

Asociación entre niveles de proteína C-reactiva y óxido nítrico con el pronóstico de pacientes con infarto cerebral agudo

Association of C-reactive protein and nitric oxide levels with the prognosis of acute ischemic stroke

Ronald G. García (1, 2, 3), Pedro Rosso (1), Zaira M. García (1), Julie Álvarez (4), Uriel Suárez (2), Diego Gómez-Arbeláez (4), Patricio López-Jaramillo, (1, 4), Federico A. Silva (2)

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La inflamación y alteraciones en la biodisponibilidad del óxido nítrico (NO) han sido involucradas en la fisiopatología de la enfermedad cerebrovascular.

OBJETIVO: El objetivo del estudio fue determinar el valor pronóstico de la medición de metabolitos del NO y marcadores inflamatorios en pacientes con infarto cerebral agudo.

MATERIALES Y MÉTODOS: Se incluyeron 158 pacientes con diagnóstico de infarto cerebral agudo en un estudio observacional de cohorte. Entre 48 y 72 horas del inicio de los síntomas se tomó una muestra de sangre para determinación del perfil bioquímico, marcadores inflamatorios (PCR, IL1- β , IL6, TNF- α) y nitritos/nitratos plasmáticos. Se realizó seguimiento durante 2 años para determinar la aparición de un nuevo evento (infarto cerebral, infarto de miocardio, falla cardíaca) o muerte de origen vascular. Un análisis de regresión multivariada de Cox permitió determinar los factores asociados independientemente con el desenlace.

RESULTADOS: La edad promedio fue $70,5 \pm 12,8$ años. El 39,2% de los sujetos incluidos presentó el desenlace durante los primeros 24 meses de seguimiento. Los niveles de PCR > 12 mg/L (HR 2,22, IC 95% 1,07-4,59) y el puntaje > 13 en la escala NIHSS al ingreso (HR 2,81 IC 95% 1,46-5,41) se encontraron significativamente asociados con mayor riesgo de presentar un nuevo evento. La combinación de niveles de PCR < 12 mg/L y nitritos/nitratos $< 35,5$ μ mol/L se identificó como un factor protector (HR 0,21, IC 95% 0,06-0,71).

CONCLUSIÓN: Este estudio sugiere que la determinación de nitritos/nitratos en conjunto con los niveles de PCR puede ser de utilidad para estratificar el riesgo de nuevos eventos en pacientes con infarto cerebral agudo.

PALABRAS CLAVE: Infarto cerebral agudo, inflamación, proteína C-reactiva, óxido nítrico, nitritos/nitratos (DECS).

SUMMARY

INTRODUCTION: Inflammation and alterations in the bioavailability of nitric oxide (NO) have been involved in the pathophysiology of cerebrovascular disease.

OBJECTIVE: The aim of the study was to determine the prognostic value of measuring NO metabolites and inflammatory markers in patients with acute ischemic stroke.

MATERIALS AND METHODS: A total of 158 patients with acute ischemic stroke were included in an observational cohort study. Between 48 and 72 hours post admission, a fasting blood sample was taken to determine the biochemical profile, inflammatory markers (CRP, IL1- β , IL6, TNF- α) and nitrites/nitrates plasma levels. The cohort's follow-up was conducted for two years to determine the occurrence of a new event (stroke, myocardial infarction, heart failure) or death of vascular origin. Comparisons between groups were made using the log-rank test. A Cox multivariate regression analysis permitted to determine factors independently associated with the outcome.

(1) Instituto de Investigaciones Masira. Facultad de Medicina, Universidad de Santander (UDES).

(2) Grupo de Ciencias Neurovasculares. Fundación Cardiovascular de Colombia.

(3) Martinos Center for Biomedical Imaging, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School.

(4) Departamento de Investigaciones. Fundación Oftalmológica de Santander -Clínica Carlos Ardila Lulle (Foscal).

RESULTS: The mean age was 70.5 ± 12.8 years. 39.2% of the subjects presented the outcome during the first 24 months of follow-up. CRP levels > 12 mg/L (HR 2.22, 95% CI 1.07-4.59) and a score > 13 on the NIHSS scale at admission (HR 2.81 95% CI 1.46-5.41) were significantly associated with an increased risk of a new event. The combination of CRP levels < 12 mg/L and nitrites/nitrates levels < 35.5 mmol/L was identified as a protective factor (HR 0.21, 95% CI 0.06-0.71).

CONCLUSION: This study demonstrates that the determination of CRP and NOx levels could be beneficial in clinical practice to stratify the risk of future events or death of vascular origin in acute ischemic stroke patients.

KEY WORDS. Acute ischemic stroke, inflammation, C-reactive protein, nitric oxide, nitrites/nitrates (MeSH).

