP Pooling Project Members. *Stroke*. 2005;36:1316-29.
- 57 Kofoed SC, Wittrup HH, Sillesen H, Nordestgaard BG. Fibrinogen predicts ischaemic stroke and advanced atherosclerosis but not echolucent, rupture-prone carotid plaques. The Copenhagen City Heart Study. *Eur Heart J*. 2003;24:567-76.
- 58 Hashimoto H, Kitagawa K, Hougaku H, Etani H, Hori M. Relationship between C-reactive protein and progression of early carotid atherosclerosis in hypertensive subjects. *Stroke*. 2004;35:1625-30.
- 59 Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation*. 1998;98:731-733.

- 
- 60 Ford ES, Giles WH. Serum C-reactive protein and self-reported stroke: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:1052-56.
- 61 Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation.* 2001;103:1813-18.
- 62 Horowitz GL, Beckwith BA. C-reactive protein in the prediction of cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2000;343:512-13.
- 63 Arenillas JF, Alvarez-Sabin J, Molina CA, Chacon P, Montaner J, Rovira A, Ibarra B, Quintana M. C-reactive protein predicts further ischemic events in first-ever transient ischemic attack or stroke patients with intracranial large-artery occlusive disease. *Stroke.* 2003;34:2463-68.
- 64 Di Napoli M, Papa F, Bocola V. C-reactive protein in ischemic stroke: an independent prognostic factor. *Stroke.* 2001;32:917-24.
- 65 Anuk T, Assayag EB, Rotstein R, Fusman R, Zeltser D, Berliner S, Avitzour D, Shapira I, Arber N, Bornstein NM. Prognostic implications of admission inflammatory profile in acute ischemic neurological events. *Acta Neurol Scand.* 2002;106:196-99.
- 66 Winbeck K, Poppert H, Etgen T, Conrad B, Sander D. Prognostic relevance of early serial C-reactive protein measurements after first ischemic stroke. *Stroke.* 2002;33:2459-64.
- 67 Di Napoli M, Papa F. Inflammation, statins, and outcome after ischemic stroke. *Stroke.* 2001;32:2446-47.
- 68 Christensen H, Boysen G. C-reactive protein and white blood cell count increases in the first 24 hours after acute stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2004;18:214-19.
- 69 Di Napoli M. Early inflammatory response in ischemic stroke. *Thromb Res.* 2001;103:261-64.
- 70 Muir KW, Weir CJ, Alwan W, Squire IB, Lees KR. C-reactive protein and outcome after ischemic stroke. *Stroke.* 1999;30:981-85.
- 71 Di Napoli M, Di Gianfilippo G, Sollecito A, Bocola V. C-reactive protein and outcome after first-ever ischemic stroke. *Stroke.* 2000;31:238-39.
- 72 Guo Y, Jiang X, Chen S, Zhao HW, Gu KY. C-reactive protein as an important prognostic marker for ischemic stroke. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* 2003;37:102-104.
- 73 del Zoppo GJ, Hallenbeck JM. Advances in the vascular pathophysiology of ischemic stroke. *ThrombRes.* 2000;98:73-81.
- 74 Chamorro A. Role of inflammation in stroke and atherothrombosis. *CerebrovascDis.* 2004;17(Suppl 3):1-5.
- 75 Gill R, Kemp JA, Sabin CA, Pepys MB. Human C-reactive protein increases cerebral infarct size after middle cerebral artery occlusion in adult rats. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2004;24:1214-18.
- 76 Smith CJ, Emsley HC, Gavin CM, Georgiou RF, Vail A, Barberan EM, del Zoppo GJ, Hallenbeck JM, Rothwell NJ, Hopkins SJ, Tyrrell PJ. Peak plasma interleukin-6 and other peripheral markers of inflammation in the first week of ischaemic stroke correlate with brain infarct volume, stroke severity and long-term outcome. *BMC Neurol.* [edición electrónica]. 2004[citado 25 mayo 2009];4: [aprox. 8 pág.]. Disponible en <http://www.biomedcentral.com/1471-2377/4/5>.
- 77 Canova CR, Courtin C, Reinhart WH. C-reactive protein (CRP) in cerebro-vascular events. *Atherosclerosis.* 1999;147:49-53.
