

## Reactantes de fase aguda en el ictus: diferencias entre el infarto isquémico y la hemorragia intracerebral

Joan Montaner, José Álvarez-Sabín, Sonia Abilleira, Carlos Molina, Juan Arenillas y Agustín Codina

Unidad Cerebrovascular. Servicio de Neurología. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

**FUNDAMENTO:** Estudiar diferencias en el perfil temporal de los reactantes de fase aguda (RFA) entre infartos cerebrales (IC) y hemorragias intracerebrales (HIC).

**PACIENTES Y MÉTODO:** Se estudiaron los RFA (< 24 h y 3-5 días) en 88 pacientes consecutivos (43 HIC y 45 IC). Valoramos los incrementos de RFA entre ambas determinaciones.

**RESULTADOS:** El incremento de leucocitos y el incremento de fibrinógeno es significativamente mayor en HIC que en IC ( $p = 0,047$  y  $p = 0,035$ ).

**CONCLUSIONES:** El perfil temporal de los RFA es diferente en el ictus isquémico y hemorrágico.

**Palabras clave:** Hemorragia intracerebral. Infarto cerebral. Reactantes de fase aguda.

Acute phase response after stroke: differences between ischemic stroke and intracerebral hemorrhage

**BACKGROUND:** To evaluate differences in the temporal profile of acute phase response (APR) between ischemic stroke (IS) and intracerebral hemorrhage (ICH).

**PATIENTS AND METHOD:** We studied APR parameters (< 24 h and 3-5 day) in 88 consecutive patients (43 ICH and 45 IS). The increase/decrease of the parameters between both dates was analyzed.

**RESULTS:** Leukocyte increase (LI) and fibrinogen increase (FI) is significantly higher in ICH than in IS ( $p = 0,047$  and  $p = 0,035$ ).

**CONCLUSIONS:** APR temporal profile is different for ICH and IS.

**Key words:** Intracerebral hemorrhage. Ischemic stroke. Acute phase response.

Med Clin (Barc) 2001; 116: 54-55

Cada vez hay mayor evidencia de que la respuesta inflamatoria ejerce un papel fundamental en la isquemia cerebral y de que la invasión del tejido cerebral infartado por leucocitos provoca lesión neuronal secundaria. Gran parte de esta respuesta de fase aguda está mediada por interleucinas. La interleucina 6 estimula la síntesis de fibrinógeno por los hepatocitos<sup>1</sup>. Los valores de fibrinógeno o el recuento de leucocitos son algunos de los reactantes de fase aguda (RFA) que están al alcance de cualquier laboratorio.

Varios autores han estudiado las alteraciones de diversos RFA tras el desarrollo de un infarto isquémico<sup>2</sup> o una hemorragia cerebral<sup>3</sup>. Estos parámetros se han relacionado con el pronóstico a corto y largo plazo en el ictus isquémico<sup>4,5</sup>. Habitualmente, no se ha tenido en cuenta el momento concreto en que se valoraban o se realizaban al inicio del ingreso en una sola ocasión, lo cual les da un valor estático. En nuestro estudio se valoran estos parámetros en las primeras 24 h del infarto cerebral (IC) o de la hemorragia intracerebral (HIC) y se realiza un control entre el tercer y el quinto día con el objetivo de determinar variaciones temporales de los RFA.

Pretendemos comparar los RFA en los dos grupos para valorar si la respuesta ante ambos fenómenos patológicos es similar, obedeciendo simplemente a una reacción de estrés o si por el contrario existen diferencias en la respuesta inflamatoria en ambas afecciones.

### Pacientes y método

#### Pacientes

Se han estudiado de forma prospectiva 88 pacientes consecutivos que cumplían los criterios de inclusión en el estudio:

- Haber sufrido un IC en el territorio de la arteria cerebral media (ACM) o una HIC y que no hubiesen transcurrido más de 24 h desde el inicio de la clínica.
- Para los IC hemos empleado los criterios de la OCSP<sup>6</sup>, Oxfordshire Community Stroke Project<sup>7</sup>, y desde el punto de vista etiológico se han subdividido en embólicos, aterotrombóticos e indeterminados siguiendo los criterios TOAST<sup>7</sup>, Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Therapy.
- Las HIC incluidas debían ser espontáneas y de localización supratentorial.
- A todos los pacientes se les realizó una tomografía computarizada (TC) craneal a su llegada a urgencias y un control en el momento en que se consideró más útil desde el punto de vista clínico. En los IC se valoró si la extensión del infarto abarcaba la totalidad del territorio de la ACM (ACM completa) o sólo una división

del mismo (ACM parcial). En las HIC se valoró la localización cortical o de ganglios basales.

De acuerdo con estos criterios se han incluido 43 pacientes con HIC y 45 pacientes con IC. La edad media de la cohorte es de 68,72 años y un 57,5% eran varones.