INTRODUCCIÓN

Diversos mecanismos inflamatorios participan en el deterioro neurológico de pacientes con infarto cerebral agudo (1, 2). La isquemia cerebral genera una respuesta inflamatoria caracterizada por la liberación y activación de proteínas de fase aguda y diversas citoquinas que contribuyen al daño neuronal (3-5). Niveles elevados de factores inflamatorios como el TNF α y la IL-6 se han relacionado con una mayor área de infarto cerebral (6, 7), y concentraciones séricas elevadas de proteína C-reactiva (PCR) en la admisión hospitalaria de pacientes con infarto cerebral agudo han sido consistentemente asociadas con una pobre evolución neurológica y mayor mortalidad (8-10).

La inflamación está íntimamente ligada a alteraciones en la biodisponibilidad del óxido nítrico (NO) y aumento del estrés oxidativo (11), procesos que participan en la progresión del infarto cerebral agudo (12-16). Previamente se ha demostrado que la medición de PCR en forma conjunta con marcadores de función endotelial mejora significativamente la capacidad de estos marcadores para predecir nuevos eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad coronaria (17), sin embargo, a pesar de la gran cantidad de evidencia experimental que soporta el papel central de la inflamación y el NO en la etiopatogenia del infarto cerebral agudo, existen datos limitados acerca del valor pronóstico de la combinación de estos dos factores en sujetos con esta condición.

En el presente estudio se estableció como objetivo evaluar el valor de la medición de metabolitos del NO [nitritos/nitratos (NOx)] en conjunto con marcadores inflamatorios (PCR, IL-1 β , IL-6, TNF- α) en la predicción de nuevos eventos vasculares en pacientes con infarto cerebral agudo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohorte prospectivo que incluyó pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de infarto cerebral agudo, los cuales fueron hospitalizados en alguno de cuatro centros hospitalarios de Bucaramanga: la Fundación Cardiovascular de Colombia, el Hospital Universitario de Bucaramanga “Los Comuneros”, el Hospital San Juan de Dios de Floridablanca y la Clínica Metropolitana. La presencia de infarto cerebral agudo fue definida como un déficit neurológico con duración mayor a 24 horas y evidencia de isquemia cerebral en una tomografía axial computarizada (TAC). Se excluyeron los pacientes con diagnóstico de isquemia cerebral transitoria, enfermedad renal en diálisis, cirrosis hepática, cáncer, discrasias sanguíneas, mujeres en embarazo, cirugía en el mes previo, enfermedad cerebrovascular hemorrágica, patologías inflamatorias agudas o crónicas, o trastornos febriles. Se recolectó información sobre factores demográficos, estado socioeconómico y antecedentes de riesgo cardiovascular (hipertensión, diabetes mellitus, dislipidemia, etc.). Se registraron también parámetros clínicos como presión arterial, altura, peso y frecuencia cardiaca. La gravedad del evento fue evaluada mediante la escala de infarto cerebral del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (NIHSS) (18). El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Fundación Cardiovascular de Colombia y se solicitó consentimiento informado a todos los pacientes antes de su inclusión. El consentimiento fue obtenido de los acudientes en caso de que los pacientes presentaran alteraciones del estado de conciencia.

Determinaciones bioquímicas

Posterior a un ayuno de 8 horas, entre las 48 y 72 horas del ingreso del paciente, fue tomada una muestra sanguí-

nea (20 ml) de la vena antecubital de cada participante. La muestra sanguínea fue separada por centrifugación a 3.000 rpm durante 15 minutos y fue almacenada a -70o hasta el análisis. La cuantificación de glicemia, hemograma, proteína C-reactiva (PCR) y perfil lipídico se realizó por métodos estandarizados (Biosystems BTS-303, Photometric®, España; R&D Systems, Minneapolis, MN, Estados Unidos). Los niveles de IL-1 β , IL-6 y TNF- α fueron determinados usando un equipo Luminex IS 100 (Bio-Rad, Hércules, CA).

Para evaluar la producción de NO mediante un método indirecto, se efectuó la determinación de nitritos/nitratos (NOx) usando un analizador de NO Sievers 280i de General Electric (Denver, CO, Estados Unidos) mediante el sistema de reacción de cloruro de vanadio. Las muestras de plasma fueron deproteinizadas por ultracentrifugación en filtros Amicon (Millipore) de un corte de 10 kDA. Fueron inyectados 50 uL de muestra en la cámara de reacción para cuantificar la cantidad de NO producida. Curvas de calibración con nitrato de sodio se realizaron cada día de las determinaciones a fin de cuantificar las cantidades de NO en las muestras. Se administró una dieta libre de nitritos/nitratos a los pacientes incluidos 24 horas antes de la toma de la muestra sanguínea.

