

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA HABANA
FACULTAD DE MEDICINA
“COMANDANTE MANUEL FAJARDO”
INSTITUTO DE NEUROLOGIA Y NEUROCIRUGIA
“PROFESOR. DR. JOSÉ RAFAEL ESTRADA GONZÁLEZ”**

**MARCADORES HEMOQUÍMICOS DE AFECTACIÓN AL
TEJIDO NERVIOSO COMO INDICADORES DE DAÑO EN
LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL ESENCIAL Y EN EL
ICTUS**

**Tesis en opción al Grado Científico de Doctor en Ciencias de la
Salud.**

Autor: MSc. Sergio González García.

**La Habana
2013**

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA HABANA
FACULTAD DE MEDICINA
“COMANDANTE MANUEL FAJARDO”
INSTITUTO DE NEUROLOGIA Y NEUROCIRUGIA
“PROFESOR. DR. JOSÉ RAFAEL ESTRADA GONZÁLEZ”**

**MARCADORES HEMOQUÍMICOS DE AFECTACIÓN AL
TEJIDO NERVIOSO COMO INDICADORES DE DAÑO EN
LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL ESENCIAL Y EN EL
ICTUS**

**Tesis en opción al Grado Científico de Doctor en Ciencias de la
Salud.**

Autor: MSc. Sergio González García.

Tutora: Dra. C.M. Alina González-Quevedo Monteagudo.

La Habana

2013

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quisiera expresar mi más profundo y sincero agradecimiento a mi tutora y profesora, la Dra.CM. Alina González-Quevedo Monteagudo, sin cuya ayuda no hubiera sido posible la culminación de este trabajo.

A mis colegas del departamento, la Dra.CS. Caridad Menéndez Sainz y la MSc. Marisol Peña Sánchez, por su apoyo en todo momento, sus sabios consejos y oportunas críticas a la investigación. A la Lic. Isabel Fernández Almirall por toda la ayuda brindada durante el montaje de las técnicas de laboratorio, y a la MSc. Rebeca Fernández Carriera por sus enseñanzas durante más de una década de trabajo a su lado. A los colegas MSc Ivonne Martín y Anay Cordero por su compañía y apoyo durante años.

Me gustaría destacar la ayuda de la Téc. Rosa Guerra Badia en la recolección de las muestras de los pacientes con ictus y los sujetos hipertensos incluidos en esta investigación; así como a la Lic. Caridad Dinaymis Cabezas Jeréz y al Dr. Elio Chavés Chavés.

A todos los colegas con los que he trabajado, que me enseñaron cuando estaba recién graduado y me incorporaba al laboratorio, entre ellos Irma Vicente Valdés, May Liz Valdés Reyna, Jaqueline Pérez Reyes, Ariel Savignon y muchos más. A todos los recuerdo con mucho cariño y los quiero hacer partícipe de estos resultados. A los nuevos compañeros que se han incorporado al departamento: Lic. Lisis Cruz Rojas la Téc. Mirelys Peña Nolasco y el Dr Emigdio León Toirac.

A los colegas de la Unidad de Ictus del INN, los Dres. Marianela Arteché Prior, Alejandro Pando Cabrera, y a todo ese colectivo. A los Dres. Carlos Fernández Nogales y Omar Singh Linares del Hospital Comandante Manuel Fajardo, por la posibilidad de realizar la investigación.

A la Dra. Zenaida Hernández por su apoyo como amiga y como profesional en la interpretación de las imágenes de cráneo de todos los pacientes. A los trabajadores del Dpto de imagenología de la Clínica Cira García, en especial al Dr.Luis Quevedo, por la posibilidad de realizar IRM a los pacientes hipertensos.

A mis amigos y colegas de trabajo, Dr. Nicolás Garófalo y Dr.CM. Otman Fernández, con los que he compartido muy buenos momentos.

Con especial cariño recuerdo al Profesor Santiago Luis González, al cual le debo mucho en mi formación profesional. Los consejos oportunos del profesor Clemente Trujillo, y la ayuda del Dr. Carlos Acosta han sido fundamentales, y a ambos quiero mostrarles mi agradecimiento.

A los profesores de la Facultad de Biología que contribuyeron en mi formación profesional, y que con tanto orgullo recuerdo y estimo, en especial a las Profesoras Olimpia Carrillo, Alina Forrellat y Claudina Zaldívar.

A todos los pacientes y sujetos sanos que dieron su consentimiento para participar en el estudio.

Por último a mi hija, a mi esposa y a mi mamá por su apoyo incondicional, amor, cariño y soporte brindado durante todos estos años. A mi papá por su recuerdo. Esta tesis es para todos los que me quieren, en especial para él, que no pudo estar aquí y tanto deseó verla terminada.

Arthur Schopenhauer (1788–1860) dijo:
“Toda verdad transita por 3 estados: primero
es ridiculizada, después se le oponen violentamente
y por último es aceptada como algo muy evidente”

***A mi Familia por su luz,
A mi padre por su ejemplo.***

ABREVIATURAS

• AAT	Alfa-1-antitripsina
• Ab-NMDA	anticuerpos al receptor N-metil-D-aspartato
• AIT	Accidente isquémico transitorio.
• BHE	Barrera hematoencefálica
• BNP	Péptido natriurético cerebral
• BSL	Barrera sangre-líquido cefalorraquídeo
• CE	Células endoteliales
• DD	Dímero D
• DEVR	Dilatación de los espacios de Virchow-Robin
• DM	Diabetes Mellitus
• ECV	Enfermedad cerebrovascular.
• FSC	Flujo sanguíneo cerebral
• GFAP	Proteína ácida fibrilar glial.
• HC	Hemorragia cerebral.
• HIP	Hemorragia intraparenquimatosa
• HSA	Hemorragia subaracnoidea.
• HSB	Hiperintensidades de sustancia blanca
• HTA	Hipertensión arterial
• IC	Infarto cerebral.
• ICAM	Moléculas de adhesión celular.
• IL-1, IL-6, IL-8	Interleucinas 1, 6, 8.
• IMA	Infarto agudo de miocardio
• IRM	Imagen por Resonancia Magnética
• LCR	Líquido cefalorraquídeo
• LDL	Lipoproteínas de baja densidad.
• MAPA	Monitoreo ambulatorio de la presión arterial
• MMP	Metaloproteinasas
• NO-NOS	Oxido nítrico-Oxido nítrico sintasa
• NSE	Enolasa específica neuronal
• PAI-1	Inhibidor-1 del activador del plasminógeno
• PAS	Presión arterial sistólica
• PAD	Presión arterial diastólica
• PCR	Proteína C-reactiva
• PGI ₂	Prostaglandina I ₂
• RAGE	Receptor productos avanzados de glicosilación.
• ERO	Especies reactivas de oxígeno.
• SNC	Sistema nervioso central
• TAC	Tomografía Axial Computarizada
• TNF	Factor de necrosis tumoral
• tPA	Activador tisular del plasminógeno
• TXA-2	Tromboxano A-2
• VCAM	Moléculas de adhesión vascular.

SINTESIS.

En el presente trabajo se aborda la aplicabilidad clínica de las determinaciones séricas de algunos marcadores hemoquímicos de daño del SNC (NSE y S100B), inflamatorios (PCR, C3, C4 y AAT), de trombosis (fibrinógeno y DD) y de disfunción endotelial (μ alb) en dos enfermedades íntimamente relacionadas, donde la afectación vascular constituye la base fisiopatológica: la HTA esencial y el ictus agudo. El objetivo principal de esta investigación fue evaluar la utilidad de marcadores hemoquímicos como indicadores de daño celular en la HTA y en el ictus. En la primera parte se evaluaron estos marcadores en la HTA. Para esto se estudiaron 101 sujetos hipertensos y 53 individuos aparentemente sanos. En la segunda parte se evaluó la utilidad del empleo de marcadores en el ictus agudo. Se incluyeron 61 pacientes con ictus, 11 con No Ictus (AIT+enfermedades confusoras) y 79 controles.

Por primera vez se demuestra el aumento de las concentraciones séricas de NSE y S100B en la HTA esencial. La asociación de NSE con la severidad de la hipertensión y con la presencia de lesiones asintomáticas del SNC permiten proponer el empleo de la NSE como un marcador hemoquímico de daño cerebral subclínico. Aunque las concentraciones séricas de NSE y S100B no resultaron efectivas para el establecimiento del diagnóstico diferencial del ictus agudo frente a otras enfermedades confusoras, sí fueron útiles como marcadores del pronóstico a corto plazo. La NSE mostró utilidad para la predicción del déficit neurológico, mientras que la S100B exhibió cualidades para la predicción de síntomas depresivos post ictus, esto último reportado por primera vez en la literatura científica.

INDICE

1.	INTRODUCCIÓN.....	1
2.	MARCO TEÓRICO.....	7
2.1	HIPERTENSIÓN ARTERIAL.....	7
2.1.1	<i>Concepto y generalidades.</i>	7
2.1.2	<i>Fisiopatología de la HTA esencial.</i>	9
2.1.3	<i>Daño a órgano diana en la HTA esencial.</i>	10
2.2	ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR.....	11
2.2.1	<i>Definición y principales conceptos.</i>	11
2.2.2	<i>Ictus. Definición, clasificación y fisiopatología.</i>	12
	➤ <i>Infarto cerebral.</i>	13
	➤ <i>Hemorragia intraparenquimatosa (HIP).</i>	14
	➤ <i>Hemorragia subaracnoidea (HSA).</i>	15
2.3	BIOMARCADORES.....	15
2.3.1	<i>Marcadores hemoquímicos de daño al SNC.</i>	16
	➤ <i>Proteína S100B.</i>	17
	➤ <i>Enolasa específica neuronal.</i>	19
2.3.2	<i>Marcadores tempranos de daño al SNC en la HTA.</i>	20
2.3.3	<i>Marcadores hemoquímicos en el ictus.</i>	21
3.2.3	<i>Marcadores inflamatorios, de trombosis y de disfunción endotelial en la HTA y en el ictus.</i>	22
	➤ <i>Marcadores inflamatorios y de reactividad de fase aguda.</i>	23
	➤ <i>Marcadores de trombosis y hemostasia.</i>	25
	➤ <i>Marcadores de disfunción endotelial.</i>	26
3.	CAPITULO I. MARCADORES HEMOQUÍMICOS EN LA HTA	27
3.1.	INTRODUCCIÓN.....	27
3.2	PACIENTES Y MÉTODOS.	28
3.2.1	<i>Definición del universo de estudio.</i>	28
3.2.2	<i>Descripción de los grupos de estudio.</i>	28
3.2.3	<i>Descripción de datos demográficos y protocolos clínicos.</i>	29
3.2.4	<i>Obtención de muestras biológicas y procedimientos analíticos.</i>	31
3.2.5	<i>Evaluación de daño a órgano diana en pacientes hipertensos.</i>	33
3.2.6	<i>Análisis estadístico de los resultados.</i>	34
3.2.7	<i>Procedimientos éticos.</i>	34
3.3	RESULTADOS.	35
3.3.1	<i>Caracterización de los pacientes y controles incluidos en el estudio.</i>	35

3.3.2	<i>Daño a órganos diana en los pacientes hipertensos.</i>	36
3.3.3	<i>Marcadores hemoquímicos de daño al SNC en la HTA.</i>	37
3.3.4	<i>Utilidad de marcadores hemoquímicos para la demostración de daño subclínico al SNC.</i>	42
3.3.5	<i>Marcadores hemoquímicos inflamatorios en la HTA.</i>	44
3.3.6	<i>Interrelación entre las concentraciones de los marcadores de daño del SNC y marcadores inflamatorios en la HTA.</i>	45
3.4.	DISCUSIÓN.	46
3.4.1.	<i>Daño a órganos diana en la HTA.</i>	46
3.4.2.	<i>Marcadores de daño al SNC en la HTA.</i>	48
3.4.3.	<i>Marcadores inflamatorios en la HTA.</i>	52
3.4.4.	<i>Interrelación entre marcadores hemoquímicos y la HTA.</i>	53
3.5.	CONCLUSIONES.	55
4.	CAPITULO II. MARCADORES HEMOQUIMICOS EN EL ICTUS.	56
4.1	INTRODUCCIÓN.	56
4.2.	PACIENTES Y METODOS.	57
4.2.1.	<i>Definición del universo de estudio.</i>	57
4.2.2.	<i>Descripción de los grupos de estudio.</i>	57
4.2.3.	<i>Evaluación clínica.</i>	58
4.2.4.	<i>Descripción de los métodos y tecnologías empleadas.</i>	59
4.2.5.	<i>Análisis estadístico de los resultados.</i>	60
4.2.6.	<i>Procedimientos éticos.</i>	61
4.3	RESULTADOS.	61
4.3.1.	<i>Caracterización de los grupos y presencia de comorbilidades.</i>	61
4.3.2.	<i>Características clínicas y neurológicas de los pacientes.</i>	62
4.3.3.	<i>Marcadores de daño al tejido nervioso para el diagnóstico del ictus.</i>	62
4.3.4.	<i>Marcadores hemoquímicos de daño al sistema nervioso central según características clínicas del ictus.</i>	64
4.3.5.	<i>Marcadores inflamatorios y trombosis según características del ictus.</i>	68
➤	<i>Tipo de ictus</i>	68
4.3.6.	<i>Marcadores hemoquímicos de daño al SNC y de pronóstico de los pacientes con ictus.</i>	73
4.3.7.	<i>Marcadores inflamatorios y de trombosis en el pronóstico del ictus.</i>	76
4.3.8.	<i>Relación de los distintos marcadores hemoquímicos en pacientes con ictus.</i>	78
4.3.9.	<i>Evaluación de un panel de marcadores para predecir el pronóstico.</i>	78
4.4	DISCUSIÓN.	79
4.4.1	<i>Marcadores hemoquímicos de daño al sistema nervioso en el ictus.</i>	79

4.4.2	<i>Utilidad de la medición de la concentración sérica de NSE y S100B para el diagnóstico de ictus agudo.</i>	80
4.4.3	<i>Concentración sérica de NSE y S100B asociada a las características clínicas del ictus agudo.</i>	82
4.4.4	<i>Concentración sérica de NSE y S100B y pronóstico a corto plazo en el ictus agudo.</i>	84
4.4.5	<i>Marcadores inflamatorios, de trombosis y disfunción vascular en el ictus agudo.</i>	87
4.4.6	<i>Relación entre marcadores inflamatorios, de trombosis y disfunción vascular con la severidad del ictus y pronóstico a corto plazo.</i>	89
4.4.7	<i>Interrelación entre los diferentes marcadores hemoquímicos y su utilidad como predictores de pronóstico en el ictus.</i>	91
4.5.	CONCLUSIONES	92
5.	DISCUSION GENERAL	93
6.	CONCLUSIONES GENERALES	99
7.	RECOMENDACIONES	100
8.	BIBLIOGRAFÍA	101
9.	ANEXOS	127

1. INTRODUCCIÓN

El mundo ha llegado al siglo XXI con una esperanza de vida superior a los 70 años para el hombre, en la mayoría de los países y afronta los desafíos que esto conlleva en relación con el cuadro de salud, que se presenta cada vez más complejo. El envejecimiento de la población constituye un logro médico-social indiscutible. No obstante, esto va acompañado del aumento sostenido de las enfermedades crónicas no transmisibles de origen vascular, como son la hipertensión arterial (HTA), las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares y la demencia.

La HTA es la más común de las condiciones que afectan al ser humano (aproximadamente el 25% de la población mundial adulta) y constituye un importante problema de salud por su magnitud, trascendencia y cronicidad¹. Su acción deletérea sobre los principales órganos diana (corazón, riñón y cerebro) es muy bien conocida², por lo que el control de la misma resulta de innegable importancia para la práctica médica en la comunidad.

La HTA es el principal factor de riesgo para la enfermedad cerebrovascular (ECV), y el ictus su complicación más importante². La ECV constituye, a su vez, un problema de salud mundial, y es la tercera causa de muerte, la primera causa de discapacidad en el adulto y la segunda causa de demencia³.

El factor de riesgo más importante para el desarrollo del ictus, tanto isquémico como hemorrágico, así como de otras afectaciones cerebrales que incluyen el infarto lacunar, las lesiones cerebrales de sustancia blanca, el deterioro cognitivo y la demencia vascular, es, sin lugar a dudas, la HTA⁴. En el estudio *InterStroke* realizado en 22 países, se concluyó que la HTA aumenta el riesgo de ictus isquémico y hemorrágico en dos veces y media: OR=2,6 (2,3-3,1) y tiene un riesgo atribuible poblacional de un 35%, muy superior a otros factores de riesgo vasculares estudiados⁵. En nuestro país, la II Encuesta Nacional y Provincial de Factores de Riesgo y Enfermedades no Transmisibles demostró que la HTA está presente en el 64,2% de los pacientes mayores de 15 años y es el factor de riesgo más importante para la ocurrencia del ictus¹.

Por otro lado, hay que tener presente que el ictus no es solamente una enfermedad del adulto mayor, ya que la tercera parte de estos pacientes son menores de 65 años

y la presencia de factores de riesgo vasculares e inflamatorios, como son la HTA, el infarto de miocardio, las coagulopatías, la diabetes mellitus (DM), las enfermedades vasculares periféricas, entre otras, los colocan en riesgo de padecerlo⁶.

Actualmente se conoce que el órgano diana más frecuentemente afectado por la HTA es el cerebro (por encima de corazón y riñón)^{7,8}. Sin embargo, la detección temprana de daño cerebral no es factible en la atención primaria, ya que solo se puede evaluar empleando técnicas imagenológicas como la Imagenología por Resonancia Magnética (IRM) y la Tomografía por Emisión de Positrones (PET)^{2,9,10}. Específicamente las hiperintensidades de sustancia blanca (HSB), son una forma subclínica de daño al tejido cerebral y se asocian con un futuro ictus¹¹.

Se han realizado numerosos estudios en la búsqueda de técnicas más accesibles para la detección de daño subclínico al SNC en la HTA, como son: monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA)^{12,13}, procesamiento automatizado de microfotografías digitalizadas de la retina^{14,15}, electroencefalografía cuantitativa¹⁶, estudios neurocognitivos^{8,17}, entre otros. Aunque se continúa investigando, hasta el momento ninguna de estas técnicas se ha acercado a la efectividad de la IRM.

Teniendo en cuenta que se ha comprobado extensamente que la determinación en sangre de algunas proteínas específicas del sistema nervioso ha mostrado ser de utilidad como marcador de lesión del tejido nervioso, nos planteamos la posibilidad de emplear algunas de estas proteínas con el objetivo de investigar si pudieran ser utilizadas como marcadores sanguíneos de daño subclínico al sistema nervioso central (SNC) en la HTA esencial.

La investigación de estos marcadores hemoquímicos en las enfermedades del SNC tuvo su origen en el año 1965 con el concepto de proteínas específicas del SNC¹⁸. Estas proteínas, que se encuentran en altas concentraciones en el interior de neuronas y/o glías, están presentes exclusiva o preponderantemente en el SNC y son liberadas al espacio extracelular ante una agresión determinada (isquemia, trauma, infecciones, ataque autoinmune, etc). Del espacio extracelular pueden pasar libremente al líquido cefalorraquídeo (LCR) y la ruptura de las barreras hematoencefálica (BHE) y sangre-LCR (BSL), que generalmente acompañan a la lesión, permite el paso libre de estas proteínas específicas a la sangre, donde se eleva su concentración.

Se han realizado innumerables estudios relacionados con el empleo de proteínas específicas del tejido nervioso como biomarcadores sanguíneos de daño al sistema nervioso en enfermedades neurológicas y psiquiátricas¹⁹⁻²³. En dos revisiones muy recientes se aborda cuáles han sido los más utilizados en enfermedades neurológicas agudas y monofásicas²⁴ y en crónicas progresivas²⁵.

Hasta donde conocemos, no existen antecedentes en la literatura que evalúen daño cerebral asintomático en pacientes hipertensos empleando marcadores hemoquímicos. Solo encontramos dos estudios que abordan la asociación de la concentración de la enolasa específica neuronal (NSE) y la proteína S100B con la condición de ser hipertenso:

1. Schmidt y col (2004) brindaron evidencia preliminar en mujeres gestantes que demuestra elevación de la proteína S100B en la eclampsia, pero no en la preclampsia, ni en la hipertensión crónica, condiciones muy diferentes de la HTA esencial. Aunque los autores no buscaron asociación con neuroimágenes cerebrales, sugieren que el aumento de la S100B observado en la eclampsia puede ser secundario a cambios vasculares cerebrales debidos al incremento en la perfusión, el edema y la isquemia²⁶.
2. Al-Rawi y Atiyah (2009) midieron niveles séricos y salivares de la proteína NSE en 25 sujetos hipertensos. A pesar de que no alcanzaron significación estadística, encontraron niveles más elevados de NSE en sujetos hipertensos que en sujetos sanos, con valores intermedios entre aquellos observados en pacientes con ictus y controles sanos. El objetivo de este trabajo no fue la HTA y por tanto no realizaron asociaciones con variables clínicas relacionadas con esta, ni con la presencia de lesiones cerebrales subclínicas²⁷.

Se ha visto que no solo estas moléculas pueden ser útiles para detectar un daño, sino que también otras, no específicas del tejido nervioso, se pueden elevar con los procesos fisiopatológicos que ocurren y pueden ser empleadas también como marcadores indirectos de daño al SNC. Este es el caso de los marcadores inflamatorios, de daño endotelial, de estrés oxidativo, entre otros.

El empleo exitoso, en la práctica médica, de marcadores hemoquímicos como indicadores tempranos de afectación del tejido nervioso en pacientes hipertensos,

permitiría la aplicación de terapias más agresivas en estos pacientes, a partir de la identificación del daño al SNC, con la consiguiente disminución de eventos cerebrovasculares subsecuentes.

Por lo tanto, en la primera parte de la presente investigación (Capítulo I) nos propusimos explorar si algunos marcadores hemoquímicos de daño al SNC (S100B como proteína glial y NSE como proteína neuronal) e inflamatorios (proteína-C reactiva, alfa-1 antitripsina, complemento C3 y C4) se asociaban con la severidad de la HTA y/o al posible daño subclínico cerebral producido por esta.

La segunda etapa de la investigación (Capítulo II) incluyó el estudio de pacientes con ictus: infarto cerebral (IC), hemorragia cerebral (HC) y ataque de isquemia transitorio (AIT), así como de sujetos con enfermedades similares o confusoras de un ictus, con el objetivo de estimar la utilidad de estos marcadores para el diagnóstico diferencial de este y como herramientas para evaluar la severidad de la lesión cerebral y el pronóstico a corto plazo de pacientes con ictus.

Un diagnóstico preciso y temprano del ictus es fundamental. En la mayoría de las instituciones de salud este se realiza en base a la información clínica y excluyendo la hemorragia cerebral (HC) por una tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo²⁸. Sin embargo esta puede ser normal, especialmente en las primeras horas²⁹. Por tanto, en este caso un biomarcador diagnóstico del ictus puede dar una información rápida y ser de gran utilidad.

Entre las moléculas empleadas como marcadores directos de daño para el diagnóstico del ictus se encuentran la isoforma BB de la creatinoquinasa, proteína acídica fibrilar glial (GFAP), S100B, NSE, y otras³⁰. De estas la S100B y la NSE han sido las más estudiadas en pruebas clínicas^{20,22,31,32}, sin embargo los resultados obtenidos han sido controvertidos³³. El empleo de marcadores hemoquímicos en el ictus permite además estimar la severidad del daño y el pronóstico a corto plazo de pacientes con ictus. Como indicativo de severidad de daño y pronóstico de los pacientes en la rutina clínica se emplean escalas neurológicas, que aunque su aplicación no es compleja y el resultado es rápido, su sensibilidad está sujeta a la experiencia del médico que la aplica.

Considerando todo lo anteriormente referido nos propusimos dar respuesta a las siguientes interrogantes científicas:

- ¿Se asociarán las concentraciones sanguíneas de las proteínas a estudiar con un daño cerebral temprano en pacientes con HTA esencial, y tendrán relación con la severidad de esta?
- ¿Serán útiles estas proteínas para establecer el diagnóstico diferencial del ictus agudo en la sala de emergencia?
- ¿Podrán emplearse estas proteínas como indicadores de la severidad del daño cerebral y como herramientas en el pronóstico a corto plazo de pacientes con ictus?

HIPÓTESIS

Los marcadores hemoquímicos son útiles para estimar la severidad y el daño neural subclínico en sujetos con hipertensión arterial esencial así como para el diagnóstico diferencial y pronóstico de pacientes con ictus.

OBJETIVO GENERAL.

Evaluar la utilidad de marcadores hemoquímicos de afectación al tejido nervioso como indicadores de daño en la HTA y en el ictus.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

1. Caracterizar marcadores directos e indirectos de daño al tejido nervioso en la HTA y explorar su asociación con la severidad clínica.
2. Evaluar la utilidad de marcadores hemoquímicos directos e indirectos de daño al tejido nervioso para la detección temprana de afectación cerebral en pacientes hipertensos, neurológicamente asintomáticos.
3. Identificar marcadores hemoquímicos que sean útiles para el diagnóstico diferencial del ictus agudo.
4. Evaluar la utilidad de marcadores hemoquímicos como herramientas para estimar la severidad de la lesión y el pronóstico a corto plazo de pacientes con ictus.

Actualidad de la investigación y principales aportes de la tesis.

La investigación explora dos enfermedades crónicas no transmisibles que afectan el cuadro de salud del país y que forman parte de las áreas prioritarias de trabajo del

MINSAP planteada en el documento de “Proyecciones de la Salud Pública en Cuba para el 2015”³⁴. Además el tema estudiado se destaca como prioritario por la OMS en el año 2004 por las deficiencias que se presentan y las implicaciones que tiene este problema para el manejo y control de las enfermedades crónicas y para las acciones de intervención en salud pública.

Principales aportes:

- Hasta donde conocemos se demuestra, por primera vez, el incremento en los niveles séricos de proteínas específicas de daño al SNC en pacientes con HTA esencial. La asociación del aumento de una de estas proteínas (NSE) con la severidad de las hiperintensidades de sustancia blanca, indican que este incremento pudiera depender del daño cerebral, por lo que sería de utilidad como un marcador sanguíneo de lesión subclínica del SNC en sujetos hipertensos.
- Se confirma que las concentraciones de NSE y S100B no son útiles para diferenciar el ictus agudo de otras enfermedades confusoras.
- Se demuestra que de los marcadores hemoquímicos evaluados, la NSE predice el déficit neurológico a corto plazo y la S100B la aparición de síntomas depresivos post ictus, esto último reportado por primera vez en la literatura científica.

Los resultados de la ejecución de este proyecto ramal y de los resultados de esta tesis se presentan en el Anexo 1.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 HIPERTENSIÓN ARTERIAL.

2.1.1 Concepto y generalidades.

La HTA es la más común de las condiciones que afectan la salud de los individuos adultos en las poblaciones en todas partes del mundo. Actualmente la padece un billón de personas^{1,2,35}. Representa por sí misma una enfermedad y un factor de riesgo para otras enfermedades, fundamentalmente la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardiaca, la ECV, la insuficiencia renal, así como puede ocasionar afectaciones importantes de la vasculatura periférica y de la retina³⁵. Se define como la presión arterial sistólica (PAS) de 140 mmHg o más, o una presión arterial diastólica (PAD) de 90 mmHg o más, o ambas inclusive. Esta definición es aplicable a adultos. En los niños están definidas, según su edad, otras cifras de PA^{1,2}. La HTA esencial o primaria, conocida como hipertensión de causa desconocida, constituye entre el 90-95% de todos los casos, y es responsable de la mayoría de las muertes a nivel mundial^{1,35}. En el 5-10% de los casos existe una causa directamente responsable de la elevación de la PA, que se denomina «HTA secundaria» que no solo puede en ocasiones ser tratada y desaparecer para siempre sin requerir tratamiento a largo plazo, sino que además, puede ser la alerta para localizar enfermedades aún más graves, de las que la HTA es únicamente una manifestación clínica³⁵.

Los tipos de HTA descritos y su clasificación en adultos de 18 años y más, en base a las cifras o valores de PA se muestran en el Anexo 2.

La HTA constituye un importante problema de salud por su magnitud (alta prevalencia en la población adulta), por su trascendencia (acción deletérea sobre aparatos y sistemas de vital importancia), por su cronicidad o larga duración (que requiere control y asistencia médica durante largo tiempo, quizás toda la vida a partir de su diagnóstico); pero también de evidente vulnerabilidad, por lo fácil de su diagnóstico y por la disponibilidad de recursos terapéuticos para su prevención y control^{1,35}. Está distribuida en todas las regiones del mundo, con independencia de factores de índole económicos, sociales, culturales, ambientales y étnicos^{1,2}. Su prevalencia, aunque distinta entre comunidades, ha estado en aumento, asociada a

patrones alimentarios inadecuados, disminución de la actividad física y otros aspectos conductuales asociados con hábitos tóxicos^{1,35,36}. La frecuencia de la HTA aumenta con la edad, demostrándose que después de los 50 años casi el 50% de la población la padece. En muchos países es la causa más frecuente de consulta médica y de mayor demanda del uso de medicamentos^{35,36}.

Los factores de riesgo para la HTA incluyen historia familiar, envejecimiento, estilo de vida (estrés, consumo de alcohol y hábitos alimenticios tóxicos) y la obesidad. Numerosos estudios han demostrado que la HTA está presente en el 20-30% de las personas mayores de 15 años¹. La prevalencia de HTA en Cuba, de acuerdo con las estadísticas del MINSAP, es 202,7/1000 habitantes³⁵, pero se considera que esta cifra está subestimada. Dos investigaciones llevadas a cabo en nuestro país sobre factores de riesgo cardiovascular, apreciaron que en la población urbana adulta, la HTA estuvo presente en un 30,6% en el año 1995 y en otra encuesta similar, en el año 2001, la prevalencia de HTA fue de 33,8% en adultos de 18 años y más³⁶.

A medida que la población envejece, la prevalencia de HTA aumenta. El estudio *Framingham Heart Study* demostró que sujetos que son normotensos a la edad de 55 años tienen un riesgo de un 90% de desarrollar HTA en el futuro³⁷. Además, datos del *National Health and Nutrition Examination Survey* (1999–2006) estimaron que el 29,7% de los adultos mayores de 20 años tienen prehipertensión³⁸. Un metanálisis de 12 estudios prospectivos que incluyó 518 520 sujetos encontró que esta prehipertensión se relaciona con la ocurrencia de ictus, aun en personas jóvenes³⁹.

Existe una relación entre la PA y el riesgo de eventos cardiovasculares, independiente de otros factores de riesgo. Mientras mayor sea la PA más probabilidades de sufrir un ataque cardíaco, una falla cardíaca, un ictus o una enfermedad renal⁴⁰.

Las Guías Europeas para el Manejo de la HTA del 2013, reconocieron que aunque la morbilidad y mortalidad cardiovascular se asocian con la PAS y PAD, esta relación es más estrecha con el ictus que con la enfermedad coronaria, y que el ictus es la complicación más importante relacionada con la HTA². Estas guías recomiendan el empleo del MAPA para el diagnóstico y el seguimiento de los pacientes hipertensos²; sin embargo una medición aislada de la presión arterial se relaciona con el control de la HTA, aunque no sea indicativa de la severidad de la misma^{1,35}.

2.1.2 Fisiopatología de la HTA esencial.

La HTA primaria resulta de la relación entre el daño interno, que ocurre principalmente en el riñón, y el medio externo. Muchos factores se han asociado al desarrollo de la HTA: actividad nerviosa simpática acentuada, asociada a un estrés psicosocial, sobreproducción de hormonas que retienen sodio y vasoconstrictores^{41,42}. Además, también se ha involucrado una elevada ingesta mantenida de sodio, consumo inadecuado de potasio y calcio, el aumento o la secreción inapropiada de renina, con el aumento resultante en la producción de angiotensina II y aldosterona⁴². Se ha reportado deficiencia de vasodilatadores como la prostaciclina, el óxido nítrico (NO) y los péptidos natriurético, así como anomalías en la resistencia de los vasos que incluyen lesiones selectivas en la microvasculatura renal. Otros factores, como son la diabetes mellitus (DM), la resistencia a la insulina, la obesidad, el aumento de factores de crecimiento vascular, las alteraciones en los receptores adrenérgicos que influyen en el gasto cardíaco, las propiedades ionótropicas del corazón, el tono vascular y un transporte iónico celular alterado, también han sido identificados. La idea de que alteraciones funcionales y estructurales de la vasculatura, como la disfunción endotelial, el estrés oxidativo y el remodelado vascular, anteceden a la HTA y contribuyen a su patogénesis, va ganando fuerza en estos últimos años^{41,42}.

Desde el punto de vista bioquímico, las causas de la HTA esencial pueden estar asociadas a un desbalance crónico en el endotelio vascular que provoca una inadecuada respuesta vasodilatadora. Bajo condiciones fisiológicas el endotelio vascular responde a agonistas bioquímicos y mecánicos produciendo factores antiplaquetarios, antitrombóticos, vasodilatadores, vasoconstrictores y fibrinolíticos⁴³. Los factores relajantes del endotelio más conocidos son: NO, el factor hiperpolarizante derivado del endotelio (EDHF) y la prostaglandina I₂ (PGI₂)⁴⁴. El NO induce vasodilatación, inhibe la adhesión plaquetaria y leucocitaria al endotelio, previene la agregación plaquetaria e inhibe la proliferación de las células musculares lisas^{44,45}. El EDHF contribuye a la relajación de grandes arterias y es importante en la resistencia vascular presente en las pequeñas arterias^{44,45}.

La activación del endotelio vascular producto del envejecimiento y bajo condiciones patológicas conlleva a la producción de vasoconstrictores como son la endotelina

(ET), el tromboxano A₂ (TXA₂) y el anión superóxido (O₂⁻)⁴⁶. Las células endoteliales (CE) producen endotelina-1, que a dosis elevadas activa los receptores ETA en estas células y promueve la vasoconstricción, el crecimiento celular, la adhesión-agregación plaquetaria y la trombosis⁴⁷. Sin embargo a bajas dosis ET₁ estimula los receptores ETB en mismas células y conduce a un aumento en la liberación de NO y de PGI₁, y por tanto favorece la vasodilatación⁴⁷. El TXA₂ se produce mayormente por las plaquetas y es un potente activador de las mismas, vasoconstrictor y mitógeno de las células musculares lisas. El O₂⁻ es una importante especie reactiva de oxígeno y aumenta la resistencia vascular por inactivación del NO⁴⁸.

2.1.3 Daño a órgano diana en la HTA esencial.

Las consecuencias de la HTA han estado en continuo debate desde mediados del siglo XX. Las más conocidas están relacionadas con ésta como factor de riesgo para el infarto agudo de miocardio, la falla cardíaca y la enfermedad renal, aunque además está involucrada en el desarrollo de la enfermedad cerebrovascular (ECV) en todas sus variantes^{2,40,49}. La HTA crónica afecta los sistemas vasculares de varios órganos, en especial corazón, cerebro, riñón y retina. En el anexo 3 se muestra el daño subclínico a órganos en la HTA.

El cerebro es un órgano diana que se daña tempranamente en la HTA, siendo ésta el principal factor de riesgo modificable para el ictus isquémico y hemorrágico, así como para la enfermedad de pequeños vasos. Se ha reportado que predispone a la aparición de lesiones en sustancia blanca, infarto lacunar y microsangramientos cerebrales, que son en su mayoría, silentes. La HTA se ha relacionado al desarrollo de demencias vasculares y otros malfuncionamientos del SNC^{50,51}. Los mecanismos por los que esto ocurre parecen ser una consecuencia del estrés oxidativo, la inflamación y cambios en la permeabilidad de la BHE^{50,52,53}.

Actualmente, las guías de HTA reconocen el corazón y los riñones como los órganos dianas principales afectados por la PA alta³⁴. Sin embargo, Henskens y col, mostraron que un daño cerebrovascular silente es más frecuente en sujetos hipertensos que una afectación cardiorenal⁵⁴. Por tanto, la adición del daño cerebral como diana de la HTA no solo obliga a redefinir la estratificación del riesgo, sino que además optimiza la terapia con antihipertensivos. De acuerdo con los resultados de

esta investigación el 35% de los pacientes sin daño a órgano diana presenta afectación cerebral. Si tenemos en cuenta que según las guías de HTA, el tratamiento antihipertensivo depende del daño a órgano diana, estos pacientes no estarían recibiendo tratamiento⁵⁴.

Las Guías Europeas para el Manejo de la Hipertensión², reportan en un grupo de 192 hipertensos no tratados (18-90 años) sin enfermedad cardiovascular, que las lesiones cerebrales silentes (hiperintensidades en sustancia blanca, infartos lacunares y microsangramientos cerebrales) fueron más frecuentes (44%) que el daño subclínico cardíaco (21%) y renal (26%). Por otro lado, el 58% de los pacientes con daño cardíaco y renal demostrable tenían lesiones cerebrales silentes².

La evaluación de las consecuencias de la HTA en el corazón y los riñones se ha convertido en una práctica clínica rutinaria durante años. Sin embargo, el daño neurológico asintomático por la HTA está todavía en investigación, pues no existen métodos de evaluación accesibles, efectivos y baratos capaces de estimar el daño.

2.2 ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR.

2.2.1 Definición y principales conceptos.

La ECV se refiere a todo trastorno en el cual un área del encéfalo se afecta de forma transitoria o permanente por una isquemia o hemorragia, estando uno o más vasos sanguíneos cerebrales afectados por un proceso patológico^{55,56}.

La ECV es un problema de salud mundial; constituye la tercera causa de muerte, la primera causa de discapacidad en el adulto y la segunda causa de demencia^{3,57}. Según las estadísticas de nuestro país, la ECV constituye también la tercera causa de muerte⁵⁸. En el año 2012 hubo 8891 muertes para una tasa de 79/100 000 habitantes, superior a la del año 2000, que fue de 72,8/100 000 habitantes⁵⁹.

La clasificación de las ECV incluye cuatro grandes grupos⁶⁰.

1. Enfermedad cerebrovascular asintomática.
2. Enfermedad cerebrovascular focal:
 - a) Ataque de isquemia transitorio (AIT).
 - b) Ictus
 - Infarto cerebral (IC)

- Hemorragia intraparenquimatosa (HIP)
- Hemorragia subaracnoidea (HSA).

3. Encefalopatía hipertensiva.

4. Demencia vascular.

La ECV isquémica se produce por la disminución del aporte sanguíneo cerebral de forma total (isquemia global) o parcial (isquemia focal). Según la duración del proceso isquémico focal se presentará como AIT o como IC, en función de que el déficit isquémico provoque o no necrosis tisular. La hemorragia cerebral (HC) es la presencia de sangre, bien en el parénquima o en el interior de los ventrículos (HIP), o en el espacio subaracnoideo (HSA)⁵⁶.

2.2.2 Ictus. Definición, clasificación y fisiopatología.

El término ictus representa de forma genérica un grupo de trastornos que incluyen el IC, HIP y HSA, y es la tercera causa de morbilidad y mortalidad en el mundo, solo superada por la enfermedad isquémica del corazón y el cáncer⁶⁰. Según datos de la OMS, 15 millones de personas sufren un ictus cada año; entre ellas, 5,5 millones mueren (el 10% de todas las muertes producidas) y otros 5 millones quedan con alguna discapacidad permanente⁶¹. Por otra parte, se estima que de 38 millones de días perdidos de vida saludable en 1990 por un ictus, esta cifra llegará a 61 millones de días perdidos en el 2020⁶⁰ con tendencia creciente. A nivel mundial es la quinta causa de años de vida saludable perdidos⁶⁰. En Estados Unidos (EU), un estimado de 6,8 millones de americanos mayores de 20 años han tenido un ictus, con una prevalencia estimada de 2,8% (2007-2010)⁶¹. Como promedio, cada 40 segundos alguien tiene un ictus en los EU⁶¹ y cada 4 minutos muere alguien producto del mismo⁶². Debido al envejecimiento de muchas poblaciones las proyecciones para el 2020 sugieren que el ictus se mantendrá entre las primeras causas de muerte, tanto en países desarrollados como en aquellos en vías de desarrollo; además, en términos de discapacidad estará entre las primeras cinco causas de carga social por enfermedad⁶³. Sin una intervención apropiada, el número global de muertes se elevará a 6,5 millones en el 2015 y a 7-8 millones para el 2030^{64,65}.