- 78 Iyigun I, Bakirci Y. Plasma concentrations of C-reactive protein and fibrinogen in ischaemic stroke. *J Int Med Res.* 2002;30:591-96.

- 79 Emsley HC, Smith CJ, Gavin CM, Georgiou RF, Vail A, Barberan EM, Hallenbeck JM, del Zoppo GJ, Rothwell NJ, Tyrrell PJ, Hopkins SJ. An early and sustained peripheral inflammatory response in acute ischaemic stroke: relationships with infection and atherosclerosis. *J Neuroimmunol.* 2003;139:93-101.
- 80 Marin R et al. Guía sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial en España en 2005. *Med Clin (Bar).* 2005;125:24-34.
- 81 <http://www.ine.es>. Estancia media Hospitalaria en 2007. Consultada el 18/02/09.
- 82 Rallidis LS, Vikelis M, Panagiotakos DB, Rizos I, Zolindaki MG, Kaliva K, Kremástinos DT. Inflammatory markers and in-hospital mortality in acute ischaemic stroke. *Atherosclerosis.* 2006;189:193-7.
- 83 Rallidis LS, Vikelis M, Panagiotakos DB, Liakos GK, Krania E, Kremástinos DT. Usefulness of inflammatory and haemostatic markers to predict short-term risk for death in middle-aged ischaemic stroke patients. *Acta Neurol Scand.* 2008;117:415-20.
- 84 Terruzzi A, Valente L, Mariani R, Moschini L, Camerlingo M. C-reactive protein and aetiological subtypes of cerebral infarction. *Neurol Sci.* 2008;29:245-49.
- 85 Welsh P, Barber M, Langhorne P, Rumley A, Lowe GD, Stott DJ. Associations of inflammatory and haemostatic biomarkers with poor outcome in acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2009;27:247-53.
- 86 Nakase T, Yamazaki T, Ogura N, Suzuki A, Nagata K. The impact of inflammation on the pathogenesis and prognosis of ischemic stroke. *J Neurol Sci.* 2008;271:104-9.
- 87 Shantikumar S, Grant PJ, Catto AJ, Bamford JM, Carter AM. Elevated C-reactive protein and long-term mortality after ischaemic stroke: relationship with markers of endothelial cell and platelet activation. *Stroke.* 2009;40:977-9.
- 88 Audebert HJ, Rott M, Eck T, Haberl RL. Systemic Inflammatory Response Depends on Initial Stroke Severity but Is Attenuated by Successful Thrombolysis. *Stroke.* 2004;35:2128-33.
- 89 Kothari RU, Brott T, Broderick JP, Barsan WG, Sauerbeck LR, Zuccarello M, Khoury J. The ABCs of measuring intracerebral hemorrhage volumes. *Stroke.* 1996;27:1304-5.
- 90 Marquardt L, Ruf A, Mansmann U, Winter R, Buggle F, Kallenberg K, Grau AJ. Inflammatory response after acute ischemic stroke. *J Neurol Sci.* 2005;236:65-71.
- 91 Arévalo-Lorido JC, Carretero-Gómez J, Calvo-Romero JM, Romero-Requena JM, Pérez-Alonso JL, Gutiérrez-Montaño C, Ortiz-Descane C. C-reactive protein in the acute phase of ischemic stroke. *Med Clin (Bar).* 2005;125:766-9.
- 92 Elkind MS, Coates K, Tai W, Paik MC, Boden-Albala B, Sacco RL. Levels of acute phase proteins remain stable after ischemic stroke. *BMC Neurol.* [edición electrónica]. 2006. [citado 25 mayo 2009];6: [aprox. 6 pág.]. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2377/6/37>.
- 93 Montaner J, Perea-Gainza M, Delgado P, Ribó M, Chacón P, Rosell A, Quintana M, Palacios ME, Molina CA, Alvarez-Sabin J. Etiologic diagnosis of ischemic stroke subtypes with plasma biomarkers. *Stroke.* 2008;39:2280-7.