Seguimiento de la cohorte

El seguimiento de la cohorte fue realizado por medio de llamadas telefónicas cada tres meses durante dos años. En estas entrevistas se recolectó información sobre el estado vital del paciente y nuevos eventos. En caso de un nuevo evento se revisaron los registros médicos por parte de un médico asistente de investigación previamente entrenado. El desenlace compuesto se definió como la presencia de alguno de los siguientes eventos vasculares: infarto cerebral no fatal, infarto de miocardio no fatal, hospitalización por falla cardíaca descompensada o muerte de origen vascular (causada por infarto de miocardio, infarto cerebral, falla cardíaca severa o muerte súbita). Los desenlaces fueron valorados sin tener conocimiento de los resultados de NOx o marcadores inflamatorios evaluados.

Análisis estadístico

Las variables continuas fueron expresadas como media y desviación estándar, y las variables categóricas como porcentajes. La comparación entre los grupos fue hecha usando la prueba t de Student para las variables con distribución normal, y la prueba Mann-Whitney para aquellas con distribución no normal. Las variables categóricas fueron comparadas usando la prueba Chi-cuadrado. Un valor de $p < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo.

Se hicieron análisis de curvas ROC (*Receiver Operating Characteristics*) para detectar el punto de corte de las variables continuas de interés que aportaran mayor sensibilidad y especificidad para identificar el desenlace del estudio. Se llevó a cabo un análisis de supervivencia usando el método de Kaplan-Meier para determinar qué marcadores inflamatorios o de función endotelial se encontraban asociados con el desenlace del estudio en un tiempo de 24 meses. Las comparaciones entre los grupos fueron realizadas usando el *log-rank test*. Estas y otras variables del estudio que mostraron significancia estadística fueron incluidas en un análisis de regresión multivariada de Cox. Los resultados se expresaron como *hazard ratios* (HRs) con su correspondiente intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Los análisis se efectuaron usando el software Stata 11.0 (Stata Corporation® Texas, Estados Unidos).

RESULTADOS

Se incluyó en el estudio un total de 158 sujetos con diagnóstico de infarto cerebral agudo, con una edad media de $70,5 \pm 12,8$ años, de los cuales 107 (67,72%) presentaban hipertensión arterial, 35 (22,15%) diabetes mellitus tipo 2, 20 (12,66%) cardiopatía isquémica y 27 (17,1%) un infarto cerebral previo. El 39,2% de los sujetos incluidos presentó el desenlace del estudio durante los primeros 24 meses de seguimiento. Los pacientes que presentaron un nuevo evento fueron en promedio 6 años mayores que el resto de los sujetos estudiados. No se encontraron diferencias significativas en la presencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos entre los grupos (Tabla 1). El puntaje de la escala NIHSS al ingreso fue significativamente más alto en aquellos sujetos que subsecuentemente presentaron un evento; asimismo, se observó mayor proporción de sujetos en estrato socioeconómico bajo ($<$ estrato 2) y niveles de PCR más altos en este grupo en comparación con los que permanecieron sanos durante el seguimiento (Tablas 1, 2). No fueron encontradas diferencias significativas en los valores de otros marcadores inflamatorios o en las concentraciones plasmáticas de NOx entre los grupos (Tabla 2).

Las curvas de Kaplan-Meier mostraron incremento significativo en la incidencia de un nuevo evento vascular en pacientes con valor de PCR > 12 mg/L (Figura 1). En 24 meses la probabilidad de estar libre de evento fue de 48,8%, comparada con 76,4% para aquellos sujetos con PCR < 12 mg/L ($p < 0,001$, usando *log-rank test*). Al asociar la variable PCR con los resultados de NOx se encontró probabilidad de supervivencia libre de eventos similar en aquellos sujetos con solo niveles altos de PCR (> 12 mg/L) en comparación con aquellos con solo niveles altos de NOx ($> 35,5$ μ mol/L) (55,2% vs. 60,6%); sin embargo,

Tabla 1. Características basales de los sujetos con infarto cerebral agudo incluidos en el estudio, de acuerdo con la presentación del desenlace compuesto en los primeros 24 meses de seguimiento.