En nuestro país no solo es la tercera causa de muerte, superada por los tumores malignos y las enfermedades del corazón^{59,66-67}, sino que además es la primera causa de discapacidad en el adulto⁶⁷.

Para su diagnóstico confirmatorio el estudio de imagen es básico y obligatorio en un paciente con ictus. La lesión de IC se observa como una hipodensidad del tejido cerebral; sin embargo, esta puede tardar hasta 48-72 horas para hacerse visible. La importancia de este estudio en la fase aguda está en definir la presencia o no de sangre, la cual se observa como una imagen hiperdensa, que confirmaría la presencia de una HC⁶⁵.

➤ **Infarto cerebral.**

El IC es el conjunto de manifestaciones clínicas, radiográficas o patológicas producto de la alteración cualitativa o cuantitativa del aporte circulatorio a un determinado territorio encefálico, que determina un déficit neurológico focal, expresión de una necrosis hística. Los factores de riesgo incluyen la edad, la HTA, un ictus o un AIT previo, DM, hipercolesterolemia, hábito de fumar y fibrilación atrial⁶⁸. Cuando se ha definido la presencia de un IC, además de aplicar un tratamiento de urgencia, se continúa el procedimiento diagnóstico hasta definir su categoría etiopatogénica⁶⁸: aterotrombótico, cardioembólico, lacunar, causa inusual y causa indeterminada.

El diagnóstico etiopatogénico tiene implicaciones terapéuticas y pronósticas, y para llegar a él es necesario apoyarse básicamente en los elementos clínicos y en los estudios complementarios imprescindibles. En el infarto aterotrombótico, la causa es la aterosclerosis, cuya lesión es la placa de ateroma, que tiende a formarse al nivel de las curvas y ramificaciones arteriales y puede producir infarto, debido a la oclusión total de la arteria (oclusión aterotrombótica), embolismo o asociarse a factores hemodinámicos, sobre todo la hipotensión⁶⁸. El IC cardioembólico se debe a la oclusión de una arteria por un trombo procedente del corazón. Este trombo, que al migrar se llama émbolo, tiene una predilección por las bifurcaciones arteriales debido a la reducción súbita del diámetro de la luz arterial que ocurre en dichas zonas⁶³. En los pacientes con IC lacunar la TAC de cráneo puede ser normal o mostrar una pequeña lesión hipodensa, inferior a 15mm, en un territorio de arterias perforantes. Estos pueden ser asintomáticos y múltiples, y llevar a la demencia vascular sin historia de ictus⁶³. En estas tres categorías se incluyen la mayor parte de los

pacientes con IC; sin embargo, queda alrededor del 20% de pacientes en los cuales se pueden encontrar causas «poco frecuentes»; que son englobados dentro de la categoría de causa no habitual. La mayoría de los pacientes son jóvenes o niños y se deben investigar causas inusuales como son: arteriopatías no ateroscleróticas (inflamatorias o no) y trastornos de la coagulación como los déficit de proteína C, S, antitrombina III y resistencia a la proteína C activada o factor V de Leiden⁶⁸.

En la fisiopatología del IC hay que considerar que mediante el flujo sanguíneo cerebral (FSC) le llegan al encéfalo los dos nutrientes básicos para sus funciones: oxígeno y glucosa. El FSC normal es igual a 50 ó 60 mL/100g de tejido/minuto^{63,69}. Si éste sufre una reducción del 50% se produce una isquemia moderada y se ponen en marcha mecanismos compensatorios para poder mantener los niveles de ATP y los gradientes iónicos de membranas. Si este FSC, que se redujo por diferentes causas, puede ser restablecido en un período de 3-6 h, es muy probable que no se produzca necrosis. Si el FSC cae a cifras tan bajas como 10-15 mL/100g tejido/minuto, no será posible realizar el metabolismo oxidativo normal y caen las reservas de ATP⁶⁹. Esta disminución de energía produce la apertura de los canales iónicos voltaje-dependientes, con la consiguiente entrada de calcio a la célula. Este acúmulo de calcio intracelular que no puede ser resuelto por la actividad mitocondrial, debido a que no existe suficiente energía, provoca la activación de sistemas enzimáticos muy dañinos como son: proteasas, quinasas, lipasas, y se produce un daño evidente sobre la célula^{63,69}. En la célula también habrá acumulación de sustancias patógenas como el glutamato, el aspartato, el lactato y radicales libres. Todo esto produce la muerte inmediata de un área central de tejido cerebral (necrosis), rodeada a su vez por una zona en la que, aún cuando el aporte sanguíneo sea insuficiente, sus células son viables con una función metabólica todavía aceptable, llamada área de penumbra isquémica^{69,70}. En resumen en la isquemia hay: acidosis láctica, aumento del calcio y generación de especies reactivas de oxígeno⁷⁰.

➤ **Hemorragia intraparenquimatosa (HIP).**

Se debe a la ruptura de vasos sanguíneos intracerebrales con extravación de sangre hacia el parénquima cerebral que forma una masa circular u oval que irrumpe al tejido y crece en volumen, mientras el sangramiento continúa, comprimiendo y desplazando el tejido cerebral adyacente^{56,65}. Se utiliza el término HIP primaria

cuando la ruptura de la pared vascular se ha producido a consecuencia de la afectación de la misma por procesos degenerativos como la arteriosclerosis, la angiopatía amiloide o la HTA⁵⁶. Se habla de hemorragia secundaria cuando ella se debe a la ruptura de vasos sanguíneos congénitamente anormales (malformaciones), vasos neoformados (hemorragia intratumoral) o vasos dañados por eventos inflamatorios⁵⁶. La HTA crónica induce cambios degenerativos en las paredes arteriales, sobre todo en la capa media y en los vasos perforantes, como son: hialinosis, microateromas, necrosis fibrinoide y lipohialinosis^{56,71}. Del 5-10% de las HIP son producto de la llamada angiopatía amiloidea en la que ocurre un acúmulo de sustancia amiloide en las capas media y adventicias de las arterias corticales y piales de pequeño y mediano tamaño⁷¹. Las consecuencias iniciales de la acumulación de sangre son la destrucción y desplazamiento del tejido circundante. La localización y el volumen determinan el grado y extensión del daño tisular. Después del fenómeno hemorrágico, que puede durar hasta seis horas en instalarse, viene el edema cerebral con su pico de máxima expresión al quinto día⁷¹. Todo esto disminuye el FSC, lo que puede llevar a isquemias y al desarrollo de IC, además se rompe la BHE y aparecen trastornos en la regulación vascular. Todo lo anterior puede conducir a eventos bioquímicos (liberación de radicales libres e iones) que alteran el metabolismo y producen acidosis tisular y muerte celular⁷¹.

➤ **Hemorragia subaracnoidea (HSA).**

La HSA se produce por la irrupción de sangre en el espacio subaracnoideo, por lo cual se disemina con el LCR. Es el tipo de ictus que más mortalidad produce (alrededor del 25%) y aunque sus causas son tan variadas como en la HIP, entre el 50-70% de los casos se deben a rotura de aneurismas saculares y entre el 10-20% a malformaciones arteriovenosas (MAV)^{56,71}. La mayor incidencia de rotura de un aneurisma oscila entre los 40 y 70 años de edad, con un pico a los 50 años, mientras para la MAV es más frecuente entre los 15 y 30 años⁷¹.

2.3 BIOMARCADORES.

El equipo de investigadores del *Biomarkers Definitions Working Group* en la definición de biomarcador, precisa un marcador biológico como una característica objetivamente medible y evaluativa de un proceso biológico normal, patológico, de

una respuesta farmacológica y/o una intervención terapéutica⁷². La utilidad clínica de un biomarcador depende de su capacidad para destacar un cambio significativo en la enfermedad estudiada. Debe ser preciso, sensible, confiable, específico y proporcionar un alto valor predictivo⁷². De forma más amplia su definición sería:

- Parámetro anatómico, fisiológico, bioquímico o molecular asociado a la presencia o severidad de un proceso patológico.
- Detectable y cuantificable por un serie de métodos, incluyendo examen físico, pruebas de laboratorio y estudios de imagen.

Algunos ejemplos de marcadores descritos hasta el momento son: niveles del antígeno prostático (PSA) (tumor de próstata), estenosis carotídea (reducción flujo sanguíneo), lesiones sustancia blanca en la IRM (Esclerosis Múltiple), niveles de proteína C-reactiva (PCR) (inflamación) y otros.

Las ventajas de estudiar un biomarcador son su objetividad, la capacidad de detección de *endpoints*, la reducción de los costos en el desarrollo de medicamentos y la rapidez para aplicar procesos terapéuticos²⁴; aunque su validación puede ser costosa y complicada (desarrollo de ensayos y modelos experimentales). Sin embargo es muy ventajoso tener un marcador de laboratorio (hemoquímico o hematológico) que sea capaz no solo de establecer el diagnóstico y el pronóstico de una enfermedad, sino además la supervivencia del paciente o indicar la efectividad de una terapia médica. Algunos ejemplos efectivos de estos son: glucosa y hemoglobina glicosilada para la detección de la DM, los lípidos sanguíneos en la enfermedad cardiovascular, la presencia de bandas oligoclonales en el LCR en la EM y otros.

2.3.1 Marcadores hemoquímicos de daño al SNC.

Los primeros marcadores descritos para el daño al SNC fueron 3 proteínas ácidas de bajo peso molecular que se denominaron 14-3-2, 14-3-3 y S100, esta última por su completa solubilidad en sulfato de amonio¹⁸. Desde entonces han sido aisladas otras muchas proteínas del SNC (NSE, proteína básica de mielina, proteína ácida fibrilar glial–GFAP-, tau, isoenzima BB de la creatinoquinasa (CKBB), proteína estabilizadora de microtúbulos y otras); algunas no son propias de las células de este tejido, pero están en concentraciones más elevadas en el SNC que en otros tejidos y por eso son empleadas como marcadores de daño al cerebro. Sin embargo, la

búsqueda de marcadores hemoquímicos de daño al SNC es complicada, ya que este tejido tiene peculiaridades que lo hacen atípico respecto a los otros sistemas del cuerpo. Además sus componentes celulares (neuronas, células gliales, endoteliales y glándulas) son muy sensibles a numerosas formas de daño como son: isquemia, hipoglicemia, anoxia, agentes microbiológicos, errores genéticos, enfermedades inmunológicas, tóxicas y deficiencias vitamínicas.

Entre las proteínas que estudiamos como marcadores hemoquímicos de daño al SNC están la proteína glial S100B y la proteína neuronal NSE^{73,74,75}

➤ **Proteína S100B.**

La proteína S100 pertenece a una superfamilia de proteínas ácidas de bajo peso molecular que unen calcio a su estructura^{76,77}. Algunos miembros se comportan como proteínas reguladoras dependientes de calcio que modulan la actividad de proteínas efectoras o células⁷⁷. La proteína S100B tiene 10,4kDa, es estable en suero por un mínimo de 7 meses y su función depende de su localización intra o extracelular⁷⁶. Su expresión no depende de género ni de grupos étnicos y no muestra variación circadiana⁷⁶. Su ubicación cromosómica es 21q22.3⁷⁸. En los años 80, se descubrió que la proteína S100 de cerebro bovino consistía de dos subunidades distintas (S100B y S100A₁), y que no eran específicas del cerebro⁷⁹, aunque ambas unían calcio en su estructura. La mayoría de las proteínas S100 se encuentran como dímeros de sus isómeros: un homodímero del isómero A1 (S100A₁A₁), un homodímero del isómero B (S100BB) y un heterodímero que combina α y β (S100A₁B)⁸⁰.

Alrededor de un 80% del total de S100B se encuentra en el SNC, el resto en tejidos extracerebrales⁷⁹. En el SNC se puede encontrar ubicada en los oligodendrocitos y en los astrocitos; en estos en su mayoría en el citosol, aunque un 5-7% puede estar unido a membrana⁷⁷. En el interior de las células la proteína S100B inhibe la fosforilación de proteínas al interactuar con el sustrato de las cinasas⁷⁹, con la finalidad de disminuir la transducción. También regula la actividad enzimática, por ejemplo estimula la actividad de la fructosa-1,6-bisfosfatasa y fosfoglucomutasa, regulando el metabolismo energético⁸⁰. Esta proteína interactúa con el

citoesqueleto^{25,26}, con una importante función en la proliferación, supervivencia y diferenciación celular^{81,82}, y además participa en la homeostasia celular del calcio⁸³.

La secreción de esta proteína por los astrocitos y por las células pituitarias es estimulada por IL-1 y cAMP⁷⁹ y estimula el crecimiento de neuritas y la supervivencia de neuronas durante el desarrollo⁸¹, aunque esto solo es posible cuando se une al receptor RAGE (productos finales avanzados de glicosilación)⁸⁴. También se demostró que S100B puede inducir apoptosis³⁴. Por último es interesante como los niveles de S100B son tróficos bajo condiciones normales y ante un daño neuronal o por otros factores, la acumulación de esta proteína causa una respuesta neuronal que cambia de supervivencia a muerte⁸⁵.

Los astrocitos son importantes en la homeostasis cerebral y se activan primariamente ante cualquier daño, por lo que liberan S100B al espacio extracelular, de ahí pasa al líquido cefalorraquídeo (LCR) y a la sangre a través de la barrera hematoencefálica (BHE) y barrera sangre-LCR (BSL)^{77,79}. Los astrocitos responden a un daño cerebral con elevación de S100B, específicamente ante un trauma craneal⁸⁶, un IMA⁸⁷, cirugía cardíaca⁸⁸, enfermedad de Creutzfeldt-Jacob⁸⁹, e ictus^{90,91}. Además de esto, niveles micromolares de S100B en suero se asocian con otras enfermedades del SNC. El síndrome de Down, la enfermedad de Alzheimer y la epilepsia del lóbulo temporal cursan con niveles elevados de S100B⁹². En la trisomía 21 hay 2.4 veces más S100B que en controles⁹³. También hay niveles elevados en niños con parálisis cerebral y retardo en el desarrollo⁹³, en el síndrome Gilles de la Tourette⁹⁴, en la esquizofrenia⁹⁵ y en la depresión mayor⁹⁶. En tumores cerebrales como los astrocitomas hay elevación de S100B, donde inhibe al gen supresor de tumores p53 y contribuye a la progresión del cáncer⁹⁷. También participa en la apoptosis al interactuar con RAGE y causar elevación de especies reactivas de oxígeno (ERO), liberación de citocromo C y activación de la cascada de caspasas⁹⁸. Se ha demostrado asociación entre niveles séricos elevados de S100B y deterioro cognitivo, después de una endarterectomía carotídea⁹⁹, y otros autores sugieren que S100 puede ser un marcador de daño de la BHE, sin necesidad de que haya un daño neuronal¹⁰⁰.

El empleo de S100B como marcador de daño al SNC está limitado por su capacidad de ser secretado por el astrocito reactivo y por su posible liberación de tejidos

extracerebrales, como el músculo y el tejido adiposo¹⁰¹. Se ha reportado elevación de S100B en jugadores de baloncesto, boxeo y jockey¹⁰², así como corredores de maratón¹⁰³, sin evidencias de daño cerebral.

Numerosos estudios han demostrado el aumento en los niveles de proteína S100B después de un IC^{104,90,91}. Foerch y col⁹¹ reportaron que los niveles de S100B a las 48 y 72 horas después de un ictus tienen un alto valor predictor con relación al estado funcional evolutivo y el volumen del IC (no lacunares de la arteria cerebral media).

➤ **Enolasa específica neuronal.**

La enzima glicolítica enolasa (2-fosfo-D-glicerohidrolasa) está compuesta por las subunidades α , β , y γ y existe en forma dimérica. Las dos isoenzimas formadas por la subunidad γ ($\alpha\gamma$, y $\gamma\gamma$) constituyen la NSE, que presenta un peso molecular de 78kDa y un tiempo de vida media de 48 horas¹⁰⁵. Se encuentra localizada principalmente en neuronas y células neuroendocrinas y es una fosfopiruvato hidratasa localizada en el gen ENO₂. Su localización intracelular es en el citoplasma, donde representa casi el 1,5% del total de todas las proteínas cerebrales¹⁰⁵. Debido a sus altos niveles en las neuronas y por su fácil liberación al LCR y a la sangre después de un daño cerebral, se ha sugerido su empleo como marcador de daño al cerebro^{105,106}.

En condiciones fisiológicas la NSE tiene varias funciones entre las que se encuentran¹⁰⁶:

- Función neuroprotectora.
- Formación de estructuras membranosas durante el neurodesarrollo.
- Procesos dependientes de energía.
- Mantenimiento de la excitabilidad de la membrana.
- Se cree que participe en la regulación de la respuesta al estrés.
- Procesos reparativos del cerebro.

Aunque es una proteína específica de las neuronas, también se ha reportado en algunas líneas celulares neuroendocrinas y asociadas al cáncer^{23,32}. Sus niveles aumentan rápidamente después de un daño al SNC, ya sea producto de un ictus (isquémico o hemorrágico) o por un trauma craneal. Según Jaunch y col, sus niveles se correlacionan con la severidad de un ictus, pero no con el volumen del área de infarto⁹⁰. Sin embargo, otros autores han señalado que la proteína tiene poca

sensibilidad para identificar un daño al tejido nervioso^{106,107}. La medición de NSE en suero y LCR de pacientes con trauma craneal da una información confiable del grado de daño cerebral, y puede establecer una predicción bastante certera sobre el pronóstico de los pacientes. La NSE ha sido empleada como marcador de daño neuronal en condiciones como trauma cerebral, estatus epiléptico, ictus, enfermedad de Creutzfeld-Jacob^{20,21,23}.

2.3.2 Marcadores tempranos de daño al SNC en la HTA.

Durante la última década se han realizado grandes esfuerzos para demostrar daño subclínico al SNC como consecuencia de la HTA esencial. Las evidencias más importantes han sido obtenidas empleando técnicas de imagen (IRM, TAC y tomografía de emisión de positrones), ya que la enfermedad microvascular provoca cambios isquémicos crónicos que afectan la sustancia blanca^{54,108}.

Los métodos neuropsicológicos han demostrado daños cognitivos a niveles diferentes, como son la atención, memoria y la función ejecutiva en hipertensos^{54,109}. Otra línea de investigación ha sido la actividad eléctrica cerebral en la HTA. Un estudio reciente en pacientes hipertensos, neurológicamente asintomáticos, reveló que el EEG cuantitativo mostraba actividad espontánea cerebral alterada en las regiones frontales y media del hemisferio izquierdo, quizás asociado con hipoperfusión cerebral¹⁶. Hay investigaciones en curso sobre la variabilidad de la PA durante los períodos de día y noche (estado *dipping*, el aumento en las primeras horas de la mañana) con el deterioro cerebral temprano en la HTA¹¹⁰. Hasta el momento no se ha determinado si el monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA) podría ser útil para detectar el daño subclínico del SNC en la HTA, aunque algunos estudios han destacado el papel del MAPA en la identificación de pacientes con mayor riesgo de padecer las consecuencias orgánicas de la HTA aún en la etapa subclínica¹¹¹⁻¹¹³.

Recientemente se han aplicado técnicas automatizadas para la detección de alteraciones de la microcirculación retiniana, con las cuales se ha mostrado que el estrechamiento arteriolar y venular puede predecir el desarrollo de la HTA^{14,15}.

Muchas moléculas han sido estudiadas como marcadores hemoquímicos de daño al SNC en las enfermedades neurológicas^{30,31,33}, sin embargo solo dos estudios previos

a la presente investigación abordaron la determinación de estos marcadores de daño en la HTA^{26,27}. En estas investigaciones solo reportan aumentos en los niveles sanguíneos de S100B²⁶ y de NSE²⁷, pero sin relacionar estos cambios con la severidad de la HTA o con el daño subclínico al tejido nervioso.

2.3.3 Marcadores hemoquímicos en el ictus.

Un biomarcador en el ictus debe brindar información referente a: 1) diagnóstico del ictus, 2) identificar pacientes con complicaciones neurológicas tempranas, y 3) evaluar la severidad del daño para predecir el pronóstico. Además debe: a) ser sensible al IC, incluso al lacunar que no es visible en una TAC, b) ser detectable en las primeras horas del evento, c) específico para el tejido cerebral y d) diferenciar entre ictus y sus enfermedades confusoras, que son frecuentes en una sala de emergencias, como son: migraña, síncope, hipoglicemia y crisis epilépticas²². A pesar de todos los esfuerzos, el marcador altamente sensible y específico para el diagnóstico diferencial del ictus sigue sin establecerse³³. La dificultad para encontrarlo radica en que estos marcadores son altamente específicos del tejido nervioso, pero inespecíficos con relación a la etiología de la lesión.

La predicción del pronóstico después de un ictus es de gran importancia para planificaciones futuras, en la selección de estrategias de tratamiento y permite a los médicos dar información más precisa a pacientes y cuidadores. Existen varios métodos para pronosticar la severidad de un daño cerebral (examen clínico, escalas neurológicas y estudios de imagen), pero todos tienen una confiabilidad limitada, y por esto se buscan marcadores que reflejen la severidad del daño cerebral y sean capaces de predecir el pronóstico y/o recurrencia¹¹⁴.

Son varias las investigaciones que se han realizado encaminadas a asociar las concentraciones de marcadores séricos con el volumen del IC y el pronóstico del ictus^{91,115}. En general, es esperado que un IC de gran volumen provoque liberación de marcadores del tejido nervioso a la circulación sistémica, lo que es confirmado por varios autores asociando el volumen del IC con aumentos de NSE y S100B¹¹⁵, con S100B^{91,115} y NSE^{115,116}.

3.2.3 Marcadores inflamatorios, de trombosis y de disfunción endotelial en la HTA y en el ictus.

El proceso de daño al SNC, como consecuencia del ictus isquémico, provoca alteraciones celulares y activación de mecanismos de defensa de ese tejido dañado que llevan a la lisis celular y a la secreción exacerbada de sustancias y moléculas de reactividad de fase aguda que pueden ser empleadas como marcadores hemoquímicos de daño al tejido cerebral. Como parte de los mecanismos de protección se encuentra la inflamación, principal mecanismo de defensa, que incluye reacciones químicas con un aumento del flujo sanguíneo hacia el sitio dañado. La inflamación juega un papel preponderante en todas las fases del proceso aterosclerótico, desde la iniciación del estrés grasa hasta la ruptura de la placa de ateroma, dando lugar a los síntomas agudos (infarto de miocardio, ictus y enfermedades periféricas obstructivas)^{118,119}. El primer evento que ocurre durante el proceso de aterogénesis es la disfunción de las células endoteliales, producto de fenómenos como la HTA, la DM, la dislipidemia, hiperhomocistinemia, el hábito de fumar y otros; que resultan en una deficiencia de NO y prostaciclina, un aumento de endotelina-1, angiotensina-2 y del inhibidor-1 del activador de plasminógeno (PAI-1). Después de la disfunción endotelial entran al espacio subendotelial linfocitos T y monocitos mediados por moléculas de adhesión celular (ICAM), moléculas de adhesión vascular (VCAM) e integrinas. La entrada de monocitos al subendotelio es promovida por la proteína quimioatrayente de monocitos-1, por la IL-8 y por la fractalquina; después estos se diferencian a macrófagos con ayuda del factor estimulante de colonias de macrófagos, y estos incorporan a su estructura las lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas a través de la vía del receptor *scavenger* (CD36), convirtiéndose en células espumosas. Después de esta lesión grasa ocurre la migración de células musculares hacia la íntima, su proliferación y formación de la capa fibrosa. La acción de las metaloproteinasas (MMP) sobre las proteínas de la capa fibrosa provoca la ruptura de la misma y la acción de las plaquetas circulantes conduce a la formación del trombo y la ocurrencia de síntomas agudos, como son el infarto de miocardio agudo y el ictus¹²⁰. Numerosas proteínas provenientes de la respuesta inmune e inflamatoria han sido identificadas como

marcadores en el ictus isquémico, como son: PCR, IL-6, TNF- α , VCAM-1, ICAM-1, MMP y anticuerpos al receptor N-metil-D-aspartato (Ab-NMDA)³³.

➤ **Marcadores inflamatorios y de reactividad de fase aguda.**

Las proteínas de fase aguda son un tipo de proteínas cuya concentración en plasma aumenta (proteína positiva) o disminuye (proteína negativa) en respuesta a la inflamación. Las proteínas de fase aguda positivas son responsables de destruir o inhibir el crecimiento de microorganismos. Sus niveles son fluctuantes en respuesta a un daño al tejido, como por ejemplo traumas, quemaduras, IMA, infecciones recientes, inflamación crónica y malignidades¹²¹. Entre estas proteínas se encuentran la proteína C-reactiva (PCR), alfa-1-antitripsina (AAT), fibrinógeno, haptoglobinas, ceruloplasmina, amiloide A, complemento C3 y C4 y ferritina¹²². Su liberación esta mediada por citocinas inflamatorias (IL-1, IL-6 y TNF) y es una respuesta no específica, por lo que su medición debe ser interpretada con cuidado¹²¹.

La inflamación juega un papel protagónico en el desarrollo de la HTA mediante el proceso de disfunción endotelial y la alteración en la síntesis y degradación de factores vasodilatadores y vasoconstrictores^{123,124}

a. Proteína C reactiva como marcador inflamatorio.

La molécula tiene un PM=115 KDa, con 5 subunidades polipeptídicas idénticas no glicosiladas. Forma parte de la inmunidad innata, siendo un mediador de la activación del complemento, de la producción de moléculas de adhesión celular y de la liberación de factores trombogénicos. Esta es una proteína de fase aguda, sintetizada por el hígado en respuesta a factores liberadores¹²⁵. Su rol fisiológico es unirse a la fosfocolina expresada en la superficie de las células moribundas o muertas y a algunos tipos de bacterias, con el fin de activar el sistema del complemento, por la vía del complejo C1Q¹²⁵. Tiene un rol en la patogénesis de la aterosclerosis que está relacionado con la inducción de moléculas de adhesión celular, la opsonización de las LDL nativas para formar células espumosas, inducción de factores productores de monocitos, y en el secuestro de monocitos mediado por su receptor¹²⁶.

Evidencia previa demuestra niveles elevados de PCR en sujetos con cifras altas de PA¹²⁷⁻¹²⁹, y que estos podrían incrementar la PA reduciendo la producción de NO en

las células endoteliales^{130,131}, lo que resulta en una vasconstricción y aumento en la producción de endotelina-1¹³¹. También promueve la adherencia de leucocitos al endotelio, la activación plaquetaria, la oxidación y la trombosis¹³⁰.

La PCR ha sido asociada con un aumento en el riesgo del IMA y el ictus¹³²⁻¹³⁴. La Asociación Americana del Corazón en el año 2003 recomendó el empleo de la PCR como marcador de riesgo de enfermedad cardiovascular en sujetos con un riesgo en la escala de *Framingham* de un 10-20%. En sus recomendaciones aquellos sujetos con niveles de PCR > 3mg/L se consideran en alto riesgo para desarrollar una enfermedad cardiovascular¹³². También los niveles de PCR han sido correlacionados con el volumen del IC, la severidad del ictus y pronóstico a largo plazo de estos pacientes¹³²⁻¹³⁴.

b. Moléculas de complemento C3 y C4.

El sistema de complemento es el principal mecanismo efector de la inmunidad humoral e innata. Está compuesto por proteínas séricas y de la superficie celular, las que reaccionan unas con otras y con moléculas del sistema inmune en una forma altamente regulada. Existen 3 vías para la activación del complemento: vía clásica, alternativa y de la lectina^{135,136}. Se diferencian en la forma que inician, pero todas resultan en la generación de un complejo enzimático que rompe la proteína C3, que es un evento central en la activación del complemento, para generar productos activos y la unión posterior del componente C3b a la superficie del microorganismo (funciona como una opsonina) o la unión de los anticuerpos al antígeno¹³⁵. La proteína C4 (210 kDa) es un trímero compuesto por tres cadenas (97, 75 y 33 kDa). C4b se une covalentemente a la superficie del microorganismo o célula activando el complemento y C4a estimula la inflamación (anafilatoxina). La activación del complemento está conectada con el consumo de C3 y C4¹³⁶. Sin embargo, como reactantes de fase aguda, sus concentraciones aumentan en pacientes con enfermedades inflamatorias, siendo producidos no solo por el hígado, sino también por los macrófagos^{137,138}.

Las principales causas de niveles elevados del complemento son las infecciones sistémicas, la inflamación crónica no infecciosa, la trombosis intravascular y la isquemia tisular¹³⁶. La HTA ha sido asociada con niveles elevados de C3 y C4, aunque la naturaleza de esta se desconoce¹³⁹. En particular C3 se ha relacionado

con la HTA en el lupus eritematoso¹⁴⁰ y en la HTA esencial con hipertrofia ventricular izquierda¹⁴¹. Los niveles de C3 y C4 se han estudiado como predictores del riesgo de ictus¹⁴¹. Engström y col determinaron que las concentraciones de C3 y C4 en personas sanas se relacionan con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares y con factores de riesgo como: la presión arterial (PA), los lípidos y el índice de masa corporal¹³⁹.

c. Alfa-1-Antitripsina (AAT).

La AAT es un reactante de fase aguda cuya transcripción aumenta marcadamente durante la inflamación en respuesta a la producción de IL-1, IL-6 y TNF¹⁴². Es una serpina, producida en el hígado, y su función biológica es proteger a los pulmones de la elastasa de neutrófilos, una enzima que destruye el tejido conectivo¹⁴². Protege a los tejidos de las enzimas de las células inflamatorias¹⁴³. En la reacción de fase aguda, su elevación limita el daño causado por los neutrófilos activados que degradan la elastina de las fibras de tejido conectivo^{142,143}. Burghaus y col¹⁴², determinaron que niveles aumentados de AAT se asocian al riesgo de ictus, y pacientes con niveles de AAT>90th tienen un riesgo de IC de: OR/CI: 4,0/1,64–9,92; p=0,0024.

➤ Marcadores de trombosis y hemostasia.

a. Fibrinógeno.

El fibrinógeno es un importante determinante de la viscosidad del plasma y, como marcador independiente del estado protrombótico, es un factor de riesgo para el ictus¹⁴⁴. Afecta la hemostasia, la reología sanguínea, la agregación plaquetaria y la función endotelial¹⁴⁴. Existen muchas vías por las que los niveles elevados de fibrinógeno pueden aumentar el riesgo de ictus y predecir el pronóstico de pacientes con ictus, entre los que están: aterogénesis, trombogénesis (efecto reológico), aumento del estrechamiento intimal y de la viscosidad; además de promover la isquemia mediante estenosis u oclusiones aterotrombóticas¹⁴⁵.

b. Dímero D.

Los dímeros-D(DD) son productos de degradación de la fibrina detectados cuando el trombo, en un proceso de coagulación, es proteolizado por la plasmina^{146,147}. Se

usan en el diagnóstico de la trombosis venosa profunda y en la actualidad, son muy utilizados, junto con la TAC helicoidal, para el diagnóstico del tromboembolismo pulmonar¹⁴⁶. También aumentan en el infarto agudo de miocardio, en la coagulación intravascular, la neumonía, la insuficiencia cardíaca, las neoplasias o en pacientes sometidos a cirugía. Estos productos de degradación de fibrina reflejan la activación global de los procesos de coagulación y fibrinólisis que ocurren en un ictus¹⁴⁶⁻¹⁴⁸. En general moléculas involucradas en la trombosis aguda se han asociado al ictus isquémico: fibrinógeno, DD y factor de von Willebrand³³.

➤ **Marcadores de disfunción endotelial.**

a. Microalbuminuria.

La microalbuminuria (μalb) es una señal transmitida de que la vasculatura no está funcionando bien y constituye un índice de disfunción endotelial¹⁴⁹. La excreción urinaria de albúmina en los pacientes con HTA, representa un estado precoz del deterioro de la función renal y se relaciona con una mayor morbimortalidad por eventos cardiovasculares. También se ha comprobado que los pacientes con μalb tienen cifras altas de PA y lípidos^{149,150}. Su presencia indica un incremento de la permeabilidad de las células endoteliales e implica cierto nivel de lesión, de modo que está comprometida la respuesta vascular¹⁵⁰. Numerosos estudios sugieren que está relacionada con la inflamación vascular y la rigidez arterial en pacientes con DM tipo 2 e HTA¹⁵¹ y es un factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular y para la mortalidad cardiovascular temprana en la DM tipo 2 y en la HTA esencial¹⁵¹. La asociación aparente entre μalb y aterosclerosis está relacionada con un perfil de factor de riesgo adverso. Entre los pacientes no diabéticos con HTA esencial, la μalb se relaciona con PA más alta y colesterol total elevado. La disfunción generalizada de la pared vascular también está implicada en la etiopatogenia de las enfermedades cardiovasculares^{151,152}.

3. CAPITULO I. MARCADORES HEMOQUÍMICOS EN LA HTA

3.1. INTRODUCCIÓN.

La evidencia aportada con anterioridad en este documento expone con claridad que el cerebro, como órgano diana, es el más frecuentemente afectado en la HTA^{7,8}.

Sin embargo la evaluación y estratificación del riesgo de estos pacientes se limita mayoritariamente a la exploración cardiorenal, quedando excluido el cerebro. Esto se explica por la complejidad, poca accesibilidad y altos costos de los estudios imagenológicos requeridos^{9,10}.

Se han buscado técnicas alternativas^{8,14,15,17}, pero hasta el momento ninguna ha logrado este propósito.

En este sentido el campo de los marcadores hemoquímicos ha permanecido prácticamente inexplorado. Solo conocemos de dos estudios donde se aborda, de manera muy tangencial, esta temática^{26,27}, pero que no llegan a proponer la evaluación de estas moléculas (S100B²⁶ y NSE²⁷) como marcadores de severidad y daño cerebral en pacientes hipertensos. Adicionalmente es necesario tener presente las alteraciones inflamatorias que acompañan a la HTA, cuya exploración también pudiera cumplir con este propósito.

Teniendo en cuenta todo lo expuesto anteriormente, en este capítulo nos proponemos explorar la posible utilidad de varios marcadores hemoquímicos (de daño cerebral e inflamatorios) para la detección de daño subclínico al SNC en la HTA.

Objetivos:

1. Determinar si las concentraciones séricas de NSE y S100B se asocian a la presencia de hipertensión arterial y su severidad.
2. Determinar si las concentraciones séricas de algunos marcadores inflamatorios se asocian a la presencia de HTA y a su severidad.
3. Identificar cuáles de las proteínas séricas asociadas a la HTA pueden servir como marcadores de daño subclínico al SNC.

3.2 PACIENTES Y MÉTODOS.

3.2.1 Definición del universo de estudio.

Los pacientes hipertensos fueron remitidos por el médico de asistencia a la consulta de neurooftalmología de nuestro instituto para la evaluación del grado de retinopatía, durante el período de septiembre de 2009 a diciembre 2010. El grupo control estuvo integrado por sujetos aparentemente sanos que fueron enviados a nuestra institución por médicos de la atención primaria por cefalea, dolores lumbosacros y mareos, en los cuáles no se encontró afectación neurológica.

3.2.2 Descripción de los grupos de estudio.

Se incluyeron 154 adultos divididos en dos grupos: 101 sujetos con HTA esencial y 53 sujetos aparentemente sanos. La confirmación del estatus de cada paciente se realizó por un neurólogo y un oftalmólogo, considerando el Séptimo Reporte para la Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la HTA¹⁵³.

La edad promedio de los hipertensos fue de 57,5 (25-87) años, de ellos el 65,7% eran mujeres y el 57,8% de la raza blanca. Todos cumplían los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión:

- Pacientes con HTA esencial.
- Voluntariedad de participación en el estudio.

Criterios de exclusión:

- Tener antecedentes de enfermedad neurológica.
- Padecer de cualquier tipo de enfermedad neoplásica, inflamatoria, colagenopatía o infecciones recientes.
- Trauma o fractura reciente (menos de 3 meses).

Los sujetos controles tenían una media de edad de 52,1 (22-98) años, el 57,0% pertenecían al sexo femenino y el 62,3% de la raza blanca. Los criterios para participar en el estudio fueron:

Criterios de inclusión:

- Voluntariedad de participación en el estudio.
- Edad comprendida en el rango de la de los pacientes.

- No presentar historia de HTA y no tener elevada la PA sanguínea en el momento de la extracción de sangre.
- Estudio oftalmológico negativo, sin retinopatía hipertensiva.

Criterios de exclusión:

- Tener antecedentes de enfermedad neurológica.
- Padecer de cualquier tipo de enfermedad neoplásica, inflamatoria, colagenopatía o infecciones recientes.
- Trauma o fractura reciente (menos de 3 meses).

A los pacientes hipertensos incluidos en el estudio se les realizó:

- Examen neurooftalmológico para definir grado de retinopatía hipertensiva.
- Determinación de las concentraciones en sangre de marcadores hemoquímicos de daño al SNC y marcadores inflamatorios.
- Estudio de IRM de cráneo para definir lesiones asintomáticas en el SNC (realizado en 34 pacientes).
- Ecocardiograma (realizado en 65 pacientes).
- Estudio de la función renal (realizado en 62 sujetos hipertensos).

3.2.3 Descripción de datos demográficos y protocolos clínicos.

➤ Recogida de datos demográficos y clínicos.

A todos los pacientes hipertensos y controles se les llenó la planilla de consentimiento informado para participar en el estudio (Anexo 4 y 6) y la de recogida de datos generales (Anexo 5 y 7). A todos los sujetos se les tomó la presión arterial sanguínea en el brazo derecho con un esfigmomanómetro aneroide, en una posición sentada y después de un período de reposo de 5 minutos.

Los pacientes hipertensos se clasificaron, de acuerdo con el valor de la presión arterial registrado antes de la extracción de sangre: 120/80; 120–139/80–89; 140–159/90–99 y mayor de 160/100, teniendo en cuenta la clasificación que aparece en el Séptimo Reporte para la Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la HTA¹⁵³ (Anexo 2).

➤ **Protocolo de oftalmología.**

A todos los pacientes y controles se les realizó un exámen neurooftalmológico para establecer si existían signos de retinopatía hipertensiva, clasificándose según Scheie¹⁵⁴ de la siguiente manera:

- G I Normal, estrechamiento arteriolar generalizado.
- G II Estrechamiento arteriolar generalizado y constricciones focales.
- G III Mayor estrechamiento, constricciones focales, hemorragias y exudados.
- G IV Marcado estrechamiento, constricciones focales, hemorragias, exudados y edema del disco óptico.

➤ **Protocolo de imagenología.**

El estudio de IRM de cráneo fue realizado con un equipo de 0.2 Tesla abierto de imán permanente de la firma Siemens (MAGNETOM Concerto). Se efectuaron secuencias axiales en T2 ponderado (tiempo de eco 113 ms, tiempo de repetición 4,950 el tamaño de voxel 1.2x1x5 mm³, con un total de 19 cortes), Flair axial (tiempo de eco 89ms, tiempo de repetición 6,230 el tamaño de voxel 1.2x1x5 mm³, con un total de 19 cortes) y secuencias coronales y sagitales en T1 fl3d (tiempo de eco 8,4 ms, tiempo de repetición 20 el tamaño de voxel 1,3x1x5 mm³, con un total de 28 cortes). Todas las exploraciones fueron controladas y almacenadas en el centro de análisis de imágenes del servicio de radiología de la Clínica Central Cira García, La Habana. El evaluador no conocía los datos clínicos y funcionales de los pacientes.