- 94 Youssef MY, Mojiminiyi OA, Abdella NA. Plasma concentrations of C-reactive protein and total homocysteine in relation to the severity and risk factors for cerebrovascular disease. *Transl Resp.* 2007;150:158-63.
- 95 Montaner J, Fernandez-Cadenas I, Molina CA, Ribó M, Huertas R, Rosell A, Penalba A, Ortega L, Chacón P, Alvarez-Sabin J. Poststroke C-reactive protein is a powerful prognostic tool among candidates for thrombolysis. *Stroke.* 2006;37:1205-10.
- 96 Eikelboom JW, Hankey GJ, Baker RI, McQuillan A, Thom J, Staton J, Cole V, Yi Q. C-reactive protein in ischemic stroke and its etiologic subtypes. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2003;12:74-81.
- 97 Audebert HJ, Pellkofer TS, Wimmer ML, Haberl RL. Progression in lacunar stroke is related to elevated acute phase parameters. *Eur Neurol.* 2004;51:125-31.

- 
- 98 Idicula TT, Brogger J, Naess H, Waje-Andreassen U, Thomássen L Admission C-reactive protein after acute ischemic stroke is associated with stroke severity and mortality: the 'Bergen stroke study'. *BMC Neurol* [edición electrónica].2009[citado 25 mayo 2009];9: [aprox. 9 pág.]. Disponible en. <http://www.biomedcentral.com/1471-2377/9/18>.
- 99 Yoldas T, Gonen M, Godekmerdan A, Ilhan F, Bayram E. The Serum High-Sensitive C Reactive Protein and Homocysteine Levels to Evaluate the Prognosis of Acute Ischemic Stroke. *Mediators of Inflammation*. [edición electrónica].2007. [citado 25 mayo 2009];15929: [aprox. 5 pág.]. Disponible en: <http://www.hindawi.com/GetArticle.aspx?doi=10.1155/2007/15929&e=cta>.
- 100 Másotti L, Ceccarelli E, Forconi S, Cappelli R. Prognostic role of C-reactive protein in very old patients with acute ischaemic stroke. *J Intern Med*. 2005;258:145-52.
- 101 Ceccarelli E, Donati C, Forconi S, Cappelli R, Másotti L.C-reactive protein, physical disability, and prognosis in very old patients with ischemic stroke. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2002;57:520-2.
- 102 P. Martínez Sánchez.P, Fuentes Gimeno. B, Díez-Tejedor E. Manejo y tratamiento del paciente con infarto cerebral agudo. *Medicine*. 2007;9:4603-13.
- 103 Chae CU, Lee RT, Rifai N, et al. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. *Hypertension* 2001;38:399-403.
- 104 Di Napoli M, Papa F. C-Reactive Protein and Blood Pressure in the Acute Phase After an Ischemic Stroke. *Stroke*. 2003;34:839.
- 105 Di Napoli M, Papa F, Winbeck K, Sander D. Clinical Use of C-Reactive Protein for Prognostic Stratification in Ischemic Stroke: Has the Time Come for Including It in the Patient Risk Profile? *Stroke*. 2003;34:375-376.
- 106 Powers WJ. Acute hypertension after stroke: the scientific basis for treatment decisions. *Neurology*. 1993;43:461-67.
- 107 Adams HP Jr, Adams RJ, Brott T, et al, Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: A scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke*. 2003; 34:1056-83.
- 108 Ridker PM Cannon CP, Morrow D, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med*. 2005;352:20-8.
- 109 Koh KK, Quon MJ, Han SH et al. Vascular and metabolic effects of combined therapy with ramipril and simvastatin in patients with type 2 diabetes. *Hypertension*. 2005;45:1088-93.
- 110 Ridker PM, Danielson E, Rifai N, et al.Valsartan, blood pressure reduction, and C-reactive protein: primary report of the Val-MARC trial. *Hypertension*. 2006;48:73-9.
- 111 Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1997;336:973-9.
- 112 Topakian R, Strasak AM, Nussbaumer K, Haring HP, Aichner FT.Prognostic value of admission C-reactive protein in stroke patients undergoing iv thrombolysis.*J Neurol*. 2008;255:1190-6.
- 113 Estrategia en Ictus del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008.