	Presentaron desenlace (n = 62)	No presentaron desenlace (n = 96)	Valor p
Características demográficas			
Edad (años)	74,1 ± 12,5	68,3 ± 12,5	0,003
Género femenino (%)	53,2	41,6	0,1
Antecedentes			
Diabetes mellitus 2 (%)	22,5	21,8	0,7
Cardiopatía isquémica (%)	14,5	11,4	0,5
Infarto cerebral previo (%)	16,1	17,7	0,7
Dislipidemia (%)	50,0	57,2	0,3
Hipertensión (%)	66,1	68,7	0,7
Tabaquismo (%)	10,1	11,9	0,7
Bajo nivel socioeconómico (%)	70,6	46,0	0,003
Parámetros clínicos			
PAS (mmHg)	140 ± 26	138 ± 22	0,8
PAD (mmHg)	81 ± 17	78 ± 11	0,6
PAM (mmHg)	100 ± 18	98 ± 13	0,7
IMC (kg/m ²)	25,6 ± 4,7	25,1 ± 3,8	0,6
Frecuencia Cardíaca	79,2 ± 16,8	74,9 ± 10,6	0,06
Escala de NIHSS	14,7 ± 8,2	10,0 ± 7,8	< 0,001

PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; PAM, presión arterial media; IMC, índice de masa corporal.

Tabla 2. Características bioquímicas de los sujetos con infarto cerebral agudo incluidos en el estudio, de acuerdo con la presentación del desenlace compuesto en los primeros 24 meses de seguimiento

	Presentaron desenlace (n = 62)	No presentaron desenlace (n = 96)	Valor p
Glicemia (mg/dl)	122,5 ± 48,2	125,4 ± 43,4	0,7
Colesterol total (mg/dl)	200,2 ± 59,4	216,4 ± 66,0	0,1
Colesterol HDL (mg/dl)	41,1 ± 15,8	41,6 ± 8,9	0,1
Triglicéridos (mg/dl)	124,4 ± 57,7	131,4 ± 62,9	0,07
Colesterol LDL (mg/dl)	135,3 ± 49,2	141,6 ± 45,6	0,2
Proteína C-reactiva (mg/L)	79,9 ± 86,8	35,8 ± 61,9	< 0,001
Interleucina 6 (pg/ml)	25,0 ± 37,9	15,8 ± 23,7	0,1
Interleucina 1 beta (pg/ml)	5,5 ± 25,5	4,3 ± 16,7	0,7
TNF-alfa (pg/ml)	14,2 ± 13,4	12,8 ± 12,1	0,4
Nitritos/nitratos (μmol/L)	48,3 ± 4,2	45,2 ± 4,8	0,2

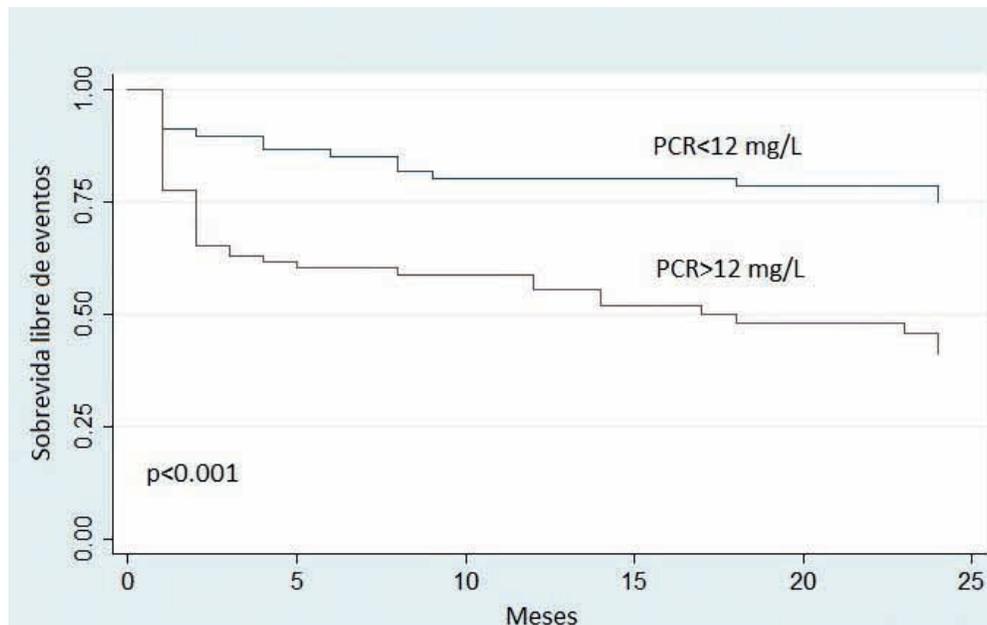


Figura 1. Análisis del tiempo libre de eventos vasculares en pacientes con PCR < 12 mg/L en comparación con aquellos con PCR > 12 mg/L

la probabilidad de supervivencia libre de eventos en los sujetos con valores bajos de PCR y NOx fue significativamente mayor en comparación con sujetos con valores altos de PCR y NOx (90,9% vs. 45,2%, $p < 0.0001$) (Figura 2).

