

Tesis Doctoral

**IMPACTO DEL SÍNDROME METABÓLICO EN LA  
RESISTENCIA A LA RECANALIZACIÓN ARTERIAL Y EN EL  
PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES CON OCLUSIÓN AGUDA DE  
LA ARTERIA CEREBRAL MEDIA TRATADOS CON  
ACTIVADOR TISULAR DEL PLASMINÓGENO**

**Doctorando:**

Laura Dorado Bouix

**Directores:**

Juan Francisco Arenillas Lara

Antonio Dávalos Errando

Departamento de Medicina  
Universitat Autònoma de Barcelona

2012



El **Dr. Juan Francisco Arenillas Lara** y el **Dr. Antonio Dávalos Errando** como directores de la tesis

CERTIFICAN:

Que **Laura Dorado Bouix** ha realizado el trabajo de investigación correspondiente a la tesis doctoral titulada “Impacto del síndrome metabólico en la resistencia a la recanalización arterial y en el pronóstico de los pacientes con oclusión aguda de la arteria cerebral media tratados con activador tisular del plasminógeno”, bajo su dirección, la cual se ha desarrollado en el Departamento de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona.

Y para que así conste y a los efectos oportunos, firman el certificado en Barcelona a 6 de Noviembre de 2012

Firmado:

**Dr. Juan Francisco Arenillas Lara**

**Dr. Antonio Dávalos Errando**

La presente tesis se ha desarrollado en el Departamento de Neurociencias del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, con el soporte de una beca predoctoral para la formación de personal investigador de la Agència de Gestió d’Ajuts Universitaris i de Recerca (AGAUR) obtenida a través de la Fundació Institut d’Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol.

## **AGRADECIMIENTOS**

Ésta es la parte de la tesis más difícil de escribir para mí. Y es que plasmar en unas líneas los sentimientos de gratitud hacia tantas personas que, a lo largo de todos estos años, me han ayudado a seguir adelante con este proyecto me parece que va a ser imposible.

En primer lugar y de forma muy especial quisiera agradecer al Dr. Dávalos la confianza que depositó en mí para desarrollar este trabajo y su apoyo durante todo este tiempo. Gracias, Toni, por tu generosidad y tus consejos, por tu dedicación, por todos los conocimientos que me has transmitido y por toda la ayuda que de ti he tenido para llevar a cabo esta tesis.

Al Dr. Arenillas, por sus brillantes ideas que han sentado la base para el posterior desarrollo de este proyecto. Gracias, Juan, por haber permitido que continuase con esta línea de investigación y por tu orientación y tus revisiones a pesar de la distancia.

A mis compañeras y amigas de la Unidad de Ictus. A la Dra. Millán por su complicidad y sinceridad, por su trabajo y organización. Gràcies, Mònica, per tot el que m'has escoltat i tots els consells que m'has donat. Sempre seràs per mi un referent dins i fora de l'hospital. A la Dra. Pérez de la Ossa, por estar siempre dispuesta a echarme una mano y haberme ayudado en tantas ocasiones. A la Dra. Gomis por su apoyo y cercanía. A la Dra. López-Cancio por todos los buenos momentos compartidos en estos últimos años. Gracias, Elena, por tus ocurrencias y por haber colaborado en la determinación de una de las moléculas de la tesis durante tu periodo de formación en el Laboratorio de Investigación Neurovascular del Hospital Vall d'Hebrón. A la Dra. Guerrero, por su amistad y comprensión y a la recientemente incorporada Dra. Hernández, que también ha puesto su granito de arena en este trabajo.

A todos los residentes y adjuntos que hacen guardias de neurología en el Hospital Germans Trias i Pujol, así como a los que han venido desde otros hospitales tanto nacionales como internacionales a hacer una rotación por la Unidad de Ictus, quisiera agradecer su colaboración en la recogida de datos para hacer posible el desarrollo de este proyecto.

A las enfermeras del Servicio de Neurología, por su atención a los pacientes ingresados y su colaboración en la extracción de muestras.

A Sílvia Reverté y Lucía Muñoz, por su dedicación y ayuda.

A la Dra. Amparo Galán, del laboratorio de análisis clínicos del Hospital Germans Trias i Pujol, por su colaboración en la determinación de biomarcadores para el estudio.

Al Dr. Escudero y al resto de compañeros del Servicio de Neurología, por haberme enseñado tantas cosas y haberme ayudado tanto en mi formación.

A mi familia. A Marc, por su apoyo incondicional, su optimismo y su comprensión. A Alex, por entender, a su manera, mis ausencias durante este periodo. Y a los dos, por hacerme tan feliz cada día. A mis padres, porque es a ellos a quien debo todo. Gracias por haber hecho esto posible y por estar siempre a mi lado. A mis hermanas por su cariño y espontaneidad. A mi familia política, por toda la ayuda que nos han prestado. A mis amigas y amigos que se han interesado y que han seguido la realización de este trabajo, por todas las palabras de ánimo.

Y por último, mi sincero agradecimiento a los pacientes, que son los verdaderos protagonistas de esta tesis.

# ÍNDICE

## GLOSARIO DE ACRÓNIMOS

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>1</b>
1.1. Ictus isquémico. Generalidades .....	1
1.1.1 Impacto socio-económico del ictus isquémico .....	2
1.1.2 Definición y concepto dinámico del ictus .....	2
1.2. Tratamiento del ictus isquémico .....	4
1.2.1 Importancia de la recanalización arterial .....	4
1.2.2 Tratamiento trombolítico endovenoso .....	5
1.2.3 Limitaciones del tratamiento trombolítico endovenoso. Resistencia a la recanalización arterial .....	9
1.2.4 Nuevas terapias en el ictus isquémico agudo .....	12
1.3. Síndrome metabólico y resistencia a la insulina .....	15
1.3.1 Resistencia a la insulina .....	15
1.3.1.1 Resistencia a la insulina y tejido adiposo, hígado y músculo .....	18
1.3.1.2 Otros órganos sensibles a la insulina .....	22
1.3.1.3 Resistencia a la insulina, intolerancia a los glúcidos y DM2 .....	23
1.3.1.4 Resistencia a la insulina, disfunción endotelial e hipertensión arterial .....	24
1.3.1.5 Resistencia a la insulina y estado protrombótico .....	26
1.3.1.6 Cuantificación de la resistencia a la insulina .....	27
1.3.2 Resistencia a la insulina y riesgo cardiovascular. Definición de síndrome metabólico .....	28
1.3.3 Prevalencia del síndrome metabólico .....	33
1.3.4 Síndrome metabólico como factor de riesgo en la patología vascular cerebral .....	34
1.3.5 Influencia del síndrome metabólico en la resistencia a la recanalización arterial y pronóstico del ictus isquémico agudo .....	37
<b>2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b> .....	<b>41</b>
<b>3. METODOLOGÍA</b> .....	<b>44</b>
3.1 Diseño del estudio .....	45
3.2 Población de estudio .....	45
3.3 Intervenciones .....	46
3.4 Variables clínicas .....	49
3.5 Variables de neuroimagen .....	50
3.6 Variables ultrasonográficas .....	51
3.7 Variables moleculares y determinaciones de laboratorio .....	54
3.8 Análisis estadístico .....	55