Se utilizó la escala de Fazekas¹⁵⁵ que clasifica los cambios en la sustancia blanca de la siguiente manera: Grado 0 (normal): no se demuestran lesiones hiperintensas). Grado I (cambios leves): una única lesión <10mm y/o áreas de lesiones agrupadas <20mm en cualquier diámetro. Grado II (cambios moderados): lesiones únicas hiperintensas de 10-20mm, y áreas hiperintensas agrupadas >20mm en cualquier diámetro). Grado III (cambios severos): áreas hiperintensas en ambos lados y confluyente de ≥20mm en cualquier diámetro).

También se cuantificaron los infartos lacunares identificados en la IRM, codificándose el número de estos de acuerdo a la siguiente escala: ninguno (no se observan infartos), algunos (1-3) y muchos (≥4). Se identificó la presencia de los espacios de Virchow dilatados (>2mm) y se clasificaron en 3 grupos: ninguno (no se observan

espacios de Virchow dilatados), algunos (1-3) y muchos (≥ 4). También se registró la presencia de atrofia cerebral (Sí o No).

Las lesiones encontradas en la IRM se clasificaron en clásicas y no clásicas. Se consideraron lesiones clásicas la presencia de infartos lacunares y/o hiperintensidades en sustancia blanca (ILy/oHSB) y no clásicas, la dilatación de los espacios Virchow-Robin y la atrofia cerebral (DEVRY/oA).

➤ **Estudio de ecocardiograma.**

Se realizó ecocardiografía convencional modo M, con un equipo marca ALOKA modelo PROSOUND alfa 10, por las ventajas que ofrece para la detección de la disfunción diastólica y del grosor del tabique intraventricular. Se realizaron medidas del grosor del septum intraventricular (TIV) y de la pared posterior (PP). Los valores normales fueron: TIV<11 mm y PP<7-11 mm. La disfunción diastólica se registró como Si o No.

3.2.4 Obtención de muestras biológicas y procedimientos analíticos.

➤ **Obtención de las muestras.**

Se le indicó a los pacientes hipertensos que recolectarán orina de la primera micción de la mañana para la determinación de microalbuminuria (μalb). A los controles y pacientes se les extrajo una muestra de 10 mL de sangre por punción venosa, la cual se distribuyó en tubos secos y con anticoagulante (citrato). Se centrifugó durante 10 min a 2000g para la obtención del suero y plasma respectivamente. Las muestras obtenidas se conservaron a -20°C por no más de 30 días hasta su procesamiento y aquellas hemolizadas fueron desechadas ya que la hemoglobina puede interferir en las lecturas y la NSE es una proteína presente en los eritrocitos.

➤ **Procedimientos analíticos.**

Rutina del laboratorio.

La rutina del laboratorio clínico fue realizada para discriminar comorbilidades no referidas por los sujetos incluidos en el estudio, con un perfil hematológico y químico completo de cada muestra incluida en el estudio.

Estudio bioquímico.

a) Microalbuminuria (µalb):

Se realizó la determinación semicuantitativa de albuminuria por aglutinación en lámina, basada en una reacción inmunoquímica donde las partículas de látex sensibilizadas con anticuerpos anti-albúmina humana reaccionan con la albúmina presente en la muestra de orina produciendo una aglutinación visible macroscópicamente, con una sensibilidad del 100% y especificidad del 94,7%. Microalb-Látex (HELFA Diagnósticos) garantiza la detección de µalb (0,02-0,2 g/L) en muestras de orina diluidas 1:10. Se informó como presencia o no de (µalb).

b) Cálculo del Filtrado Glomerular Teórico:

Se empleó la Fórmula de Cockcroft-Gault para la estimación del aclaramiento de creatinina:

$$\text{Tasa de Filtrado Glomerular Teórico} = \frac{(140-\text{edad}) * \text{Peso (Kg)} * \text{Fs}}{\text{Cr} * 0,818}$$

Cr-creatinina sérica.

Fs-superficie corporal (Mujer=0,85; Hombre=1)

Los valores normales son de 70-160 mL/min. La disminución de la tasa de filtrado glomerular (DTFG) se informó como Sí o No.

c) Enolasa específica neuronal y S100B:

El estudio bioquímico incluyó la determinación de las concentraciones séricas de enolasa específica neuronal (NSE) y de proteína S100B por las técnicas inmunoenzimáticas suministradas por CanAgDiagnostics AB (Sweden): CanAg NSE EIA (420-10) y CanAg S100 EIA (708-10).

La proteína S100B se determinó por un inmunoensayo no competitivo basado en el empleo de dos anticuerpos monoclonales de ratón (MAb), para medir la subunidad b de las isoformas ab/bb de la proteína. La NSE se determinó por un inmunoensayo no competitivo en fase sólida basado en dos MAb dirigidos contra dos determinantes antigénicos separados en la molécula de NSE. En ambos casos (S100B y NSE) después que el cromógeno reacciona con el peróxido de hidrógeno y con la 3-3'5,5'-tetra-metilbenzidina, la intensidad del color se determina en un espectrofotómetro de microplacas SUMA PR-521 a 620nm y la concentración se expresó en ng/L y µg/L

respectivamente. Todas las muestras fueron montadas en la placa por duplicado, al azar y sin conocimiento del código de la misma. Los coeficientes de variación intra e inter ensayo fueron de 1,7–3,5% y 3,7–5,5% para la NSE y de 1,3–2,5% y 1,5–2,5% para la S100B.

c) Proteína C reactiva:

El montaje de la PCR se hizo mediante un método inmunoturbidimétrico (CPMScientifica), con partículas de poliestireno recubiertas con anticuerpo anti-PCR en un buffer glicina (0,1M); la lectura se realizó a 550nm (37°C). El control del ensayo empleado fue LTCON02/CPM. Los coeficientes de variación intraensayo e interensayo fueron de 2,8-3,4% y 3,9-4,6% respectivamente. Rango de referencia: 6-8mg/L.

c) alfa-1-antitripsina:

La AAT (CPM Cientifica) se determinó por un método turbidimétrico que consiste en la aglutinación entre la muestra positiva a AAT y un antisuero anti-AAT humana; la aglutinación provoca turbidez cuya absorbancia (lectura a 340nm) es proporcional a la concentración de AAT en la muestra. El rango de referencia: 0,89-2,05 g/L. Variación interensayo: 1,5-4,8% e intraensayo: 4%.

d) Complemento C3 y C4:

La determinación de complemento C3 y C4 (CPM Cientifica) se realizó por turbidimetría con el empleo de antisueros policlonales anti C3 y C4. La aglutinación provoca turbidez y esta es proporcional a la concentración de las moléculas leídas a 340nm. Los rangos normales en adultos son: C3: 0,75-1,35g/L y C4: 0,09-0,36g/L. Para los ensayos de AAT, C3 y C4 se empleó el calibrador TCAL01/CPM y el control IMCON/CPM.

3.2.5 Evaluación de daño a órgano diana en pacientes hipertensos.

Se evaluó la presencia de daño a órgano diana (Sí o No) de la siguiente manera:

- Cerebro: Presencia de lesiones clásicas (IL y/o HSB) en la IRM de cráneo.
- Corazón: Presencia de disfunción diastólica y/o hipertrofia del tabique intraventricular (TIV) y/o de la pared posterior (PP) por ecocardiografía.
- Riñón: Presencia de microalbuminuria y/o disminución de la tasa de filtrado glomerular.

3.2.6 Análisis estadístico de los resultados.

Cálculos basados en informes anteriores sugirieron que un tamaño de muestra de 38 individuos es capaz de detectar una diferencia del 20% en el suero de NSE y de S100B entre los grupos de estudio, con un $\alpha=0,05$ y un 95% de confianza⁷³.

Se calculó la frecuencia de las variables demográficas, clínicas, oftalmológicas y de IRM. La comparación entre variables cualitativas se realizó con la prueba χ^2 . Se determinó la normalidad de las variables continuas con la prueba de Kolmogorov–Smirnov y se aplicaron pruebas como t de Student y ANOVA cuando había una distribución normal de las variables. Para las variables bioquímicas y de laboratorio se calculó la mediana y el 10-90th y se asoció con los resultados de la IRM a través de una prueba U de Mann–Whitney debido al pequeño tamaño de muestra.

Se aplicó la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis para comparar las concentraciones de las variables bioquímicas con los distintos grados de retinopatía. En las comparaciones múltiples los valores de significación p fueron ajustados empleando la corrección de Bonferroni. Las correlaciones entre variables continuas fueron realizadas mediante el coeficiente de Spearman. El análisis multivariado se realizó para la NSE y la S100B, incluyendo como variables independientes los parámetros que mostraron asociación significativa con las variables dependientes en el análisis univariado a un nivel de significación de un 5%. Se realizó el análisis de curva ROC para determinar los puntos de corte de NSE y de S100B, así como para calcular la sensibilidad y especificidad de la NSE para predecir daño cerebral establecido por IRM. Los cálculos estadísticos se realizaron en un programa Statistica 8.0 para Windows (StatSoftInc, 2007). La significación estadística se consideró para $p<0,05$.

3.2.7 Procedimientos éticos.

La investigación fue aprobada por el Comité de Etica de la Investigación del INN y se realizó de acuerdo con lo establecido en la última versión de la Declaración de Helsinki. Se llenaron las planillas de consentimiento informado (Anexo 4 y 6) y se entregó una copia a cada uno de los enfermos y controles que participaron. La otra copia permaneció archivada en el laboratorio. A todos los pacientes y controles que

aceptaron participar en el estudio se les explicaron los motivos de la investigación y qué propósitos perseguía.

3.3 RESULTADOS.

3.3.1 Caracterización de los pacientes y controles incluidos en el estudio.

La caracterización demográfica y la presencia de comorbilidades de los dos grupos de estudio se presentan en la tabla 1. La composición demográfica no mostró diferencias entre pacientes y controles, no obstante se observó una frecuencia significativamente mayor de diabetes mellitus, obesidad y antecedentes patológicos familiares de enfermedades cardiovasculares en los pacientes hipertensos.

Tabla 1. Variables demográficas y comorbilidades presentes en los sujetos hipertensos y controles.

Variables	HTA (n=101)	Control (n=53)	X²/p
Edad	57,5 (25-87)	52,1 (22-98)	ns
Sexo femenino	65,7%	57,0%	ns
Raza blanca	57,8%	62,3%	ns
DM	29,2%	9,8%	7,2/0,0074
Hábito fumar	42,5%	47,0%	ns
Obesidad	61,0%	39,5%	5,4/0,0195
Consumo alcohol	14,7%	7,8%	ns
APF EC	72,3%	30,0%	23,9/0,0000

APF EC: antecedentes patológicos familiares de enfermedades cardiovasculares.
ns - no significativo

El tiempo de duración media de la hipertensión fue de $13,8 \pm 9,9$ años (1-50 años); el 85,6% de estos pacientes padecía de HTA por más de 5 años y el 88% estaba sometido a algún esquema de medicación antihipertensiva.

Aunque una medición aislada de la PA no es indicativa de la severidad de la HTA^{1,35}, se registró como una variable que pudiera relacionarse con el control de la enfermedad. La clasificación de los sujetos hipertensos según el valor de PA registrado antes de la extracción de sangre y el grado de retinopatía que presentaron

los pacientes se muestra en la tabla 2. No fue posible determinar el grado de retinopatía hipertensiva en 8 pacientes.

Tabla 2. Clasificación de los pacientes según cifras de PA y grado de retinopatía.

Valor de PA	n	%
120/80	23	22,8
120-139/80-89	33	32,7
140-159/90-99	33	32,7
>160/100	12	11,8
Grado de retinopatía	n	%
0	19	20,5
I	44	47,3
II	23	24,7
III	7	7,5

Antes de la extracción de sangre 56 pacientes (55,5%) tenían la PA<140/90. Los pacientes hipertensos tenían una PAS media de 136,0±17,2 y una PAD media de 90,0±11,8 mmHg, ambos significativamente superior a la de los controles (PAS: 115,7±10,0 y PAD: 74,2±8,3) (t=6,38 y t=7,04; p=0,0000). Presentaron algún grado 74 individuos (79,5%), mientras que 19 (20,5%) no tuvieron alteraciones (grado 0).

3.3.2 Daño a órganos diana en los pacientes hipertensos.

Los resultados de la evaluación de daño a corazón, riñón y cerebro en los pacientes hipertensos se muestran en la tabla 3. Se les realizó ecocardiograma a 65 pacientes hipertensos (64,4%), de estos 27 (41,5%) no presentaban ningún tipo de alteración, mientras que el 58,5% de los pacientes tenían algún tipo de alteración, con predominio de la disfunción diastólica (32,3%). La función renal (μ alb y disminución en la tasa de filtrado glomerular) se evaluó en 62 sujetos hipertensos (61,4%), el 50,0% de los cuales mostraron alteraciones. Fue posible evaluar el daño cerebral subclínico en 34 sujetos hipertensos (33,7%). De estos, 24 pacientes (70,6%) presentaron lesiones clásicas del SNC (ILy/oHSB), mientras que solo el 17,6% presentó lesiones no clásicas (DEVRY/oA) y solo el 11,8% no presentó ninguna alteración.

Tabla 3. Daño a órganos diana en pacientes con hipertensión arterial.

Variables estudiadas	n	%
Ecocardiograma (n=65)		
Sin alteraciones	27	41,5
Disfunción diastólica (DD)	21	32,3
Hipertrofia TIV y PP	5	7,7
DD+TIV+PP	12	18,5
Funcionamiento renal (n=62)		
Sin alteraciones	31	50,0
Microalbuminuria (μ alb)	9	14,5
DTFG	12	19,4
μ alb+DTFG	10	16,1
IRM (n=34)		
Sin alteraciones	4	11,8
DEVR y/o atrofia	6	17,6
IL y/o HSB	24	70,6

TIV-Tabique intraventricular.

PP-Pared posterior.

DTFG-Disminución en la tasa de filtrado glomerular.

El órgano más frecuentemente afectado, en la totalidad de los pacientes valorados, fue el cerebro, ya que el 70,6% presentó lesiones clásicas en la IRM de cráneo. El 58,5% de los pacientes evaluados tuvo alguna alteración cardiovascular y el 50,0% algún tipo de malfuncionamiento renal.

La evaluación completa de los tres sistemas (corazón, riñón y cerebro) solo se pudo realizar en 27 pacientes hipertensos; de ellos 21 (77,8%) tenían lesiones subclínicas cerebrales junto con daño a otros órganos diana y 3 (11,1%) solo tenían lesiones cerebrales, sin afectación de los otros lechos vasculares. La afectación del corazón estuvo presente en 16 (59,2%) sujetos y del riñón en 15 (55,5%).

3.3.3 Marcadores hemoquímicos de daño al SNC en la HTA.

En la figura 1 se muestran las concentraciones de las proteínas S100B y de NSE en pacientes y en controles; ambas tienen niveles significativamente superiores en los individuos con HTA. No se detectaron diferencias de estas proteínas con respecto a la edad o al sexo.

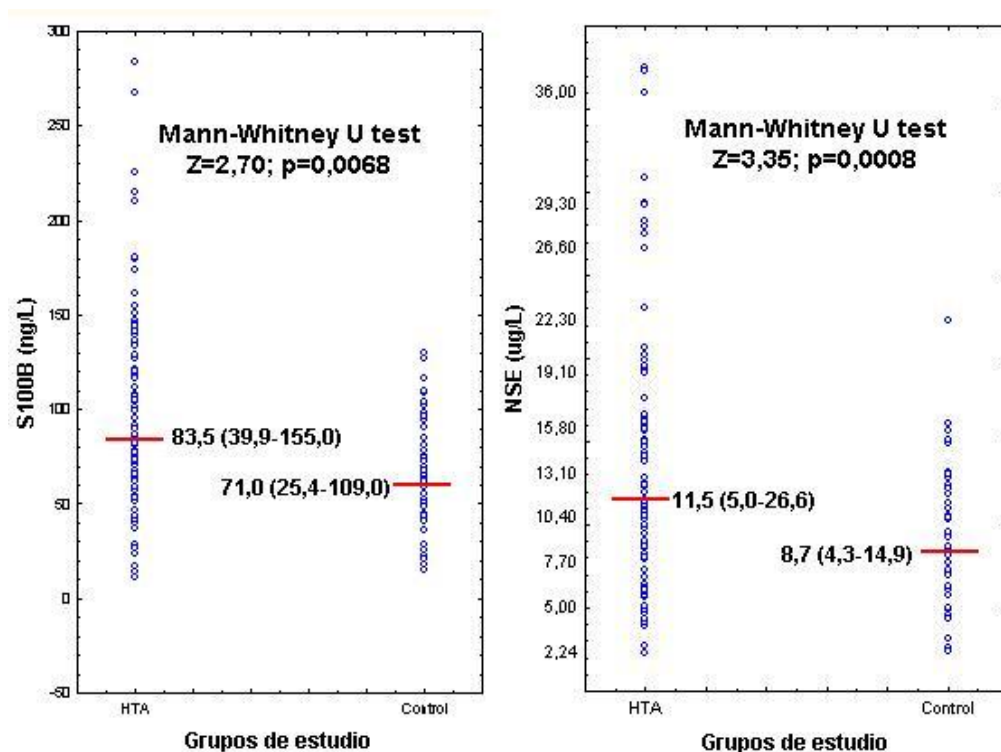


Figura 1. Concentración de NSE y S100B en sujetos hipertensos y controles.

Mediana (10-90 percentiles)

No hubo correlación entre las concentraciones séricas de NSE y S100B en los sujetos hipertensos, ni tampoco se encontró asociación con factores de riesgo como: DM, hábito de fumar, consumo de alcohol, obesidad, o sedentarismo.

Se realizó un estudio de curva ROC en pacientes y controles para determinar los valores de corte de cada proteína y estos fueron: S100B>130ng/L y NSE>14µg/L. Considerando estas cifras, los pacientes hipertensos se clasificaron de la siguiente forma: S100B>130ng/L (n=21, 22,3%), S100B≤130ng/L (n=73, 77,6%), NSE>14µg/L (n=39, 41,1%), NSE≤14µg/L (n=56, 58,9%) y S100B>130ng/L-NSE>14µg/L (n=11, 11,8%). Solo 15 pacientes (16,1%) tenían ambas proteínas por debajo del nivel de corte.

En el caso de los controles solo cinco sujetos presentaron NSE>14µg/L (10,4%), y solo un individuo con S100B>130ng/L (2,2%); la elevación simultánea de ambas proteínas no se encontró en ningún sujeto sano.

Los valores de PA, inmediatamente antes de la extracción de sangre, se correlacionaron ligeramente con ambos marcadores sanguíneos: la PAS con la S100B (r=0,24; p=0,025) y la PAD con la NSE (r=0,23; p=0,026).

Los marcadores NSE y S100B no se asociaron con los años de evolución de la HTA; sin embargo cuando los pacientes se clasificaron de acuerdo con los valores de corte, aquellos que se encontraban por encima de ese valor, tenían un mayor tiempo de evolución de la HTA, aunque solo se encontraron diferencias significativas para S100B>130ng/L (tabla 4).

Tabla 4. Años de HTA de acuerdo a los valores de corte de NSE y S100B.

Marcador		n	Años de HTA	Student test t/p
NSE	>14 ug/L	39	16,3±10,5	1,46/0,1482
	≤14 ug/L	56	13,1±10,0	
S100B	>130 ng/L	21	18,7±9,9	2,29/0,0246*
	≤130 ng/L	73	13,0±10,1	
NSE>14 ug/L y S100B>130ng/L		11	18,5±9,5	1,06/0,2909
NSE≤14 ug/L y S100B≤130ng/L		80	14,7±11,6	

Al asociar los niveles de NSE y S100B con la presencia o no de retinopatía, se observaron diferencias significativas tanto para la NSE, como para la S100B. La comparación posthoc de medianas concluyó que las concentraciones de ambas proteínas estaban más elevadas en los pacientes hipertensos con retinopatía que en los controles, mientras que los pacientes sin retinopatía no se diferenciaron del control (figura 2). Por tanto se pudo establecer la existencia de una asociación entre los niveles de NSE y S100B y la presencia de retinopatía en los pacientes hipertensos.

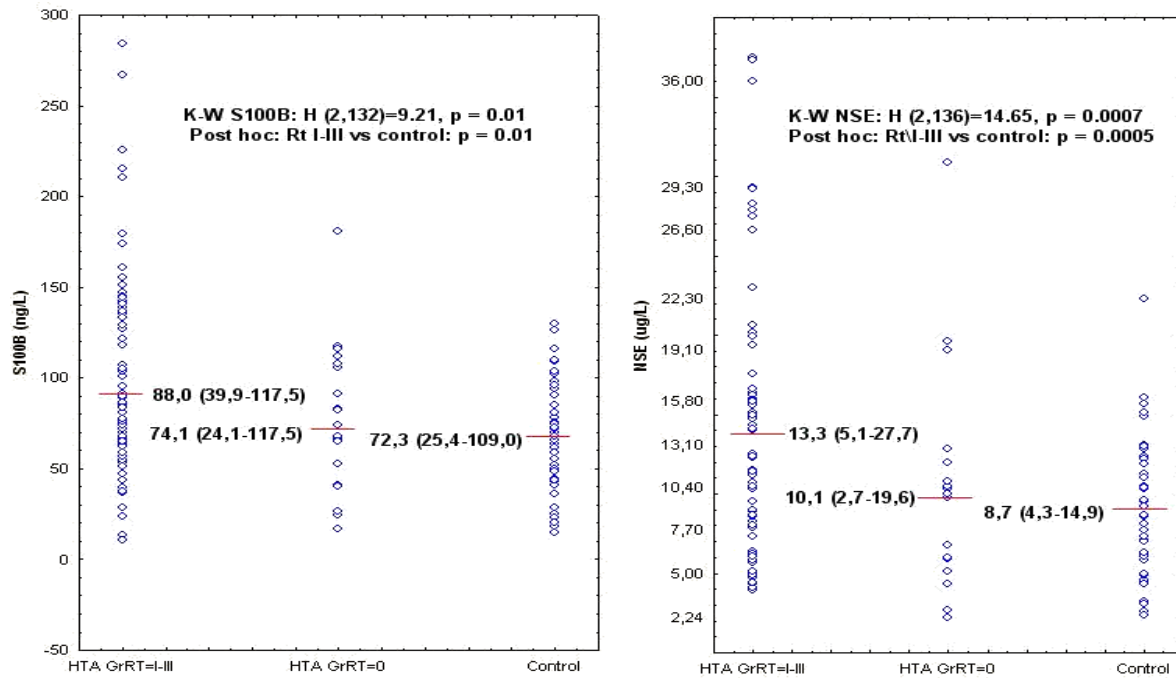


Figura 2. Niveles de NSE-S100B en hipertensos con y sin retinopatía y controles.

La asociación de estos dos marcadores con el grado de retinopatía también puede evidenciarse cuando se distribuyen los pacientes en dependencia de los niveles de corte (figura 3). Aunque el porcentaje de pacientes con NSE y S100B por encima del valor de corte se incrementó con el avance de la retinopatía, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al aplicar la prueba χ^2 ($p > 0,05$).

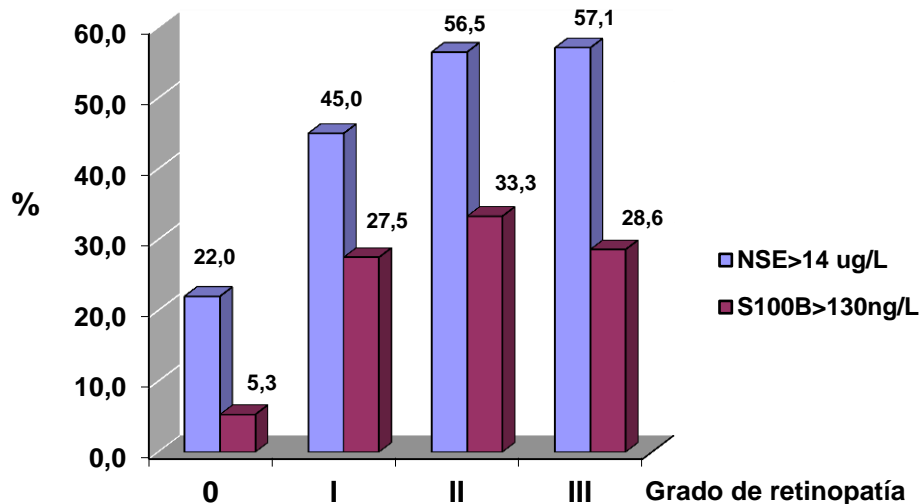


Figura 3. Porcentaje de pacientes con niveles aumentados de NSE y S100B según el grado de retinopatía.

Por último se realizó un análisis de regresión múltiple para explorar la independencia de la NSE y S100B de otros factores confusores. Las variables independientes incluidas en el análisis de regresión fueron: PAS, PAD, retinopatía y años de HTA, con la NSE como variable dependiente. El modelo diseñado fue significativo (R múltiple=0,547; $F=4,33$, $p=0,005$), y se observó que la NSE se asoció de forma independiente con la PAD y con el grado de retinopatía; pero no con la PAS ni con los años de hipertensión. No se encontraron asociaciones para la S100B (tabla 5).

Tabla 5. Asociaciones independientes de NSE y S100B en pacientes hipertensos después del análisis de regresión múltiple.

Variables	β (95% CI)
Para NSE Modelo: $R^2 = 0,300^{**}$	
PAS	-0,343 (-0,880 – 0,194)
PAD	0,587 (0,042 – 1,132)*
Años de hipertensión	0,132 (-0,148 – 0,413)
Grado de retinopatía	-0,353 (-0,625 – -0,082)*
Para S100B Modelo: $R^2 = 0,061$	
PAS	0,021 (-0,060 – 0,564)
PAD	0,205 (-0,385 – 0,795)
Años de hipertensión	0,128 (-0,184 – 0,440)
Grado de retinopatía	-0,009 (-0,320 – 0,303)

**** R múltiple =0,547; $F=4,33$, $p=0,005$. * $p < 0,05$.**

Para determinar el efecto del tratamiento antihipertensivo sobre los niveles de NSE y de S100B se realizaron dos análisis de forma independiente:

1. El efecto que pudiera tener la administración de una o dos drogas antihipertensivas vs la politerapia sobre los niveles de ambas proteínas.
2. El efecto de grupos específicos de antihipertensivos (inhibidores de la ACE, bloqueadores de canales de calcio, β -bloqueadores y diuréticos) sobre los niveles de ambas proteínas.

No se encontraron diferencias significativas en los niveles de NSE y de S100B cuando los pacientes recibían monoterapia o politerapia. Tampoco hubo aumento de estas proteínas relacionado con algún grupo específico de medicamentos antihipertensivos (datos no mostrados).

3.3.4 Utilidad de marcadores hemoquímicos para la demostración de daño subclínico al SNC.

A 34 hipertensos se les realizó IRM de cráneo, y las variables imagenológicas fueron correlacionadas con los niveles de NSE y S100B (tabla 6). De acuerdo con la escala de Fazekas, se hallaron hiperintensidades de sustancia blanca (HSB) en 23 pacientes (67,6%), mientras que 11 sujetos no presentaron ninguna (grado 0). Las hiperintensidades grado I y II fueron observadas en 8 y 10 pacientes, respectivamente, y solo 5 con grado III. Los pacientes se clasificaron según la severidad de las hipertensidades en grupos I y II. En el grupo I se incluyeron aquellos pacientes sin HSB y con lesiones ligeras (grados 0 y I); mientras que en el grupo II se incluyeron aquellos pacientes con HSB moderadas y severas (grados II y III). Esta misma clasificación fue empleada por Kim y col¹⁵⁶, y en el metanálisis realizado por Herrmann y col¹⁵⁷. Los pacientes con lesiones hiperintensas más severas (grupo II) tenían valores más elevados de NSE que los del grupo I ($p < 0,05$), no así para la S100B. Las hiperintensidades no se asociaron a otros factores de riesgo.

La presencia de los espacios dilatados de Virchow-Robin e infartos lacunares fue detectado en 17 y 6 hipertensos respectivamente, y ninguna de las dos variables se relacionó significativamente con los niveles de NSE y S100B; aunque se observó una tendencia al incremento de ambas proteínas con la mayor cantidad de espacios dilatados de Virchow-Robin. La atrofia estuvo presente en 16 pacientes (47,1%).

Tabla 6. Variables imagenológicas y niveles de NSE y S100B en hipertensos.

Variables IRM de cráneo		n	S100B (ng/L)	NSE (ug/L)
Hiperintensidades de sustancia blanca (Fazekas)	Grupo I (0 – I)	19	105,2 (53,2-210,4)	11,5 (3,9-20,2)
	Grupo II (II – III)	15	95,6 (51,0-173,0)	16,2 ^a (4,9-28,3)
Infartos lacunares (IL)	No	28	93,5 (51,0-210,4)	14,9 (4,1-27,9)
	≤ 3	6	105,2 (73,8-121,7)	13,1 (4,9-20,6)
	>3	0	-	-
Dilatación de espacios de Virchow-Robin (DEVr)	No	17	83,8 (43,5-151,0)	10,6 (4,1-23,0)
	≤ 3	4	95,6 (72,0-121,7)	14,3 (12,3-14,8)
	>3	13	106,6 (73,8-215,3)	16,0 (6,4-28,3)

Mediana (10-90 percentiles) de NSE y S100B.

^a Mann Whitney U test: $Z=2,17$; $p=0,030$ (Fazekas grado 0-I vs II-III).

Cuando se clasificaron los pacientes, de acuerdo a los resultados del IRM, en lesiones clásicas y no clásicas, también se observó un aumento significativo de NSE en aquellos con lesiones clásicas con respecto a las no clásicas (medianas: 16,2 y 11,5 µg/L respectivamente; $Z=2,17$; $p=0,0302$).

Se realizó un análisis de regresión multivariado en el grupo de pacientes que tenían IRM de cráneo (tabla 7), considerando como variable dependiente la severidad de las HSB evaluadas por la escala de Fazekas (grupos I y II) y como variables independientes: edad, sexo y concentraciones de NSE y S100B. Se comprobó que estas variables ajustaban a un modelo de regresión multivariado ($R=0,569$, $F= 3,48$, $p= 0,019$), y que la severidad de las HSB se asociaba independientemente a la concentración de NSE ($F=8,68$; $p=0,0063$), pero no a la de S100B, ni a las variables edad y sexo.

Tabla 7. Asociación independiente de NSE con la severidad de las HSB en hipertensos después del análisis de regresión múltiple.

Variables	β (95% CI)
Para Severidad Fazekas Modelo: $R^2 = 0,569^{**}$ ($p=0,0193$)	
Edad	0,269 (-0,046 – 0,585)
S100B	-0,274 (-0,608 – 0,060)
NSE	0,468 (0,143 – 0,793)*
Sexo	-0,255 (-0,583 – 0,074)

Como la NSE resultó ser el marcador de daño asociado con la severidad de las HSB, se elaboró la curva ROC para determinar su utilidad en la detección de lesiones subclínicas al SNC en sujetos hipertensos (figura 4).

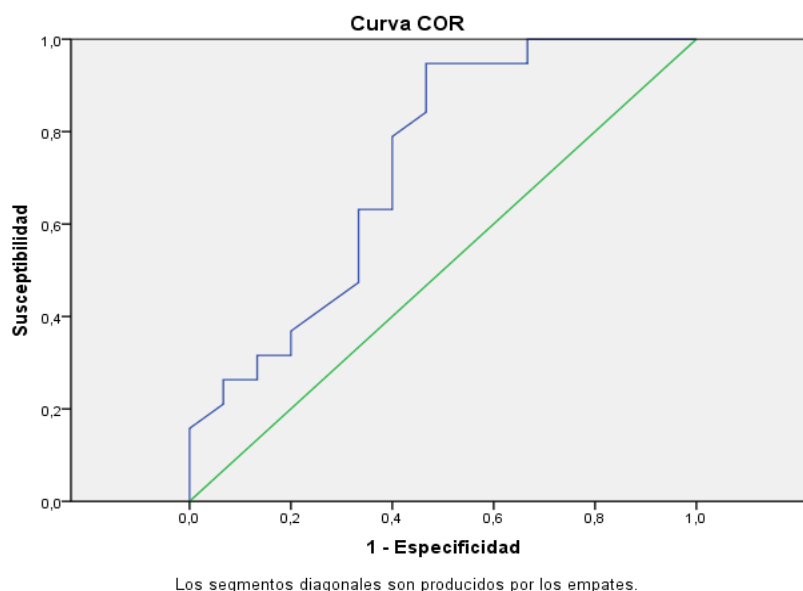


Figura 4. Curva ROC de NSE para identificar daño subclínico al SNC en HTA.

En la tabla 8 se muestra que la NSE detectó daño al tejido nervioso en sujetos hipertensos con una sensibilidad de 84% y especificidad de 55%, para un valor de corte de 11µg/L (p=0,001).

Tabla 8. Sensibilidad y especificidad de NSE para detectar lesiones subclínicas.

Daño al SNC	Punto corte	Sensibilidad	Especificidad	AUC	IC 95%
NSE (µg/L)	11 µg/L	84%	55%	0,726	0,547-0,905

AUC: Area bajo la curva por sus siglas en inglés.

3.3.5 Marcadores hemoquímicos inflamatorios en la HTA.

En la figura 5 se presentan las concentraciones séricas (medianas y 10-90th) de PCR, AAT y C4 en sujetos hipertensos y controles. Se observó un aumento significativo de las tres variables en el grupo con HTA, aunque al aplicar la corrección de Bonferroni para múltiples comparaciones (p<0,0125), se pierde la significación de AAT y C4. En el caso de la PCR, hay 24 pacientes hipertensos que tienen valores por encima del nivel de corte (6,0 mg/L), mientras que en los controles solo 4 sujetos exceden este valor. No se demostraron diferencias significativas para C3 entre hipertensos y controles.

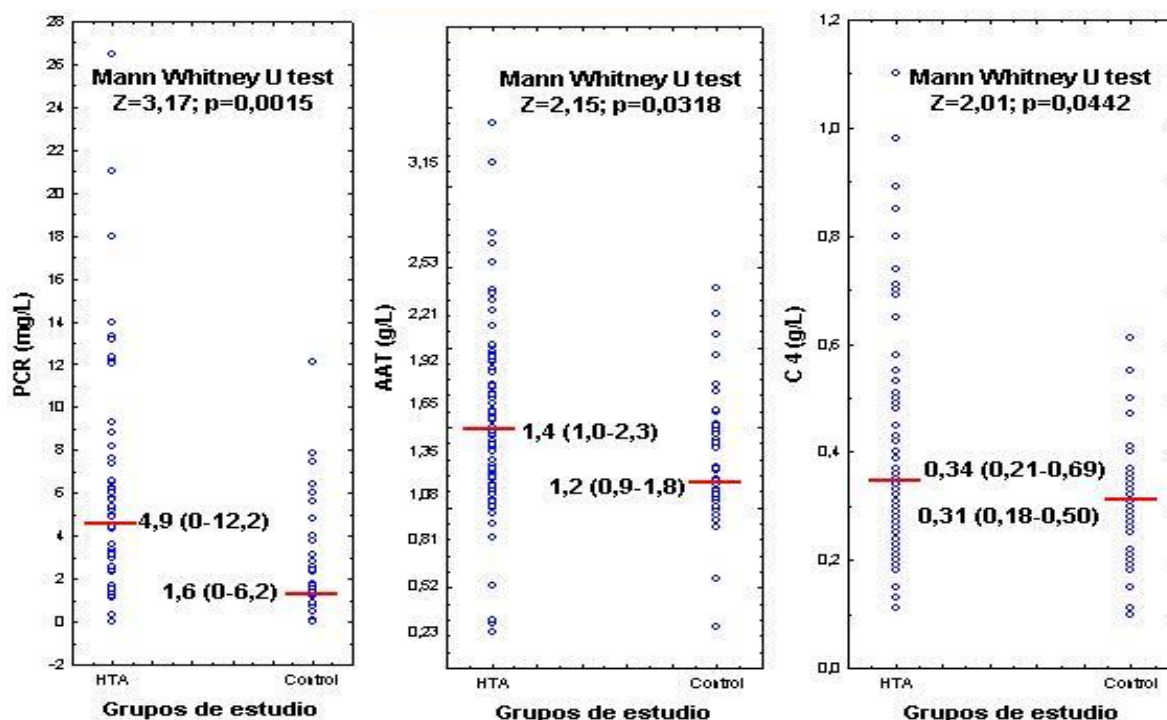


Figura 5. Niveles de PCR, AAT y complemento C4 en hipertensos y controles.

En el grupo de sujetos hipertensos el aumento de C4 estuvo asociado con la obesidad ($Z=-2,51$; $p=0,012$). Ninguna otra variable mostró asociación significativa con factores de riesgo como DM, obesidad, hábito de fumar y consumo de alcohol.

Ninguno de los marcadores inflamatorios se asoció con las cifras de PAD y PAS, la edad, el sexo, ni con los años de HTA. Tampoco existió asociación con la clasificación de los valores de PA según su gradación; ni con la presencia de retinopatía hipertensiva, el grado de retinopatía o la severidad de ésta.

Los marcadores inflamatorios estudiados no se asociaron a las variables de la IRM de cráneo obtenidas en los 34 pacientes hipertensos donde se realizó este estudio.

3.3.6 Interrelación entre las concentraciones de los marcadores de daño del SNC y marcadores inflamatorios en la HTA.

Al calcular los coeficientes de correlación de Spearman entre los marcadores de daño del SNC (NSE y S100B) y los inflamatorios (PCR, AAT, C3 y C4), se encontró que no existían correlaciones significativas entre los marcadores de daño del SNC y los inflamatorios (datos no mostrados).

Considerando los marcadores hemoquímicos que resultaron asociados a la condición de ser hipertenso o no (grupos de estudio), se realizó un análisis de regresión

múltiple empleando como variable dependiente el grupo de estudio y como variables independientes los marcadores PCR, NSE y S100B. El modelo fue significativo ($F=6,23$; $p=0,0001$) y se determinó que solo la PCR ($F=10,03$; $p=0,002$) y la NSE ($F=7,30$; $p=0,0079$) se asociaron de forma independiente con la HTA (tabla 9).

Tabla 9. Asociaciones independientes para grupos de estudio (hipertensos y controles) después del análisis de regresión múltiple.

Variables	β (95% CI)
Para Grupo de estudio: Modelo: $R^2 = 0,430^{**}$ ($p=0,0001$)	
PCR	-0,280 (-0,452 – -0,104)*
S100B	-0,167 (-0,342 – 0,008)
NSE	-0,235 (-0,407 – -0,063)*
Sexo	-0,030 (-0,204 – 0,144)

Teniendo en cuenta la asociación independiente de las concentraciones de PCR y NSE para la condición de hipertenso, se calculó la sensibilidad y especificidad de la medición conjunta de estos dos marcadores para predecir la severidad de las hiperintensidades de sustancia blanca en estos pacientes, considerando los niveles de corte anteriormente mencionados. Se encontró que la elevación de ambos marcadores predecía la presencia de lesiones más severas con un 54% de sensibilidad (menor que para la NSE sola) y un 82% de especificidad (mejor que para la NSE sola).