En un primer modelo de regresión de Cox se introdujeron las variables PCR ($> 12\text{mg/L}$), el puntaje de la escala NIHSS (> 13), edad, género y nivel socioeconómico ($< \text{estrato } 2$). Las variables que continuaron asociadas de manera independiente con el desenlace fueron los niveles de PCR $> 12\text{ mg/L}$, el puntaje > 13 en la escala NIHSS al ingreso y bajo nivel socioeconómico (Tabla 3). Con base en la alta probabilidad de supervivencia libre de eventos encontrada en aquellos sujetos con bajos niveles de NOx y PCR, se realizó un segundo modelo para determinar el valor como factor protector de la asociación de estas variables, encontrándose que presentar niveles de PCR $< 12\text{ mg/L}$ en combinación con valores de NOx menores a $35,5\text{ }\mu\text{mol/L}$ se encuentra significativamente asociado a menor riesgo de nuevos eventos vasculares en pacientes con infarto cerebral agudo, aun después de ajustar por otras variables como edad, género, severidad del evento y estado socioeconómico (Tabla 3).

DISCUSIÓN

El principal hallazgo del presente estudio consiste en que la combinación de niveles bajos de PCR ($< 12\text{ mg/L}$)

y de NOx ($< 35,5\text{ }\mu\text{mol/L}$) se halla significativamente asociada con un menor riesgo de presentar muerte o nuevos eventos vasculares en pacientes con infarto cerebral agudo. Esta asociación existe aún después de ajuste por factores de riesgo como la edad, el género, el bajo nivel socioeconómico y la severidad del evento, lo cual sugiere que la combinación de estas dos variables es un factor protector independiente. La asociación de los niveles de PCR y NOx tuvo un valor predictor más fuerte que los niveles de cada marcador por separado.

La inflamación desempeña un papel clave en los procesos patogénicos de la aterosclerosis y se correlaciona con la aparición y progresión de enfermedad cardiovascular (19, 20). Diversos marcadores inflamatorios han sido estudiados como predictores de riesgo cardiovascular, no obstante la PCR es el que ha mostrado mayor fuerza de asociación (21-23). En relación con la enfermedad cerebrovascular, los niveles altos de PCR han mostrado ser un factor predictor independiente para el desarrollo de un primer infarto cerebral agudo (24-27), pero también un factor pronóstico en sujetos con enfermedad cerebrovascular establecida (28-30). En un estudio de Arenillas et al. (28) se encontró que valores de PCR mayores a $10,1\text{ mg/L}$ dentro de las primeras 72 horas de ocurrido un infarto cerebral agudo predecían incremento del riesgo de mortalidad en un 23%, en un periodo de 4 años. Otro estudio similar encontró que valores de PCR mayores de 15 mg/L al momento del egreso

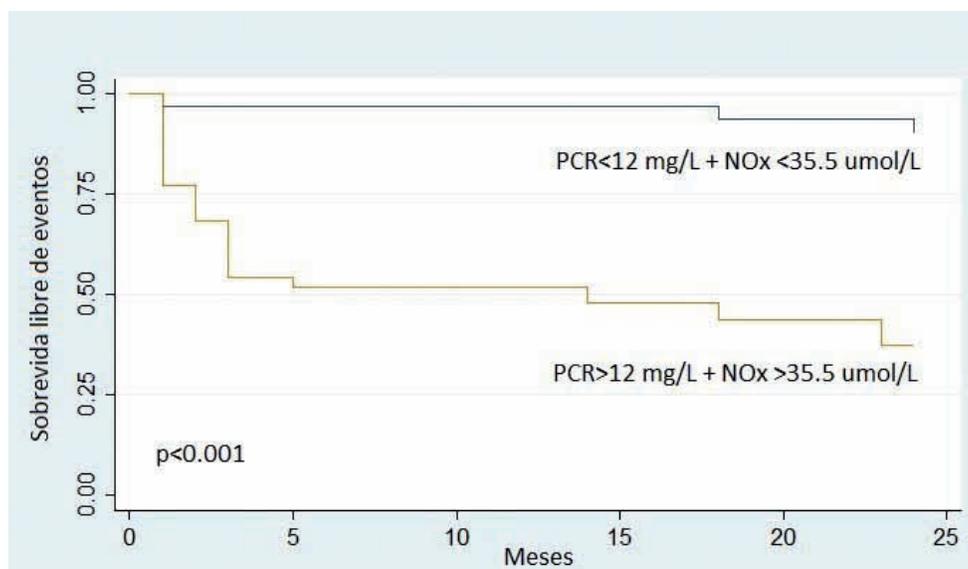


Figura 2. Análisis del tiempo libre de eventos vasculares en pacientes con PCR < 12 mg/L + NOx < 35,5 µmol/L en comparación con aquellos con PCR > 12 mg/L + NOx > 35,5 µmol/L