<b>4. RESULTADOS .....</b>	<b>58</b>
4.1 Características de la muestra. ....	59
4.2 Prevalencia del síndrome metabólico .....	61
4.3 Variables evolutivas en la muestra global y demostración de la validez del protocolo .....	61
4.4 Características de las variables basales y evolutivas según la presencia de síndrome metabólico .....	64
4.5 Resistencia a la recanalización a las 2 horas tras tPA. ....	66
4.6 Pronóstico a corto plazo (mejoría neurológica dramática). ....	71
4.7 Evolución funcional a los 3 meses. ....	73
4.8 Transformación hemorrágica sintomática .....	76
4.9 Volumen de la hipodensidad .....	78
4.10 Análisis de interacción.....	81
4.11 Análisis de biomarcadores.....	81
<b>5. DISCUSIÓN .....</b>	<b>86</b>
5.1 Comentario general.....	87
5.2 Resistencia a la recanalización arterial y síndrome metabólico .....	88
5.3 Mejoría neurológica precoz y tardía y síndrome metabólico .....	91
5.4 Transformación hemorrágica sintomática y síndrome metabólico.....	92
5.5 Volumen del infarto y síndrome metabólico .....	93
5.6 Biomarcadores .....	93
5.7 Limitaciones del estudio .....	95
<b>6. CONCLUSIONES .....</b>	<b>97</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>99</b>
<b>8. ANEXOS.....</b>	<b>126</b>
Anexo I. Cuaderno de recogida de datos. ....	127
Anexo II. Clasificación TOAST .....	130
Anexo III. Escala NIHSS.....	132
Anexo IV. Escala de Rankin modificada.....	135

## **GLOSARIO DE ACRÓNIMOS**

**ACM** Arteria cerebral media

**AG** Ácidos grasos

**AHA/ASA** American Heart Association/American Stroke Association

**ATH** Aterotrombótico

**BHE** Barrera hematoencefálica

**CE** Cardioembólico

**DEDAS** Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke

**DIAS** Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke

**DM2** Diabetes mellitus tipo 2

**DTTC** Dúplex transcraneal

**ECASS** European Cooperative Acute Stroke Study

**EMEA** Agencia Europea del Medicamento

**EPITHET** Echoplanar Imaging Thrombolysis Evaluation Trial

**ESO** European Stroke Organization

**EUSI** European Stroke Initiative

**FDA** Food and Drug Administration

**HDL** Lipoproteínas de alta densidad

**HICs** Hemorragia intracraneal sintomática

**HTA** Hipertensión arterial

**HOMA** Homeostasis model assessment

**IL** Interleuquina

**IN** Indeterminado

**Iv** Intravenoso

**LDL** Lipoproteínas de baja densidad

**MMP** Metaloproteasa de matriz

**NINDS** National Institute of Neurological Disorders and Stroke

**PAI-1** Inhibidor del activador del plasminógeno 1

**PCR** Proteína C reactiva

**RM** Resonancia magnética

**SICH** Transformación hemorrágica sintomática

**SITS-MOST** Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study

**SITS-ISTR** Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-International Stroke

Thrombolysis Register

**SM** Síndrome metabólico

**TAS** Tensión arterial sistólica

**TC** Tomografía computerizada

**TEV** Tratamiento endovascular

**TG** Triglicéridos

**TGF** Factor de crecimiento transformante

**TNF- $\alpha$**  Factor de necrosis tumoral  $\alpha$

**TOAST** Trial of Org 10712 in Acute Stroke Treatment

**tPA** Activador tisular del plasminógeno

**VLDL** Lipoproteínas de muy baja densidad



# **1. INTRODUCCIÓN**

## **1.1 ICTUS ISQUÉMICO. GENERALIDADES.**

### **1.1.1 Impacto socio-económico del ictus isquémico**

Aunque el tratamiento del ictus ha cambiado de forma radical en los últimos quince años, el ictus sigue siendo una preocupación importante en el ámbito de la salud pública, puesto que es la tercera causa de muerte en los E.E.U.U., Canadá, Europa y Japón después del infarto de miocardio y el cáncer y la primera causa de discapacidad de la población adulta en los países desarrollados [1]. Se estima, además, que una de cada 6 personas sufrirá a lo largo de su vida algún tipo de ictus (OMS 2012).

En España, la incidencia anual de ictus es de 150-200 casos por cada 100.000 habitantes y año, y la prevalencia se sitúa entre 500 y 600 personas por cada 100.000 habitantes. Según el Instituto Nacional de Estadística (INE, [www.ine.es](http://www.ine.es)), en 2010 el ictus fue la tercera causa de mortalidad en hombres (tras la cardiopatía isquémica y el cáncer de pulmón) y la primera causa de mortalidad en mujeres, así como es la primera causa de discapacidad a largo plazo en ambos sexos. El ictus isquémico constituye un 80 - 85% de la totalidad de los ictus (siendo el resto ictus de naturaleza hemorrágica).