#### Parámetros analíticos (RFA)

Se valoraron parámetros de la serie roja, blanca y de la coagulación dentro de las primeras 24 h (hemoglobina, recuento total de leucocitos, plaquetas, tiempo de Quick y tiempo parcial de tromboplastina activada). Los RFA que podían tener una mayor relevancia, se han vuelto a determinar entre el tercer-quinto día (recuento total de leucocitos y fibrinógeno).

#### Análisis estadístico

Se empleó el paquete informático SPSS 8.0. En el análisis descriptivo las variables cuantitativas fueron expresadas como medias y las variables cualitativas se expresan como frecuencias absolutas y relativas. Los tests de la t de Student o de la U de Mann-Whitney se emplearon para comparar los valores de RFA en ambos grupos.

### Resultados

#### Parámetros clínicos, radiológicos y analíticos en los infartos cerebrales

La edad media de este grupo fue de 69,31 años, siendo el 51,1% mujeres. Según la localización presentaban un IC en la ACM completa el 55,3% de los pacientes y ACM parcial el 44,7%. Por su etiología fueron embólicos un 33,3%, aterotrombóticos un 40% e indeterminados un 26,7%.

En la **tabla 1** se presentan los valores medios de los diversos parámetros evaluados. En el estudio analítico de control se observa una disminución de los leucocitos y, por el contrario, se produce un aumento del fibrinógeno.

No existen diferencias entre los valores analíticos estudiados en relación a la extensión del territorio afectado de la ACM, ni en relación a la etiología del ictus. Esto hace de éste un grupo homogéneo y, por tanto, muy válido para ser comparado con los pacientes con HIC.

#### Parámetros clínicos, radiológicos y analíticos en las hemorragias intracerebrales

La edad media de este grupo fue de 68,073 años. El 66,7% son varones. Un 61,9% eran hipertensos y un 23,8% había padecido un ictus previo. La HIC fue lobar en el 33,3% de los casos y de gan-

Correspondencia: Dr. J. Montaner.  
Unidad Cerebrovascular.  
Servicio de Neurología. Hospital Vall d'Hebron.  
P.º Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona.  
Recibido el 10-7-2000; aceptado para su publicación el 9-11-2000

glios basales en el 66,7% restante. No hay diferencias de los valores analíticos de las lobares frente a las de ganglios basales. Observamos un ligero incremento del recuento de leucocitos y un claro incremento del fibrinógeno en el control analítico de los días tercero y quinto (tabla 1).

#### Comparación entre infartos cerebrales y hemorragias intracerebrales

Al comparar los parámetros analíticos en estudio entre ambos grupos, no observamos diferencias significativas entre los valores iniciales de hemoglobina, leucocitos, TTPa ni plaquetas.

Por el contrario, sí existieron diferencias significativas entre los siguientes RFA valorados: los leucocitos entre el tercer y quinto días fueron mayores en la HIC ( $p = 0,014$ ) y también fue mayor el incremento de leucocitos en las HIC ( $p = 0,047$ ). Al estudiar el fibrinógeno se observaron valores iniciales más elevados en el ictus isquémico (3,8 HIC frente a 4,1 IC;  $p = 0,086$ ), aunque a pesar de partir de valores más bajos, los incrementos de fibrinógeno fueron mayores en la HIC (+ 1,12 HIC frente a + 0,29 IC;  $p = 0,035$ ) alcanzando valores finales elevados pero similares (fig. 1).

#### Discusión

El estudio muestra diferencias entre ambos grupos que sólo pueden ser evidenciadas con un diseño como el empleado, pues de otra forma podrían quedar encubiertas, ya que observamos parámetros cuyos valores serían similares en ambos grupos si nos limitásemos a valorarlos en una sola ocasión, pero que al ser seguidos en el tiempo presentan comportamientos diferentes. Estas diferencias en los perfiles analíticos nos pueden ayudar a entender la fisiopatología de los diversos subtipos de enfermedad cerebrovascular. La respuesta de fase aguda estudiada mediante el perfil analítico en ambos subtipos de ictus es muy diferente y ello sugiere que no nos encontramos ante una simple reacción de estrés sino que dichas diferencias pueden responder más bien a los mecanismos inflamatorios que se establecen con características propias en el infarto y en la hemorragia cerebral.

Algunos autores postulan que en la periferia de la HIC se produce una zona de isquemia. En la práctica clínica habitual observamos una zona de hipodensidad perihematoma (edema citotóxico-vasogénico) en la TC craneal realizada varios días después del episodio agudo y los estudios con PET también presentan un área de hipoperfusión alrededor de la hemorragia<sup>8</sup>. Del mismo modo, parámetros analíticos

Fig. 1. Evolución temporal de la cifra de leucocitos y fibrinógeno en la hemorragia intracerebral (●) y en el infarto cerebral isquémico (○).