Tabla 3. Análisis de regresión de Cox para predicción del desenlace primario a los 2 años de seguimiento (modelos multivariados 1 y 2)

	HR (IC 95%)	Valor p
Modelo 1		
PCR > 12 mg/L	2,22 (1,07-4,59)	0,03
Escala de NIHSS > 12	2,81 (1,46-5,41)	< 0,01
Edad	1,01 (0,98-1,04)	0,2
Género	0,61 (0,33-1,12)	0,1
Estrato socioeconómico bajo	1,93 (1,04-3,58)	0,03
Modelo 2		
PCR < 12 mg/L + NOx < 35 µmol/L	0,21 (0,06-0,71)	0,01
Escala de NIHSS > 12	3,36 (1,71-6,60)	< 0,001
Edad	1,00 (0,98-1,03)	0,4
Género	0,64 (0,34-1,18)	0,1
Estrato socioeconómico bajo	1,76 (0,93-3,34)	0,08

PCR, proteína C-reactiva; NOx, nitritos/nitratos.

estuvieron asociados con un incremento de 7 veces en el riesgo de desarrollar un nuevo evento vascular o muerte en el primer año posevento (29). Nuestros hallazgos están en concordancia con estos estudios previos, pues encontramos que un valor de PCR mayor a 12 mg/L se asociaba a 2,22 veces más riesgo de presentar un evento o muerte vascular en un periodo de 2 años después del infarto cerebral. Los estudios realizados hasta el momento han evaluado mayoritariamente poblaciones caucásicas (9, 10, 28, 29) u orientales (30) y, en nuestro conocimiento, este sería el primer estudio en población hispana comprobando la existencia de esta asociación.

El mecanismo por el cual la PCR llegaría a producir daño a nivel neuronal en pacientes con infarto cerebral agudo puede estar relacionado con alteraciones en la biodisponibilidad del NO y aumento del estrés oxidativo. El NO es producido a partir del aminoácido L-arginina por una familia de enzimas llamadas óxido nítrico sintasas (NOS) (31). El NO derivado de la NOS endotelial (eNOS) regula la función vascular y desempeña un papel neuroprotector en las fases iniciales del ataque cerebrovascular; sin embargo, una vez se ha instaurado la isquemia, el NO es liberado en grandes cantidades por parte de la enzima NOS inducible (iNOS), la cual es activada por mediadores inflamatorios (12). El NO liberado participa en el daño celular posisquemia a través de su interacción con superóxido, lo que resulta en la producción de peroxinitrito, un importante mediador del estrés oxidativo (32). Diversos estudios han mostrado aumento en la actividad de la iNOS a nivel cerebral en modelos experimentales de isquemia, lo que se asocia a aumento de los niveles de NO a nivel cerebral y plasmático y consecuentemente de sus subproductos (NOx) (12, 13). Incrementos similares en la producción de NO se han visto en seres humanos y se ha reportado aumento en los niveles de NOx en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con infarto cerebral agudo (33). Dado que los niveles de NO se encuentran directamente relacionados con los procesos de daño cerebral que ocurren durante un infarto cerebral agudo, es lógico pensar que mayores concentraciones de sus metabolitos estarían relacionados con un peor pronóstico, y a la inversa: menores niveles se asociarían a mejores desenlaces clínicos. En esta línea de pensamiento, nuestro estudio sería el primero en demostrar que la asociación de un marcador inflamatorio (PCR) con niveles bajos de NOx se relaciona con una menor incidencia de eventos y muerte de origen vascular a mediano plazo en pacientes con infarto cerebral agudo.

Nuestros hallazgos de asociación entre niveles bajos de NO con un mejor pronóstico en pacientes con infarto cerebral agudo difieren con resultados de algunos estudios previos (34, 35). En un estudio realizado por Rashid et al. (34) en población inglesa, en el cual fueron incluidos 277 pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica o hemorrágica, fueron encontrados bajos niveles de NOx en los pacientes que posteriormente tuvieron muerte intrahospitalaria o fueron enviados a una institución por secuelas del evento. Otro estudio hecho por Taffi et al. (35) que incluyó 47 pacientes italianos con infarto cerebral agudo, encontró que los niveles plasmáticos de NOx se correlacionaban con su desenlace clínico 30 días después de evaluados mediante la escala NIHSS. Estos investigadores reportaron que cada incremento de 10 unidades en los niveles de NOx predecía una reducción de 1 punto en la escala NIHSS 30 días después del evento. Un aspecto relevante que podría explicar estas diferencias tiene relación con los aspectos metodológicos de toma de la muestra. En nuestro estudio se administró una dieta baja en nitritos/nitratos a los pacientes incluidos, ya que se ha reportado que la cantidad de nitritos/nitratos ingeridos puede influenciar la variabilidad de NOx plasmáticos (36). En los estudios previos que evaluaron el papel pronóstico de los niveles de NOx en pacientes con infarto cerebral agudo no se hace mención a este aspecto, lo cual puede haber afectado la validez de sus resultados.