### **1.1.2 Definición y concepto dinámico del ictus.**

El ictus isquémico es una alteración transitoria o definitiva del funcionamiento de una o varias zonas del encéfalo (cerebro, cerebelo, tronco) que se debe a una interrupción del aporte sanguíneo en el área afectada. Esto impide que el cerebro reciba los nutrientes necesarios, glucosa y oxígeno. La mayoría de las veces la causa de la oclusión es un trombo que ha llegado al cerebro (émbolo) desde otra localización o, con menos frecuencia, un trombo local que se desarrolla justo en el lugar de la oclusión en las

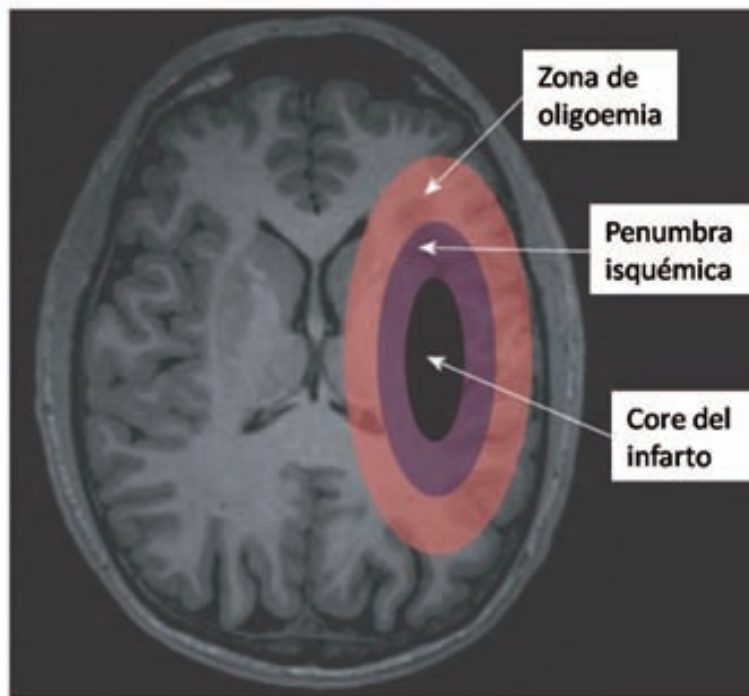
grandes arterias intracraneales, o en pequeños vasos sanguíneos penetrantes (enfermedad de pequeño vaso).

En el momento en que se establece la oclusión de un gran vaso arterial cerebral, la disminución del flujo sanguíneo cerebral (FSC) ocasiona un gradiente isquémico que da lugar a isquemia intensa en el centro del territorio vascular e isquemia menos importante en la periferia del mismo. Así se pone en marcha un proceso lesivo dinámico que afecta a las neuronas, las células gliales, al endotelio vascular y a los componentes extracelulares de la barrera hematoencefálica. Se distinguen tres áreas en el cerebro isquémico según el grado de hipoperfusión que tengan (figura 1):

- a)** Cerebro no funcional e irreversiblemente dañado (core del infarto)
- b)** Cerebro hipoperfundido y potencialmente salvable. Funcionalmente alterado pero estructuralmente intacto aunque acabará convirtiéndose en infarto si no se reperfunde (penumbra isquémica).
- c)** Cerebro hipoperfundido pero estructuralmente intacto. Que conserva su función y que no llegará a convertirse en infarto incluso en ausencia de perfusión (oligoemia).

Si se mantiene la situación de isquemia hay un continuo crecimiento del core del infarto a expensas del tejido en penumbra isquémica hasta que se completa el infarto o bien se reperfunde el tejido isquémico. La velocidad de dicho crecimiento es muy variable entre los distintos pacientes y depende sobre todo de la duración e intensidad de la isquemia, aunque hay muchos otros factores relacionados como el grado de circulación colateral, presión de perfusión cerebral, glucemia sérica, temperatura corporal y factores genéticos. Si se consigue una reperfusión cerebral precoz y eficaz, el tejido isquémico

no infartado recupera su función, lo que se traduce en una mejoría clínica de los pacientes afectados.



**Figura 1: Áreas del cerebro isquémico según el grado de hipoperfusión: zona de oligoemia (FSC>22 mL/100g/min), zona de penumbra isquémica (FSC< 22 mL/100g/min) y core del infarto (<10 mL/100g/min) [2, 3].**

## **1.2. TRATAMIENTO DEL ICTUS ISQUÉMICO.**

### **1.2.1 Importancia de la recanalización arterial.**

La investigación clínica en este campo nos ha permitido conocer la importancia de la recanalización de la arteria ocluida en el tratamiento del ictus isquémico. Un meta-análisis de más de cincuenta estudios que evaluaron la recanalización arterial espontánea o inducida por distintas terapias demostró una fuerte correlación entre la recanalización arterial y el buen pronóstico [4]. Los pacientes que recanalizaron tuvieron mejor pronóstico (OR 4.43; IC del 95%, 3.32- 5.91) y menor mortalidad

(OR 0.24; IC del 95%, 0.16-0.35) a los 90 días que los pacientes que no recanalizaron.

Otro punto clave que influencia el pronóstico del ictus isquémico es el tiempo transcurrido hasta la recanalización de la arteria ocluida. Los ensayos clínicos randomizados que incluyeron pacientes con ictus isquémico tratados con tPA por vía sistémica [5,6] así como por vía intraarterial [7,8] han establecido que el pronóstico clínico será mejor cuanto menor sea el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la recanalización.

### **1.2.2 Tratamiento trombolítico endovenoso.**

El tPA (activador tisular del plasminógeno) actúa promoviendo la activación del plasminógeno a plasmina, la cual lisa el trombo. Su uso en el ictus isquémico agudo persigue la recanalización precoz de las arterias cerebrales ocluidas, de manera que se restablezca la perfusión cerebral a tiempo para salvar al tejido cerebral isquémico que no ha experimentado un daño irreversible.

En 1995, el análisis conjunto de los resultados de los dos ensayos clínicos de fase III NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) demostró que la administración de tPA por vía endovenosa en el ictus isquémico de menos de tres horas de evolución es seguro y eficaz evitando la muerte o dependencia funcional en uno de cada siete pacientes tratados [5]. Los pacientes tratados con tPA tuvieron por lo menos un 30% más probabilidad de estar asintomáticos o tener déficit neurológico mínimo que no repercutía en sus actividades habituales (mRS 0-1) frente al grupo placebo, y presentaron una tasa de hemorragia intracraneal sintomática (HICs) y mortalidad del 6.4% y 17% respectivamente frente a 0.6% y 21% en el grupo placebo.