3.4. DISCUSIÓN.

3.4.1. Daño a órganos diana en la HTA.

Desde que un individuo se expone a un factor de riesgo hasta la aparición de sus consecuencias clínicas transcurre un período de lesión estructural asintomática. En el caso de la HTA aquellas pruebas consideradas como “marcadores tempranos de lesión” son en realidad tardías, pues detectan alteraciones estructurales importantes (hipertrofia ventricular, retinopatía, proteinuria) en los denominados órganos diana³⁵. Las guías clínicas de HTA habitualmente recomiendan insistir en la identificación de daño temprano del corazón o del riñón, aunque por su alto costo no se sugiere la búsqueda rutinaria de lesiones asintomáticas del SNC.

Uno de los órganos más afectados por la HTA es el corazón, lo cual se corrobora en la presente investigación en la que se encontró que el 58,5% de los pacientes evaluados presentaba alteraciones anatómicas o funcionales de este órgano. Otro reporte en nuestro país mostró un 64% de sujetos hipertensos con daño al corazón, siendo la afección más importante la disfunción diastólica sola o con hipertrofia ventricular izquierda¹¹⁰.

Por otro lado, la enfermedad renal crónica emerge como un importante y creciente fenómeno de salud y la HTA es la segunda causa de esta enfermedad¹⁵⁸. La tasa de filtrado glomerular es muy buena predictora, tanto de mortalidad como de eventos cardiovasculares¹⁵⁹ (infarto agudo de miocardio recurrente e ictus), y en casi el 20% de los pacientes estuvo disminuida. La μ alb(presente en el 14,5%) aumenta un 50% el riesgo de sufrir un evento cardiovascular¹⁶⁰ y se asocia a un incremento de 2,5 veces en el riesgo de complicaciones cardiovasculares, como la hipertrofia ventricular izquierda e isquemia miocárdica¹⁶¹.

La complicación más reconocida en el cerebro como resultado de los efectos de la HTA es la ECV, aunque en los últimos años ha cobrado mucho interés el deterioro cognitivo y funcional relacionado con la presencia de daño cerebral subclínico (infartos lacunares, microhemorragias e HSB), todos dependientes de daño microvascular¹⁶²⁻¹⁶³. En el estudio *ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities Study)*, realizado en 940 sujetos hipertensos de 55 a 72 años, la prevalencia de HSB fue de un 85,0%¹⁶⁴, mientras que en el *Cardiovascular Health Study*, realizado en 1452 sujetos hipertensos, la prevalencia de HSB fue de un 87,0%¹⁶⁵. Van Boxtel y col¹³ reportaron un 65% de HSB en pacientes hipertensos con una edad media de 57,4 años, mientras que Henskens y col⁵⁴ observaron que un 44% de pacientes hipertensos -con una edad media algo inferior (51,6 años)- tenían lesiones cerebrales por IRM. En un estudio realizado recientemente en Cuba¹¹⁰, se encontró que el 40% de los pacientes hipertensos tenía lesiones clásicas cerebrales (edad media de 44,2 años). Esto último sugiere que los niveles sanguíneos elevados de NSE pudieran ser de utilidad como marcadores tempranos de daño al SNC en la HTA.

La aparición de lesiones clásicas (HSB y/o IL) en los pacientes incluidos en esta investigación (edad media: 57,5 años) fue de 70,6%. Teniendo en cuenta los reportes anteriormente señalados se puede concluir que la frecuencia de aparición de HSB es

alta entre los pacientes hipertensos, lo cual coincide con nuestros resultados y puede variar en dependencia de la edad media del grupo de estudio. La frecuencia de estas HSB aumenta con el envejecimiento; sin embargo hay que tener presente, que también influye la forma de clasificar las lesiones. Por ejemplo, Henskens y col excluyeron a los pacientes con Fazekas grado I del grupo con lesiones clásicas⁴⁹.

Es interesante señalar que en las dos cohortes estudiadas en Cuba se encontró un bajo porcentaje de pacientes hipertensos exentos de alteraciones en el IRM de cráneo: 20% en el estudio de Valdés¹¹⁰ y 11,8% en el nuestro. La mayor diferencia se ve en la distribución de los pacientes según la presencia de lesiones clásicas o no clásicas. En la investigación de Valdés¹¹⁰ detectaron el mismo porcentaje de pacientes con lesiones clásicas y no clásicas (40%); mientras que en el presente estudio encontramos un predominio de lesiones clásicas (70,6%) con respecto a las no clásicas (17,6%). Esto pudiera explicarse por la edad media considerablemente menor de la cohorte de Valdés con respecto a la nuestra.

En nuestro estudio el cerebro fue el órgano más afectado por la HTA al comparar con el corazón y el riñón, lo cual coincide con otros autores^{54,110,166}. Si bien es cierto que toda la vasculatura se encuentra expuesta a la acción de la HTA, la afectación particular que sufren los pequeños vasos resulta determinante en la severidad del daño a las estructuras encefálicas¹⁶⁷. La detección del daño cardiorrenal es ampliamente recomendada para la identificación de pacientes en mayor riesgo de sufrir complicaciones de origen vascular, omitiéndose el daño al cerebro, que como hemos podido confirmar en este estudio es el órgano que se afecta con mayor frecuencia. Esto se debe a que el cerebro es el órgano de mayor complejidad diagnóstica, ya que la única herramienta actualmente disponible para detectar daño subclínico del sistema nervioso es la IRM, que resulta poco accesible y costosa, por lo que habitualmente se excluye su evaluación para la estratificación del riesgo en el paciente hipertenso.

3.4.2. Marcadores de daño al SNC en la HTA.

Como se documentó en la Introducción de este trabajo, en la búsqueda de métodos más sencillos, accesibles y menos costosos para la detección del daño subclínico al

SNC se ha acudido a técnicas neurofisiológicas, MAPA, evaluaciones neurocognitivas, microrretinográficas, entre otras. Sin embargo, la investigación de marcadores sanguíneos nunca había sido explorada con este objetivo.

En el presente estudio encontramos niveles elevados de NSE y S100B en los pacientes hipertensos evaluados. Además el incremento de NSE se asoció con una mayor severidad clínica de la HTA (expresada a través de la PAD y el grado de retinopatía), lo cual se pudo extender a una relación anatómica cerebral con los estudios de IRM de cráneo.

Como ya se señaló con anterioridad solo se han encontrado dos estudios previos que refieren el empleo de marcadores sanguíneos de daño al tejido nervioso en la HTA^{26,27}. No obstante, en estos trabajos no se proponen evaluar la relación de las concentraciones sanguíneas de S100B²⁶ o NSE²⁷ con la severidad de la HTA, ni con el daño cerebral subclínico.

Hasta donde conocemos, este sería el primer estudio que correlaciona las concentraciones sanguíneas de marcadores de daño al SNC con variables clínicas e imagenológicas en la HTA.

El hecho de que los niveles de NSE y de S100B se encuentren más elevados en pacientes hipertensos respecto a controles, no necesariamente implica signos tempranos de daño al SNC. Hay que considerar que aunque las proteínas NSE y S100B son altamente específicas del tejido nervioso, ellas también pueden ser expresadas en otros tipos celulares bajo determinadas condiciones fisiológicas y patológicas^{22,32}. No obstante en este estudio controlamos las posibles fuentes extracerebrales de ambas proteínas, excluyendo pacientes con enfermedades neoplásicas, inflamatorias, colagenopatías, traumas o infecciones recientes; así como aquellos con parámetros de laboratorio clínico que denotarán cualquiera de estas condiciones. No obstante, no podemos asegurar que el incremento sérico de estas dos proteínas solo sea expresión de un daño al tejido nervioso. Un elemento a favor de la procedencia cerebral de NSE es su asociación no solo con variables clínicas relacionadas con la HTA, sino también con las lesiones de sustancia blanca. Esto último solo pudo ser explorado en la tercera parte de los pacientes, por lo que se impone profundizar en esta investigación en el futuro. Por otro lado, el contenido extracerebral de NSE en sangre es tan despreciable con respecto al que proviene del

cerebro, que no es suficiente para incrementar los niveles séricos –con la excepción de malignidades del sistema neuroendocrino³², por lo que el aumento encontrado en pacientes hipertensos pudiera indicar algún grado de daño silente del SNC.

La IRM y la tomografía de emisión de positrones son técnicas que han mostrado signos de daño al cerebro en hipertensos asintomáticos^{2,9,168}. En humanos, una hipertensión mantenida durante años ha sido asociada con la presencia de lesiones en la sustancia blanca periventricular y subcortical¹⁰. Las lesiones en la sustancia blanca se asocian a factores como la hipoperfusión y la ruptura de la BHE, con la posterior disminución del flujo sanguíneo y la consiguiente isquemia cerebral^{10,49}. Por tanto los niveles elevados de NSE pudieran ser una expresión neuroquímica de daño al tejido nervioso en esta situación. También las HSB junto con los infartos lacunares silentes están muy relacionadas con la disfunción endotelial, que provoca arteriosclerosis, lipohialinosis y cambios en la permeabilidad de la BHE y se asocian con niveles elevados de moléculas proinflamatorias y procoagulantes^{169,170}.

Han sido numerosos los estudios de imagen que han reportado una asociación entre lesiones traumáticas, isquémicas y hemorrágicas con marcadores proteicos específicos cerebrales en suero^{20,31,171}. Por otro lado, estudios recientes han demostrado la relación entre la presencia de HSB y el conteo de leucocitos¹⁵⁶ y los niveles de PCR¹⁷². Sin embargo, no encontramos reportes previos en la literatura científica que relacionen las concentraciones séricas de marcadores de daño cerebral con la presencia de lesiones hiperintensas de sustancia blanca.

Como resultado de este trabajo se pudo constatar que la NSE predijo la presencia de HSB con una sensibilidad aceptable (82%), pero con una especificidad baja (55%). O sea, que hubo sujetos hipertensos sin HSB severas que exhibieron concentraciones de NSE por encima del nivel de corte establecido. Esto pudiera indicar que la determinación de NSE en sangre como marcador único para predecir lesión del SNC en la HTA no es suficientemente efectiva. Sería necesario estudiar un número mayor de pacientes para poder confirmar esto y por otro lado explorar la combinación de NSE con otros marcadores sanguíneos.

En el caso de S100B, aunque en el análisis univariado sus niveles mostraron asociación con algunas variables de severidad de la hipertensión (grado de retinopatía y años de HTA), esta se perdió en el análisis multivariado. Estos

resultados, conjuntamente con la falta de asociación con las variables imagenológicas de cráneo sugieren fuertemente que este incremento no se esté originando a partir del SNC, por lo que dilucidar esto se mantiene pendiente para investigaciones futuras.

Una causa adicional que pudiese provocar cambios en las concentraciones de NSE y de S100B es el tratamiento antihipertensivo, que recibía más del 90% de todos los pacientes. Sin embargo, de resultados publicados por nuestro grupo, se concluyó que ningún tipo específico de tratamiento antihipertensivo estuvo asociado con un aumento en los niveles de NSE y de S100B¹⁷³.

Hay reportes en la literatura científica que señalan la existencia de una correlación entre las concentraciones séricas de NSE y S100B en pacientes con lesiones del SNC producidas por ictus, isquemia cerebral global y traumatismos cráneo-encefálicos entre otras^{20,107}. No obstante, en pacientes con HTA no se observó correlación entre ambas proteínas. Esto pudiera estar en relación con la menor severidad de las lesiones cerebrales en estos pacientes, que no presentan sintomatología clínica relativa al SNC, como ocurre en las enfermedades anteriormente mencionadas.

En conclusión, en el presente estudio hemos demostrado una elevación de las concentraciones sanguíneas de NSE y S100B en pacientes hipertensos y que los niveles de NSE (pero no los de S100B) se asocian a la severidad de la hipertensión y de las lesiones de sustancia blanca demostradas por IRM. Esta es la primera evidencia en la literatura que sugiere que niveles elevados de NSE pueden ser el resultado de un daño cerebral silente en un grupo de pacientes hipertensos. La relevancia clínica de este trabajo radica en que la concentración sanguínea de NSE pudiera constituir un marcador molecular para detectar un deterioro cerebral temprano en pacientes hipertensos. Por otro lado, el estudio longitudinal de esta casuística, también pudiera dar información importante sobre su utilidad como factores pronósticos de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares subsecuentes en estos pacientes.

Investigaciones posteriores se imponen para confirmar estos resultados con el empleo de muestras más grandes, otras técnicas imagenológicas más sensibles y el empleo de otros métodos bioquímicos, electrofisiológicos y neurocognitivos.

3.4.3. Marcadores inflamatorios en la HTA.

La inflamación crónica, por mecanismos descritos con anterioridad, se asocia a una disfunción endotelial¹²³ y existen suficientes evidencias clínicas de que este daño a las células endoteliales precede al desarrollo de la HTA^{117,137}. Aunque es posible que ambos procesos (inflamación crónica y disfunción endotelial) se relacionen con la HTA. En particular, la disfunción endotelial es uno de los mecanismos de la HTA que contribuye al desarrollo de la aterosclerosis, y la reactividad endotelial causada por el proceso inflamatorio forma parte de este evento; siendo la aterosclerosis el principal sustrato de las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares.

Algunos estudios previos han demostrado asociación positiva entre la PA y diferentes marcadores de la inflamación^{129,174,175}. Engstrom y col, determinaron que también otros componentes del proceso inflamatorio (AAT, haptoglobina y ceruloplasmina) se asocian al desarrollo de la HTA¹²². El significado de esta asociación aún no se ha esclarecido, aunque algunos autores han sugerido que la HTA puede promover la inflamación¹²⁹, mientras otros relacionan esta asociación con el desarrollo de la aterosclerosis o la desestabilización de las placas de ateroma^{119,176}. Lo cierto es que aunque la elevación de los niveles de marcadores inflamatorios precede a la HTA, el proceso inflamatorio a su vez es una respuesta al aumento de la presión arterial.

En nuestro estudio encontramos un aumento de marcadores inflamatorios en hipertensos: PCR, AAT y C4. La asociación entre niveles elevados de PCR y la HTA ha sido demostrada en otros estudios caso-control¹⁷⁷. La elevación de PCR conlleva una activación del complemento en la HTA¹⁷⁸, lo que coincide con nuestros resultados donde se encontró un aumento de C4 y de PCR en estos pacientes.

En este estudio ninguno de los marcadores inflamatorios se correlacionaron con los valores de PAS y PAD, con el grado de retinopatía, ni con las variables imagenológicas obtenidas del IRM de cráneo.

Es poco probable que uno o varios marcadores inflamatorios sean capaces de reflejar la complejidad de eventos moleculares que conlleva la inflamación, por lo que la interpretación de los estudios realizados en la HTA puede resultar difícil. Es curioso como la producción de PCR, cuyo aumento se ha asociado a niveles

elevados de PA, es regulada por citocinas IL-8 y TNF-alfa, y sin embargo han sido contradictorios los estudios que asocian el aumento de citocinas con la HTA¹⁷⁹.

3.4.4. Interrelación entre marcadores hemoquímicos y la HTA.

La ausencia de correlación entre los marcadores inflamatorios y de daño al SNC, que fueron evaluados en los pacientes hipertensos, pudiera indicar que el incremento de la concentración de los marcadores de daño al SNC (NSE y S100B) no está relacionado con los mecanismos de inflamación crónica descritos en la HTA y corroborado por nosotros.

Dado que algunos reportes recientes establecen una estrecha interacción entre S100B y el sistema inmune¹⁸⁰, esperábamos encontrar alguna relación entre la elevación de S100B en los pacientes hipertensos (que no se asoció con la presencia de lesiones cerebrales) y el proceso de inflamación crónica, que ha sido bien establecido en la HTA. Esto no se pudo demostrar con los marcadores inflamatorios utilizados en este estudio. No obstante, hay que tener presente que los procesos inflamatorios que se desencadenan son mucho más complejos que lo que puede medir un grupo limitado de marcadores. Por otro lado, también debe tenerse presente que la elevación de S100B no solo es un reflejo de un daño cerebral, como lo sería para la GFAP, MBP y NSE; sino que además es una proteína de secreción activa relacionada con mecanismos de neuroreparación¹⁸¹. Atendiendo a esto, se impone la realización de investigaciones más profundas para esclarecer esta interrogante. Según su concentración tisular, la S100B tiene efectos tróficos o tóxicos. A niveles nanomolares estimula el crecimiento de neuritas y aumenta la supervivencia neuronal; pero a nivel micromolar, la S100B estimula la expresión de citocinas proinflamatorias e induce la apoptosis¹⁸¹. En animales, se ha demostrado la sobreproducción de S100B en los astrocitos de ratas hipertensas¹⁸⁰. Además en pacientes con ictus isquémico se encontró asociación entre la inflamación sistémica y la concentración de S100B, independientemente del tamaño de la lesión¹⁸². Steiner y col¹⁸¹ demostraron que células T CD3⁺, CD8⁺ y células NK CD3⁻ y CD56⁺ expresan S100B, lo que puede conllevar a la activación de granulocitos y monocitos. Esto

indica un nuevo mecanismo de regulación de la respuesta inmune por las células T S100B⁺, diferente al mediado por citocinas.

Por tanto, se requiere, en un futuro, dilucidar si existe alguna asociación entre las concentraciones elevadas de S100B, encontradas por nosotros en el grupo de pacientes hipertensos, y los procesos de inflamación crónica de baja intensidad reportados en la HTA esencial.

Hay que tener en cuenta que, aunque no se demostró correlación entre marcadores de daño cerebral e inflamatorio en hipertensos, el análisis multivariado reveló que las concentraciones sanguíneas de NSE y de PCR se asociaron de forma independiente a la condición de ser hipertenso.

Considerando esto, fue que se exploró la combinación de ambos marcadores (NSE y PCR) para la predicción de lesión cerebral. No obstante, la elevación simultánea de NSE y PCR predijo la presencia de lesiones hiperintensas más graves con una menor sensibilidad que la NSE por si sola (54% y 84% respectivamente), aunque la especificidad fue mayor (82% y 55% respectivamente). O sea, que tener niveles aumentados de NSE y PCR solo predicen lesión del SNC en aproximadamente la mitad de los pacientes. Sin embargo, la presencia de valores normales tanto de PCR como de NSE da una mayor seguridad de que el paciente no tiene afectación del SNC (82%), que cuando solo se considera la NSE (55%).

En general, nuestros resultados sustentan que la HTA es capaz de provocar una reacción inflamatoria, que involucra algunos marcadores hemoquímicos, que no se relacionan con la gravedad de este proceso, ni con el daño subclínico al SNC. La ausencia de asociación entre la NSE y los marcadores inflamatorios estudiados apoya este hallazgo.

3.5. CONCLUSIONES.

1. El aumento de la concentración sérica de NSE y S100B se asocia a la HTA esencial, aunque solo la NSE se relaciona con la severidad de la misma.
2. Los pacientes con HTA mostraron algunos signos hemoquímicos de inflamación, sin relación con la severidad de la enfermedad.
3. La NSE predijo la presencia de lesión cerebral en sujetos hipertensos por lo que pudiera valorarse como un marcador sanguíneo de lesión subclínica del SNC.

4. CAPITULO II. MARCADORES HEMOQUIMICOS EN EL ICTUS

4.1 INTRODUCCIÓN.

El ictus, en cualquiera de sus dos formas de presentación (isquémico o hemorrágico) provoca una lesión del tejido cerebral, acompañada de una respuesta inflamatoria, después de las primeras horas, asociada al daño celular^{6,183,184}.

Por este motivo se han empleado como marcadores proteínas cuyas concentraciones en sangre aumentan en relación con la cascada de eventos inflamatorios, hemostáticos y de daño neuronal y glial¹⁸³. Estos marcadores pueden ser útiles para confirmar el diagnóstico del ictus, diferenciar los subtipos de ictus y estimar la severidad del daño y el pronóstico de los pacientes.

En el capítulo anterior se demostró que algunos de estos marcadores (NSE, S100B, PCR) se encontraban elevados en pacientes con HTA esencial, la que constituye el principal factor de riesgo en el ictus^{1,2}, y por tanto, es una comorbilidad que esta presente en la mayoría de estos pacientes^{185,186}. Teniendo esto en cuenta, se decidió conformar un grupo control sin antecedentes de enfermedad neurológica, pero que tuvieran en su composición una prevalencia de HTA y DM semejante a la que se reporta en el ictus. En la mayoría de los trabajos donde se utilizan marcadores hemoquímicos esto no se considera y podría introducir una fuente de discrepancia en cuanto a la interpretación de algunos resultados.

Hasta el momento actual ningún marcador ha alcanzado los requerimientos para que sea de utilidad clínica en el diagnóstico del ictus en los servicios de emergencia, aunque los resultados han sido controvertidos⁶. Por otro lado, las investigaciones relacionadas con la asociación de diferentes marcadores hemoquímicos con las dimensiones de la lesión, la etiología y severidad clínica del ictus y su pronóstico a corto y largo plazo, han arrojado resultados menos concluyentes que en el caso del diagnóstico^{187,188}.

Así, nos propusimos evaluar la posible utilidad de un grupo de marcadores hemoquímicos para el diagnóstico diferencial del ictus agudo y para establecer el pronóstico a corto plazo.

En el presente capítulo se presentan los resultados del empleo de marcadores hemoquímicos de daño cerebral (NSE y S100B), inflamatorios (PCR, AAT, C3 y C4),

de disfunción endotelial (microalbuminuria) y hemostáticos (fibrinógeno y dímero D) en el ictus agudo, para lo cual nos propusimos los siguientes objetivos:

1. Determinar la utilidad de marcadores hemoquímicos de daño al tejido nervioso para el diagnóstico del ictus agudo.
2. Evaluar si existe asociación de los marcadores de daño al tejido nervioso, inflamatorios, hemostáticos y de disfunción vascular con las características clínicas y la severidad del ictus.
3. Determinar la utilidad del empleo de marcadores hemoquímicos para predecir el pronóstico a corto plazo de pacientes con ictus.

4.2. PACIENTES Y METODOS.

4.2.1. Definición del universo de estudio.

El universo de estudio estuvo constituido por todos los pacientes que acudieron al cuerpo de guardia del Hospital General “Comandante Manuel Fajardo” con el diagnóstico presuntivo de ictus entre mayo y diciembre del 2010.

4.2.2. Descripción de los grupos de estudio.

Se seleccionaron 72 pacientes que ingresaron, de forma consecutiva, en la unidad de ictus durante el período anteriormente referido y que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión que se mencionan más adelante. Los pacientes presentaban un déficit neurológico focal agudo al ingreso. La edad media era de 67,8 (32-88) años; el 38,6% eran mujeres y el 50% pertenecían a la raza blanca.

Los criterios de inclusión y exclusión para la selección de los pacientes fueron:

Criterios de inclusión:

- Voluntariedad de participación en el estudio.
- Edad adulta (mayor de 18 años).
- Diagnóstico presuntivo de ictus.

Criterios de exclusión.

- Hemorragia cerebral subaracnoidea o infratentorial.
- Padecer alguna enfermedad neoplásica, inflamatoria, colagenopatía u otra enfermedad sistémica grave.

- Infecciones o trauma reciente.

La confirmación clínica y tomográfica del ictus (IC y HC) se completó en 44 y 17 pacientes respectivamente. Además se diagnosticaron 11 pacientes con no ictus (4 sujetos con AIT y 7 con enfermedades confusoras), entre estos últimos habían pacientes con metástasis cerebral y emergencia hipertensiva. Se completaron dos grupos de estudio: 61 pacientes con ictus (IC+HC) y 11 pacientes con no ictus (AIT+enfermedades confusoras).

El IC fue clasificado, según la escala de Oxford Shire¹⁸⁹, en total, parcial, lacunar o posterior y la clasificación etiológica según el TOAST⁶⁸ (aterotrombótico, cardioembólico y lacunar). Todos los pacientes con HC, presentaron HIP, la cual se clasificó, teniendo en cuenta la imagen y la edad de los pacientes, en hemorragia del hipotenso y de causa angiopatía amiloide.

El grupo control estuvo integrado por 79 sujetos mayores de 18 años de edad, sin antecedentes de enfermedades neurológicas, con edades y con una prevalencia de comorbilidades como HTA y DM semejantes a los pacientes con ictus, que fueron enviados a nuestra institución por médicos de la atención primaria por presentar dolores de cabeza, dolores lumbosacros y mareos, sin comprobarse afectaciones neurológica. La selección de este grupo en alto riesgo vascular por la presencia de comorbilidades como HTA y DM se debe a la previa demostración del aumento de NSE y S100B asociado a la HTA. A partir de este momento a este grupo de sujetos se le denominará grupo control. La media de edad era de 62 (25-98) años, el 60,7% pertenecían al sexo femenino y el 59,7% eran de la raza blanca. No tenían ninguna enfermedad neoplásica, inflamatoria, colagenopatía u otra enfermedad sistémica grave y dieron su consentimiento para participar en el estudio(Anexo 6).

4.2.3. Evaluación clínica

A los pacientes en los cuales se confirmó un ictus se les realizó:

- Examen clínico y neurológico, cuyos resultados fueron recogidos en modelos estandarizados en el INN.
- También mediante el empleo de escalas que miden déficit neurológico, las que fueron:
 - Puntuación en la escala del NIH¹⁸⁹ al ingreso (NIHSS₀): Evalúa el estado neurológico del paciente, es ordinal.

- Puntuación en la escala de Glasgow¹⁹⁰ para los pacientes con hemorragia cerebral: ordinal.
- Estudio imagenológico al ingreso y 7 días después del evento agudo, para determinar el tamaño de la lesión por la medición del volumen de la imagen por TAC multicorte. Se empleo el equipo SOMATON Sensation de la Siemens, Syngo CT 2007S con la aplicación del programa de medición del volumen: Syngo MMWP VE36A WintNT.
- Aplicación de escalas neurológicas para evaluar el pronóstico a los 2 meses del ingreso.
 - Puntuación en la escala del NIH a los 60 días (NIHSS₆₀), así como la medición del grado de cambio: δ_{NIHSS} (ordinal)=NIHSS₀-NIHSS₆₀.
 - Puntuación en la escala geriátrica de depresión (GDS)¹⁹¹: Estima el grado de depresión del paciente, es ordinal.
 - Índice de Barthel¹⁹²: Determina la capacidad del paciente para hacer actividades diarias de la vida, es ordinal

4.2.4. Descripción de los métodos y tecnologías empleadas.

➤ Obtención de las muestras biológicas.

A todos los pacientes se les llenó una planilla de datos generales y clínicos (Anexo 8) y se les tomó una muestra de sangre de 10 mL en ayunas por venipuntura entre las 12-72 horas después de la presentación del evento agudo. A los sujetos del grupo control también se les extrajo 10mL de sangre por punción venosa. Se recogió una muestra de orina en controles y pacientes para la detección de microalbuminuria. Las muestras de sangre se distribuyeron en tubos secos y en otros con anticoagulante (citrato de sodio, 3,8%). Los tubos secos se centrifugaron a 2000g durante 10 minutos para la obtención del suero. Las muestras se conservaron a -20°C , por no más de 30 días, hasta su procesamiento. Las muestras hemolizadas fueron desechadas.

a. Rutina del laboratorio.

La rutina del laboratorio clínico, para discriminar comorbilidades no referidas por los sujetos incluidos en el estudio, se realizó mediante determinaciones de hemoquímica y hematología.

b. Estudios de marcadores hemoquímicos.

El estudio bioquímico realizado a los controles y pacientes está descrito en el capítulo I, acápite 3.2.3. Adicionalmente, a los ya descritos, se determinaron el fibrinógeno y el dímeroD.

La determinación de fibrinógeno se llevo a cabo por un método automático (Fibri-Prest Automate), según la técnica descrita por Clauss¹⁹³, que se basa en que el tiempo de coagulación de una muestra diluida en presencia de un exceso de trombina es proporcional a los niveles plasmáticos de fibrinógeno. Los resultados se expresan en g/L.

Se empleó el estuche D-Di Test (Diagnostica Stago) para la detección semicuantitativa de dímero D(DD). Consiste en el empleo de partículas látex recubiertas de anticuerpos monoclonales anti-DD humanos, que en presencia del antígeno aglutinan formándose aglomeraciones macroscópicas que se observan a simple vista¹⁹⁴. El resultado se registró como positivo ó negativo.

4.2.5. Análisis estadístico de los resultados.

Se calculó la frecuencia para las variables clínicas, demográficas y de laboratorio. Se probó la normalidad para las variables continuas mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se calcularon las medianas y el 10-90 percentiles para las escalas NIHSS, Glasgow, GDS y para las variables de laboratorio. Las diferencias entre grupos se determinaron con la prueba U Mann-Whitney, la prueba pareada de Wilcoxon y la prueba de Kruskal-Wallis. Las correlaciones entre las variables continuas se evaluaron mediante el coeficiente de correlación de Spearman. Las asociaciones entre variables categóricas se demostraron con la prueba χ^2 . Se realizó un análisis de regresión múltiple empleando las variables pronósticas (NIHSS₆₀, $\bar{\delta}_{\text{NIHSS}}$, GDS) como variables dependientes, e incluyendo como variables independientes los parámetros que mostraron asociación significativa en el análisis univariado a un nivel de significación de un 5%. Por último, se empleó un análisis ROC para estimar la sensibilidad y especificidad de los marcadores en la predicción del pronóstico. Todos los análisis estadísticos se realizaron según el programa Statistica 8.0 para Windows, con un nivel de significación de $p < 0,05$.

4.2.6. Procedimientos éticos.

Se cumplió con los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial del 2010. La individualidad de los participantes en la investigación fue respetada; resguardando su intimidad y la confidencialidad de su información, con el objetivo de reducir al mínimo las consecuencias sobre su integridad física. Se confeccionó una planilla de consentimiento informado (Anexo 4 y 6) y se entregó una copia a cada participante en el estudio. La otra copia permaneció archivada en el Laboratorio. En caso de que el paciente no se encontrara en condiciones de dar su consentimiento, este se pidió al familiar responsabilizado con el enfermo. A cada uno de los pacientes y controles se le explicó con detalle los motivos de la investigación y qué propósitos perseguía.

4.3 RESULTADOS.

4.3.1. Caracterización de los grupos y presencia de comorbilidades.

En la tabla 10 se muestran las características demográficas y comorbilidades presentes en los sujetos. Como se observa, los controles tenían una prevalencia de comorbilidades (HTA y DM) semejante a los pacientes con ictus. Se observó una mayor proporción de sujetos del sexo femenino en los controles (aunque no significativo) y una mayor proporción significativa de tabaquismo en los pacientes con IC.

Tabla 10. Variables demográficas y comorbilidades de los grupos de estudio.

Variables	IC (n=44)	HC (n=17)	AIT (n=4)	Control (n=79)	X ² /p
Edad (rango)	66,9 (32-88)	71,1 (49-88)	66,5 (43-83)	61,9 (25-98)	ns
Sexo femenino	38,6%	37,5%	50,0%	61,0%	ns
Raza blanca	53,0%	56,2%	50,0%	59,7%	ns
HTA	81,8%	70,6%	75,0%	70,6%	ns
DM	25,6%	33,3%	0%	29,3%	ns
Hábito fumar	71,8%	54,5%	50,0%	43,2%	8,38/0,0387
Obesidad	42,0%	36,4%	25,0%	51,6%	ns

4.3.2. Características clínicas y neurológicas de los pacientes.

De acuerdo con la clasificación de Oxford Shire el 20,5% de los pacientes con IC tenía un infarto total de la circulación anterior, el 38,6% infarto parcial, el 36,4% infarto lacunar y el 4,5% infarto de la circulación posterior. El 27,3% de los pacientes presentó ictus previo. El IC de grandes arterias se observó en el 63,6% de todos los pacientes (aterotrombótico en el 29,5% y cardioembólico en 34,1%). El 77,5% del total presentaba algún grado de atrofia cerebral.

De los pacientes con HIP, el 70,6% debutó como hemorragia del hipertenso (HHTA) y el 29,4% como angiopatía amiloide (AAA); lo que pudo determinarse a través de los estudios de imagen y la información clínica. El 17,6% de estos pacientes presentó un ictus previo y el 64,7% tenía atrofia cerebral. Aproximadamente la mitad de los pacientes con ictus (50,8%) tuvo un NIHSS \geq 8 en el ingreso, siendo la severidad más acentuada (NIHSS mayor) en los pacientes con HC que en aquellos con IC. El NIHSS mostró una mejoría significativa y continua entre el ingreso y los 60 días (tabla 11).

Tabla 11. NIHSS al comienzo y a los 60 días en los pacientes con IC y HC.

Grupos de estudio	NIHSS ₀	NIHSS ₆₀
IC	5.0 (2-22)	2.0 (0-14)
HC	13.0 (6-34)	10.0 (2-14)
Total	8.0 (2-24)	4.0 (0-14)

Mediana (10-90 percentiles)

Prueba pareada de Wilcoxon Z=6,27; p=0,0000

IC: Z=5,44; p=0,0000. HC: Z=3,18; p=0,0015

La escala de Glasgow fue evaluada solo en pacientes con HIP, obteniéndose una mediana de 13,5 (9-15). La escala de GDS y el índice de Barthel fueron estimados a los 60 días en pacientes con IC, con valores de 6,5 (1-15) y 80,0 (30-100) respectivamente (mediana; 10-90percentiles).

4.3.3. Marcadores de daño al tejido nervioso para el diagnóstico del ictus.

Se realizó el análisis de la utilidad de las determinaciones séricas de NSE y S100B para establecer el diagnóstico de ictus al ingreso.

Las medianas y 10-90 percentiles de los niveles de NSE y S100B en los 3 grupos de estudio se presentan en la tabla 12.

Tabla 12. Concentraciones séricas de marcadores entre los grupos de estudio.

Nivel de marcadores	Ictus IC+HC (n=61)	Control (n=79)	No Ictus (n=11)	K-W
NSE (µg/L)	15,0 (9,7-22,4)	9,5 (5,8-13,0)	6,0 (5,4-21,5)	H=22,1 p=0,0000
S100B (ng/L)	142,5 (103,0-214,3)	76,0 (53,6-106,6)	117,0 (97,0-153,0)	H=40,2 p=0,0000

NSE: posthoc Ictus vs Control: p=0,0000
S100B: posthoc Ictus vs Control: p=0,000
No Ictus vs Control: p=0,0265

Debido a la poca cantidad de sujetos con AIT y enfermedades confusoras estos dos grupos se combinaron en uno solo (No Ictus). Los resultados muestran que para la NSE solo hay diferencias significativas entre los pacientes con Ictus y los controles, y no hay diferencias respecto al grupo No Ictus. Los niveles séricos de S100B estuvieron significativamente más elevados en pacientes con Ictus y en sujetos con No Ictus con respecto al grupo control (tabla 12).

Se obtuvieron los puntos de corte para NSE y S100B a través del cálculo de la curva ROC entre pacientes con ictus confirmado vs controles. Los valores de corte obtenidos fueron de 14µg/L para la NSE y 130ng/L para S100B. Se distribuyeron los pacientes de los 3 grupos de estudio teniendo en cuenta si los resultados de NSE y S100B estaban por encima (NSE>14 y S100B>130) o por debajo (NSE≤14 y S100B ≤130), del nivel de corte (Tabla 13).

Tabla 13. Cantidad de pacientes según valores de corte de NSE yS100B

Grupos de estudio	NSE ((µg/L)		S100B (ng/L)	
	>14	≤14	>130	≤130
Ictus IC+HC (n=61)	35	26	34	27
No Ictus (n=11)	4	7	5	6
Control (n=79)	19	60	16	63

Considerando los valores de corte de NSE>14µg/L y S100B>130ng/L, calculamos la especificidad y la sensibilidad de ambas proteínas para diferenciar pacientes con ictus de otras enfermedades confusoras y de sujetos con alto riesgo vascular. El área bajo las curvas ROC mostró que NSE y S100B diferenciaron a los pacientes con

ictus confirmado de los controles de alto riesgo con una sensibilidad de 53% y 55% y una especificidad de 79% y 86% respectivamente, pero no los diferenciaron del grupo No Ictus (tabla 14). Como era de esperar la especificidad de NSE y S100B fue mayor cuando se comparó con el control que cuando se comparó con el grupo No Ictus (64% para ambas proteínas)

Tabla 14. Sensibilidad y especificidad de NSE y S100B en pacientes con ictus.

		Corte	Sensibilidad	Especificidad	AUC	95% CI
Ictus vs No Ictus	NSE	14 ug/L	53%	64%	0,68	0,49-0,89
	S100B	130 ng/L	55%	64%	0,60	0,44-0,76
Ictus vs Controles	NSE	14 ug/L	53%	79%	0,73	0,65-0,81
	S100B	130 ng/L	55%	86%	0,81	0,74-0,88

Ictus vs No Ictus (NSE:p=0,049; S100B: p=0,282)

Ictus vs Controles (NSE:p=0,000; S100B: p=0,000)

Dentro del grupo de pacientes con IC, 16 tuvieron un infarto lacunar (36,4%), estando la NSE y la S100B elevadas solamente en el 18,8% y 20% de los casos respectivamente, debido al poco daño celular (neuronal y glial) presente en estos sujetos. Si se analiza el grupo de pacientes con IC, excluyendo los eventos lacunares, la sensibilidad de los marcadores aumentaría para la NSE a un 61% y para la S100B a un 71%. Como era de esperar, la especificidad es superior para la NSE (79%) y S100B (86%) cuando se comparan los ictus respecto al grupo control.

4.3.4. Marcadores hemoquímicos de daño al sistema nervioso central según características clínicas del ictus.

➤ Tipo de enfermedad cerebrovascular.

En la figura 6 se representan las concentraciones de S100B en los cuatro grupos de estudio. Como se muestra, existe un incremento significativo en los pacientes con IC y HC con respecto al grupo control. No hay diferencias significativas entre pacientes con IC y HC, ni de estos respecto a sujetos con AIT. Se puede observar que niveles de S100B fueron semejantes en controles y AIT y en ningún caso del grupo con AIT, estuvieron fuera del rango de dispersión del grupo control.

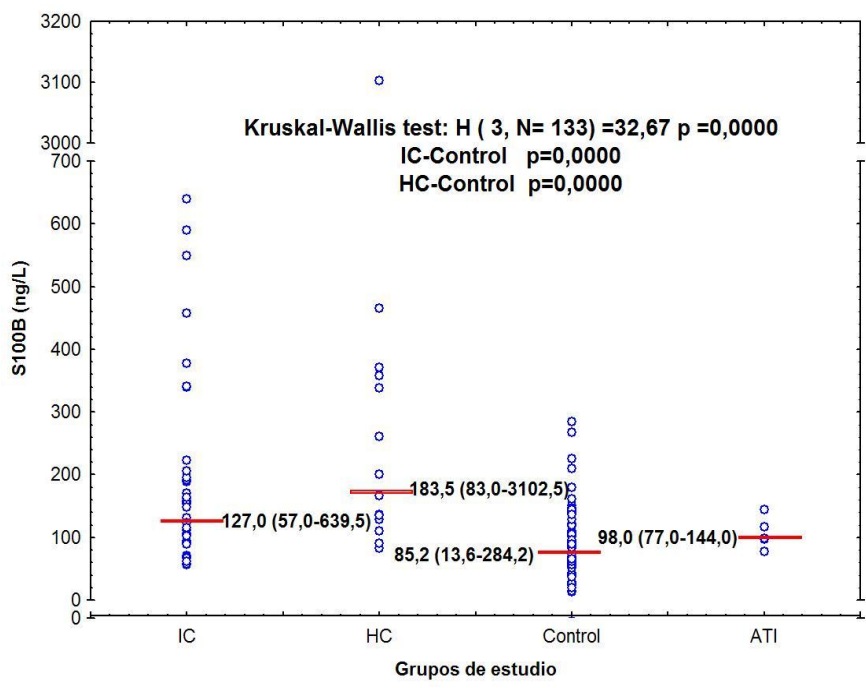


Figura 6. Concentración sérica de S100B en los grupos de estudio.