En conclusión, este trabajo muestra que el uso combinado de un marcador inflamatorio (PCR) y un marcador de producción de NO (NOx) es un fuerte factor predictor de supervivencia libre de eventos cardiovasculares en población con infarto cerebral agudo. Este estudio sugiere que la evaluación de dichos marcadores puede ser de beneficio en la práctica clínica para estratificar el riesgo de desarrollar nuevos eventos o muerte de origen vascular en pacientes con infarto cerebral agudo y permitir la selección de intervenciones diferenciadas en esa población.

Agradecimientos

Este estudio recibió financiamiento de Colciencias (Código: 129945921567).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. CASTILLO J, LEIRA R. Predictors of deteriorating cerebral infarct. Would its early treatment be useful? *Cerebrovasc Dis.* 2001;11(suppl. 1):40-8.
2. CASTELLANOS M, CASTILLO J, GARCÍA MM, LEIRA R, SERENA J, CHAMORRO A, ET AL. Inflammation-mediated damage in progressing lacunar infarctions. *Stroke* 2002;33:982-7.
3. SILVA FA, ZARRUK JG, SILVA S, BERNAL O, RUEDA-CLAUSEN C, PRADILLA G, ET AL. Estudio de correlación entre marcadores de inflamación y grosor íntima media carotídeo, en pacientes con ataque cerebrovascular isquémico. *Acta Neurol Col.* 2006;22:3-11.
4. MCCOLL BW, ALLAN SM, ROTHWELL NJ. Systemic inflammation and stroke: aetiology, pathology and targets for therapy. *Biochem Soc Trans.* 2007;35:1163-5.
5. DENES A, PINTEAUX E, ROTHWELL NJ, ALLAN SM. Interleukin-1 and stroke: biomarker, harbinger of damage, and therapeutic target. *Cerebrovasc Dis.* 2011;32:517-27.
6. LEIRA R, RODRÍGUEZ-YANEZ M, CASTELLANOS M, BLANCO M, NOMBELA F, SOBRINO T, ET AL. Hyperthermia is a surrogate marker of inflammation-mediated cause of brain damage in acute ischaemic stroke. *J Intern Med.* 2006;260:343-9.
7. MUIR KW, TYRRELL P, SATTAR N, WARBURTON E. Inflammation and ischemic stroke. *Curr Opin Neurol.* 2007;20:334-42.
8. ZARRUK JG, SILVA FA, CAMACHO PA, ARENAS W, RESTREPO J, BERNAL O, ET AL. Factors associated to mortality after 30 days, in a group of patients with cerebrovascular ischemic disease. *Acta Med Colomb.* 2007;32:2-8.
9. SHANTIKUMAR S, GRANT PJ, CATTO AJ, BAMFORD JM, CARTER AM. Elevated C-reactive protein and long-term mortality after ischaemic stroke: relationship with markers of endothelial cell and platelet activation. *Stroke* 2009;40:977-9.
10. CORSO G, BOTTACCHI E, BRUSA A, BENEDETTO MD, GIARDINI G, LIA C, ET AL. Is there a prognostic role for C-reactive protein in ischemic stroke? *Acta Neurol Scand.* 2010;122:209-16.
11. CLAPP BR, HINGORANI AD, KHARBANDA RK, MOHAMED-ALI V, STEPHENS JW, VALLANCE P, ET AL. Inflammation-induced endothelial dysfunction involves reduced nitric oxide bioavailability and increased oxidant stress. *Cardiovasc Res.* 2004;64:172-8.
12. KADER A, FRAZZINI VI, SOLOMON RA, TRIFILETTI RR. Nitric oxide production during focal cerebral ischemia in rats. *Stroke* 1993;24:1709-16.
13. KUMURA E, KOSAKA H, SHIGA T, YOSHIMINE T, HAYAKAWA T. Elevation of plasma nitric oxide end products during focal cerebral ischemia and reperfusion in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1993;14:487-91.
14. ZHENG G, CHOPP M, ZALOGA C, POLLOCK JS, FÖRSTERMANN U. Cerebral endothelial nitric oxide synthase expression after focal cerebral ischemia in rats. *Stroke* 1993;24:2016-22.
15. SCHERBAKOV N, SANDEK A, MARTENS-LOBENHOFFER J, KUNG T, TURHAN G, LIMAN T, ET AL. Endothelial dysfunction of the peripheral vascular bed in the acute phase after ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2012;33:37-46.
16. SANTOS-GARCÍA D, BLANCO M, SERENA J, RODRÍGUEZ-YÁÑEZ M, LEIRA R, CASTILLO J. Impaired brachial flow-mediated dilation is a predictor of a new-onset vascular event after stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2011;32:155-62.
17. HUANG PH, CHEN JW, LU TM, YU-AN P, LIN SJ. Combined use of endothelial function assessed by brachial ultrasound and high-sensitive C-reactive protein in predicting cardiovascular events. *Clin Cardiol.* 2007;30:135-40.
18. BROTT T, ADAMS HP, OLINGER CP, MARLER JR, BARSAN WG, BILLER J, ET AL. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989;20:864-70.
19. LIBBY P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420:868-74.
20. HANSSON GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1685-95.
21. BAUTISTA LE, LÓPEZ-JARAMILLO P, VERA LM, CASAS JP, OTERO AP, GUARACAO AI. Is C-reactive protein and independent risk factor for essential hypertension? *J Hypertens.* 2001;19:857-61.
22. GARCÍA RG, CELEDÓN J, SIERRA J, ALARCÓN MA, LUENGAS C, SILVA F, ET AL. Raised C-reactive protein and impaired flow-mediated vasodilation precede the development of preeclampsia. *Am J Hypertens.* 2007;20:98-103.
23. LÓPEZ-JARAMILLO P, HERRERA E, GARCÍA RG, CAMACHO PA, CASTILLO VR. Inter-relationships between body mass index, C-reactive protein and blood pressure in a hispanic pediatric population. *Am J Hypertens.* 2008;21:527-32.
24. GUSSEKLOO J, SCHAAP MC, FROLICH M, BLAUW GJ, WESTENDORP RG. C-reactive protein is a strong but nonspecific risk factor of fatal stroke in elderly persons. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:1047-51.
25. REYNOLDS MA, KIRCHICK HJ, DAHLEN JR, ANDERBERG JM, MCPHERSON PH, NAKAMURA KK, ET AL. Early biomarkers of stroke. *Clin Chem.* 2003;49:1733-9.
26. SUWANWELA NC, CHUTINET A, PHANTHUMCHINDA K. Inflammatory markers and conventional atherosclerotic risk factors in acute ischemic stroke: comparative study between vascular disease subtypes. *J Med Assoc Thai* 2006;89:2021-7.
27. CORSO G, BOTTACCHI E, BRUSA A, LIA C, CORDERA S, GIARDINI G, ET AL. Blood C-reactive protein concentration with ABCD2 is a better prognostic tool than ABCD2 alone. *Cerebrovasc Dis.* 2011;32:97-105.
28. ARENILLAS JF, ÁLVAREZ-SABIN J, MOLINA CA, CHACÓN P, MONTANER J, ROVIRA A, ET AL. C-reactive protein predicts further ischemic events in first-ever transient ischemic attack or stroke patients with intracranial large-artery occlusive disease. *Stroke* 2003;34:2463-70.