Un análisis por intención de tratar de todos los ensayos clínicos randomizados con tPA en el ictus isquémico agudo mostró que el beneficio se prolongaba hasta 4.5 horas [6]. El metaanálisis, que incluyó a 2.775 pacientes randomizados en los primeros 6 ensayos clínicos con tPA iv, demostró que el tratamiento dentro de los primeros 90 minutos del inicio del ictus aumenta las probabilidades de buen pronóstico en 2.8 veces, en 1.6 veces en la ventana entre 91-180 minutos, y en 1.4 veces en la ventana entre 181-270 minutos, mientras que no mejora el pronóstico en la ventana entre 271-360 minutos. Así, cuanto antes se administra el tPA mayor es el beneficio. Este análisis también sugirió que la administración del tPA en ventanas más largas no se asociaba a mayor tasa de hemorragia cerebral sintomática. El desarrollo de hematoma parenquimatoso se relacionó con la edad y la administración de tPA, pero no con el tiempo hasta el inicio del tratamiento ni tampoco con la gravedad basal del ictus medido según la escala NIHSS. Por lo tanto, la reducción en el beneficio del tPA administrado en ventanas más largas no parece explicarse por un aumento en la tasa de hematoma parenquimatoso.

El uso del tPA para el ictus isquémico agudo se aprobó en 1996 por la FDA (Food and Drug Administration) en Estados Unidos y, posteriormente, por las agencias reguladoras en Canadá (1999), Sud América, y Asia. En Europa, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) aprobó el fármaco en 2002 bajo dos condiciones: (1) la implementación de un estudio observacional (fase IV) para validar la seguridad del tratamiento trombolítico con tPA en la práctica clínica administrado en las primeras 3 horas desde el inicio de los síntomas; y (2) el inicio de un nuevo ensayo clínico randomizado (ECASS III) con ventana terapéutica entre las 3 y las 4.5 horas desde el inicio de los síntomas.

El SITS-MOST (The Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study) es un estudio prospectivo observacional de fase IV que se inició en el 2002 y finalizó en el 2007. Se incluyeron 6483 pacientes tratados en 285 centros de 14 países distintos. La mitad de ellos eran centros que no habían participado en ninguno de los estudios ECASS o que no habían tratado a más de 5 pacientes con tPA antes de entrar en el estudio. Los objetivos primarios fueron la determinación de la tasa de hemorragia intracraneal sintomática en las primeras 24 horas y la mortalidad a los 3 meses. El objetivo secundario fue la independencia funcional al tercer mes (escala de Rankin modificada, mRS 0-2). Tras comparar los resultados con los de los ensayos clínicos randomizados, el estudio SITS-MOST replicó la seguridad y eficacia que el tPA había mostrado en los ensayos clínicos randomizados, en la práctica clínica, incluso en centros con poca experiencia [9].

La segunda condición que puso la EMEA para la aprobación del tPA fue la puesta en marcha del ensayo clínico ECASS III para evaluar la eficacia y seguridad del tPA más allá de las 3 primeras horas desde el inicio de los síntomas. El ECASS III demostró que los pacientes tratados entre los 181 y 270 minutos tenían mayor probabilidad de independencia funcional (mRS 0-1) a los tres meses del ictus (52.4% contra 45.2%, OR 1.34; IC del 95%, 1.02-1.76). La tasa de hemorragia intracraneal sintomática fue del 2.4% en el grupo de pacientes que recibieron tPA frente a 0.2% en grupo placebo, sin aumento significativo en la mortalidad (7.8% frente a 8.4%) [10].

El primer análisis del registro SITS-ISTR (registro interactivo prospectivo multinacional de los centros que administran trombólisis) mostró que la probabilidad de recuperación funcional, de HICs, y de mortalidad no fueron distintas en los 664

pacientes tratados entre las 3-4.5 horas y los 11.865 pacientes tratados dentro de las primeras 3 horas desde el inicio de los síntomas. La tasa de ICHs según los criterios NINDS (cualquier hemorragia asociada a deterioro neurológico) fue del 8.5% y 8% respectivamente después de ajustar por los factores pronósticos del ensayo clínico [11]. El análisis de este mismo registro después de la implementación en la práctica clínica del tratamiento en la ventana 3-4.5 horas, ha mostrado que 352/21.204 pacientes tratados en <3 horas frente a 52/2.317 tratados entre 3-4.5 h tuvieron hemorragia intracerebral sintomática (OR ajustada, 1.44; IC95%, 1.05-1.97; p=0.02). También se observó un incremento en el riesgo de muerte a los 3 meses (OR ajustada, 1.26; IC95%, 1.07-1.49; p=0.005) y menor probabilidad de recuperación funcional (OR ajustada, 0.84; IC95%, 0.75-0.95; p=0.005) en los pacientes que recibieron el tratamiento entre 3-4.5 horas frente a aquellos tratados en menos de 3 horas desde el inicio de los síntomas [12].

Los resultados del ECASS III y del SITS-ISTR confirmaron las conclusiones del análisis conjunto de los ensayos clínicos randomizados con tPA en el ictus isquémico agudo [6]: la administración de alteplasa iv entre las 3 y las 4.5 horas después del inicio de los síntomas es eficaz y, a pesar de un mayor riesgo de hemorragia intracraneal sintomática respecto a placebo, la seguridad del tratamiento entre 3-4,5 horas es comparable a la de la ventana aprobada de 3 horas. Las guías de la AHA/ASA (American Heart Association/American Stroke Association) para la administración del tPA en el ictus isquémico se revisaron para extender la ventana del tratamiento hasta las 4.5 horas y así ofrecer a un mayor número de pacientes la oportunidad de obtener beneficio de la administración de esta terapia [13]. En Europa esta recomendación ha sido ya incluida en las guías de tratamiento del ictus (European Stroke Organization