En la figura 7 se muestran las concentraciones de NSE en los grupos de estudio. Se observa que existe un incremento significativo en los de pacientes con IC y HC con respecto al grupo control y con respecto a los pacientes con AIT. No hubo diferencias significativas entre sujetos con IC y HC; ni entre pacientes con AIT y el grupo control.

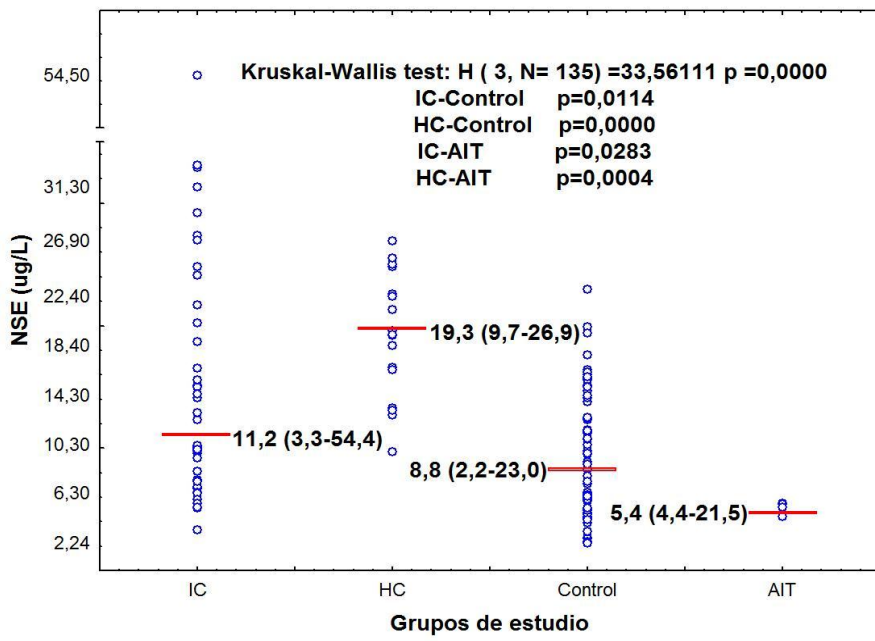


Figura 7. Concentración sérica de NSE en los grupos de estudio.

Además, se evidenció una correlación significativa entre las concentraciones séricas de NSE y S100B ($r=0,478$; $p=0,0002$) en los sujetos con ictus (figura 8).

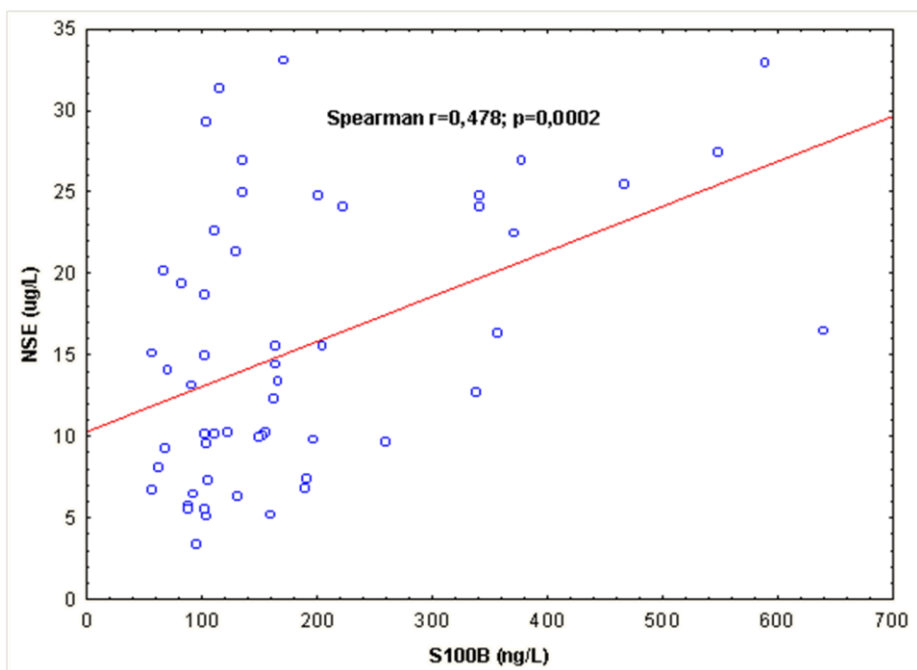


Figura 8. Correlación entre niveles de NSE y S100B en pacientes con ictus.

➤ **Severidad del ictus.**

En los pacientes con ictus la severidad del mismo fue evaluada de varias formas. Primero considerando la clasificación de Oxford Shire en los pacientes con IC y la clasificación de la HIP empleada en este estudio. Además, se unieron los pacientes con ictus (IC+HC) y se clasificaron, según el daño al tejido, en grande y pequeño. Es grande cuando el tamaño del IC y el volumen del sangramiento en la HC calculado es mayor o igual a 10mm^3 y pequeño cuando es menor que esto. Por último se evaluó la severidad clínica en los pacientes con IC y HC, al ingreso con el empleo de la escala NIHSS. En el caso de los pacientes con HC se aplicó también la escala de Glasgow.

En la tabla 15 se muestran las medianas y los percentiles (10-90th) para la NSE y la S100B en pacientes con IC y HC, de acuerdo con la clasificación de Oxford Shire y la localización del sangramiento. Ambos marcadores estuvieron más elevados en pacientes con IC total+parcial que en aquellos con infarto lacunar. Por otro lado en los pacientes con HC, los niveles de NSE fueron significativamente más elevados en

la hemorragia por causa angiopatía amiloide que en la del hipertenso. No se encontraron diferencias significativas para la S100B en la HC.

Tabla 15. Relación entre los niveles de marcadores y las características del ictus.

Marcador	Infarto cerebral		Mann-Whitney
	Total+Parcial+Posterior (n=28)	Lacunar (n=16)	Z/p
NSE	15,4 (9,8-32,9)	7,1 (5,1-20,2)	-3,83/0,0001**
S100B	163,0 (103,0-549,0)	95,0 (61,5-189,0)	-3,40/0,0007**
Marcador	Hemorragia intraparenquimatosa		Mann-Whitney
	HHTA (n=12)	AAA (n=5)	Z/p
NSE	17,5 (12,7-22,4)	24,8 (21,3-25,5)	-2.53/0.0114*
S100B	260,8 (83,0-3102,5)	135,9 (110,0-466,0)	ns

* p<0,05; ** p<0,001

Mediana (10-90percentiles)

HHTA: hemorragia del hipertenso

AAA:hemorragia de causa angiopatía amiloide.

Al comparar el ictus aterotrombótico con el cardioembólico, ninguno de estos marcadores mostró diferencias significativas respecto a la clasificación etiopatogénica del ictus, pero si se observaron concentraciones más elevadas de ambos marcadores en el aterotrombótico y cardioembólico con respecto al lacunar (resultados no mostrados).

Cuando se une a todos los pacientes con ictus (IC+HC) y se clasifica el grado de afectación según las dimensiones de la lesión (grande y pequeña) se encuentran niveles significativamente más aumentados, tanto de NSE como de S100B, cuando el daño es grande (Figura 9).

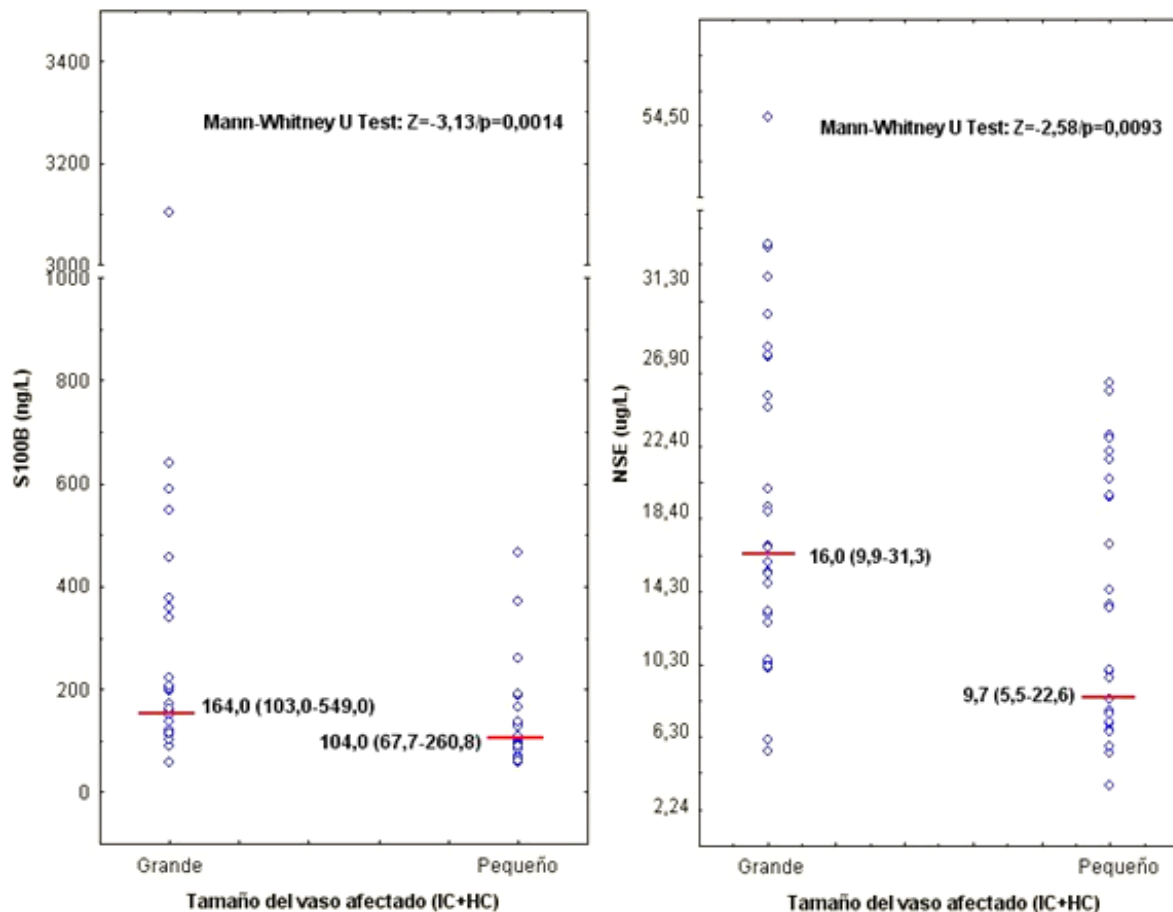


Figura 9. Concentraciones de NSE y S100B según las dimensiones de la lesión cerebral.

Mediana (10-90 percentiles)

Sin embargo, cuando se emplearon las escalas neurológicas para medir la severidad del ictus, NSE y S100B no se asociaron con el grado de severidad del daño al ingreso evaluado a través de la NIHSS₀, tanto en pacientes con IC, como en aquellos con HC. Tampoco hubo asociación cuando se unieron todos los pacientes con ictus respecto al NIHSS₀ (S100B: R=0,26; p=0,0557; NSE:R=0,21: p=0,0971). En los pacientes con HC la escala de Glasgow no se asoció a la NSE ni a S100B.

4.3.5. Marcadores inflamatorios y trombosis según características del ictus.

➤ **Tipo de ictus**

Las figuras 10 y 11 muestran los niveles de PCR y C3 en ictus y controles. La PCR estuvo más elevada en pacientes con IC y HC respecto a controles; mientras que C3 fue superior en IC respecto a controles. Ninguno de los dos mostró diferencias entre los subtipos de ictus.

Los otros marcadores (C4 y AAT) no se diferenciaron entre los grupos estudiados.

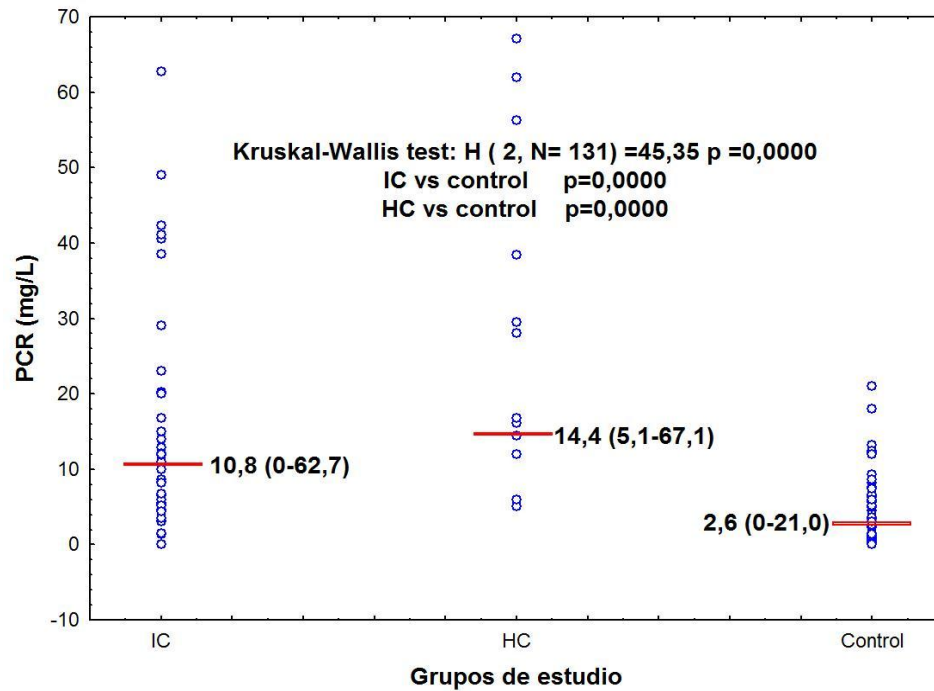


Figura 10. Concentraciones de PCR en los diferentes grupos de estudio.

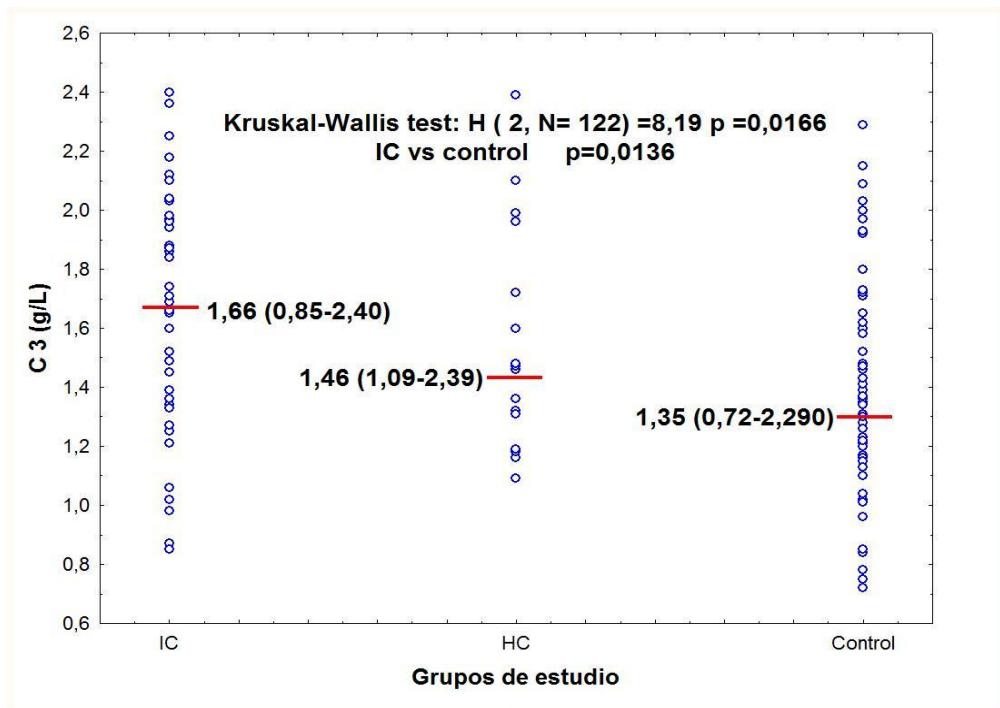


Figura 11. Concentraciones de C3 entre los diferentes grupos de estudio.

Los resultados respecto al dímero D (DD) entre pacientes con ictus y controles se muestran en la tabla 16. Una mayor frecuencia de DD positivo se encontró en los pacientes con ictus respecto a los sujetos controles.

Tabla 16. Positividad del DD en pacientes con ictus y controles.

	Cantidad de sujetos con niveles positivos y negativos de DD			
	Positivo	%	Negativo	%
Ictus	16	45,7	19	54,3
Controles	7	11,9	52	88,1

$X^2=19,1$; $p=0,0002$

Los valores de fibrinógeno estuvieron más elevados en pacientes con IC y HC que en sujetos controles; sin embargo las diferencias significativas se reportaron solo entre sujetos con HC y controles ($p=0,0010$) (Figura 12).

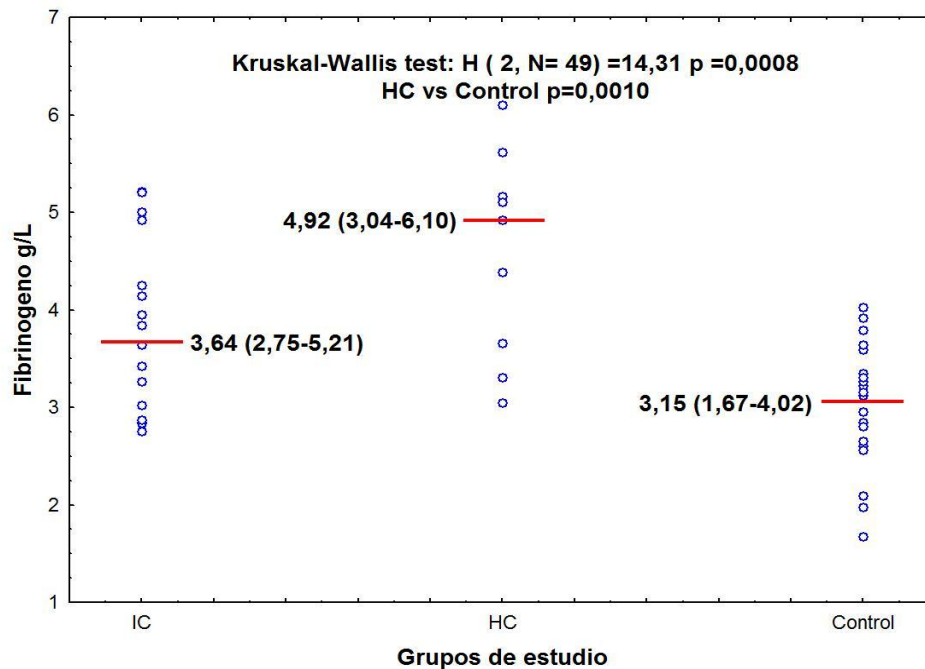


Figura 12. Concentraciones de fibrinógeno en los diferentes grupos de estudio.

Por último, una mayor frecuencia de μ ab positiva se encontró en los pacientes con ictus respecto a los sujetos controles (tabla 17).

Tabla 17. Porcentaje de pacientes con ictus y controles según la presencia de microalbuminuria.

	Cantidad de sujetos con niveles positivos y negativos de μ alb			
	Positivo	%	Negativo	%
Ictus	31	86,1	5	13,9
Controles	17	37,8	28	62,2

$X^2=19,3$; $p=0,0000$.

➤ **Severidad del ictus.**

De todos los marcadores inflamatorios solamente la PCR y el complemento C4 se asociaron con el tamaño del IC, siendo las cifras más elevadas de estas dos variables las correspondientes al IC grande (total+parcial) respecto al pequeño (lacunar). En la figura 13 se presentan las medianas y percentiles (10-90th) de estas dos variables respecto al tamaño del IC. Las otras variables, AAT y C3 no se asociaron al tamaño del IC.

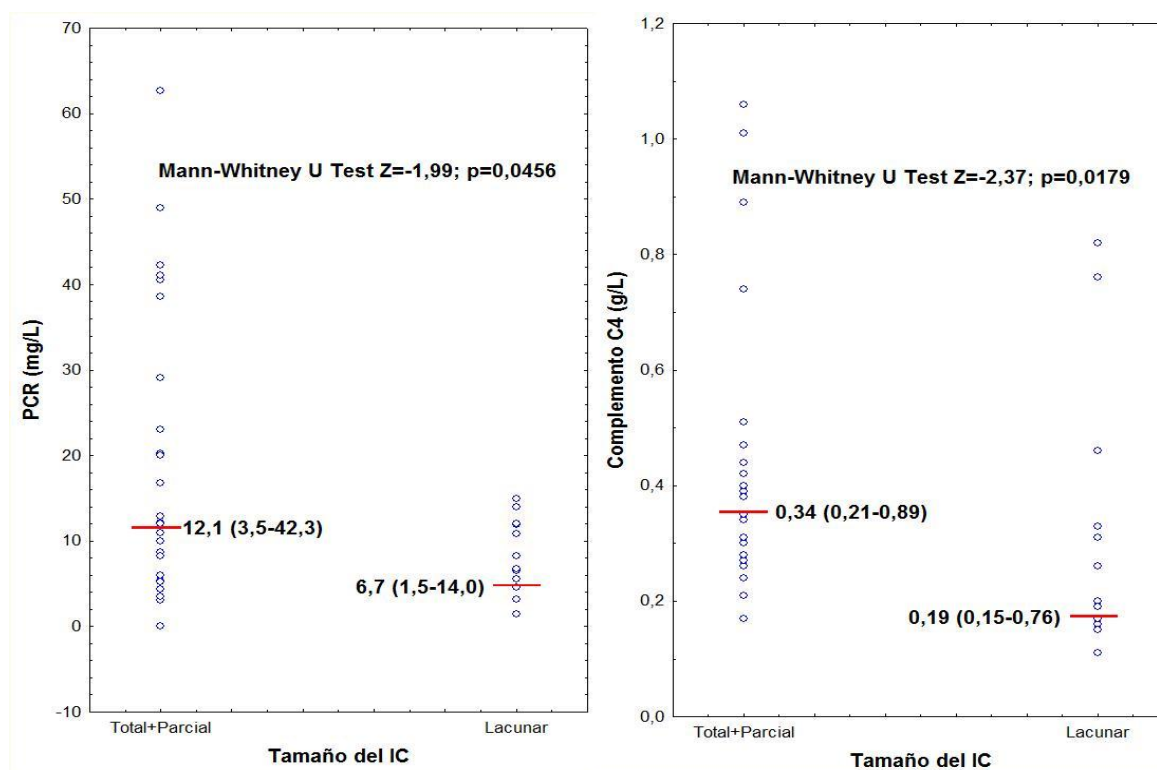


Figura 13. Concentraciones de PCR y de C4 respecto al tamaño del IC. Mediana (10-90 percentiles)

Al evaluar los marcadores inflamatorios en pacientes con HC no se encontraron diferencias en los mismos respecto a la clasificación de la HC (AAA y HHTA). Tampoco cuando se unen todos los pacientes con ictus (IC+HC) se encontraron diferencias en ningún marcador inflamatorio respecto al tamaño de la lesión. No se reportaron diferencias respecto a la clasificación etiopatogénica del ictus (aterotrombótico vs cardioembólico).

Algunos marcadores inflamatorios, como la AAT y C3 mostraron correlaciones con la puntuación del NIHSS al ingreso en pacientes con IC. Sin embargo, cuando se unen todos los pacientes con ictus (IC+HC), solo se encuentra correlación con la AAT. Ni la PCR ni el complemento C4 se asociaron a la puntuación del NIHSS en pacientes con ictus (tabla 18). La severidad del evento en los pacientes con HIP, determinada a través de la escala de Glasgow, solo se asoció a los niveles de C4 (tabla 18). Al aplicar la corrección de Bonferroni por el cálculo de numerosos coeficientes de correlación, solo permaneció significativa la correlación de AAT con NIHSS en todos los pacientes con ictus.

Tabla 18. Correlaciones entre marcadores inflamatorios y puntuación de NIHSS₀ y la escala de Glasgow al ingreso en pacientes con IC.

Marcadores inflamatorios	Correlación de Spearman	
	R	p
NIHSS en IC+HC con AAT	0,34	0,0094
NIHSS ₀ en IC con AAT	0,34	0,0308
NIHSS ₀ en IC con C3	0,35	0,0305
Glasgow en HC con C4	0,52	0,0389

No se observaron diferencias en la presencia de DD ni en los niveles de fibrinógeno respecto al tamaño de la lesión cerebral. Sin embargo cuando el daño es grande el 100% de los pacientes tiene μ alb positiva, mientras que cuando la afectación es pequeña, se excretó albumina en el 58,3% de los pacientes ($X^2=8,12$; $p=0,0044$).

Los marcadores de trombosis (fibrinógeno y DD) y los niveles de μalb no se asociaron significativamente a las escalas que miden severidad del evento al ingreso (NIHSS_0 y escala de Glasgow).

4.3.6. Marcadores hemoquímicos de daño al SNC y de pronóstico de los pacientes con ictus.

Las escalas NIHSS_{60} y el δNIHSS , como medidas de pronóstico neurológico a corto plazo en pacientes con ictus, se dicotomizaron teniendo en cuenta la mediana del NIHSS_{60} y del δNIHSS de todos los pacientes con ictus. Así, los pacientes se distribuyeron en dos grupos para cada variable ($\text{NIHSS}_{60}-\delta\text{NIHSS}\leq 4$ y $\text{NIHSS}_{60}-\delta\text{NIHSS}>4$). Los pacientes con un valor inicial de NIHSS muy bajo ($\text{NIHSS}_0<5$) fueron excluidos, debido a que una menor severidad al ingreso, admite muy poco cambio, y esto no indicaría una pobre recuperación. NIHSS_{60} y δNIHSS estuvieron significativamente relacionadas con los niveles de NSE en todos los pacientes con ictus (Figura 14). Los pacientes que mostraron mayor déficit neurológico ($\text{NIHSS}_{60}>4$) y menor recuperación ($\delta\text{NIHSS}\leq 4$) a los 60 días exhibieron concentraciones más elevadas de NSE.

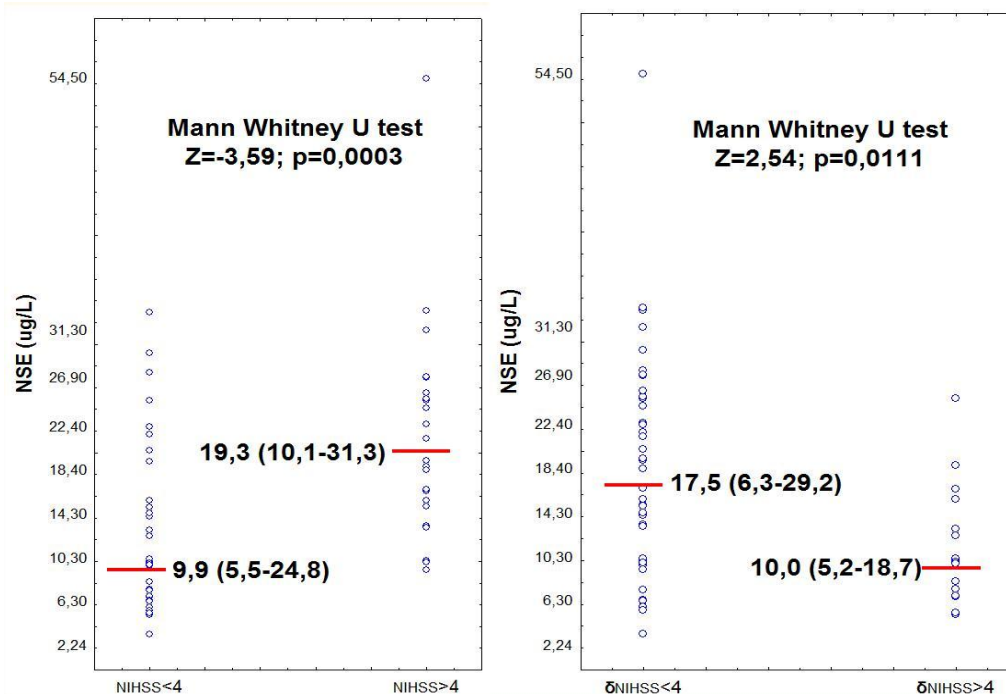


Figura 14. Concentraciones séricas de NSE según la mediana de NIHSS_{60} y δNIHSS en pacientes con ictus.

Cuando los pacientes fueron distribuidos de acuerdo al tipo de ictus, esta asociación con la NSE estuvo presente en los pacientes con IC para NIHSS₆₀ y $\bar{\delta}_{\text{NIHSS}}$ ($Z=2,08$; $p=0,037$ y $Z=-2,44$; $p=0,014$ respectivamente), pero no en los pacientes con HC. La S100B no se relacionó con el NIHSS₆₀ ni con el $\bar{\delta}_{\text{NIHSS}}$ en ninguno de los grupos de pacientes, ni en la totalidad de estos. Sin embargo, sí se encontró una fuerte correlación entre la S100B y la puntuación de la escala GDS en el grupo de pacientes con IC ($r=0,57$; $p=0,0015$) ($r=0,57$; $p=0,0015$).

Al distribuir a los pacientes en dos grupos según la puntuación de la escala GDS en $\text{GDS} \leq 8$ y $\text{GDS} > 8$ (el punto de corte para GDS se determinó por la mediana de todos los pacientes), se pudo observar que no solo los niveles de S100B eran más elevados en pacientes con un valor de $\text{GDS} > 8$ (Figura 15), sino que además todos los pacientes con valores de $\text{S100B} > 200$ ng/L tenían un $\text{GDS} > 8$. También los niveles elevados de NSE se asociaron con valores superiores de GDS (Figura 15).

Por último, en los pacientes con IC el índice de Barthel mostró una ligera correlación con las concentraciones de NSE (Spearman $R=-0,37$; $p=0,0474$), no así con la S100B.

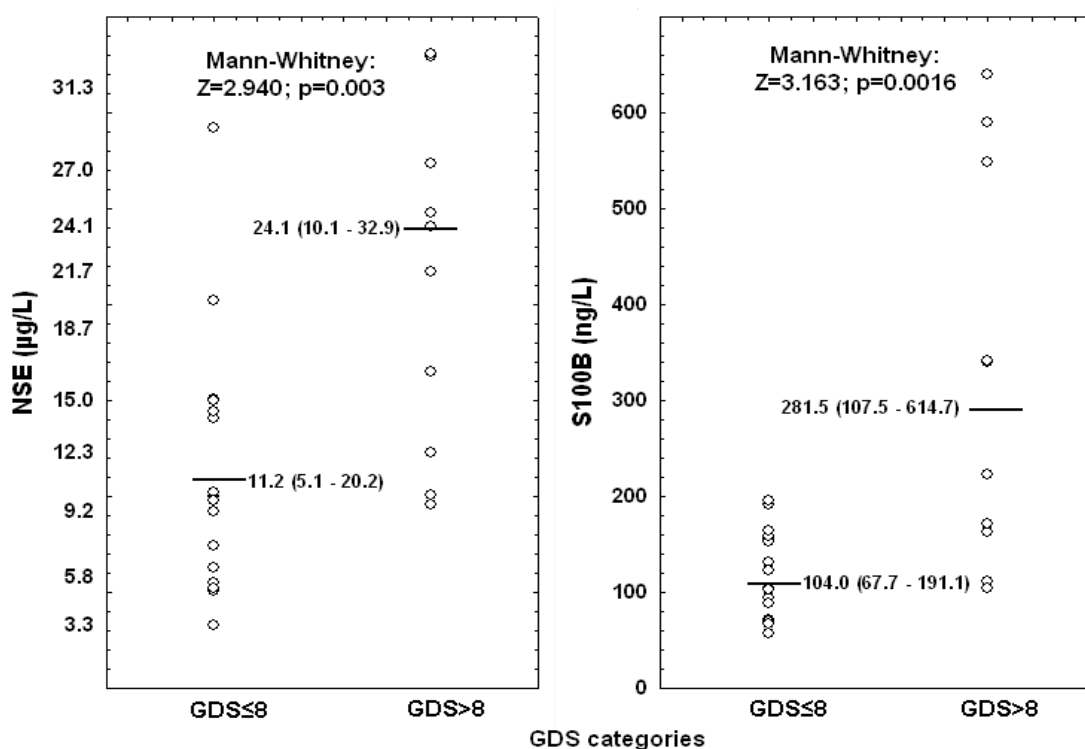


Figura 15. Concentraciones de NSE y S100B según el punto de corte con la puntuación en la GDS.

Por último se realizó un análisis multivariado con estas proteínas específicas de daño. Las variables independientes incluidas en el análisis multivariado (NSE, S100B y tipo de ictus), con los parámetros pronóstico ($\delta_{\text{NIHSS}}/\text{NIHSS}_{60}$) como variables dependientes, se incluyeron en un modelo generalizado de regresión (tabla 19). La NSE se asoció, de forma independiente, con ambas variables pronósticas, mientras que los niveles de S100B y el tipo de ictus no se asoció. Por otro lado, el análisis multivariado con la GDS como variable pronóstica, y las variables NSE, S100B, δ_{NIHSS} y NIHSS_{60} como variables independientes, mostró que solo la S100B se asoció de forma independiente con los síntomas de depresión post ictus (tabla 19).

Tabla 19. Asociaciones independientes para las medidas pronosticas en pacientes con ictus, después de un análisis de regresión múltiple.

Variables	β (95% CI)
Modelo con NIHSS_{60} como variable dependiente (multiple R=0.497; F=5.35, p=0.0029)	
S100B (F=1,87; p=0,1776)	-0,201 (-0,4963-0,0943)
NSE * (F=9,28; p=0,0037)	0,458(0,1560- 0,7604)
Tipo de ictus (F=3,23; p=0,0785)	-0,229 (-0,4853-0,0271)
Modelo con δ_{NIHSS} como variable dependiente (multiple R=0,518; F=5,98, p=0,0015)	
S100B (F=2,09; p=0,1343)	0,103 (-0,2239-0,4309)
NSE * (F=12,16; p=0,0000)	-0,292 (-0,6218 -0,0482)
Tipo de ictus (F=3,13; p=0,0526)	0,068 (-0,2159 – 0,3522)
Modelo con GDS como variable dependiente (multiple R=0,768; F=7,93, p=0,00041)	
S100B * (F=7,14; p=0,014)	0,440 (0,098 – 0,781)
NSE (F=3,72; p=0,067)	0,352 (-0,027- 0,731)
NIHSS_{60} (F=3,72; p=0,067)	0,242 (-0,080 – 0,564)
δ_{NIHSS} (F=1,14; p=0,297)	0,173 (-0,163 – 0,510)

Teniendo en cuenta estos resultados se calculó la sensibilidad y especificidad de NSE y S100B para predecir el pronóstico neurológico y síntomas depresivos post ictus respectivamente, empleando el análisis de la curva ROC (Figura 16). La concentración sérica de $\text{NSE} > 16,0 \mu\text{g/L}$ predijo un peor pronóstico neurológico con una sensibilidad del 74% y una especificidad de 72%; mientras que la concentración

de S-100B > 157,5 ng/L predijo la aparición de síntomas depresivos post ictus con una sensibilidad del 75% y una especificidad del 80%.

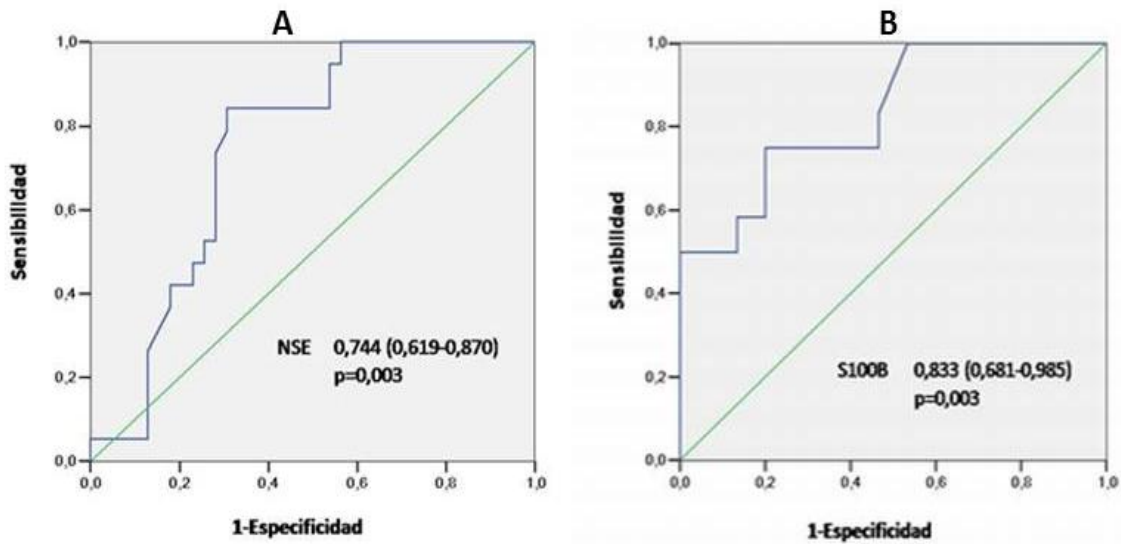


Figura 16. Curvas ROC para: A) NSE como predictor de déficit neurológico y B) S100B como predictor de síntomas depresivos. Área bajo la curva (IC 95%)

4.3.7. Marcadores inflamatorios y de trombosis en el pronóstico del ictus.

En pacientes con ictus (IC+HC) el marcador hemquímico PCR mostró asociación con la escala de déficit neurológico NIHSS₆₀ (Figura 17).

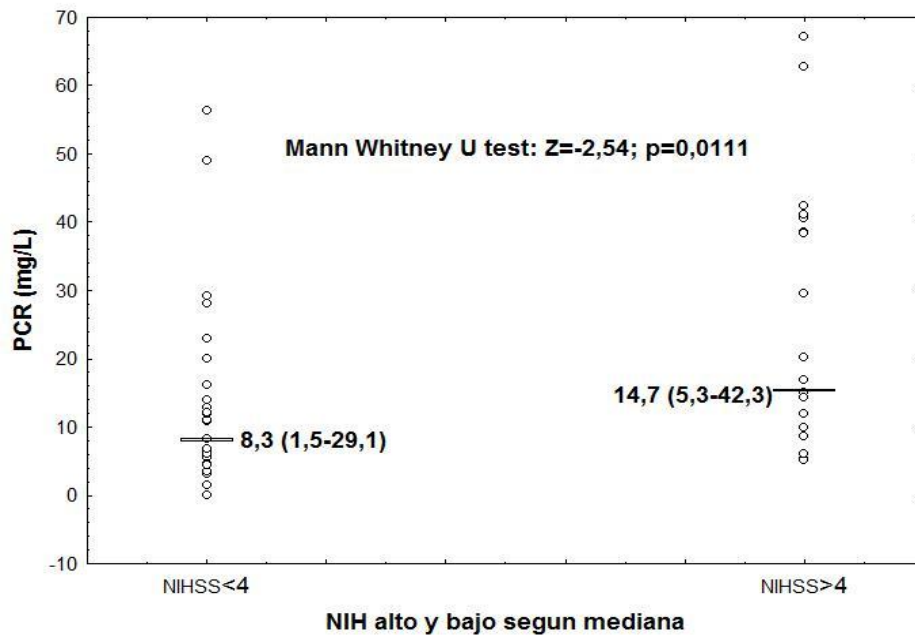


Figura 17. Concentración de PCR según la puntuación en NIHSS₆₀ en ictus.