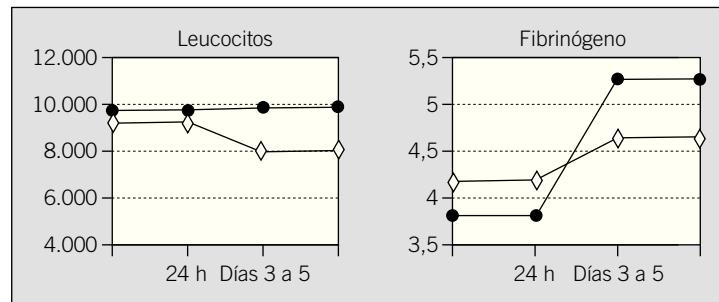


TABLA 1

#### Valores medios de los parámetros analíticos valorados

	Basal	3. <sup>er</sup> -5. <sup>o</sup> días	Incremento*
Infartos-ACM			
Leucocitos	9.327	8.029	-1.318
Fibrinógeno	4,18	4,65	+ 0,3
Hemoglobina	14		
Plaquetas	207.622		
TTPa (ratio)	0,962		
Quick	93%		
Hematomas			
Leucocitos	9.975	9.663	+ 144
Fibrinógeno	3,8	5,27	+ 1,12
Hemoglobina	14		
Plaquetas	189.683		
TTPa (ratio)	0,931		
Quick	94,8%		

\*Este valor expresa la media de los incrementos de todos los pacientes y no el incremento de las medias.

considerados marcadores de isquemia (aminoácidos neuroexcitadores) también están elevados en pacientes con HIC<sup>9</sup>. En cierto modo, nuestro estudio apoyaría esta hipótesis, ya que desde el punto de vista analítico los RFA estudiados en las hemorragias se hacen similares a los del ictus isquémico cuando han pasado unos días, es decir, cuando se podría haber instaurado el proceso isquémico perihematoma. Esto es lo que ocurre con el fibrinógeno, que parte de unos valores basales inferiores en la HIC y asciende hasta alcanzar valores similares (aumentados) a los de la isquemia entre el tercer y quinto días. En el caso de la HIC observamos la oleada inicial de leucocitos, elevados en el infarto cerebral y en la hemorragia y, posteriormente, descienden en el IC, mientras se mantienen elevados en la HIC; esto sugiere que la respuesta de fase aguda es de mayor duración en la HIC que en el IC. Por tanto, parece que el fibrinógeno sería más útil como marcador de isquemia en estos pacientes, si bien estos resultados preliminares se tienen que confirmar en estudios más amplios que permitan un control de posibles factores confusores como la presencia de infecciones y los factores de riesgo vascular<sup>10</sup>. Asimismo, creemos necesario profundizar en el estudio de los fenómenos que ocu-

rren «alrededor» de la hemorragia, mediante técnicas de imagen como la difusión por resonancia magnética que ayudarán a definir si realmente estamos ante fenómenos isquémicos y mediante el empleo de marcadores biológicos (citocinas proinflamatorias, moléculas de adhesión, glutamato, metaloproteinasas, etc.) que valoren los fenómenos inflamatorios en estas zonas de hipodensidad perihematoma.

En cualquier caso, nuestros datos indican que en la HIC se produce una respuesta de fase aguda «retardada», que podría indicar fenómenos de isquemia alrededor de la hemorragia y, por tanto, permite especular con la posibilidad de que la ventana de neuroprotección es ampliable en los pacientes que han sufrido una HIC.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340: 448-454.
2. Pozzilli C, Lenzi GL, Argentino C, Bozzao L, Raura M, Giubilei F et al. Peripheral white blood cell count in cerebral ischemic infarction. *Acta Neurol Scand* 1985; 71: 396-400.
3. Suzuki S, Kelley RE, Dandapani BK, Reyes-Iglesias Y, Dietrich D, Duncan RC. Acute leukocyte and temperature response in hypertensive intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1995; 26: 1020-1023.
4. Chamorro A, Vila N, Ascaso C, Saiz A, Montalvo J, Alonso P et al. Early prediction of stroke severity. Role of the erythrocyte sedimentation rate. *Stroke* 1995; 26: 573-576.
5. Clark WM, Beamer NB, Wynn M, Coull BM. The initial acute phase response predicts long-term stroke recovery. *J Stroke Cereb Dis* 1998; 2: 128-131.
6. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991; 337: 1521-1526.
7. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL et al, the TOAST Investigators. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke* 1993; 24: 35-41.
8. Sills C, Villar-Cordova C, Pasteur W, Ramirez A, Lamki L, Barron B et al. Demonstration of hypoperfusion surrounding intracerebral hematoma in humans. *J Stroke Cereb Dis* 1996; 6: 17-24.
9. Castillo J, Dávalos A, Alvarez-Sabin J. Plasmatic glutamate is a marker of ischemia in intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1999; 30: 277.
10. Grau AJ, Buggle F, Becher H, Werli E, Hacke W. The association of leukocyte count, fibrinogen and C-reactive protein with vascular risk factors and ischemic vascular diseases. *Thrombosis Research* 1996; 3: 245-255.