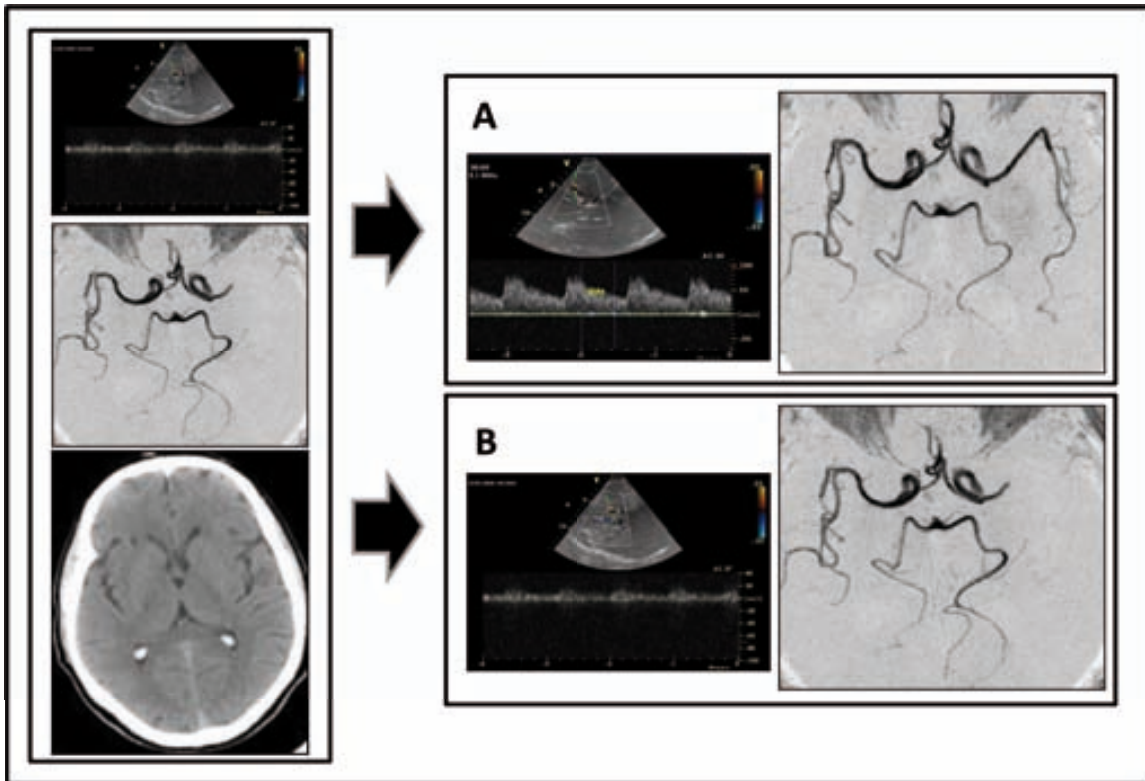


guidelines, [www.eso-stroke.org](http://www.eso-stroke.org)) y ha sido aprobada recientemente por la agencia Europea del Medicamento.

Es importante destacar que, más allá de las 4.5 horas desde el inicio del ictus no se ha observado beneficio terapéutico del tPA. Un nuevo metaanálisis de los ensayos clínicos con alteplasa, incluyendo los datos obtenidos en el estudio ECASS III y el estudio EPITHET [14] indica que podría haber un aumento del riesgo de mortalidad (OR, 1.49; IC95%, 1.00-2.21) para los pacientes tratados en la ventana comprendida entre las 4.5 y las 6 horas desde el inicio de los síntomas en comparación al grupo placebo [15].

### **1.2.3 Limitaciones del tratamiento trombolítico endovenoso. Resistencia a la recanalización arterial.**

A pesar de que la difusión del uso del tPA iv en distintos países desde 1996 ha supuesto un punto de inflexión en el tratamiento del ictus isquémico, existen varios factores capaces de reducir el potencial beneficio clínico del mismo. En primer lugar, la estrecha ventana de tratamiento impide que la mayoría de los pacientes con ictus agudo puedan recibir el tratamiento. Además, el riesgo de hemorragia cerebral y los efectos sistémicos del tPA impiden su administración a muchos de los posibles candidatos como los pacientes con ictus reciente, antecedente de hemorragia cerebral, cirugía reciente y aquellos en tratamiento con fármacos anticoagulantes. Pero el problema clínico dónde se centra nuestra investigación radica en la ausencia de recanalización arterial o resistencia a la recanalización después de la administración sistémica del tPA (figura 2).



**Figura 2: A la izquierda de la imagen se observa el estudio neurosonológico de un paciente con una oclusión en la arteria cerebral media (se acompaña de una imagen de angiorrresonancia intracraneal) con una neuroimagen cerebral en la que no se aprecian signos de infarto. A la derecha de la imagen se representan dos supuestos: que el paciente ha experimentado una recanalización arterial (A) o que es resistente a la recanalización (B).**

Sabemos que la tasa de recanalización arterial completa tras el tratamiento trombolítico se consigue en menos del 40% de los pacientes. En los últimos años se han publicado trabajos que muestran como determinados factores confieren una peor respuesta al tratamiento trombolítico a través de una mayor resistencia a la recanalización (tabla 1).

Podemos dividirlos en:

Factores locales: (a) La localización y tamaño del trombo influyen en la probabilidad de recanalización de manera que su lisis disminuye claramente cuando la oclusión es del segmento M1 proximal de la ACM (30%) o de la arteria carótida interna (10%) [16,17]. Y esto se debe a que los trombos en arterias más proximales son de mayor tamaño y más resistentes al tPA que en el caso de oclusiones más distales [18,19]. (b) La composición del trombo puede determinar su susceptibilidad a la trombólisis endovenosa. Un estudio reciente muestra que los trombos que son más hiperdensos en la TC, medido en unidades Hounsfield, son más susceptibles a la lisis con tPA y esto parece que está en relación a su composición (eritrocitos y fibrina) [20]. (c) La presencia de oclusión en tándem de la arteria carótida interna cervical y de la ACM también aumenta la probabilidad de resistencia a la recanalización arterial así como de reoclusión precoz tras el tratamiento con tPA [21]. (d) La mayor circulación colateral se ha relacionado con un menor tamaño del infarto en el ictus isquémico por oclusión de la ACM [22,19] y ello podría relacionarse con una mejor llegada del trombolítico a la zona más distal del trombo por el relleno retrógrado a través de colaterales [23] aunque hasta ahora no se ha asociado con una mayor tasa de recanalización arterial tras tPA sistémico.