Cuando se analizan solamente los pacientes con IC se mantiene la relación PCR-NIHSS₆₀ ($Z=-2,63$; $p=0,0084$) y en los pacientes con HC aparece la asociación C3-NIHSS₆₀ ($Z=2,26$; $p=0,0239$) de forma contraria a lo esperado.

Los parámetros inflamatorios no se asociaron con la variable que expresa el grado de recuperación (δ_{NIHSS}) en pacientes con ictus, tan solo el complemento C3 se asoció de una forma contraria a lo esperado; o sea, pacientes con una mejor recuperación ($\delta_{\text{NIHSS}} \geq 4$) presentaron niveles más elevados de C3 (prueba U de M-W: $Z=-1,96$; $p=0,0497$).

No se encontró relación entre estos marcadores y el índice de Barthel; sin embargo, si se observó correlación entre los niveles de PCR y la puntuación en la escala de la depresión en pacientes con ictus (Figura 18).

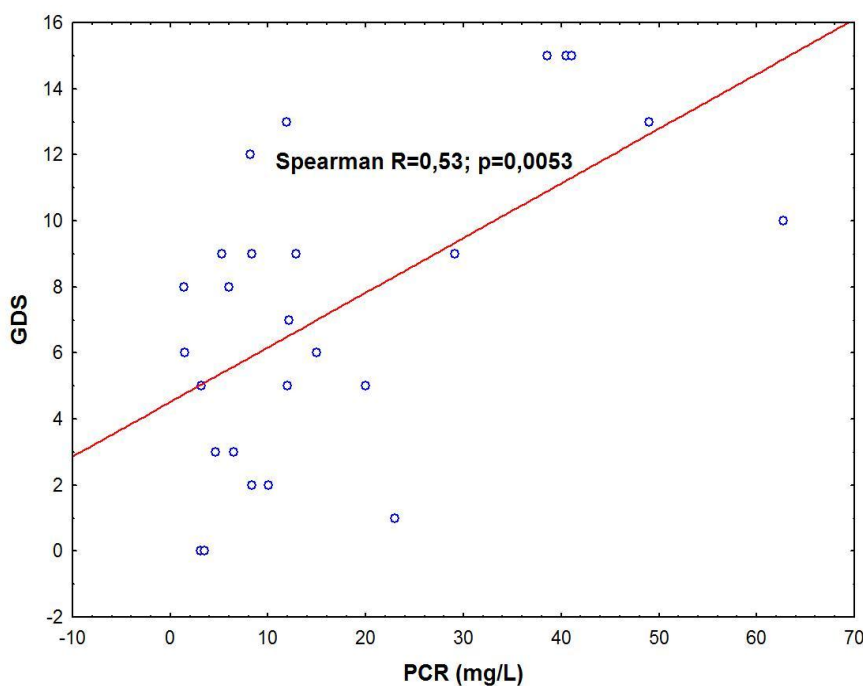


Figura 18. Concentraciones de PCR y la puntuación en la escala de la depresión.

Los niveles de fibrinógeno y los títulos de DD no se asociaron con ninguna de las escalas pronósticas (NIHSS₆₀, δ_{NIHSS} , GDS e índice de Barthel) en los pacientes con ictus. La presencia de μalb no se relacionó con el pronóstico neurológico (NIHSS₆₀, δ_{NIHSS}) ni con el índice de Barthel. Sin embargo, la totalidad de los pacientes con ictus que presentaban una puntuación en la escala GDS > 8 tenían títulos positivos de μalb ($X^2=6,43$; $p=0,0112$) (Figura 19).

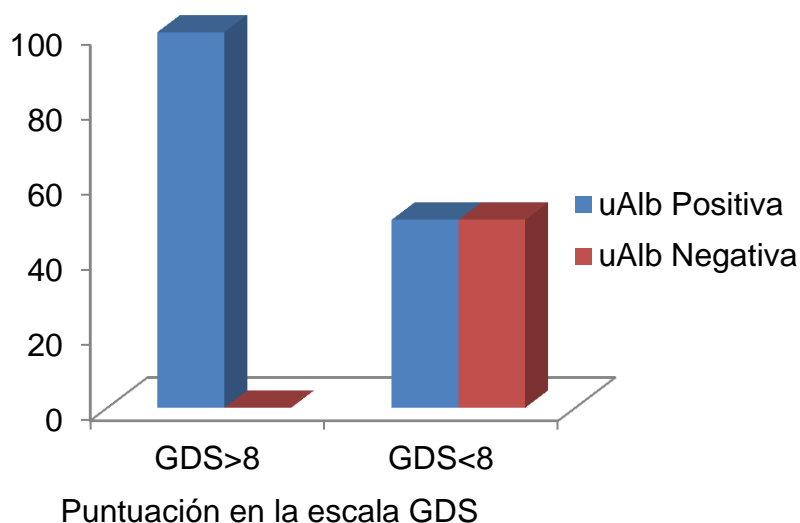


Figura 19. Porcentaje de pacientes con microalbuminuria según la puntuación en la escala GDS.

4.3.8. Relación de los distintos marcadores hemoquímicos en pacientes con ictus.

En la siguiente tabla se muestran las correlaciones que resultaron significativas entre los marcadores hemoquímicos de daño cerebral, los inflamatorios y de trombosis (tabla 20). Solo la correlación PCR-S100B permaneció significativa después de aplicar la corrección de Bonferroni.

Tabla 20. Correlaciones entre los diferentes marcadores en pacientes con ictus.

Correlaciones	n	R Spearman	p
PCR-S100B	51	0,39	0,0047
PCR-NSE	56	0,33	0,0120
Fibrinógeno-NSE	26	0,41	0,0378

4.3.9. Evaluación de un panel de marcadores para predecir el pronóstico.

Las proteínas NSE y PCR se asociaron en el análisis univariado con el pronóstico neurológico de los pacientes con ictus, por esto diseñamos un panel formado por ambas moléculas para determinar su sensibilidad y especificidad para la predicción del pronóstico de estos pacientes. El panel se categorizó en alto cuando las concentraciones de las 2 proteínas estaban por encima del nivel de corte

establecido. Se encontró que el panel NSE-PCR se asociaba al déficit neurológico de los pacientes a los 60 días medido por NIHSS (Pearson $X^2=5,35$; $p=0,0207$), con una sensibilidad de 64,3% y especificidad de 72,0%. Estos valores no son superiores a los obtenidos anteriormente para la NSE sola como indicador pronóstico (sensibilidad 73,7% y especificidad 71.8%)

Para estimar la aparición de síntomas depresivos, según la escala GDS, se conformó un panel integrado por S100B-PCR- μ alb. En este caso se incorporó la μ alb ya que anteriormente se observó que todos los pacientes con GDDS>8 presentaron μ alb. Este panel se consideró positivo cuando, al menos, dos de las variables fueron positivas. Se encontró que el panel se asoció al grado de depresión de los pacientes (Pearson $X^2=5,62$; $p=0,0180$) (tabla 21), con una sensibilidad de 91,7% y especificidad de 55,6%. Estos resultados indican que la sensibilidad aumentó notablemente, lo que se logra a expensas de una disminución de la especificidad.

Tabla 21. Panel de marcadores S100B-PCR- μ alb y la escala de la depresión.

Escala GDS	Panel marcadores		Total
	Positivo	Negativo	
GDS \leq 8	4 (44,1%)	5 (55,6%)	9
GDS>8	11 (91,7%)	1 (8,3%)	12

4.4 DISCUSIÓN.

4.4.1 Marcadores hemoquímicos de daño al sistema nervioso en el ictus.

En el 1er capítulo de esta tesis presentamos resultados que muestran elevación de las concentraciones séricas de NSE y S100B, al igual que de algunos marcadores inflamatorios, en pacientes con HTA esencial; con evidencia en el caso de la NSE, de que este incremento se relacionaba con la presencia de lesiones hiperintensas de sustancia blanca. En base a estos resultados sugerimos la posibilidad de que la NSE pudiera utilizarse como un marcador hemoquímico de daño silente al SNC en la HTA esencial. Teniendo en cuenta que la HTA es una comorbilidad frecuente en el ictus y su principal factor de riesgo; evaluamos si el aumento en suero de NSE y S100B, reportado por varios autores en el ictus^{115,184}, pudiera estar influenciado por la

presencia de HTA. Los resultados demuestran que el aumento de ambas proteínas en pacientes con ictus se produce independientemente de la previa elevación encontrada en los sujetos hipertensos; lo cual pudimos comprobar con la utilización de un grupo control conformado por individuos con alto riesgo de enfermedades vasculares producto de las comorbilidades presentes en los mismos. Estos hallazgos sugieren que el incremento observado pudiera estar en relación con la liberación a la circulación de estos marcadores por la lesión cerebral isquémica o hemorrágica. En los estudios realizados por otros autores no se utilizaron sujetos controles con estas características, por lo que esta investigación aporta en este aspecto información adicional.

4.4.2 Utilidad de la medición de la concentración sérica de NSE y S100B para el diagnóstico de ictus agudo.

Aunque muchas proteínas han sido asociadas al ictus, el empleo de estas como un marcador útil para el diagnóstico diferencial de esta enfermedad en la práctica clínica ha sido difícil³³. Algunas de las causas para esto han sido la heterogeneidad del ictus y la variedad de enfermedades que mimetizan al ictus³⁰. En el presente trabajo se pudo constatar que las concentraciones séricas de NSE y S100B, en pacientes que llegaban a la sala de emergencias con el diagnóstico presuntivo de ictus agudo, no se diferenciaban entre ictus confirmado y de otras enfermedades confusoras⁷⁴. Esto pudiera estar en relación con el paso de estas proteínas del SNC a la circulación sistémica producto de su liberación y/o secreción ante el daño neuronal/glial, a la excitotoxicidad y a la disfunción de la BHE, independientemente de la etiología del cuadro neurológico. Otros autores también han reportado que estos marcadores no son específicos para el ictus, ya que concentraciones altas de ambos se han reportado en otras enfermedades neurológicas como son la enfermedad de Alzheimer, epilepsia, tumores cerebrales, demencia, enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, y otras^{21,92,95,97}.

El análisis de la curva ROC para NSE y S100B en el presente trabajo mostró valores de especificidad de 79% (IC 95%: 66–85) y 86% (IC 95%: 71–89) respectivamente, cuando se comparó con un grupo control. Sin embargo comparado con el grupo de No Ictus (enfermedades confusoras+AIT), estos valores disminuyeron al 64%. A su

vez, se pudo comprobar que aunque estos biomarcadores séricos diferenciaban entre pacientes con ictus y sujetos controles, no eran efectivos para diferenciar el ictus de otras enfermedades confusoras; que es la situación real que se presenta en la atención de emergencia. Esto pudiera responder a dos situaciones fundamentales: 1) la heterogeneidad del ictus, que puede variar desde lesiones pequeñas (como el infarto lacunar y microhemorragias) hasta lesiones extensas por oclusión o sangramiento de grandes vasos y 2) en algunas condiciones neurológicas que se pueden confundir con un ictus, la lesión cerebral también se acompaña de la liberación de proteínas específicas del cerebro por mecanismos similares al ictus. Whiteley y col reportan una gran variabilidad en los valores de sensibilidad para ambas proteínas (NSE: 55–80; S100B: 55–60) y en la especificidad para la NSE (NSE: 35–100)¹⁹⁵. Los resultados de sensibilidad de NSE y S100B -53 y 55% respectivamente-, se encontraron dentro del rango reportado para la sensibilidad de estas proteínas en la literatura científica, al igual sucedió con valores más bajos de especificidad. La baja sensibilidad de estos dos marcadores posiblemente se sugiere que sea producto de la presencia de pacientes con infartos lacunares, los cuales mostraron valores de NSE y S100B similares a los de los sujetos en alto riesgo vascular⁷⁴. Por otro lado, la baja especificidad observada (64% para ambas proteínas) puede estar en relación con que otros autores la refieren respecto al 95-98% del intervalo de referencia en sujetos sanos²², mientras que en nuestro estudio las comparaciones realizadas fueron contra un grupo de pacientes con No Ictus y controles con un alto riesgo de enfermedades vasculares.

A pesar del amplio uso que han tenido ambos marcadores en el diagnóstico del ictus; todavía se duda de su verdadera utilidad clínica, sobre todo la S100B como marcador en el ictus isquémico²². Estos autores expresan la poca validez de esta proteína debido a su baja especificidad y a su cinética de liberación. Sin embargo, otros estudios han reportado que con el empleo de la S100B como marcador de daño en el trauma craneal, se evitaría el empleo de la TAC en un 28-30% de los casos¹⁹⁶⁻¹⁹⁷. De hecho, Saenger y Christenson concluyeron que la S100B no debe ser empleada para el diagnóstico diferencial del ictus y sí para la evaluación del daño cerebral y el trauma craneal⁶. Por otro lado, Whiteley y col analizaron 19 marcadores hemoquímicos (entre los cuales se encontraban NSE y S100B) para diferenciar el

ictus de otras enfermedades confusoras, y solo el tPA y el pro-BNP mostraron concentraciones significativamente más elevadas en los pacientes con ictus¹⁹⁵. Sin embargo, estos dos marcadores no superaron la especificidad y sensibilidad de las escalas clínicas empleadas para el diagnóstico del ictus³⁰. A su vez, en un estudio muy reciente, Dassan y col reportan la poca utilidad diagnóstica de otro marcador hemoquímico –el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)– para el diagnóstico diferencial del ictus¹⁹⁸.

Por tanto, estos resultados concernientes a la no utilidad de los marcadores hemoquímicos para el diagnóstico diferencial del ictus agudo apoyan nuestros hallazgos.

4.4.3 Concentración sérica de NSE y S100B asociada a las características clínicas del ictus agudo.

El incremento de S100B y NSE detectado al ingreso solo diferenció entre los tipos de ictus (IC y HC) respecto a los controles. Las concentraciones sanguíneas más elevadas de NSE y S100B en el ictus hemorrágico pudieran responder a la mayor severidad del cuadro clínico en estos pacientes, los cuales mostraron una puntuación más elevada en la escala de NIHSS al ingreso que los pacientes con IC.

Aunque solo se pudieron incluir 4 pacientes con AIT, llama la atención que estos pacientes mostraron concentraciones similares (S100B) o por debajo del grupo control (NSE); lo cual apoya hallazgos de otros autores que no encontraron elevación de estos marcadores en los eventos de isquemia transitorios^{199,200}.

En el presente estudio no se encontró asociación de las cantidades basales de NSE y S100B con la severidad del ictus, medida por la escala clínica NIHSS. La correlación entre el aumento de estas proteínas y la discapacidad clínica en la fase aguda del IC, es controversial. Algunos estudios no han podido demostrar esta relación^{201,202}, mientras que otros sí^{19,22,203}.

La falta de correlación entre NSE y S100B con la puntuación en la escala del NIHSS al ingreso en nuestro estudio se puede explicar porque un infarto pequeño, con poca necrosis tisular, pero ubicado en una región que comprometa una función vital del cerebro, pudiera ocasionar un déficit neurológico grande. O sea que, no siempre el aumento de estas proteínas en la circulación sistémica se relaciona necesariamente

con un déficit neurológico marcado. También la falta de asociación entre S100B y el estado clínico de los pacientes con ictus puede relacionarse con la secreción de esta proteína durante la activación astrogliar, con o sin presencia de daño cerebral; pero también hay que considerar el posible aumento a partir de fuentes extracerebrales^{77,204}. No obstante, este último criterio fue rechazado por Pham y col, quienes mostraron que aunque el aumento de S100B en suero no es exclusivo de las células del tejido nervioso, las fuentes extracerebrales no afectan las concentraciones de esta proteína en pacientes sin trauma cerebral o daño sistémico producto de un accidente o cirugía²⁰⁵. Otra causa puede estar relacionada con la liberación prolongada y retrasada de estas proteínas a los capilares durante la fase aguda del ictus⁶. Por ejemplo, ha sido reportado un pico para ambas proteínas (NSE y S100B) a las 24 horas del evento en pacientes con HIP²⁰⁶. En nuestro estudio los pacientes fueron reclutados en las primeras horas después del comienzo de los síntomas, pero la extracción de sangre se realizó al menos 12 horas después del ingreso, con una media de 41 horas.

El aumento significativo de NSE y S100B en pacientes con IC grande (total+parcial) vs pequeño (infarto lacunar) era esperado; así como respecto al aumento del tamaño de la lesión medido por TAC en pacientes con HC. Resultados similares han sido reportados previamente por otros autores^{116,117}; incluso se ha observado que las concentraciones de NSE se han correlacionado con el volumen de la lesión en la IRM, que pueden ser indicativos de la severidad de la lesión. Tampoco no hubo diferencias entre ambas proteínas y la clasificación etiológica del IC, o sea, el aumento fue similar en el IC aterotrombótico y cardioembólico; y por supuesto, los valores de ambas proteínas disminuyeron en la etiología lacunar. Todos estos resultados pudieran estar relacionados con el grado de la necrosis tisular y el aumento de la reactividad celular ante el daño hipóxico-isquémico.

Resulta interesante resaltar el aumento marcado en las cantidades de NSE en pacientes con HC de causa angiopatía amiloide con relación a la hemorragia del hipertenso. Es necesario señalar que en los 5 pacientes de causa angiopatía amiloide, el sangramiento abrió a ventrículos; lo que solo ocurrió en 2 pacientes con HC del hipertenso. La extravasación de la sangre a ventrículos permitiría un pasó

más directo a la sangre y una mayor elevación de NSE sistémica; sin embargo no ocurrió así para la S100B.

Por último, la correlación positiva entre NSE y de S100B en los pacientes con ictus-también reportada por otros autores 24 horas después del IC¹⁰⁷ y en la hipoxia cerebral post paro cardiorrespiratorio²⁰⁷, entre otros sugiere una estrecha interacción entre el daño de células gliales y neuronales, con un patrón semejante de difusión de ambas proteínas hacia los capilares sanguíneos a partir de la apertura de la BHE.

4.4.4 Concentración sérica de NSE y S100B y pronóstico a corto plazo en el ictus agudo.

Los marcadores sanguíneos parecen ser una buena opción para establecer el pronóstico en el ictus. Algunos autores han reportado asociaciones entre las concentraciones de NSE y el pronóstico funcional a corto y largo plazo en pacientes con ictus, específicamente en pacientes con IC^{75,208}. Otros han reportado una fuerte correlación entre la S100B de suero y LCR con el pronóstico del ictus^{116,209}. No obstante, la asociación entre ambas proteínas y el pronóstico clínico después de un ictus agudo sigue siendo un tema controversial en la literatura¹⁹⁵.

En este trabajo demostramos que a los 60 días la concentración sérica de NSE está asociada a las medidas del déficit neurológico (NIHSS₆₀) y al grado de recuperación ($\bar{\delta}_{\text{NIHSS}}$); mientras que la S100B no se relacionó con el déficit neurológico, pero sí con la severidad de los síntomas depresivos(GDS)⁷⁵.

El análisis de la curva ROC arrojó que concentraciones séricas de NSE >16,0 µg/L predecían mayor déficit neurológico a corto plazo en pacientes con ictus agudo con una sensibilidad del 74% y especificidad del 72%; mientras que las de S100B >157,5ng/L predecían la aparición de síntomas depresivos post ictus con una sensibilidad del 75% y una especificidad del 80%. De esta manera en la presente investigación obtuvimos resultados que concuerdan con los hallazgos de algunos autores que también han encontrado la utilidad de la determinación de NSE en suero para el pronóstico neurológico en pacientes con ictus^{115,116}.

El hecho de que, en este estudio, NSE y S100B se relacionen con diferentes aspectos del pronóstico en el ictus –déficit neurológico y síntomas depresivos respectivamente- sugiere que pueden existir efectos hipóxicos diferentes sobre

células neuronales y gliales y/o diferentes localizaciones de las lesiones. En este sentido resulta interesante la evidencia de Hermann y col, que refieren la utilidad de la S100B, -y no de la NSE- en el pronóstico neuropsicológico después de un trauma craneal²¹⁰.

Aunque el daño cerebral debido al ictus probablemente contribuye a elevar la S100B en pacientes con síntomas depresivos; pueden que participen otros mecanismos subyacentes, ya que la S100B no se asoció con la severidad del ictus, ni con el pronóstico neurológico a corto plazo.

La relación encontrada entre S100B y los síntomas depresivos dos meses después del episodio agudo resultó un hallazgo interesante e inesperado. Estudios previos han reportado aumento de S100B en los eventos depresivos mayores y disminución como consecuencia del tratamiento antidepresivo eficaz²¹¹. También se ha reportado que es útil en la predicción de conductas suicidas en adolescentes con psicosis y trastornos del humor²¹². Otros autores han observado una asociación entre el aumento de S100B y los síntomas depresivos en enfermos renales en estado terminal²¹³.

El mecanismo mediante el cual la S100B participa en la depresión mayor no ha sido dilucidado aún; algunos suponen que estén implicados la destrucción de los astrocitos, el daño a la BHE y la secreción activa de oligodendrocitos y astrocitos²¹⁴. Sin embargo se ha planteado también que el aumento de S100B en pacientes deprimidos, es un mecanismo compensatorio que puede contribuir a recuperar la neuroplasticidad perdida, al favorecer el crecimiento neuronal y la sinaptogénesis²¹⁴⁻²¹⁵. No obstante, la situación que se presenta en el ictus es diferente; ya que se trata de un proceso que da lugar a una lesión encefálica aguda, donde se libera y/o secreta S100B hacia la circulación sanguínea. En pacientes con síntomas depresivos post ictus puede que la mayor liberación de S100B se deba a un aumento en la necrosis de regiones ricas en sustancia blanca, las cuales guarda relación con estos síntomas depresivos. A su vez, se ha planteado que el ictus predispone al individuo a desarrollar depresión por la ruptura de tractos de fibras que conectan estructuras corticales y subcorticales (circuitos frontoestriatales)²¹⁵. En un metanálisis realizado por Hermann y col²¹⁰ se concluye que las hiperintensidades de sustancia blanca son importantes en el desarrollo de la depresión tardía. Sin embargo, en otros trabajos se

señala que la depresión no se relaciona con el volumen de estas hiperintensidades, sino más bien con su localización específica^{216,217}. Esto es apoyado por los hallazgos de que las hiperintensidades periventriculares se relacionan con disfunción cognitiva²¹⁸, y las subcorticales con síntomas depresivos²¹⁹.

A parte de las enfermedades psiquiátricas, la relación entre depresión y los niveles séricos de S100B, ha sido solamente explorada en los síntomas depresivos subsecuentes al infarto del miocardio²²⁰. Las condiciones de esta investigación se asemejan mucho a las del presente estudio, ya que la elevación de S100B en el suero se detectó entre las 24-72 horas después de la instalación del infarto del miocardio y se correlacionó positivamente con síntomas depresivos evaluados en un período de 3 a 12 meses después. Aunque no pudieron descartar completamente la contaminación con S100B cardíaca, invocan varios argumentos a favor de que la fuente principal haya sido un daño cerebral asintomático subsecuente al evento cardiovascular²²⁰.

Por tanto, hasta donde pudimos conocer, nuestro resultado sería el primer reporte que asocia las concentraciones elevadas de S100B con los síntomas depresivos post ictus.

Aunque la depresión post ictus es bien conocida, ha sido subestimada en los últimos años²²¹, sin embargo en un metanálisis reciente se demostró que la depresión tiene relación con la mortalidad post ictus²²². La relación estrecha entre depresión, inflamación sistémica y respuesta inmune cerebral²²³. Además la disfunción que provoca la depresión sobre los mecanismos inmunológicos, la cascada de la coagulación y el daño endotelial²²⁴, son elementos que pueden repercutir negativamente sobre la evolución del paciente con ictus.

Por lo tanto, la disponibilidad de un marcador sanguíneo que alerte tempranamente la probabilidad de que se desarrolle una depresión post ictus sería de mucha utilidad. Los resultados obtenidos con la S100B en la presente investigación requieren sin duda de más estudios para su confirmación, pero pudieran constituir un punto de partida en este campo.

Los resultados en pacientes con HC muestran una falta de correlación entre los niveles de estos marcadores hemoquímicos y las medidas basales y evolutivas, una explicación para esto pudiera ser el tiempo de extracción de las muestras de sangre,

que en estos pacientes estuvo entre las 24-72 horas del comienzo de los síntomas, y la HC es un proceso donde rápidamente ocurre la elevación de marcadores de daño producto de la descarga de sangre al tejido afectado. También en la HC se reportan picos en los valores de NSE y de S100B a las 24 horas y una asociación entre la NSE y un mal pronóstico^{206,209}. Por otro lado, reportaron que los niveles de NSE y de S100B en LCR y de S100B en suero brindan la posibilidad de distinguir a pacientes con HSA con un buen y mal pronóstico (Glasgow 1-3)²⁰⁹. No obstante, nuestra cohorte solo se compuso de pacientes con HIP, con valores en la escala de Glasgow >8.

En resumen, se demuestra que el aumento en la cantidad de NSE y de S100B en pacientes con ictus es superior al reportado previamente en la HTA y que estos marcadores pudieran tener valor predictivo diferente (déficit neurológico y depresión post ictus, respectivamente) en el IC. Estos resultados podrían ampliar el conocimiento acerca del papel de los marcadores hemoquímicos de daño al tejido cerebral en el ictus agudo.

4.4.5 Marcadores inflamatorios, de trombosis y disfunción vascular en el ictus agudo.

Se ha demostrado que la inflamación juega un papel fundamental en la fisiopatología del ictus, a través de la activación glial, producción de moléculas proinflamatorias y citocinas e infiltración de monocitos²²⁵⁻²²⁶. Al mismo tiempo, se sabe que la presencia de inflamación sistémica crónica y el estado protrombótico constituyen factores de riesgo para el ictus²²⁷⁻²²⁸.

En la presente investigación se detectaron cantidades incrementadas de PCR, C3, μ alb y DD en los pacientes con ictus, lo cual ha sido reportado en estudios anteriores^{182,229,230}. Al subdividir a los pacientes en ictus isquémico y hemorrágico, la elevación de PCR se mantuvo en ambos grupos; mientras que en el isquémico se acompañó además de incremento de C3 y en el hemorrágico de fibrinógeno. La elevación de la PCR y de moléculas de complemento es muy común en ambos tipos de ictus, producto de las reacciones inflamatorias como consecuencia del daño. La secreción de interleucinas proinflamatorias conlleva al aumento de PCR, a la activación del complemento y a la deposición de C3 en tejidos, lo cual aumenta el

área infartada a expensas de la zona de penumbra y promueve aún más la aterogenésis y la aterotrombosis. Todo esto facilita la proliferación vascular, el influjo de fibroblastos y la posterior fibrosis arterial^{229,230}.

El incremento de C3 observado en esta investigación, sin aumento de C4 no resulta contradictorio si tenemos en cuenta que se han reportado diversas vías de activación del complemento durante el ictus^{230,231}. Inicialmente la activación ocurre a través de la vía clásica, y donde C4 es un elemento fundamental en la respuesta inflamatoria que ocurre en el área infartada y la PCR puede ser el activador en este proceso. No obstante, es posible que existan otras sustancias generadas en esta área que sean capaces también de activar el complemento de forma diferencial²³¹. En general el aumento en los niveles de proteínas de fase aguda en pacientes con ictus agudo es esperado como respuesta a la necrosis isquémica y/o hemorrágica tisular, a la amplia cascada de reacciones inflamatorias y la acumulación de células alrededor de la zona dañada^{230,232}.

Sin embargo, algunos autores plantean que la elevación sistémica de marcadores registrada de 1 a 3 días después del ictus se relaciona más con la inflamación crónica establecida por años en estos pacientes. Esto puede ser producto de la aterosclerosis, la disfunción endotelial y el estrés fisiológico, lo que provoca un daño vascular progresivo que aumenta el riesgo de ictus^{227,228}.

Por otro lado, la aparición, en el presente estudio, de títulos positivos de μ alb y DD en pacientes con ictus, ha sido descrita con anterioridad producto de la activación de la síntesis de monocitos, la liberación de citosinas proinflamatorias y la disfunción vascular generalizada presente en estos pacientes respectivamente²³³⁻²³⁵.

Finalmente, el aumento en los niveles de fibrinógeno encontrado en los pacientes con HC al ingreso ha sido previamente reportado por otros autores en estudios prospectivos^{236,237}. Se ha descrito que el fibrinógeno puede estar relacionado con los eventos aterotrombóticos, siendo un determinante de la viscosidad plasmática¹⁴⁵ y un reactante de fase aguda ante el daño celular²³⁸. En nuestro criterio, también la elevación del fibrinógeno en pacientes con HC puede estar asociada a la reacción aguda que ocurre por la amplia necrosis del tejido producto del sangramiento; lo cual posiblemente no es tan marcado en el IC porque en este grupo un porcentaje considerable de pacientes tiene un menor daño tisular (infartos lacunares). Esto es

apoyado por los resultados de Sato y col, que encontraron relación entre los niveles de fibrinógeno y la HIP, pero no con el IC²³⁷; así como en el estudio *ARIC* en que se asoció con el riesgo de enfermedad coronaria, pero no con el ictus isquémico²³⁹.

4.4.6 Relación entre marcadores inflamatorios, de trombosis y disfunción vascular con la severidad del ictus y pronóstico a corto plazo.

Predecir la severidad del evento y la evolución de los pacientes con ictus es importante para pacientes, familiares y médicos. La predicción de modelos de pronóstico clínico pudiera ser mejorada con marcadores sanguíneos de los procesos patológicos que transcurren durante el ictus; como la inflamación, el desbalance hemostático, el daño al tejido nervioso y la disfunción cardíaca¹⁹⁵.

En los pacientes con ictus no se observaron asociaciones entre estos marcadores hemoquímicos y el tamaño de la lesión, con la excepción de la AAT que se correlacionó con la severidad clínica al ingreso. La asociación entre marcadores inflamatorios y las escalas que evalúan severidad en el ictus no solo depende de la extensión del daño sino también de la reactividad tisular que genera la necrosis y aumenta ese daño²⁴⁰. También influye en gran medida el estado inflamatorio y proaterogénico previo de los pacientes con ictus, la existencia de comorbilidades y de infecciones que predisponen a este evento^{230,240}. Por último algunos autores han expuesto las limitaciones de las escalas que miden severidad del ictus las cuales están dadas por la variabilidad de los resultados en dependencia de la localización anatómica de la lesión²⁴¹. Quizás por todos estos motivos la única asociación encontrada haya sido AAT-NIHSS₀.

Cuando se estudian los subtipos de ictus, en el isquémico (IC) se encontraron concentraciones más elevadas de PCR, C4 y μ alb en pacientes con lesiones más extensas, lo que ha sido reportado por otros autores^{242,243}, y pudiera estar en relación con la dimensión de la necrosis tisular y la respuesta inflamatoria que causa un mayor daño^{240,244}. A su vez está bien establecido que a medida que avanza la necrosis isquémica se liberan sustancias proinflamatorias que favorecen la oclusión microvascular y tienden a aumentar el tamaño de la lesión²²⁷. Además de que la

inflamación aguda constituye el principal mecanismo de degeneración de la zona de penumbra, lo cual provoca un mayor deterioro neurológico asociado con un mayor volumen del infarto^{227,245}.

Con relación al pronóstico de estos pacientes a los 60 días, los marcadores PCR-C3 se asociaron con la severidad del déficit neurológico y PCR- μ alb con la severidad de los síntomas depresivos. El pronóstico de un paciente es altamente dependiente del tamaño de la lesión y, a medida que la lesión estructural se consolida en el tiempo, se empeorara el pronóstico²⁴⁶. La asociación entre reactantes de fase aguda y el pronóstico a corto plazo de pacientes con ictus ha sido reportada con anterioridad^{147,247}, específicamente con la PCR como indicador de un mal pronóstico de ictus¹³⁴ y como predictor independiente de un futuro ictus^{133,232}. Mientras que la asociación con respecto a la μ alb obedece a la degeneración vascular generalizada, presente en los pacientes con un peor pronóstico neurológico.

La relación entre cambios en el sistema inmune periférico, inflamación y depresión puede ocurrir a través de diferentes vías, entre las que están la vía neural, humoral y los cambios en la permeabilidad de la BHE, que permiten la migración de mediadores inflamatorios de los vasos sanguíneos al tejido cerebral²⁴⁸. Está demostrado que los síntomas depresivos están aumentados en pacientes con enfermedades que se asocian con procesos inflamatorios²⁴⁸, y un malfuncionamiento del sistema inmune puede estar en relación con la patogénesis de la esquizofrenia y la depresión, en este último caso a través de alteraciones en la expresión de IL-1, IL-6 y α -TNF²²³.

Consideramos que la determinación de la PCR pudiese ser útil en la predicción del pronóstico de pacientes con ictus, criterio compartido también por otros autores^{249,250}. Los niveles de PCR elevados identificarían sujetos con ictus con una mayor respuesta inflamatoria ante el daño y con un peor pronóstico.

En los pacientes con HC, a excepción del aumento de PCR detectado al ingreso, no se encontraron otras asociaciones de interés con el resto de las variables evaluadas. El empleo de estas variables inflamatorias, de trombosis y de disfunción vascular, como marcadores de daño en pacientes con ictus, tiene algunas limitantes ya que estas proteínas no son específicas del tejido cerebral y aumentan de forma inespecífica como respuesta a un daño celular. Sin embargo muchos autores en

recientes investigaciones han destacado la importancia del estudio de marcadores inflamatorios en la estimación de la severidad^{251,252}, en el pronóstico neurológico^{251,253} y neuropsicológico^{220,254} de pacientes con ictus.

4.4.7 Interrelación entre los diferentes marcadores hemoquímicos y su utilidad como predictores de pronóstico en el ictus.

La combinación de varios marcadores hemoquímicos, con el objetivo de incrementar la eficacia diagnóstica y pronóstica en el ictus, ha sido un tema abordado por diversos autores^{255,256}.

En la presente investigación se encontró que entre los marcadores hemoquímicos evaluados se destacaron las asociaciones de la PCR con ambos marcadores de daño al tejido nervioso (NSE y S100B), a pesar de no ser específica para ningún tejido en particular y ser producida en respuesta al daño tisular, agentes infecciosos, estímulos inmunológicos y al proceso inflamatorio²⁵⁷. Estos son procesos comunes en el ictus, y por esto su asociación con los marcadores hemoquímicos específicos de daño al tejido nervioso no es de extrañar.

➤ Diagnóstico

Se han diseñado paneles de marcadores para el diagnóstico del ictus. Reynolds y col diseñaron un panel formado por 5 proteínas (S100B, BNGF, vW factor, MMP-9 y PQM-1). Cuando al menos 3 de ellos tenían valores por encima de su nivel de corte, identifican pacientes con ictus isquémico con una sensibilidad de un 92% y una especificidad de un 93%²⁵⁵. Hill y col conformaron un panel de 4 proteínas (NSE, Tm, MBP y S100B), y encuentran que al menos uno de estos está elevado en el 93% de los pacientes con ictus²⁵⁶. Por último en un estudio de 26 marcadores séricos, se determinó que 4 de estos (vW, S100B, VCAM y MMP-9) predicen el ictus agudo con una sensibilidad y especificidad de un 90%²⁵⁸. Un panel de marcadores sanguíneos que muestre utilidad para el diagnóstico del ictus tendría un impacto positivo en la atención de estos pacientes; sin embargo hasta el momento la utilidad clínica del empleo de estos en el diagnóstico no ha revelado resultados alentadores¹⁹⁵.

➤ **Pronóstico**

El empleo de dos paneles de marcadores para la predicción a corto plazo del déficit neurológico (NSE-PCR) y síntomas depresivos (S100B-PCR- μ alb) en pacientes con ictus, no mostró beneficios significativos en la práctica con respecto a la utilización solamente de NSE o S100B respectivamente. No obstante, en el caso del panel para la predicción de síntomas depresivos, la mejoría notable de la sensibilidad (91,7%), apoya la teoría de que existe un importante nexo entre daño cerebral-depresión-inflamación^{220,259}.

En ninguno de los estudios anteriores²⁵⁶⁻²⁵⁸ relacionaron los paneles de marcadores hemoquímicos con el pronóstico a corto plazo de pacientes con ictus. Whiteley y col¹⁹⁵ reportan que la asociación entre marcadores hemoquímicos y el pronóstico de pacientes con ictus, encontrado en estudios previos, se basa en la predicción de la recurrencia del ictus, sus complicaciones, el infarto del miocardio y la aparición de nuevas enfermedades, como el cáncer. Estos autores plantean que los marcadores hemoquímicos no mejoran el establecimiento del pronóstico en el ictus con respecto a las escalas clínicas³³ y que, por tanto, su utilidad clínica no ha sido demostrada¹⁹⁵. No obstante, una revisión de Kuhle y Petzold señala que el empleo de biomarcadores en el ictus brinda una valiosa información relacionada con el pronóstico de los pacientes, que es igual o superior a la aportada por los signos y síntomas clínicos²⁴.

4.5. CONCLUSIONES.

1. Las concentraciones séricas de NSE y S100B no permiten diferenciar el ictus agudo de otras enfermedades confusoras, ni entre ictus isquémico y hemorrágico.
2. La elevación de los marcadores hemoquímicos evaluados en el ictus agudo constituye un reflejo de la extensión anatómica de la lesión cerebral, pero no de la severidad clínica al ingreso.
3. Solo las concentraciones séricas de NSE y S100B predicen el pronóstico a corto plazo de los pacientes con ictus. La NSE se asoció con el déficit neurológico y la S100B predijo la aparición de síntomas depresivos post ictus.

5. DISCUSION GENERAL

Los marcadores sanguíneos han constituido desde hace décadas una herramienta indispensable en la medicina para incrementar la precisión diagnóstica, así como para la detección preclínica y seguimiento de la progresión de distintas enfermedades. En este aspecto, el SNC ha sido el órgano más desfavorecido, fundamentalmente por la presencia de la BHE que limita el paso de la mayoría de las moléculas en ambos sentidos. No obstante; en los últimos años, con el advenimiento de técnicas cada vez más sensibles, las potencialidades de emplear marcadores sanguíneos para la detección de lesiones y/o alteraciones metabólicas cerebrales se ha ido extendiendo para alcanzar una posición cimera en las investigaciones clínicas. La presente investigación hizo una modesta incursión en este complejo y controversial tema en el campo de la HTA esencial y el ictus, que en algunos casos confirman o apoyan resultados obtenidos por otros investigadores y en otros aportan información novedosa en este campo.

Los efectos dañinos de la HTA sobre el cerebro -que actualmente se conoce que se producen con mayor frecuencia que el daño sobre corazón y riñón^{2,54} -fueron confirmados en el presente trabajo, donde el 70,6% de la cohorte de pacientes hipertensos exhibió lesiones clásicas en los estudios de IRM de cráneo, mientras que corazón y riñón se vieron afectados en un 58,5% y 50% respectivamente. Sin embargo, en la práctica médica en muy pocas ocasiones se evalúa el cerebro, como se demostró recientemente en un extenso estudio realizado en Francia⁷, donde solo el 13,2% de los cardiólogos y el 10,2% de los médicos generales investigaron el cerebro en pacientes hipertensos.

Esta situación ha dado lugar a la búsqueda de biomarcadores capaces de detectar daño cerebral en estos pacientes en la etapa subclínica ya que constituye el principal factor de riesgo para la ECV en general. Como ya expresamos con anterioridad en este documento, aunque se han empleado técnicas variadas que sustituyan a la IRM de cráneo, hasta el momento es el único método eficaz para lograr este objetivo.