29. WINBECK K, POPPERT H, ETGEN T, CONRAD B, SANDER D. Prognostic relevance of early serial C-reactive protein measurements after first ischemic stroke. *Stroke* 2002;33:2459-64.
30. YEH KH, TSAI TH, CHAI HT, LEU S, CHUNG SY, CHUA S, ET AL. Comparison of acute versus convalescent stage high-sensitivity C-Reactive protein level predicting clinical outcome after acute ischemic stroke and impact of erythropoietin. *J Transl Med.* 2012;10:6.
31. ALDERTON WK, COOPER CE, KNOWLES RG. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. *Biochem J.* 2001;357:593,615.
32. MORO AM, CÁRDENAS A, HURTADO O, LEZA JC, LIZASOAIN I. Role of nitric oxide after brain ischemia. *Cell Calcium* 2004;36:265-75.
33. CASTILLO J, RAMÓN R, DÁVALOS A. Nitric oxide-related brain damage in acute ischemic stroke. *Stroke* 2000;31:852-7.
34. RASHID PA, WHITEHURST A, LAWSON N, BATH PM. Plasma nitric oxide (nitrate/nitrite) levels in acute stroke and their relationship with severity and outcome. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2003;12:82-7.
35. TAFFI R, NANETTI L, MAZZANTI L, BARTOLINI M, VIGNINI A, RAFFAELLI F, ET AL. Plasma levels of nitric oxide and stroke outcome. *J Neurol.* 2008;255:94-8.
36. WANG J, BROWN MA, TAM SH, CHAN MC, WHITWORTH JA. Effects of diet on measurement of nitric oxide metabolites. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1997;24:418-20.