Factores sistémicos: (a) la hipertensión sistólica y la hiperglucemia al inicio del tratamiento trombolítico se han asociado a una menor tasa de recanalización [24,25]; (b) la historia de diabetes mellitus también es un factor asociado a resistencia a la recanalización [26]; (c) los inhibidores endógenos de la fibrinólisis pueden estar relacionados con una peor respuesta al tPA, disminuyendo el beneficio de la trombólisis endovenosa. En este sentido, los niveles altos de PAI-1 se han asociado a menor probabilidad de recanalización arterial precoz tras tratamiento trombolítico en los

pacientes con ictus agudo por oclusión proximal de la arteria cerebral media [27]; (d) otros factores sistémicos podrían reducir el potencial beneficio clínico del tPA, como la inflamación crónica que se ha relacionado con una mayor mortalidad tras el ictus isquémico tratado con tPA [28] o la disfunción endotelial, que conduce a cambios en la pared vascular que podrían tanto interferir en la recanalización arterial como agravar el daño cerebral post-isquémico [19]. A pesar de ello, hasta la fecha no se ha demostrado un efecto sobre la resistencia a la recanalización.

Factores locales	Factores sistémicos
Localización del trombo [16,17] Tamaño del trombo [18,19] Composición del trombo [20] Oclusión en tándem [21]	Hiperglucemia [24] Hipertensión arterial [25] Diabetes mellitus [26] Actividad fibrinolítica endógena [27]

**Tabla 1: Factores locales y sistémicos que se han relacionado con una mayor resistencia a la recanalización arterial tras tratamiento trombolítico sistémico.**

El mejor conocimiento de los factores asociados a la resistencia a la recanalización arterial tras la administración sistémica del tPA podría ayudar a seleccionar mejor a los pacientes susceptibles de beneficiarse de tratamientos de reperfusión más agresivos.

#### **1.2.4 Nuevas terapias en el ictus isquémico agudo.**

A lo largo de la última década, se han estudiado nuevos fármacos trombolíticos por vía sistémicas o intraarterial, el tratamiento en ventanas más largas y el desarrollo de dispositivos mecánicos para la extracción de trombos por vía endovascular.

Las principales ventajas que ofrecen los nuevos fármacos trombolíticos que actualmente están en estudio para el ictus isquémico agudo, como Desmoteplasa y Tenecteplasa, sobre el tPA son su mayor afinidad para la fibrina y vida media más larga. Los estudios con desmoteplasa en dosis escalonadas de fase II DIAS y DEDAS [30,31] mostraron resultados prometedores de eficacia y seguridad que no se confirmaron en el posterior estudio de fase III DIAS-2 [32]. Este último estudio incluyó un elevado número de pacientes sin oclusión arterial y con escaso volumen de penumbra isquémica que pudieron conducir a una alta frecuencia de respuesta favorable en el grupo placebo. Actualmente está en marcha el ensayo clínico de fase III con desmoteplasa endovenosa hasta las 9 horas de evolución (DIAS-3/DIAS-4) que selecciona a los pacientes en función de la presencia de oclusión arterial y que debería aclarar definitivamente si éste tratamiento es seguro y eficaz (Identificador [clinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00790920): NCT00790920). La publicación reciente de un ensayo en fase IIb en el que se aleatorizaron 75 pacientes a recibir tPA (0,9 mg/kg de peso) o tenecteplasa (0,1 mg o 0,25 mg/kg de peso) ha demostrado que la administración de tenecteplasa en menos de 6 horas desde el inicio del ictus se asocia a mayor tasa de reperusión y mejor evolución neurológica comparado con tPA en pacientes que muestran tejido en penumbra en la TC con estudio de perfusión cerebral [33].

El tratamiento endovascular con trombólisis intraarterial en el ictus isquémico agudo permite administrar mayor concentración del fármaco en el trombo que ocluye la luz arterial de manera que la exposición sistémica es mucho menor que en el tratamiento endovenoso. Además el tratamiento farmacológico se puede combinar con la disrupción o extracción del trombo con catéteres específicos que permiten recanalizar la arteria de una forma más rápida y eficaz. Las principales desventajas que tiene, en comparación

con la administración de trombólisis sistémica, es que se trata de un proceso mucho más complejo que requiere una mayor experiencia técnica y que puede implicar un retraso en el inicio del tratamiento así como riesgos adicionales relacionados con la invasividad del mismo. Actualmente el uso de dispositivos de trombectomía mecánica ha emergido como una técnica segura y utilizada en la práctica clínica habitual en muchos centros. Varios estudios no controlados han explorado el uso de dispositivos de trombectomía mecánica en el ictus isquémico agudo y han mostrado resultados muy favorables en términos de seguridad y eficacia en la recanalización arterial [34-39]. A pesar de ello y aunque debemos considerar que no existe actualmente evidencia basada en estudios controlados sobre la eficacia del tratamiento endovascular, datos indirectos sobre la fuerte asociación entre recanalización y mejoría clínica [4], han hecho que esta técnica se haya convertido en una alternativa prometedora para los pacientes que no son candidatos a tratamiento trombolítico por vía endovenosa o en aquellos que no han alcanzado una recanalización arterial de forma precoz con tPA sistémico.

El estudio de fase III randomizado, IMS-3, pretendía evaluar si la recanalización mediante la combinación de tratamiento trombolítico endovenoso con terapia endovascular era superior al tratamiento trombolítico endovenoso sólo dentro de las tres primeras horas desde el inicio de los síntomas. El pasado abril, tras un análisis intermedio, el estudio fue parado por futilidad. El objetivo primario de este estudio era la independencia funcional del paciente a los tres meses del ictus. A pesar de que no se conocen detalles de los pacientes incluidos, las principales críticas que este estudio ha tenido son que la randomización se realizó sin saber si existía oclusión arterial o no y que se utilizaron múltiples técnicas de recanalización intraarterial [40].

Los resultados de los estudios SWIFT y Trevo2 [41,42] han demostrado la clara superioridad, tanto en la tasa de recanalización como en el buen pronóstico funcional a los 3 meses, de un tipo concreto de dispositivo de trombectomía mecánica (los Stentriivers) sobre el dispositivo Merci que fue el primero utilizado para la extracción de trombos en el ictus agudo. Por todo ello, es probable que, escogiendo el mejor sistema de recanalización y asegurando la existencia de oclusión arterial, se pueda demostrar la eficacia del tratamiento endovascular en el ictus isquémico agudo en un ensayo clínico randomizado. Hay en la actualidad estudios controlados en marcha que pretenden demostrar esta hipótesis.

Como hemos comentado, la identificación de factores con elevada capacidad predictiva de la respuesta a la trombólisis sistémica podría ayudar a indicar más precozmente las técnicas de recanalización endovascular. En este contexto, nuestro creciente interés por el síndrome metabólico y sus posibles efectos sobre la resistencia a la recanalización nos ha llevado a explorar su potencial contribución en este campo.