En la búsqueda de métodos más accesibles y menos costosos, el empleo de marcadores hemoquímicos de daño al SNC en el presente trabajo, demostró la elevación de NSE y S100B en un grupo de pacientes con HTA esencial, así como la

asociación del incremento de NSE con la severidad de la enfermedad y con la presencia de lesiones cerebrales subclínicas. La asociación entre el incremento de NSE sérica y la severidad de las lesiones de sustancia blanca nos permite inferir que esté relacionada con su liberación desde el tejido cerebral dañado a la sangre, por el mismo mecanismo que se ha invocado en otras enfermedades neurológicas²⁴. En el grupo de pacientes estudiados las concentraciones sanguíneas de NSE predijeron la lesión cerebral con una sensibilidad aceptable (84%), pero con una especificidad baja (55%).

El estudio de algunos marcadores inflamatorios (PCR, C3, C4 y AAT), en estos pacientes, confirmó los hallazgos anteriormente reportados con relación a la presencia de un proceso inflamatorio crónico de baja intensidad^{260,261}. No obstante, no hubo evidencia de que se asociara a la severidad de la HTA, ni a la presencia de daño neural subclínico.

Por otro lado, la falta de asociación entre las concentraciones de S100B y la presencia de daño al SNC, sugiere que la elevación de esta proteína en sangre, en los pacientes hipertensos, provenga de fuentes extracerebrales⁷⁷, y su posible interrelación con el proceso inflamatorio anteriormente mencionado quedaría por precisar.

Los resultados obtenidos constituyen el primer reporte acerca de la posible utilidad de emplear la concentración sanguínea de NSE como un marcador hemoquímico para la detección de daño subclínico al SNC en la HTA esencial⁷⁵. Aunque en esta fase del estudio aún no hay resultados que permitan recomendar la utilización en la práctica médica de la NSE, sí constituyen un punto de partida para ampliar las investigaciones en este campo, prácticamente inexplorado en la actualidad. Otras moléculas deben ser investigadas, entre las cuales el péptido del receptor NMDA y los autoanticuerpos contra este receptor han mostrado resultados muy alentadores en la ECV²⁶² y merecerían ser evaluados con esta óptica en la HTA esencial.

En la segunda parte de este trabajo se evaluó la utilidad de estas moléculas como marcadores en el ictus agudo en 3 situaciones: 1) para el diagnóstico diferencial en la atención de emergencia; 2) para evaluar su relación con el tipo de ictus, la extensión de las lesiones y la severidad clínica del mismo; y 3) para el establecimiento del pronóstico a corto plazo.

El empleo de un grupo de sujetos con alto riesgo de enfermedad vascular como grupo control, en lugar de sujetos sanos, teniendo en cuenta los hallazgos descritos en el primer capítulo, permitió establecer que la elevación de NSE y S100B en pacientes con ictus supera los niveles descritos en sujetos con HTA esencial⁷⁵. La evaluación definitiva de la utilidad práctica de estos marcadores, para el diagnóstico diferencial del ictus, mostró que no diferenciaban al ictus de otras enfermedades confusoras. La literatura refiere valores predictivos elevados de numerosos marcadores para el diagnóstico del ictus, pero la verdadera aplicación clínica de estos no ha sido demostrada¹⁹⁵. Esto se considera que sea debido a que hay una sobrestimación de la especificidad reportada, ya que en la mayoría de los estudios publicados se compara ictus vs sujetos sanos, que no es la situación que se confronta en la práctica clínica¹⁹⁵. Ninguno de los marcadores hemoquímicos individualmente, ni de los paneles estudiados para el diagnóstico del ictus, ha ofrecido valores de sensibilidad y especificidad superiores a los aportados por las escalas clínicas ya establecidas³⁰. No obstante, las investigaciones continúan en la búsqueda de marcadores hemoquímicos para el diagnóstico diferencial del ictus. En este sentido, se ha reportado recientemente que el péptido NR2 del receptor NMDA diferencia el ictus isquémico de enfermedades que semejan un ictus²⁶².

Debido a la necrosis tisular que ocurre en el IC y la HC, estos marcadores hemoquímicos no resultaron útiles para diferenciarlos entre sí, al igual que reportan otros autores³⁰. Aunque las concentraciones de NSE y S100B se asociaron a la extensión anatómica de la lesión, no se relacionaron con la severidad clínica al ingreso, lo cual pudiera deberse a su cinética de liberación, la reactividad tisular ante el daño y la localización estratégica de la lesión.

Por último, la evaluación de estos marcadores, como predictores del pronóstico a corto plazo, en pacientes con ictus mostró que concentraciones elevadas de NSE eran predictoras de un mayor déficit neurológico - lo cual ha sido reportado por otros autores^{201,202}-, mientras que la S100B se asoció a síntomas depresivos post ictus.

Este último hallazgo resultó de gran interés, ya que no existían antecedentes en la literatura - hasta donde pudimos encontrar - que relacionaran la depresión post ictus con niveles elevados de S100B. El incremento de S100B se había reportado anteriormente en síndromes depresivos mayores⁹⁶ y subsecuente al infarto del

miocardio²²⁰, por lo que en este aspecto resultó un hallazgo novedoso, con potencialidades de constituir un predictor temprano de depresión post ictus. No obstante, se requieren estudios más profundos que permitan confirmarlo.

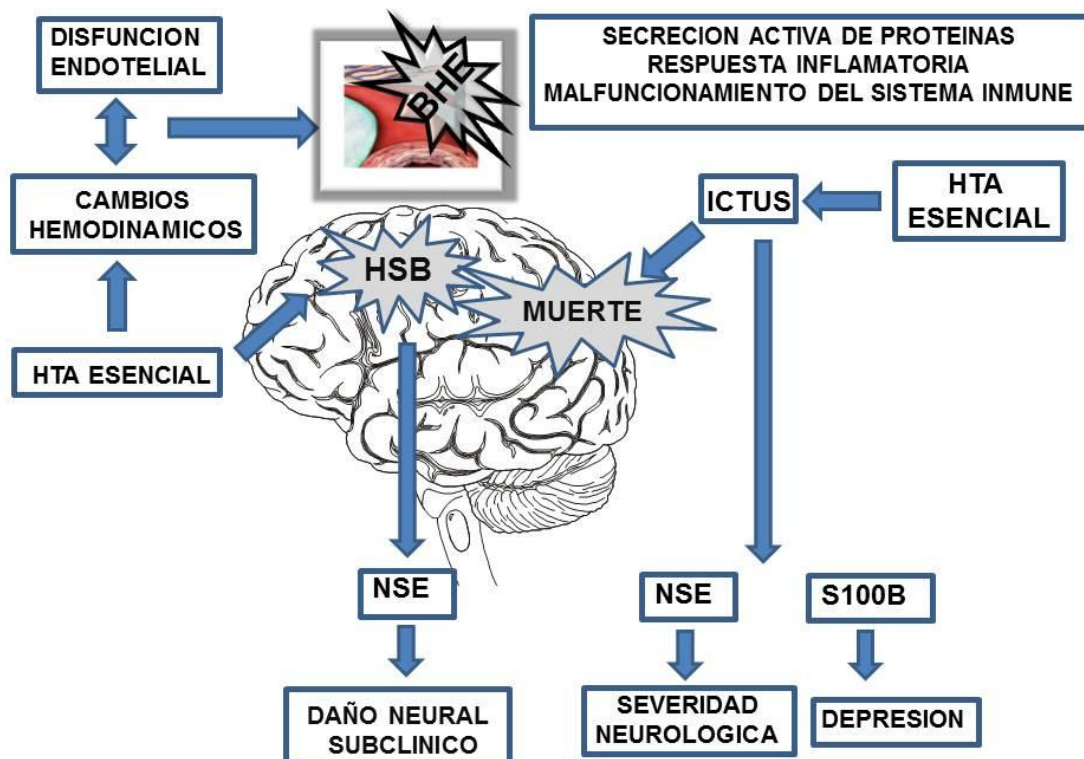
Sin duda, la principal aplicación de ambos marcadores no es, hasta el momento, en el diagnóstico del ictus; sino en el pronóstico a corto plazo de estos pacientes.

Analizando los resultados obtenidos en la presente investigación de forma integral, se evidencian algunas particularidades con respecto a los marcadores hemoquímicos evaluados en ambas enfermedades.

La NSE como proteína neuronal, marcó daño del tejido nervioso tanto en la HTA esencial como en el ictus. En la HTA su relación fue con respecto a la severidad de las lesiones de sustancia blanca, mientras que en el ictus con la extensión anatómica de la lesión y con el déficit neurológico a corto plazo. Por otro lado, la S100B tuvo un comportamiento similar en las dos entidades (HTA e ictus), en cuanto a que no se relacionó con la severidad clínica de ninguna. En el ictus resultó útil como predictor de síntomas depresivos post ictus, sin relación con el déficit neurológico.

Aunque los objetivos de este estudio no estuvieron dirigidos a dilucidar el papel causal de las moléculas en particular, ni de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes, consideramos que el comportamiento disímil entre NSE y S100B pudiera explicarse por: 1) la localización neuronal de NSE, que la puede asociar más directamente al déficit neurológico que la S100B, que es una proteína astrogial; 2) la liberación a la circulación sanguínea de NSE es dependiente solamente de la destrucción neuronal, mientras que la S100B, como consecuencia de la reactividad astrogial, puede ser secretada, sin necesidad de que haya lesión neuronal; y 3) el control de las fuentes no neuronales es más factible para la NSE (hemólisis, tumores neuroendocrinos) que para la S100B, que tiene más fuentes extracerebrales.

Teniendo en cuenta los conocimientos que existen acerca de los cambios fisiopatológicos que ocurren en los sistemas vasculares en la HTA y en el ictus, así como los resultados obtenidos en el presente estudio, proponemos el siguiente esquema que resume los principales resultados:



Las fluctuaciones de presión arterial provocan remodelado vascular, cambios hemodinámicos y aumento en la resistencia vascular que a su vez ocasiona disfunción endotelial. Todos estos cambios de estrechamiento y rigidez de las arterias, lipohialinosis y microaterosclerosis sobre la vasculatura cerebral modifican la permeabilidad de la BHE, con aumento de marcadores inflamatorios y de daño neural al espacio intersticial. Además la HTA esencial provoca mayor exposición de la sustancia blanca a los cambios en el flujo sanguíneo con la aparición de hiperintensidades de sustancia blanca (HSB), que como expresión de daño neural subclínico en el hipertenso se asocian con las concentraciones séricas de NSE.

El ictus, como manifestación de la HTA descompensada, provoca una cascada excitotóxica que termina con la necrosis del tejido que, junto con fenómenos embólicos y de trombosis, se acompaña de una respuesta inmunológica e inflamatoria con secreción activa de moléculas y marcadores de daño neuronal y glial. El aumento de NSE y S100B se asocia a una mayor extensión del daño, con una relación entre la concentración de NSE, proteína de neuronas, con el déficit neurológico. Por otro lado los síntomas depresivos están en relación con un mayor

daño a regiones ricas en sustancia blanca, en las que predomina la proteína S100B, que se asoció con la depresión post ictus.

Los resultados de este trabajo constituyen los primeros pasos para un estudio más amplio acerca de la posible aplicabilidad de los marcadores hemoquímicos en la identificación de pacientes hipertensos con daño cerebral subclínico. En el ictus, estas proteínas aportan más información acerca de su utilidad como marcadores sanguíneos para el diagnóstico y pronóstico a corto plazo; así como el primer reporte de la asociación de S100B con la aparición evolutiva de síntomas depresivos, lo cual, de confirmarse en un futuro, podría resultar promisorio para la predicción de depresión post ictus.

6. CONCLUSIONES GENERALES

1. La elevación de la concentración sanguínea de NSE pudiera ser de utilidad para la predicción de daño cerebral subclínico en la HTA esencial y sugiere la necesidad de dirigir la atención de la investigación científica en este campo hacia los marcadores hemoquímicos de daño cerebral.
2. La medición de las concentraciones séricas de NSE y S100B no son de utilidad para establecer el diagnóstico diferencial del ictus agudo; aunque sí mostraron cualidades como predictoras a corto plazo del déficit neurológico y de síntomas depresivos post ictus respectivamente.

7. RECOMENDACIONES

1. Estudiar los niveles de la proteína NSE en una mayor casuística de pacientes con hipertensión arterial esencial y con estudios de IRM de cráneo realizados para confirmar su utilidad como marcador subclínico de daño al tejido nervioso en sujetos hipertensos.
2. Realizar un estudio longitudinal prospectivo para evaluar la utilidad de las proteínas NSE y S100B como predictores de ocurrencia y recurrencia de eventos vasculares en sujetos hipertensos y en pacientes con ictus respectivamente.
3. Aplicar en la práctica clínica el empleo de marcadores tempranos de daño al tejido nervioso para estimar el pronóstico neurológico y predecir la aparición de síntomas depresivos en pacientes con ictus.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Ministerio de Salud Pública. Guía cubana para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial. La Habana 2006: autores.
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M y col. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. Blood Press.2013 Jun 18. [Epub ahead of print].
3. Bejot Y, Benatru I, Rouauda O, Fromont A, Besancenot JP, Moreau T. Epidemiology of Stroke in Europe: Geographic and environmental differences. J Neurol Sci. 2007; 262(1-2):86-88.
4. Sierra C. Hipertensión arterial e ictus: Encadenados y sin perdón. Hipertensión (Madr.). 2008;25(5):185-86.
5. Risk factors for ischaemic and intracerebralhaemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study.Lancet. 2010;376(9735):112-23.
6. Saenger AK, Christenson RH. Stroke Biomarkers: Progress and Challenges for Diagnosis, Prognosis, Differentiation, and Treatment. ClinChem. 2010;56:21–33.
7. Rossignola P, Hosseinie K, Tropeano A-I, Faya R, Tsatsarisi A, Guillemine F y col. Target organ damage assessment in French hypertensive patients without established cardiovascular or renal disease: results of the PREVENT-A study. Journal of Hypertension.2012, 30:000.
8. Sierra C, López-Soto A and Coca A. Connecting cerebral white matter lesions and hypertensive target organ damage. Journal of Aging Research 2011. doi:10.4061/2011/438978.
9. Kitagawa K. Cerebral Blood Flow Measurement by PET in Hypertensive Subjects as a Marker of Cognitive Decline. J Alzheimers Dis.2010;20:855–59.
10. De Leeuw FE, De Groot JC, Oudkerk M, Witteman JC, Hofman A, van Gijn J y col. Hypertension and cerebral WML in a prospective cohort study. Brain.2002;125:765-72.

11. Sierra C, de la Sierra A, Chamorro A, Larrousse M, Domenech M, Coca A. Cerebral Hemodynamics and Silent Cerebral White Matter Lesions in Middle-aged Essential Hypertensive Patients. *Blood Pressure* 2004;13:304-09.
12. Sierra C. Associations between ambulatory blood pressure parameters and cerebral white matter lesions. *Int J Hypertens* 2011, 2011.
13. Van Boxtel M, Henskens L, Kroon A, Hofman P, Gronenschild E, Jolles J y col. Ambulatory blood pressure, asymptomatic cerebrovascular damage and cognitive function in essential hypertension. *J Hum Hypert.* 2006;20:5–13.
14. Cheung CY, Tay WT, Mitchell P, Wang JJ, Hsu W, Lee ML y col. Quantitative and qualitative retinal microvascular characteristics and blood pressure. *J Hypertens.* 2011;29:1380–91.
15. Grassi G & Schmieder RE. The renaissance of the retinal microvascular network assessment in hypertension: new challenges. *J Hypertens.* 2011; 29:1289–91.
16. de Quesada-Martínez M, Blanco-García M, Díaz-Quesada L. Alteraciones funcionales cerebrales tempranas en pacientes con hipertensión arterial no complicada. *Rev Neurol.* 2005;40(4):199-209
17. Scuteri A, Nilsson PM, Tzourio PM, Redon J, Laurent S. Microvascular brain damage with aging and hypertension: pathophysiological consideration and clinical implications. *J Hypertens.* 2011;29:1469–77.
18. Moore BW. A soluble protein characteristic of the nervous system. *Biochem Biophys Res Commun.* 1965;19:739–44.
19. Marchi N, Rasmussen P, Kapural M, Fazio V, Kight K, Mayberg MR y col. Peripheral markers of brain damage and blood-brain barrier dysfunction. *Restor Neurol Neuros.* 2003;21:109–21.
20. Selakovic V, Raicevic R, Radenovic L. The increase of neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid and plasma as a marker of neuronal damage in patients with acute brain infarction. *J Clin Neurosci.* 2005;12:542–47.
21. Gottesman RF, Wityk RJ. Brain injury from cardiac bypass procedures. *Semin Neurol.* 2006;26:432–39.
22. Dassan P, Keir G, Brown M. Criteria for a clinically informative serum biomarker in acute ischaemic stroke: a review of S100B. *Cerebrovasc Dis.* 2009;27:295–302.

23. Shinozaki K, Oda S, Sadahiro T, Nakamura M, Hirayama Y, Abe R y col. S-100B and neuron-specific enolase as predictors of neurological outcome in patients after cardiac arrest and return of spontaneous circulation: a systematic review. *Crit Care*. 2009;13:1–12.
24. Kuhle J, Petzold A. What makes a prognostic biomarker in CNS diseases: strategies for targeted biomarker discovery? Part 1: acute and monophasic diseases. *Expert Opin Med Diagn*. 2011;5(4):333-46.
25. Kuhle J, Petzold A. What makes a prognostic biomarker in CNS diseases: strategies for targeted biomarker discovery? Part 2: chronic progressive and relapsing disease. *Expert Opin Med Diagn*. 2011;5(4):333-46.
26. Schmidt AP, Tort ABL, Amaral OB, Schmidt AP, Walz R, Vettorazzi-Stuckzynski J y col. Serum S100B in pregnancy-related hypertensive disorders: a case–control study. *Clin Chem*. 2004;50:435–38.
27. Al-Rawi NH, Atiyah KM. Salivary neuron specific enolase: an indicator for neuronal damage in patients with ischemic stroke and stroke-prone patients. *ClinChem Lab Med*. 2009;47:1519–24.
28. Kidwell CS, Chalela JA, Saver JL, Starkman S, Hill MD, Demchuk AM y col. Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *JAMA*. 2004;292:1823–30.
29. Jager HR. Diagnosis of stroke with advanced CT and MR imaging. *Br Med Bull*. 2000;56:318–33.
30. Whiteley W. Identifying blood biomarkers to improve the diagnosis of stroke. *J. R. Coll. Physicians Edinb*. 2011;41(2):152-54.
31. Laskowitz DT, Kasner SE, Saver J, Remmel KS, Jauch EC and BRAIN Study Group. Biomarker Rapid Assessment in Ischemic Injury (BRAIN) Study. *Stroke*. 2009;40:77-85.
32. Kleine T, Benes L, Zofel P. Studies of the brain specificity of S100B and neuron-specific enolase (NSE) in blood serum of acute care patients. *Brain Res Bull*. 2003;61(3):265–79.
33. Jickling GC, Sharp FR. Blood Biomarkers of Ischemic Stroke Neurotherapeutics. 2011;8:349–60.

34. Ministerio de Salud Pública. Proyecciones de la Salud Pública en Cuba para el 2015. Editorial Ciencias Médicas. La Habana 2005. ISBN 959-212-185-9
35. Alfonzo Guerra Jorge P. Hipertensión arterial en la atención primaria de salud. Editorial Ciencias Médicas. La Habana. 2009. ISBN 978-959-212-530-8
36. Macías Castro I. Epidemiología de la Hipertensión Arterial. Acta Médica 1997; 1:15-24.
37. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino RB, Levy D. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. JAMA. 2002;287(8):1003-10.
38. Ogunniyi MO, Croft JB, Greenlund KJ, Giles WH, Mensah GA. Racial/ethnic differences in microalbuminuria among adults with prehypertension and hypertension: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 1999-2006. Am J Hypertens. 2010; 23:859-64.
39. Lee M, Saver JL, Chang B, Chang KH, Hao Q, Ovbiagele B. Presence of baseline prehypertension and risk of incident stroke: a meta-analysis. Neurology. 2011 77:1330-37.
40. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo Jr y col. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 Report. JAMA 2003;289:2560-72.
41. Oparil S, Zaman MA, Calhoun DA. Pathogenesis of hypertension. Ann Intern Med. 2003;139(9):761-76.
42. Adrogué HJ, Madias NE. Sodium and potassium in the pathogenesis of hypertension. N Engl J Med. 2007;356(19):1966-78.
43. Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. N Engl J Med 1990;323:27-36.
44. Moncada S, Higgs EA. Molecular mechanisms and therapeutic strategies related to nitric oxide. FASEB J. 1995;9:1319-30.
45. Garland CJ, Plane F, Kemp BK, Cocks TM. Endothelium-dependent hyperpolarization: a role in the control of vascular tone. Trends Pharmacol Sci. 1995;16:23-30.

46. Diederich D, Yang ZH, Bühler FR, Lüscher TF. Impaired endothelium-dependent relaxations in hypertensive resistance arteries involve cyclooxygenase pathway. *Am J Physiol.*1990; 258:H445–H51.
47. Luscher TF, Barton M. Endothelins and endothelin receptor antagonists: therapeutic considerations for a novel class of cardiovascular drugs. *Circulation.* 2000;102:2434–40.
48. Boulanger CM. Secondary endothelial dysfunction: hypertension and heart failure. *J Mol Cell Cardiol.*1999;31:39–49.
49. Henskens LH, Kroon AA, van Oostenbrugge RJ, Gronenschild EH, Hofman PA, Lodder J y col. Associations of ambulatory blood pressure levels with white matter hyperintensity volumen in hypertensive patients. *J Hypertens* 2009a; 27:1446–52.
50. Al-Sarraf H, Philip L. Effect of hypertension on the integrity of blood brain and blood CSF barriers, cerebral blood flow and CSF secretion in the rat. *Brain Res.* 2003;975(1-2):179-88
51. Amenta F, Di Tullio MA, Tomassoni D. Arterial hypertension and brain damage-evidence from animal models (review) .*Clin Exp Hypertens.* 2003;25(6):359-80.
52. Poulet R, Gentile MT, Vecchione C, Distaso M, Aretini A, Fratta L, y col. Acute hypertension induces oxidative stress in brain tissues. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2006;26(2):253-62
53. Ueno M, Sakamoto H, Liao YJ, Onodera M, Huang CL, Miyanaka H y col. Blood-brain barrier disruption in the hypothalamus of young adult spontaneously hypertensive rats. *Histochem Cell Biol.* 2004;122(2):131-37.
54. Henskens LH, van Oostenbrugge RJ, Kroon AA, Hofman PA, Lodder J, de Leeuw PW. Detection of silent cerebrovascular disease refines risk stratification of hypertensive patients. *J Hypertens*(2009b);27:846–53.
55. Feigin VL. Stroke epidemiology in the developing world. *Lancet.*2005;365 (9478):2160–61.
56. Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM. "Stroke". *Lancet.* 2008; 371(9624):1612–23.

57. American Heart Association. (2007). Stroke Risk Factors. Americanheart.org. Retrieved on January 22, 2007.
58. Seuc Jo AH, Dominguez Alonso E, Fernández-Concepción O. Esperanza de vida ajustada por enfermedad cerebrovascular. *Revista Cubana de Higiene y Epidemiología*. 2004;42(3).
59. Anuario estadístico de salud. Ministerio de Salud Pública. Dirección nacional de registros médicos y estadísticas de salud. República de Cuba 2012. La Habana, abril 2013. ISSN:1561-4425.
60. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke. A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in research Interdisciplinary Working Groups. *Stroke* 2007;38:1655-1711.
61. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD. Heart Disease and Stroke Statistics--2013 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*.2013;127:e6-e245.
62. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. Compressed Mortality File 1999-2009. CDC WONDER Online Database, compiled for Compressed Mortality File 1999–2009 Series 20, Underlying cause-of-death 1999–2009. <http://wonder.cdc.gov/mortSQL.html>. Accessed August 20, 2012.
63. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke. A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in research Interdisciplinary Working Groups. *Stroke* 2007;38:1655-1711.
64. López AD, Mathers CD, Ezzqati M, Jamison DT, Murray CJL. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet*.2006;367:1747–57.

65. Strong K, Mathers C, Bonita R. Preventing stroke: saving lives around the world. *Lancet Neurol.* 2007;6:182–7.
66. Guía Práctica Clínica. Enfermedad Cerebrovascular. Recomendaciones. Ed Ciencias Médicas. Ministerio de Salud Pública. ISBN 978-959-212-401-1. La Habana 2009.
67. Buergo MA, Fernández O, Coután G, Torres RM. Epidemiology of cerebrovascular diseases in Cuba, 1970 to 2006. *MEDICC Rev.* 2008;10(2):33-38.
68. Adams RJ, Chimowitz MI, Alpert JS, Awad IA, Cerqueria MD, Fayad P y col. Stroke Council and the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association; American Stroke Association. Coronary risk evaluation in patients with transient ischemic attack and ischemic stroke: a scientific statement for healthcare professionals from the Stroke Council and the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association/American Stroke Association. *Circulation.* 2003;108:1278-79.
69. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD y col. "Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline". *Stroke.* 2006;37 (6):1583–33
70. Deb P, Sharma S, Hassan KM. Pathophysiologic mechanisms of acute ischemic stroke: An overview with emphasis on therapeutic significance beyond thrombolysis. *Pathophysiology.* 2010;17(3):197-218.
71. National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) (1999). Stroke: Hope through Research. National Institutes of Health. <http://www.ninds.nih.gov/>
72. Biomarkers Definitions Working Group: Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001; 69:89.

73. González-Quevedo A, González García S, Fernández Concepción O, SantiestebanFreixas R, Quevedo Sotolongo L, Menéndez MC y col. Increased serum S-100B and neuron specific enolase. Potential markers of early nervous system involvement in essential hypertension. *Clinical Biochemistry*.2011;44: 154–59.
74. González-García S, González-Quevedo A, Peña-Sánchez M, Menéndez-Saínez C, Fernández-Carrera R, Arteché-Prior M y col. Serum neuron-specific enolase and S100 calcium binding protein B biomarker levels do not improve diagnosis of acute stroke. *J R Coll Physicians Edinb*. 2012;42(3):199-204.
75. González-García S, González-Quevedo A, Fernández-Concepción O, Peña-Sánchez M, Menéndez-Saínez C, Hernández-Díaz Z y col. Short-term prognostic value of serum neuron specific enolase and S100B in acute stroke patients. *Clin Biochem*. 2012;45(16-17):1302-07.
76. Ikeda Y, Umemura K. Analysis of reference values of serum S100B concentrations of Japanese adults. *Rinsho Byori*. 2005;53:395–99.
77. Goncalves CA, Leite MC, Nardin P. Biological and methodological features of the measurement of S100B, a putative marker of brain injury. *Clin Biochem*. 2008;41:755-63.
78. Allore R, O'Hanlon D, Price R, Nielson K, Willard HF, Cox DR y col. Gene encoding the beta subunit of S100 protein is on chromosome 21: implications for Down's syndrome. *Science*.1988; 239:1311–13.
79. Donato R. S100: a multigenic family of calcium modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. *Int J Biochem Cell Biol*. 2001;33:637–68.
80. Landar A, Caddell J, Chessher DB. Identification of an S100A1/S100B target protein: phosphoglucomutase. *Cell Calcium*. 1996;20:279–85.
81. Raponi E, Agenes F, Delphin C, Assard N, Baudier J, Legraverend C y col. S100B expression defines a state in which GFAP-expressing cells lose their neural stem potential and acquire a more mature developmental stage. *Glia* 2007;55:165–77.

82. Saito T, Ikeda T, Nakamura K, Chung U, Kawaguchi H. S100A1 and S100B, transcriptional targets of SOX trio, inhibit terminal differentiation of chondrocytes. *EMBO* 2007;Rep.8:504–09.
83. Tsoporis J N, Overgaard C B, Izhar S, Parker T G. S100B modulates the hemodynamic response to norepinephrine stimulation. *Am. J. Hypertens.* 2009; 22:1048–53.
84. Sorci G, Riuzzi F, Agneletti AL, Marchetti C, Donato R. S100B causes apoptosis in a myoblast cell line in a RAGE-independent manner. *J Cell Physiol.* 2004;199(2):274-83.
85. Alarcon R, Fuenzalida C, Santibanez M, von Bernhardt R. Expression of scavenger receptors in glial cells. Comparing the adhesion of astrocytes and microglia from neonatal rats to surface bound beta amyloid. *J Biol Chem.* 2005;280:30406–15.
86. De Boussard N, Fredman P, Lundin A, Andersson K, Edman G, Borg J. S100 in mild traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2004;18:671–83.
87. Bottiger BW, Mobes S, Glatzer R, Bauer H, Gries A, Bartsch P y col. Astroglial protein S-100 is an early and sensitive marker of hypoxic brain damage and outcome after cardiac arrest in humans. *Circulation* 2001;103: 2694–98.
88. Kuzumi E, Vuylsteke A, Guo X, Menon DK, Shaaban Ali M, Vaughan RS y col. Serum S100 protein a marker of cerebral damage during cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2000;85:936-37.
89. Otto M, Wiltfang J, Scutz E. Diagnosis of CJD by measurement of S100 protein in serum: prospective case-control study. *Br Med J.* 1998;316:577–82.
90. Jauch EC, Lindsell C, Broderick J, Fagan SC, Tilley BC, Levine SR. NINDS rt-PA Stroke Study Group. Association of serial biochemical markers with acute ischemic stroke – the National Institute of Neurological Disorders and Stroke Recombinant Tissue Plasminogen Activator Stroke Study. *Stroke* 2006;37: 2508–13.
91. Foerch C, Singer OC, Neumann-Haefelin T. Evaluation of serum S100B as a surrogate marker for long-term outcome and infarct volume in acute middle cerebral artery infarction. *Arch Neurol.* 2005;62:1130–34.

92. Griffin WS, Yeralan O, Sheng JG, Boop FA, Mrak RE, Rovnaghi CR y col. Overexpression of the neurotrophic cytokine S100 beta in human temporal lobe epilepsy. *J Neurochem.*1995;65:228–33.
93. Yang YH, Nam MS, Yang ES. Rapid prenatal diagnosis of trisomy 21 by real-time quantitative polymerase chain reaction with amplification of small tandem repeats and S100B in chromosome 21. *Yonsei Med J.* 2005;46:193–97.
94. van Passel R, Schlooz WA, Lamers KJ, Lemmens WA, Rotteveel JJ. S100B protein, glia and Gilles de la Tourette syndrome. *Eur J Paediatr Neurol.*2001;5:15–19.
95. Schmitt A, Bertsch T, Henning U, Tost H, Klimke A, Henn FA y col. Increased serum S100B in elderly, chronic schizophrenic patients: negative correlation with deficit symptoms. *Schizophr Res.*2005;80:305–13
96. Schroeter ML, Abdul-Khaliq H, Sacher J, Steiner J, Blasig IE, Mueller K. Mood disorders are glial disorders: evidence from in vivo studies. *Cardiovasc Psychiatry Neurol.* 2010. doi: 10.1155/2010/780645. Epub 2010 May 27.
97. Lin J, Blake M, Tang C, Zimmer D, Rustandi RR, Weber DJ y col. Inhibition of p53 transcriptional activity by the S100B calcium-binding protein. *J Biol Chem.* 2001;276:35037–41.
98. Huttunen HJ, Kuja-Panula J, Sorci G. Coregulation of neurite outgrowth and cell survival by amphoterin and S100 proteins through RAGE activation. *J Biol Chem.* 2000; 275:40096–105.
99. Connolly ES Jr, Winfree CJ, Rampersad A, Sharma R, Mack WJ, Mocco J y col. Serum S100B protein levels are correlated with subclinical neurocognitive declines after carotid endarterectomy. *Neurosurgery.*2001;49:1076–83.
100. Kapural M, Krizanac-Bengez L, Barnett G, Perl J, Masaryk T, Appollo D y col. Serum S100beta as a possible marker of blood-brain barrier disruption. *Brain Res.* 2002;940:102–4.
101. Haimoto H, Hosoda S, Kato K. Differential distribution of immunoreactive S100-alpha and S100-beta proteins in normal non-nervous human tissues. *Lab Invest.*1987;57:489–98.

102. Stalnacke B, Tegner Y, Sojka P. Playing ice hockey and basketball increases serum levels of S-100B in elite players: a pilot study. *J Sport Med.*2003;13:292–302.
103. Hasselblatt M, Mooren F, von Ahsen N, Keyvani K, Fromme A, Schwarze-Eicker K y col. Serum S100B increases in marathon runners reflect extracranial release rather than glial damage. *Neurology.*2004;62:1634–36.
104. Buttner T, Weyers S, Postert T, Sprengelmeyer R, Kuhn W. S-100 protein: serum marker of focal brain damage after ischemic territorial MCA infarction. *Stroke.*1997;28:1961–65.
105. Sulter G, Elting JW, De Keyser J. Increased serum neuron specific enolase concentrations in patients with hyperglycemic cortical ischemic stroke. *Neurosci Lett.*1998;253:71-73.
106. Anand N, Stead LG. Neuron-specific enolase as a marker for acute ischemic stroke: a systematic review. *Cerebrovasc Dis.*2005;20(4):213-19.
107. Maas M, Furie KL. Molecular biomarkers in stroke diagnosis and prognosis. *Biomark Med.* 2009;3(4):363–83.
108. Ezekowitz JA, Straus SE, Majumdar SR, McAlister FA. Stroke: strategies for primary prevention. *American Family Physician.*2003;68(12):2379–86.
109. Elkind MS, Sciacca R, Boden-Albala B, Homma S, Di Tullio MR. Leukocyte count is associated with aortic arch plaque thickness. *Stroke.*2002;33:2587-92.
110. Valdés Y. Utilidad del monitoreo ambulatorio de presión para la detección de lesión orgánica subclínica por Hipertensión Arterial. Trabajo de Tesis para la obtención del Título Máster en Neurociencias. La Habana, 2011.
111. International Society for Chronobiology; American Association of Medical Chronobiology and Chronotherapeutics; Spanish Society of Applied Chronobiology, Chronotherapy, and Vascular Risk; Spanish Society of Atherosclerosis; Romanian Society of Internal Medicine, Hermida RC, Smolensky MH, Ayala DE, Portaluppi F. 2013 ambulatory blood pressure monitoring recommendations for the diagnosis of adult hypertension, assessment of cardiovascular and other hypertension-associated risk, and attainment of therapeutic goals. *Chronobiol Int.*2013;30(3):355-410.

112. Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure: current evidence and clinical implications. *Hypertension*.2000;35:844–51.
113. González-Quevedo A, González-García S, Fernández Concepción O, SantiestebanFreixas R, Quevedo Sotolongo L, Peña-Sánchez M y col. Demonstration of Subclinical Organ Damage to the Central Nervous System in Essential Hypertension. En *Brain Damage bridging between basic research and clinics*. 2012. Chapter 4 (pag 79-98). Edited by Alina González-Quevedo. Published by In Tech.
114. Bloomfield SM, McKinney J, Smith L, Brisman J, Reliability of S100B in predicting severity of central nervous system injury. *Neurocrit Care*.2007;6:121–38.
115. Wunderlich MT, Wallesch CW, Goertler M. Release of neurobiochemical markers of brain damage is related to the neurovascular status on admission and the site of arterial occlusion in acute ischemic stroke. *J Neurol Sci*.2004; 227:49–53.
116. Missler U, Wiesmann M, Friedrich C, Kaps M. S-100 protein and neuron-specific enolase concentrations in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke. *Stroke*.1997;28:1956–60.
117. Wunderlich MT, Lins H, Skalej M, Wallesch CW, Goertler M. Neuron-specific enolase and tau protein as neurobiochemical markers of neuronal damage are related to early clinical course and long-term outcome in acute ischemic stroke. *Clin Neuro INeurosurg*. 2006;108:558–63.
118. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med*.1999;340: 115–26.
119. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*.2002;420:868–74.
120. Bogoslovsky T, Spatz M, Chaudhry A, Maric D, Luby M, Frank J y col. Circulating CD133+CD34+ progenitor cells inversely correlate with soluble ICAM-1 in early ischemic stroke patients. *J Transl Med*. 2011;9:145.
121. González Naranjo L, Molina Restrepo J. Evaluación de la inflamación en el laboratorio. *Revista Colombiana de Reumatología*.2010;17(1):35-47.
122. Engstrom G,Janzon L, Berglund G, Lind P, Stavenow L, Hedblad B, y col. Blood pressure increase and incidence of hypertension in relation to

- inflammation-sensitive plasma proteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22:2054–58.
123. Sinisalo J, Paronen J, Mattila KJ, Syrjälä M, Alftan G, Palosuo T y col. Relation of inflammation to vascular function in patients with coronary heart disease. *Atherosclerosis.* 2000;149:403–11.
124. Hingorani AD, Cross J, Kharbanda RK, Mullen MJ, Bhagat K, Taylor M y col. Acute systemic inflammation impairs endothelium-dependent dilatation in humans. *Circulation.* 2000;102:994–99.
125. Lau DC, Dhillon B, Yan H, Szmitko PE, Verma S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005; 288(5):H2031–41.
126. Rost NS, Wolf PA, Kase CS, Kelly-Hayes M, Silbershatz H, Massaro JM y col. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham study. *Stroke.* 2001;32(11):2575-79.
127. Ford ES, Giles WH. Serum C-reactive protein and fibrinogen concentrations and self-reported angina pectoris and myocardial infarction: findings from National Health and Nutrition Examination Survey III. *J Clin Epidemiol.* 2000;53: 95-102.
128. Bermudez EA, Rifai N, Buring J, Manson JE, Ridker PM. Interrelationships among circulating interleukin-6, C-reactive protein, and traditional cardiovascular risk factors in women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22: 1668-73.
129. Chae CU, Lee RT, Rifai N, Ridker PM. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. *Hypertension.* 2001;38:399-403.
130. Verma S, Wang CH, Li SH, Dumont AS, Fedak PW, Badiwala MV y col. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation.* 2002;106:913-19.
131. Venugopal SK, Devaraj S, Yuhanna I, Shaul P, Jialal I. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation.* 2002;106:1439-41.

132. Elkind MS, Tai W, Coates K, Paik MC, Sacco RL. High-sensitivity C-reactive protein, lipoprotein-associated phospholipase A2, and outcome after ischemic stroke. *Arch Intern Med.*2006;166:2073-80.
133. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular event. *N Engl J Med.*2002;347:1557–65.
134. Montaner J, Fernandez-Cadenas I, Molina CA, Ribó M, Huertas R, Rosell A y col. Post stroke C-reactive protein is a powerful prognostic tool among candidates for thrombolysis. *Stroke.*2006;37(5):1205-10.
135. Walport MJ. Complement. First of two parts. *N Engl J Med.*2001;355:1058–66.
136. Glovsky MM, Ward PA, Johnson KJ. Complement determinations in human disease. *Ann Allergy Asthma Immunol.*2004;93(6):513-22.
137. Stokowska A, Olsson S, Holmegaard L, Jood K, Blomstrand C, Jern C y col. Plasma C3 and C3a levels in cryptogenic and large-vessel disease stroke: associations with outcome. *Cerebrovasc Dis.*2011;32(2):114-22.
138. Adamsson S, Smith J, Melander O, Hedblad B, Engström G. Inflammation-sensitive proteins and risk of atrial fibrillation: a population-based cohort study. *Eur J Epidemiol.*2011;26(6):449-55.
139. Engström G, Hedblad B, Janzon L, Lindgärde F. Complement C3 and C4 in plasma and incidence of myocardial infarction and stroke: a population-based cohort study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.*2007;14:392-97.
140. Seltzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald S, Tracy R, Kuller L, Manzi S. Vascular stiffness in women with systemic lupus erythematosus. *Hypertension.*2001; 37:1075-82.
141. Cavusoglu E, Eng C, Chopra V, Ruwende C, Yanamadala S, Clark LT y col. Usefulness of the serum complement component c4 as a predictor of stroke in patients with known or suspected coronary artery disease referred for coronary angiography. *Am J Cardiol.*2007;100:164-68.
142. Burghaus B, Langer C, Thedieck S, Nowak-Göttl U. Elevated α_1 -Antitrypsin Is a Risk Factor for Arterial Ischemic Stroke in Childhood. *Acta Haematol.*2006; 115:186-91.