### **1.3. SÍNDROME METABÓLICO**

#### **1.3.1 Resistencia a la insulina.**

La resistencia a la insulina se define por una disminución de la capacidad de la insulina para ejercer sus acciones biológicas en los tejidos sensibles a la misma (sobre todo músculo, tejido adiposo e hígado). Ésta constituye la base patológica de enfermedades metabólicas, como el síndrome metabólico, la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2.

En el desarrollo de la resistencia a la insulina se han implicado distintos polimorfismos genéticos así como la influencia de factores ambientales entre los que destaca la edad, la obesidad, y el sedentarismo.

Desde un punto de vista evolutivo, hay distintas teorías que pretenden explicar el potencial beneficio de la resistencia a la insulina como mecanismo adaptativo que favorece la supervivencia [43]. Ya en 1962, Neel describió el concepto de genotipo ahorrador (thrifty genotype), integrado por determinados genes, que podrían conferir la susceptibilidad individual o de tipo étnico a la aparición de resistencia a la insulina. La selección genética habría favorecido a aquellos individuos con capacidad de conservación energética óptima que les permitiera sobrevivir en periodos de hambre [44]. Así el hombre actual se encontraría con una genética que favorece el ahorro energético y el acúmulo de reservas grasas, en un medio ambiente que lo impulsa a una alimentación excesiva y a un acusado y creciente sedentarismo. Pero esta hipótesis y otras propuestas no son capaces de explicar de una manera completa la relación entre la resistencia a la insulina y la obesidad, el SM, la diabetes y la enfermedad arteriosclerótica.

Publicaciones previas habían relacionado la obesidad con un estado proinflamatorio pero hasta hace pocos años no se había establecido una relación fisiopatológica que demostrara que el tejido adiposo desencadena una situación de inflamación crónica [45-47]. Desde entonces cada vez son más frecuentes las publicaciones que muestran la relación existente entre la resistencia a la insulina, la obesidad y la DM2 con una activación de los marcadores del sistema inmunológico y de la inflamación, tanto en las células del sistema inmunológico como en el tejido adiposo [48-50].



La evidencia actual respecto a la implicación de la activación del sistema inmunológico y la inflamación en la etiopatogenia de la resistencia a la insulina, ha llevado a desarrollar nuevas teorías que proponen la resistencia a la insulina como una estrategia de supervivencia en situaciones de ayuno y, especialmente de infección [43]. La hipótesis generada por el grupo del Dr. W. Ricart propone que la aparición de la resistencia a la insulina podría interpretarse como un hecho adaptativo al conjunto de diferentes presiones evolutivas, principalmente la eficiencia energética, la capacidad de almacenar energía y la lucha contra la infección. El sistema inmunológico reconoce, a través de receptores específicos, componentes de los hongos, parásitos, bacterias y virus así como lípidos, lipopolisacáridos, lipoproteínas, proteínas y ácidos nucleicos. Este reconocimiento activa la respuesta inflamatoria al intentar eliminar el patógeno [42]. Estudios en humanos y ratones han demostrado que el consumo de nutrientes pueden desencadenar una respuesta inflamatoria aguda [52,53], ya que la entrada de patógenos más importante ocurre durante la ingesta y además algunos nutrientes, per se, podrían actuar como patógenos. Existe una conexión entre las vías inflamatorias y metabólicas. De hecho, las células que participan en la respuesta metabólica (adipocitos) e inmunitaria (macrófagos) tienen una expresión génica similar, características funcionales comunes y están coordinadas. E incluso, en un medio ambiente propicio, los preadipocitos pueden tener la capacidad de diferenciarse a macrófagos [54]. Es por todo ello que podría haber habido un desarrollo evolutivo común a dichas capacidades. Y esto explicaría que, en situación de sobrenutrición, al reactivarse la capacidad del tejido adiposo de inflamarse, se produjese una respuesta inflamatoria que puede ser crónica. Y es precisamente esta inflamación, a través de distintos mecanismos, la que deterioraría la señal de la insulina.

El estado pro-inflamatorio crónico asociado a la obesidad se caracteriza por una inflamación de bajo grado que se ha definido como metainflamación para diferenciarla del concepto clásico de inflamación, que hace referencia a la respuesta del organismo ante la infección o las heridas, caracterizada por hinchazón, rubor, dolor y fiebre [48]. Éste tiene lugar en el tejido adiposo, de forma local afectando a tejidos como el hígado y el sistema vascular y también a nivel sistémico y parece tener un papel determinante en la efectividad de la acción de la insulina promoviendo o potenciando la resistencia insulínica [48,55,56].

#### ***1.3.1.1 Resistencia a la insulina y tejido adiposo, hígado y músculo.***

La resistencia a la insulina se expresa por una disminución del transporte de glucosa y de su metabolismo en músculo, tejido adiposo e hígado como órganos principales.

El tejido adiposo además de ser un órgano de reserva energética en forma de triglicéridos (TG) durante la alimentación y liberador de ácidos grasos (AG) durante el ayuno, tiene funciones fisiológicas importantes, secretando numerosas proteínas que participan en la regulación autocrina y paracrina dentro del propio tejido y además tienen efectos en la función de órganos distantes [57]. Estas proteínas, denominadas adipocitoquinas o adipocinas se hallan implicadas en la regulación del peso corporal, función del sistema inmune, función vascular, función reproductiva, desarrollo de la resistencia a la insulina, entre otras. Por lo tanto, se reconoce que el tejido adiposo funciona como un órgano mayor endocrino.

En respuesta a un exceso de nutrientes, el adipocito responde de forma rápida y dinámica mediante hipertrofia e hiperplasia. La clave de la insulinoresistencia se

encuentra en la función, como órgano secretor, del tejido adiposo agrandado e inflamado. Tanto los adipocitos como las células inmunitarias que infiltran el tejido adiposo modifican el perfil de expresión de citoquinas lo que condiciona insulinoresistencia, aterogénesis e inflamación. De las células que infiltran el tejido adiposo, los macrófagos son de especial importancia por su capacidad de secretar una gran variedad de moléculas pro-inflamatorias que dan lugar a la resistencia insulínica e inducen la lipólisis. A más cantidad de tejido adiposo, mayor es el porcentaje de macrófagos que lo infiltran [58,59]. A su vez, dichos macrófagos producen más factores quimiotácticos atrayentes de otros macrófagos, lo que se convierte en un círculo vicioso que perpetuará el estado pro-inflamatorio [60,61].