143. Gettins PG. Serpin structure, mechanism, and function. *Chem Rev* 2002; 102(12):4751–4804.
144. Woodward M, Lowe GO, Campbell DJ, Colman S, Rumley A, Chalmers J y col. Associations of inflammatory and hemostatic variables with the risk of recurrent stroke. *Stroke*.2005;36(10):2143-47.
145. Lee AJ, Mowbray PI, Lowe GD, Rumley A, Fowkes FGR, Allan PL. Blood viscosity and elevated carotid intima-media thickness in men and women: the Edinburgh Artery Study. *Circulation*.1998;97(15):1467–73.
146. Hirano K, Takashima S, Dougu N, Taguchi Y, Nukui T, Konishi H y col. Study of hemostatic biomarkers in acute ischemic stroke by clinical subtype. *J Stroke Cerebrovasc Dis*.2012;21(5):404-10.
147. Wannamethee SG, Whincup PH, Lennon L, Rumley A, Lowe GD. Fibrin D-dimer, tissue-type plasminogen activator, von Willebrand factor, and risk of incident stroke in older men. *Stroke*.2012;43(5):1206-11
148. Barber M, Langhorne P, Rumley A, Lowe GD, Stott DJ. D-dimer predicts early clinical progression in ischemic stroke: confirmation using routine clinical assays. *Stroke* 2006;37:1113–15.
149. Rodrigo Orozco B, Benavente DM. La insuficiencia Renal Crónica como nuevo factor de riesgo cardiovascular. *Rev Medica*.2005;16(1):45-56.
150. Aguirre B. Prevalencia de la microalbuminuria en una población hipertensa de Navarra septentrional y su relación con otros factores de riesgo cardiovascular. *Rev Anales*.2003;27(1):4p.
151. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto R y col. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am.J. Kidney Dis*.2000;36:646-61.
152. Lee M, Saver J, Chang KH, Liao HW, Chang SC, Ovbiagele B. Impact of Microalbuminuria on Incident Stroke. A Meta-Analysis. *Stroke*.2010;41:2625-31.
153. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo Jr y col. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 Report. *JAMA*. 2003;289:2560–72.

154. Scheie HG. Evaluation of ophthalmoscopic changes of hypertension and arteriolar sclerosis. *AMA Arch Ophthalmol.*1953;49:117–38.
155. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *Am J Roentgenol.*1987;149:351–56.
156. Kim CK, Lee S-H, Kim BJ, Ryu Wi-S, Choi SH, Oh B-H y col. Elevated leukocyte count in asymptomatic subjects is associated with a higher risk for cerebral white matter lesions. *Clinical Neurology and Neurosurgery.*2011;113:177–80.
157. Herrmann LL, Le Masuries M, Ebmeier KP. White matter hyperintensities in late life depression: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*2008;79:619-24.
158. Arce S, Almaguer M. Transplante renal y enfermedad renal crónica. Sistema de leyes integradoras. 2009. Editorial Ciencias Médicas 323p.
159. Bertomeu V, Morillas P, Soria F, Mazón P. Últimas novedades en hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol.*2006;59(Supl 1):78-86
160. Ruiz S., Alcaraz F. Hipertensión arterial severa con nefroangioesclerosis: tratamiento y evolución a largo plazo. *Hipertensión.*2008;25(3):121-26.
161. González I., Casanova C. Enfermedad cardiovascular y función renal. Mecanismos patogénicos. *Rev Esp Cardiol.*2008;Supl. 8:10E-21E.
162. Benisty S., Gouw, A., Porcher R, Madureira S, Hernández K, Poggesi A. y col Location of lacunar infarcts correlates with cognition in a sample of non-disabled subjects with age-related white-matter changes: the LADIS study." *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.*2009;80(5):478-83.
163. Kearney-Schwartz A., Rossignol, P., Bracard S, Felblinger J, Fay R, Boivin JM y col. Vascular Structure and Function Is Correlated to Cognitive Performance and White Matter Hyperintensities in Older Hypertensive Patients With Subjective Memory Complaints. *Stroke* 2009;40(4):1229-36.
164. Liao D, Cooper L, Cai J, Toole JF, Bryan N, Hutchinson RG y col. Presence and severity of cerebral white matter lesions and hypertension, its treatment, and its control. The ARIC Study. *Stroke.*1996;27:2262-70.

165. Longstreth WT, Manolio TA, Arnold A, Burke GL, Bryan N, Jungreis A y col. For the Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. *Stroke*.1996;27:1274-82.
166. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ y col. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *Blood Press*.2009; 18(6):308-47.
167. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*.2010;9(7):689-01.
168. Angelini A, Bendini C, Neviani F, Bergamini L, Manni B, Trenti Ty col. Insulin-like growth factor-1 (IGF-1): relation with cognitive functioning and neuroimaging marker of brain damage in a sample of hypertensive elderly subjects. *Arch Gerontol Geriatr*.2009;49,Suppl 1:5-12
169. Markus HS, Hunt B, Palmer K, Enzinger C, Schmidt H, Schmidt R. Markers of endothelial and hemostatic activation and progression of cerebral white matter hyperintensities: longitudinal results of Austrian Stroke Prevention Study. *Stroke*. 2005(36):1410–14.
170. Khatri M, Wright CB, Nickolas T, Yoshita M, Paik MC, Kranwinkel G y col. Chronic Kidney Disease Is Associated With White Matter Hyperintensity Volume: The Northern Manhattan Study (NOMAS). *Stroke*.2007;38(12):3121–26.
171. Oertel M, Schumacher U, McArthur DL, Kästner S, Böker D-K. S-100B and NSE: markers of initial impact of subarachnoid haemorrhage and their relation to vasospasm and outcome. *J Clin Neurosci*.2006;13:834–40.
172. van Dijk EJ, Prins ND, Vermeer SE, Vrooman HA, Hofman A, Koudstaal PJ y col. C-reactive protein and cerebral small-vessel disease: the Rotterdam Scan Study. *Circulation*.2005;112:900–5.
173. González-Quevedo A, González García S, Fernández Concepción O, Fernández I, Quevedo Sotolongo L, Menéndez MC y col. Effect of antihypertensive treatments on serum levels of S100B and neuron specific enolase (NSE) in hypertensive patients. *Vaccin Monitor*.2010;19,Suppl 2:298.

174. Lind P, Hedblad B, Stavenow L, Janzon L, Eriksson KF, Lindgärde F. Influence of plasma fibrinogen levels on the incidence of myocardial infarction and death is modified by other inflammation-sensitive proteins: a long-term cohort study. *ArteriosclerThrombVasc Biol.*2001;21:452–58.
175. Yamada S, Gotoh T, Nakashima Y, Kayaba K, Ishikawa S, Nago N y col. Distribution of serum C-reactive protein and its association with atherosclerotic risk factors in a Japanese population: Jichi Medical School Cohort Study. *Am J Epidemiol.*2001;153:1183–90.
176. Dart AM, Kingwell BA. Pulse pressure: a review of mechanisms and clinical relevance. *J Am Coll Cardiol.*2001;37:975–84.
177. Sung KC, Suh JY, Kim BS, Kang JH, Kim H, Lee MH y col. High sensitivity C-reactive protein as an independent risk factor for essential hypertension. *Am J Hypertens.*2003;16(6):429-33.
178. Magen E, Mishal J, Paskin J, Glick Z, Yosefy C, Kidon M y col. Resistant arterial hypertension is associated with higher blood levels of complement C3 and C-reactive protein. *J Clin Hypertens.*2008;10(9):677-83.
179. Sheu WH, Lee WJ, Chang RL, Chen YT. Plasma tumor necrosis factor alpha levels and insulin sensitivity in hypertensive subjects. *Clin Exp Hypertens.*2000; 22:595–06.
180. Higashino H, Niwa A, Satou T, Ohta Y, Hashimoto S, Tabuchi M y col. Immunohistochemical analysis of brain lesions using S100B and glial fibrillary acidic protein antibodies in arundic acid- (ONO-2506) treated stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J Neural Transm.*2009; 116(10):1209-19.
181. Steiner J, Marquardt N, Pauls I, Schiltz K, Rahmoune H, Bahn S y col. Human CD8(+) T cells and NK cells express and secrete S100B upon stimulation. *Brain Behav Immun.*2011;25(6):1233-41.
182. Beamer NB, Coull BM, Clark WM, Briley DP, Wynn M, Sexton G. Persistent inflammatory response in stroke survivors. *Neurology.*1998;50:1722–28.
183. Hill MD. Diagnostic biomarkers for stroke: a stroke neurologist's perspective. *Clinical Chemistry.*2005;51 (11):2001–2.
184. Testai FD, Aiyagari V. Acute hemorrhagic stroke pathophysiology and medical interventions: blood pressure control, management of anticoagulant-

- associated brain hemorrhage and general management principles. *Neurol Clin.*2008;26(4):963-85.
185. HandPJ, Kwan J, Lindley RI, Dennis MS, Wardlaw JM. Distinguishing between stroke and mimic at the bedside: the brain attack study. *Stroke* 2006;37:769 –75
186. Pardo Cabello AJ, Bermudo Conde S, Manzano Gamero V, Gómez Jiménez FJ, de la Higuera Torres-Puchol J. Implementation of clinical practice guidelines for acute ischaemic stroke in specialist care centres. *Neurologia.*2013;28(3): 137-44.
187. Laborde CM, Mourino-Alvarez L, Akerstrom F, Padial LR, Vivanco F, Gil-Dones F y col. Potential blood biomarkers for stroke. *Expert Rev Proteomics.* 2012;9(4):437-49.
188. Montaner J, García-Berrocoso T, Mendioroz M, Palacios M, Perea-Gainza M, Delgado P, Rosell A y col. Brain natriuretic peptide is associated with worsening and mortality in acute stroke patients but adds no prognostic value to clinical predictors of outcome. *Cerebrovasc Dis.*2012;34(3):240-45.
189. Brott T, Adams HPJ, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J y col. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke.* 1989;20:864-70.
190. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness: A practical scale. *The Lancet.*1974;2(7872):81.
191. Sheikh JI, Yesavage JA. Geriatric Depression Scale (GDS). Recent evidence and development of a shorter version. In: Brink TL, editor. *Clinical gerontology: a guide to assessment and intervention.* New York: The Haworth Press Inc.; 431;1986:165-73.
192. Granger CV, Dewis LS, Peters NC, Sherwood CC, Barrett JE. Stroke rehabilitation: analysis of repeated Barthel index measures. *Arch Phys Med Rehabil.*1979;60(1):14-17.
193. Clauss A. A rapid physiological coagulation method in determination of fibrinogen. *Acta Haematol.*1957;17:237-46.
194. Soria J, Soria C, Boucheix C, Mirshahi M, Perrot JY, Bernardou A, y col. Immuno chemical differentiation of fibrinogen, fragment D or E and cross-linked

- fibrin degradation products using monoclonal antibodies. In "Fibrinogen-structure, functional aspects, metabolism". Haverrate P, Hensench A. Berlín, New York: Walter de Gruyter& Co, 2,227-33,1983.
195. Whiteley W, Chong WL, Sengupta A, Sandercock P. Blood markers for the prognosis of ischemic stroke: A systematic review. *Stroke*.2009;40:e380-89.
 196. Muller K, Townend W, Biasca N, Unden J, Waterloo K, Romner B, Ingebrigtsen T. S100B serum level predicts computed tomography findings after minor head injury. *Journal of Trauma*.2007;62:1452–56.
 197. Babcock L, Byczkowski T, Mookerjee S, Bazarian J. Ability of S100B to predict severity and cranial CT results in children with TBI. *Brain Injury*.2012; 26(11):1372–80.
 198. Dassan P, Keir G, Jäger HR, Brown MM. Value of measuring serum vascular endothelial growth factor levels in diagnosing acute ischemic stroke. *Int J Stroke*.2012;7(6):454-59.
 199. Elting JW, de Jager AE, Teelken AW, Schaaf MJ, Maurits NM, van der Naalt J y col. Comparison of serum S-100 protein levels following stroke and traumatic brain injury. *J Neurol Sci*.2000;181:104–110.
 200. Whiteley W, Lowe G, RumLey N. Blood markers and the diagnosis of stroke or transient attack in the emergency department: A prospective cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.2010;81:e28–29
 201. Fassbender K, Schmidt R, Schreiner A, Fatar M, Mühlhauser F, Daffertshofer M y col. Leakage of brain originated proteins in peripheral blood: temporal profile and diagnostic value in early ischemic stroke. *J Neurol Sci*.1997; 148(1):101–05.
 202. Singh HV, Pandey A, Shrivastava AK, Raizada A, Singh SK, Singh N. Prognostic value of neuron specific enolase and IL-10 in ischemic stroke and its correlation with degree of neurological deficit. *Clin Chim Acta*.2013;419:136–38.
 203. Bharosay A, Bharosay VV, Varma M, Saxena K, Sodani A, Saxena R. Correlation of Brain Biomarker Neuron Specific Enolase (NSE) with Degree of Disability and Neurological Worsening in Cerebrovascular Stroke. *Indian J Clin Biochem*. 2012;27(2):186-90.

204. Anderson RE, Hansson LO, Nilsson O, Liska J, Settergren G, Vaage J. Increase in serum S100A1-B and S100BB during cardiac surgery arises from extracerebral sources. *Ann Thorac Surg.*2001;71:1512–17.
205. Pham N, Fazio V, Cucullo L, Teng Q, Biberthaler P, Bazarian JJ y col. Extracranial sources of S100B do not affect serum levels. *PLoS ONE.*2010; 5(9):e12691.
206. Brea D, Sobrino T, Blanco M, Cristobo I, Rodríguez-González R, Rodríguez-Yañez M y col. Temporal profile and clinical significance of serum neuron-specific enolase and S100 in ischemic and hemorrhagic stroke. *Clin Chem Lab Med.* 2009;47(12):1513-18.
207. Prohl J, Rother J, Kluge S, de Heer G, Liepert J, Bodenbunrg S y col. Prediction of short-term and long-term outcomes after cardiac arrest: a prospective multivariate approach combining biochemical, clinical, electrophysiological, and neuropsychological investigations. *Crit Care Med.* 2007;35:1230-37.
208. Cunningham RT, Watt M, Winder J, McKinstry S, Lawson JT, Johnston CF y col. Serum neurone-specific enolase as an indicator of stroke volume. *Eur J Clin Invest.*1996;26:298–303.
209. Moritz S, Warnat J, Bele S, Graf BM, Woertgen C. The prognostic value of NSE and S100B from serum and cerebrospinal fluid in patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg Anesthesiol.*2010;22 (1):21-31.
210. Herrmann M, Ebert AD, Galazky I, Wunderlich MT, Kunz WS, Huth C. Neurobehavioral outcome prediction after cardiac surgery: role of neurobiochemical markers of damage to neuronal and glial brain tissue. *Stroke.*2000;31(3):645-50.
211. Schroeter ML, Abdul-Khaliq H, Sacher J, Steiner J, Blasig IE, Mueller K. Mood disorders are glial disorders: evidence from in vivo studies. *Cardiovasc Psychiatry Neurol.*2010;Epub 2010 May 27.
212. Falcone T, Fazio V, Lee C, Simon B, Franco K, Marchi N, y col. Serum S100B: A Potential Biomarker for Suicidality in Adolescents?. *PLoS ONE.* 2010;5(6):e11089.

213. Kim J-K, Kim SG, Kim HJ, Song YR. Serum S100B protein is associated with depressive symptoms in patients with end-stage renal disease. *Clin Biochem.* 2012;45(18):1573-77.
214. Arolt V, Peters M, Erfurth A, Wiesmann M, Missler U, Rudolf S y col. S100B and response to treatment in major depression: a pilot study. *Eur Neuropsychopharmacol.*2003;13:235-39.
215. Jang BS, Kim H, Lim SW, Jang KW, Kim DK. Serum S100B levels and major depressive disorder: its characteristics and role in antidepressant response. *Psychiatry Invest.*2008;5:193-98.
216. MacFall JR, Payne ME, Provenzale JE, Krishnan KR. Medial orbital frontal lesions in late onset depression. *Biol Psychiatry.*2001;49:803-06.
217. Rainer MK, Mucke HAM, Zehetmayer S, Krampfl W, Kuselbauer T, Weissgram S y col. Data from the VITA study does not support the concept of vascular depression. *Am J Geriatr Psychiatry.*2006;14:531-37.
218. de Groot JC, de Leeuw FE, Oudkerk M, van Gijn J, Hofman A, Jolles J y col. Cerebral white matter lesions and cognitive function: the Rotterdam Scan Study. *Ann Neurol.*2000;47:145–51.
219. de Groot JC, de Leeuw FE, Oudkerk M, Hofman A, Jolles J, Breteler MM. Cerebral white matter lesions and depressive symptoms in elderly adults. *Arch Gen Psychiatry.*2000;57:1071–76.
220. Tulner DM, Smith OR, de Jonge P, van Melle JP, Slomp J, Storm H, y col. Circulating cerebral S100B protein is associated with depressive symptoms following myocardial infarction. *Neuropsychobiology.*2009;59(2):87-95.
221. Carson AJ. Impact commentaries. Mood disorder as a specific complication of stroke. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.*2012;83(9):859.
222. Bartoli F, Lillia N, Lax A, Crocamo C, Mantero V, Carrà G y col. Depression after Stroke and Risk of Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke Res Treat.*2013;2013:862-78.
223. Steiner J, Bogerts B, Sarnyai Z, Walter M, Gos T, Bernstein H-G y col. Bridging the gap between the immune and glutamate hypotheses of schizophrenia and major depression: Potential role of glial NMDA receptor

modulators and impaired blood – brain barrier integrity. *The World J Biol Psych.* 2012(13):482–92.

224. Barth J, Schumacher M, Herrmann-Lingen C. Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis. *Psychosomatic Medicine.* 2004;66(6):802–13.
225. Rodriguez-Yanez M, Castillo J. Role of inflammatory markers in brain ischemia. *Curr Opin Neurol.* 2008;21:353–57.
226. Macrez R, Ali C, Toutirais O, Le Mauff B, Defer G, Dirnagl U y col. Stroke and the immune system: from pathophysiology to new therapeutic strategies. *The Lancet Neurology.* 2011;10:471-80.
227. Kamel H, Iadecola C. Brain-Immune Interactions and Ischemic Stroke. Clinical Implications. *Arch Neurol.* 2012;69(5):576-81.
228. Iadecola C, Anrather J. The immunology of stroke: from mechanisms to translation. *Nat Med.* 2011;17(7):796-808.
229. Lowe GD, Sweetnam PM, Yarnell JW, Rumley A, Rumley C, Bainton D, y col. C-reactive protein, fibrin D-dimer, and risk of ischemic heart disease: the Caerphilly and Speedwell studies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(10):1957-62.
230. Di Napoli M. Systemic Complement Activation in Ischemic Stroke. *Stroke.* 2001;32:1443-48.
231. Mocco J, Wilson DA, Komotar RJ, Sughrue ME, Coates K, Sacco RL, y col. Alterations in plasma complement levels after human ischemic stroke. *Neurosurgery.* 2006;59(1):28-33
232. Bartosik-Psujek H, Belniak E, Stelmasiak Z. Markers of inflammation in cerebral ischemia. *Neurol Sci* 2003; 24:279-80.
233. Reganon E, Vila V, Martinez-Sales V, Vaya A, Lago A, Alonso P y col. Association between inflammation and hemostatic markers in atherothrombotic stroke. *Thromb Res.* 2003;112:217–21
234. Lip G, Blann A, Farooqi I, Zarifis J, Sagar G, Beevers D. Sequential alterations in haemorrhology, endothelial dysfunction, platelet activation and

- thrombogenesis in relation to prognosis following acute stroke: the West Birmingham Stroke Project. *Blood Coagulat Fibrinolysis*.2002;13:339–47.
235. Haapaniemi E, Soinne L, Syrjala M, Kaste M, Tatlisumak T. Serial changes in fibrinolysis and coagulation activation markers in acute and convalescent phase of ischemic stroke. *Acta Neurol Scand*.2004;110:242–47.
236. Fibrinogen Studies Collaboration, “Plasma Fibrinogen Level and the Risk of Major Cardiovascular Diseases and Nonvascular Mortality: An Individual Participant Meta-analysis,” *JAMA*.2005;294:1799–1809.
237. Sato S, Iso H, Noda H, Kitamura A, Imano H, Kiyama M y col. Plasma fibrinogen concentrations and risk of stroke and its subtypes among Japanese men and women.*Stroke*.2006;37(10):2488-92.
238. Ernest E. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor –interrelationship with infections and inflammation. *European Heart Journal*.1993;14:82-87.
239. Folsom AR, Wu KK, Rosamond WD, Sharrett AR, Chambless LE. Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*. 1997;96(4):1102-08.
240. Audebert HJ, Pellkofer TS, Wimmer ML, Haberl RL. Progression in lacunar stroke is related to elevated acute phase parameters. *Eur Neurol*.2004;51(3): 125-31.
241. Linfante I, Llinas RH, Schlaug G, Chaves C, Warach S, Caplan LR. Diffusion-weighted imaging and National Institutes of Health Stroke Scale in the acute phase of posterior circulation stroke. *Arch Neurol* 2001;58:621-28.
242. Luo Y, Wang Z, Li J, Xu Y. Serum CRP concentrations and severity of ischemic stroke subtypes. *Can J Neurol Sci*. 2012;39(1):69-73.
243. Cho BH, Kim JT, Chang J, Choi KH, Nam TS, Choi SM y col. Early clinical implications of microalbuminuria in patients with acute ischaemic stroke.*Postgrad Med J*. 2012;88(1045):632-38.
244. Idicula TT, Brogger J, Naess H, Waje-Andreassen U, Thomassen L. Admission C-reactive protein after acute ischemic stroke is associated with stroke severity and mortality: the 'Bergen stroke study'.*BMC Neurol*. 2009;9:18.

245. Tuttolomondo A, Di Raimondo D, Pecoraro R, Arnao V, Pinto A, Licata G: Inflammation in ischemic stroke subtypes. *Curr Pharm Des.* 2012;18:4289–310.
246. Baird A, Lovblad K, Dashe J, Connor A, Burzynski C, Schlaug G y col. Clinical correlations of diffusion and perfusion lesion volumes in acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis.*2000;10:441–48.
247. Cojocarui I, Musuroi C, Druta A, Bacanu M. Study of some markers of inflammation in atherothrombotic pathogenesis of acute ischemic stroke. *Rom J Inter Med.*2002;40:103-16.
248. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci.*2008(9):46–56.
249. Weimar C, Ziegler A, Konig IR, Diener HC. Predicting functional outcome and survival after acute ischemic stroke. *J Neurol.*2002;249:888–95.
250. German Stroke Study Collaboration. Predicting outcome after acute ischemic stroke: an external validation of prognostic models. *Neurology.*2004;62(4):581-85.
251. Worthmann H, Tryc AB, Goldbecker A, Ma YT, Tountopoulou A, Hahn A y col. The Temporal Profile of Inflammatory Markers and Mediators in Blood after Acute Ischemic Stroke Differs Depending on Stroke Outcome. *Cerebrovasc Dis.*2010;30:85–92.
252. Rothenburg LS, Herrmann N, Swardfager W, Black S, Tennen G, Kiss A. The Relationship between Inflammatory Markers and Post Stroke Cognitive Impairment. *J Geriatr Psychiatry Neurol.*2010;23(3):199-205.
253. Muird KW, Tyrrella P, Sattarb N, Warburtonc E. Inflammation and ischaemic stroke. *Curr Opin Neurol.*2007;20:334–42.
254. Whiteley W, Jackson C, Lewis S, Lowe G, RumLey A, Sandercock P y col. The association of circulating inflammatory markers with recurrent vascular events after stroke: a prospective cohort study. *Stroke.*2011;42(1):10–16.
255. Reynolds M, Kirchick H, Dahlen J, Anderberg JM, McPherson P, Nakamura K, y col. Early Biomarkers of Stroke. *Clinical Chemistry.*2003;49:101733–39.
256. Hill M, Jackowski G, Bayer N, Lawrence M, Jaeschke R. Biochemical markers in acute ischemic stroke. *CMAJ.*2000;162(8):1139-40.

257. Di Napoli M, Elkind M, Godoy DA, Singh P, Papa F, Popa-Wagner A. Role of C-reactive protein in cerebrovascular disease: a critical review. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.*2011;9(12):156-84.
258. Lynch JR, Blessing R, White WD, Grocott HP, Newman MF, Laskowitz DT. Novel diagnostic test for acute stroke. *Stroke.*2004;35(1):57-63.
259. Beer C, Blacker D, Bynevelt M, Hankey G, Puddey IB. Systemic markers of inflammation are independently associated with S100B concentration: results of an observational study in subjects with acute ischaemic stroke. *Journal of Neuroinflammation.*2010;7:71.
260. Berni A, Ciani E, Bernetti M, Cecioni I, Berardino S, Poggesi L y col. Renal resistive index and low-grade inflammation in patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens.*2012;26(12):723-30.
261. Fukutomi M, Hoshida S, Eguchi K, Watanabe T, Kario K. Low-grade inflammation and ambulatory blood pressure response to antihypertensive treatment: the ALPHABET study. *Am J Hypertens.*2013;26(6): 784-92.
262. Dambinova SA, Bettermann K, Glynn T, Tews M, Olson D, Weissman JD y col. Diagnostic potential of the NMDA receptor peptide assay for acute ischemic stroke. *PLoS One.* 2012;7(7):e423

9. ANEXOS

Anexo 1. Salidas del proyecto de investigación.

Publicaciones en revistas de impacto:

1. González-Quevedo A, González-García S, Fernández-Concepción O, Santiesteban-Freixas R, Quevedo-Sotolongo L, Peña-Sánchez M, Menéndez Saínz C, Fernández-Carriera R, Hernández Z. Increased serum S-100B and neuron specific enolase-potential markers of early nervous system involvement in essential hypertension. Clin Biochem. 2011;44:154-159.
2. González-Quevedo A, González-García S, Fernández-Concepción O, Santiesteban-Freixas R, Quevedo-Sotolongo L, Peña-Sánchez M, Menéndez Saínz C, Fernández-Carriera R, Hernández Z. Demonstration of subclinical organ damage to the central nervous system in essential hypertension. En Brain Damage bridging between basic research and clinics. Chapter 4(pag 79-98). Edited by González-Quevedo Alina. Published by In Tech 2011.
3. S González-García, A González-Quevedo, M Peña-Sánchez, C Menéndez-Saínz, R Fernández-Carriera, M Arteché-Prior, A Pando-Cabrera, O Fernández-Concepción. Serum neuron-specific enolase and S100 calcium binding protein B biomarker levels do not improve diagnosis of acute stroke. J R Coll Physicians Edinb 2012;42:199–204.
4. González-García S, González-Quevedo A, Fernández-Concepción O, Peña-Sánchez M, Menéndez-Saínz C, Hernández-Díaz Z, Arteché-Prior M, Cabrera-Pando A, Fernández-Navales C. Short-term prognostic value of serum neuron specific enolase and S100B in acute stroke patients. Clinical Biochemistry 2012(45):1302-1307.

Resúmenes presentados en eventos publicados en revistas indexadas:

1. González-Quevedo A, González García S, Fernández I, Santiesteban Freixas R, González García A, Menéndez MC, y cols. Proteína S-100B y enolasa específica neuronal como biomarcadores séricos de lesión neural temprana en la hipertensión arterial. *Medisur* 8(1)supl: ECV-35, 2010.
2. González García S, Cabezas CD, Menéndez K, Fernández Concepción O, Fernández Almirall I, Peña Sánchez M, González-Quevedo A. Parámetros enzimáticos, inflamatorios y hemostáticos como marcadores para el pronóstico del ictus isquémico. *Medisur* 8(1)supl:ECV-19, 2010.
3. González García S, Menéndez K, Fernández Concepción O, Singh Linares O, Aladro Hernández F, Maya Entenza C, González-Quevedo A. Proteínas del sistema nervioso como biomarcadores séricos para el diagnóstico y pronóstico del ictus isquémico. *Medisur* 8 (1) supl: ECV-20, 2010.
4. González-Quevedo A, González García S, Fernández Concepción O, Fernández I, Quevedo Sotolongo L, Menéndez MC, Peña Sánchez M, Fernández Carriera R. Effect of antihypertensive treatments on serum levels of S100B and neuron specific enolase (NSE) in hypertensive patients. *VacciMonitor* 2010, 19 Suppl 2.
5. González García S, González-Quevedo A, Fernández Concepción O, Peña Sánchez M, Artech Prior M, Pando Cabrera A. Las proteínas NSE y S100B no son específicas para el diagnóstico del ictus agudo. *RevCubNeurol Neurocir.* 2012;2(2):82-100.
6. González García S, González-Quevedo A, Fernández Novales C, Peña Sánchez M, Menéndez Saínz C, Fernández Carriera R. Enolasa específica neuronal y S100B como predictores evolutivos en pacientes con ictus. *RevCubNeurol Neurocir.* 2012;2(2):82-100.
7. González García S, Fernández-Concepción O, Peña Sánchez M, Fernández Carriera R, Hernández Z, González-Quevedo A. Marcadores tempranos de

lesión cerebral en la hipertensión arterial esencial. RevCub Neurol Neurocir.82 2012;2(2):82–100.

8. González García S, Peña Sánchez M, Riverón Forment G, Menéndez Sainz C, Fernández Almirall I, Fernández Carriera R, Cruz Rojas L, González–Quevedo A. Capacidad antioxidante y marcadores de daño al sistema nervioso en la hipertensión arterial. Rev Cub Neurol Neurocir. 82 2012;2(2):82–100.

Tesis presentadas:

1. Tesis de especialista en neurología: "Proteínas NSE y S100B como marcadores moleculares tempranos del ictus". Dra. Keiny Menéndez Quintana. Tutor: Sergio González García
2. Tesis de Maestría en ECV "La hipertensión arterial como marcador de enfermedad ateromatosa carotídea". Dra. Zenaida Milagros Hernández Díaz. Tutor: Otman Fernández
3. Tesis de Maestría en ECV "Las proteínas NSE y S100B como marcadores de daño en la hipertensión arterial. Lic. Rebeca Fernández Carriera. Tutor: Alina González-Quevedo.

Anexo 2. Tipos de HTA y clasificación para adultos.

Tipos de HTA:

- Hipertensión sistólica aislada: es más frecuente en personas de más de 65 años, y es cuando la PAS es igual o mayor de 140 mmHg y la PAD es menor de 90 mmHg.
- Hipertensión de la bata blanca: se consideran con este tipo de hipertensión a las personas que tienen elevación habitual de la PA durante la visita a la consulta del médico, mientras es normal su PA cuando es medida fuera del consultorio.
- Hipertensión refractaria o resistente: es aquella que no se logra reducir a menos de 140/90 mmHg con un régimen adecuado terapéutico con tres drogas en dosis máximas y donde una de ellas es un diurético.
- Hipertensión maligna: es la forma más grave de HTA; se relaciona con necrosis arteriolar en el riñón y otros órganos. Los pacientes tienen insuficiencia renal y retinopatía hipertensiva grado II-IV.

Clasificación de la presión arterial según cifras para adultos de 18 años o más*

Categoría	PA sistólica (mmHg)	PA diastólica (mmHg)
Normal	Menos de 120	Menos de 80
Prehipertensión	120-139	80-89
Hipertensión** Grado I	140-159	90-99
Hipertensión** Grado II-III	>160	>100

Fuente: Según VII Reporte del Comité Nacional Conjunto Norteamericano, 2003 y Sociedad Europea Hipertensión/Sociedad Europea de Cardiología.

* Basadas en el promedio de dos o más lecturas tomadas en cada una de dos o más visitas tras el escrutinio inicial. Cuando la cifra de presión arterial sistólica o diastólica cae en diferentes categorías la más elevada de las presiones es la que se toma para asignar la categoría de clasificación.

** Se clasifica en grados. Adecuado por la Comisión Nacional Técnica Asesora de HTA.

Anexo 3. Daño subclínico a órganos en pacientes con hipertensión arterial.

Organo dañado	Técnicas para la detección
<p>Corazón Hipertrofia ventricular izquierda Angina o infarto de miocardio previo revascularización coronaria Fallo cardíaco</p>	<p>Electrocardiografía. La disfunción diastólica debe ser evaluada empleando el doppler transmitral.</p>
<p>Cerebro Ictus o ataque transitorio de isquemia Hiperintensidades de la sustancia blanca</p>	<p>Infartos cerebrales silentes, infartos lacunares, microsangramientos y lesiones de la sustancia blanca no son frecuentes en hipertensos, y pueden ser detectadas por RMN o TAC. La disponibilidad y el costo de estas no permitensu empleo indiscriminado. En hipertensos de edad avanzada, las pruebas cognitivas son útiles para estimar el deterioro cognitivo inicial.</p>
<p>Enfermedad renal crónica VFG<60 mL/min/1.73 m2 (creatinina of >1.5 mg/dL en hombre o >1.3 mg/dL en mujeres), o la presencia de microalbuminuria (>300 mg/día o 200 mg albúmina/g creatinina)</p>	<p>La estimación de la creatinina sérica de la velocidad de filtración glomerular o la limpieza de creatinina debe ser un procedimiento de rutina. La excreción de proteína debe también ser considerada en los pacientes hipertensos mediante la determinación de albuminuria.</p>
<p>Enfermedad arterial periférica</p>	<p>Ultrasonido de arterias carotídeas es recomendado para evaluar la hipertrofia vascular o la aterosclerosis asintomática.</p>
<p>Retinopatía</p>	<p>Fundoscopia. Cambios medios en la retina son no específicos, excepto en sujetos jóvenes. Las hemorragias, los exudados y papiloedema, presentes en la HTA severa, se asocian con un aumento del riesgo cardiovascular.</p>

Anexo 4. Planilla de consentimiento informado de los pacientes.

En el día de hoy _____ los doctores _____ me han explicado que están realizando una investigación en nuestro país, donde participarán enfermos que como yo, tienen diagnóstico de Hipertensión Arterial y/o Enfermedad cerebrovascular aguda.

Participar es voluntario, y si lo deseo puedo abandonar la investigación cuando yo lo decida, sin que por ello me nieguen la atención médica.

Esta investigación, no me traerá la cura, pero si permitirá caracterizar mejor a los enfermos, lo cual es un apoyo para la búsqueda de tratamientos de la enfermedad.

Me informan que se requiere realizarme extracción de 10mL de sangre para estudiar algunas proteínas que pueden ayudar al diagnóstico temprano y grado de afectación que la enfermedad ha producido en el cerebro, así como la predicción del pronóstico de mi enfermedad.

Estoy de acuerdo con las dudas aclaradas, y acepto participar en la investigación

Nombre y apellidos _____

Provincia _____

Anexo 5. Planilla de recolección de datos de los pacientes hipertensos.

Nombre y Apellidos: _____

Edad: _____ Sexo: _____ Raza: _____

Dirección y teléfono: _____

Datos iniciales:

Valores de PA: PAS: _____ y PAD: _____

Grado de HTA: _____

Grado de retinopatía: _____

Daño a órganos diana:

Estudio de IRM:

- Hiperintensidades de sustancia blanca: Grado 0: __, I: __, II: __, III: __
- Infartos lacunares: No: __, Algunos: __, Muchos: __
- Dilatación espacios Virchow-Robin: No: __, Algunos: __, Muchos: __
- Atrofia: Si: __, No: __
- Lesiones: Clásicas (IL+HSB): __, No clásicas (A+DEVR): __

Daño al corazón (estudio de ecocardiograma)

DD: __ TIV: __ PP: __

Estudio de la función renal:

Microalbuminuria: _____ Tasa de filtrado glomerular: _____

Análisis de laboratorio:

Glicemia: _____ TGP: _____

Colesterol: _____ TGO: _____

Triglicéridos: _____ GGT: _____

Creatinina: _____

Ácido úrico: _____

Hemoglobina: _____ VSE: _____ Leucocitos: _____

Factores de riesgo:

Diabetes: _____

Alcoholismo: _____

Fumador: _____

Sedentarismo: _____

Obesidad: _____

Dislipidemias: _____

Infecciones bacterianas documentadas: _____

APF EC: _____

Talla: _____ Peso: _____ Cintura: _____ Cadera: _____

Anexo 6. Planilla de consentimiento informado de los controles.

En el día de hoy _____ los doctores _____ me han explicado que están realizando una investigación en nuestro país, donde participarán individuos sanos como yo, sin antecedentes de enfermedades neurológicas.

Participar es voluntario y si lo deseo puedo abandonar la investigación cuando yo lo decida.

Esta investigación estudiará marcadores hemoquímicos directos e indirectos de daño al tejido nervioso y los resultados de la misma serán puestos a disposición de médicos para la evaluación más completa de pacientes con hipertensión arterial esencial y con ictus.

Me informan que se requiere realizarme extracción de 10mL de sangre y la realización de otras pruebas clínicas no invasivas y consulta con un neurólogo.

Estoy de acuerdo con la investigación y acepto participar en la misma.

Nombre y apellidos _____

Provincia _____

Anexo 7. Planilla de recolección de datos generales de los controles.

Nombre y Apellidos: _____

Edad: _____ Sexo: _____

Raza/Etnia: _____

Dirección y teléfono: _____

Análisis de laboratorio:

Glicemia: _____

TGP: _____

Colesterol: _____

TGO: _____

Triglicéridos: _____

GGT: _____

Creatinina: _____

Ácido úrico: _____

Microalbuminuria: _____

Hemoglobina: _____ VSE: _____ Leucocitos: _____

Factores de riesgo:

HTA: _____

Diabetes: _____

APF EC: _____

Alcoholismo: _____

Dislipidemias: _____

Fumador: _____

Sedentarismo: _____

Obesidad: _____

Infecciones bacterianas documentadas: _____

Historia familiar de Ictus/ATI: _____

Talla: _____ Peso: _____ Cintura: _____ Cadera: _____

Anexo 8. Planilla de recolección de datos de pacientes con Ictus.

Nombre y Apellidos: _____

Edad: _____ Sexo: _____ Raza: _____

Dirección y teléfono: _____

Datos iniciales:

Sala y Cama: _____

Diagnóstico: _____ TAC al ingreso: _____

Localización (territorio y arteria afectada): _____

NIHSS₀: _____ TOAST: _____ Oxford Shire: _____ GCS: _____

TAC evolutiva: _____

Escalas de pronóstico del ictus:

NIHSS₆₀: _____ δ_{NIHSS} : _____ GDS: _____ Indice Barthel: _____

Análisis de laboratorio:

Glicemia: _____ TGP: _____

Colesterol: _____ TGO: _____

Triglicéridos: _____ GGT: _____

Creatinina: _____

Ácido úrico: _____ Microalbuminuria: _____

Hemoglobina: _____ VSE: _____ Leucocitos: _____

Factores de riesgo:

HTA: _____ APP EC: _____

Diabetes: _____ APF EC: _____

Alcoholismo: _____ Dislipidemias: _____

Fumador: _____

Sedentarismo: _____

Obesidad: _____

Infecciones bacterianas documentadas: _____

Historia familiar de Ictus/ATI: _____

Talla: _____ Peso: _____ Cintura: _____ Cadera: _____

Tiempo de evolución (desde síntoma inicial a ingreso): _____ horas

Tiempo de determinación (de ingreso a extracción de sangre): _____ horas