Existen numerosas citoquinas y proteínas del sistema inmune innato afectadas, tanto efectoras como afectoras de la respuesta inflamatoria. Entre las adipoquinas más estudiadas se encuentran la Adiponectina, el TNF $\alpha$  y la IL-6.

Adiponectina. Se reduce en situación de obesidad. Es secretada por los adipocitos y tiene acciones antiaterogénicas, inhibe la expresión de citoquinas inflamatorias y moléculas de adhesión, inhibe la absorción de colesterol, interviene en la vasodilatación dependiente del endotelio, estimula la producción de NO en las células endoteliales, aumenta la sensibilidad a la insulina e inhibe la liberación y activación de los linfocitos T [62, 63].

TNF  $\alpha$ . Es una de las moléculas pro-inflamatorias más potentes. Se sintetiza en macrófagos y en adipocitos. Su aumento estimula la secreción de citoquinas pro-inflamatorias e inhibe la secreción de citoquinas antiinflamatorias (adiponectina) [64]. Induce la lipólisis y promueve la resistencia a la insulina en diferentes tejidos. Inhibe la

autofosforilación de los residuos de tirosina de la subunidad beta del receptor de la insulina [65,66].

IL-6. Es un importante mediador de respuesta inflamatoria. La fuente principal de IL-6 circulante son los macrófagos que infiltran el tejido adiposo. Es el principal estímulo para la síntesis de reactantes de fase aguda (PCR) en personas obesas sanas [67].

Concentraciones elevadas de IL-6 se relacionan con la resistencia a la insulina [68,69].

A nivel hepático, la principal función de la insulina es suprimir la producción de glucosa hepática, inhibiendo la gluconeogénesis y la degradación del glucógeno. La insulinoresistencia se manifiesta con un aumento de la producción hepática de glucosa al no bloquear la insulina la neogluconeogénesis durante los periodos postabsortivos [70].

En el músculo esquelético la insulina estimula la captación de glucosa, que se dirige a la síntesis de glucógeno y de aminoácidos para la síntesis proteica. Es la responsable de aproximadamente el 70-80% de la utilización de glucosa tras la ingestión de carbohidratos o la infusión directa de azúcar [71]. En sujetos que desarrollan resistencia a la insulina se observa ya, en los primeros estadios, una reducción en el músculo esquelético del transportador de la glucosa sensible a insulina, y en la captación de glucosa, y, seguidamente, una disminución del metabolismo no oxidativo de la glucosa y de la síntesis de glucógeno. Estos fenómenos condicionan un estado severo de hiperglucemia [72].

La falta de la acción periférica de la insulina conduce a un aumento de la lipólisis y una disminución del aclaramiento de los AG libres. Los lípidos empiezan a acumularse en otros tejidos y aumenta la concentración de AG circulantes [73]. Los AG libres

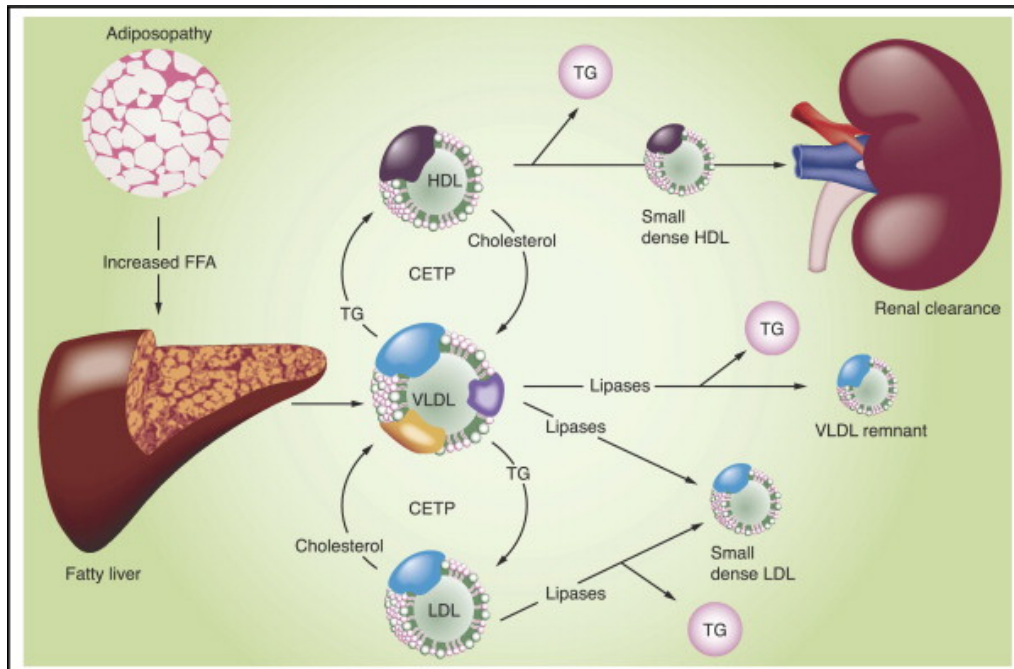
secretados por el tejido adiposo interfieren con los procesos de captación, transporte y utilización de glucosa inducidos por la insulina en el músculo esquelético y cardíaco [74, 75] así como en el hígado [76] y en la célula  $\beta$  pancreática [77].

En el hígado, el exceso de AG, causa un incremento en la síntesis de lipoproteínas de muy baja densidad ricas en triglicéridos (VLDL). El aumento de la secreción hepática de VLDL da lugar a hipertrigliceridemia, que suele ser una de las primeras manifestaciones de la resistencia a la insulina. La vida media de las partículas ricas en TG se alarga, lo que favorece su exposición a la proteína transportadora de ésteres de colesterol (CETP), que produce un intercambio de lípidos con otras lipoproteínas. Las partículas VLDL reciben colesterol a cambio de los TG que ceden. De esta forma se transfieren TG desde las VLDL a las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y paso del colesterol de éstas hacia las VLDL. Así, aparecen partículas LDL ricas en TG y relativamente pobres en colesterol. Estas partículas, al producirse la hidrólisis de los TG en el hígado por la lipasa hepática, empequeñecen e incrementan su densidad, formando las «LDL pequeñas y densas» propias de este síndrome y muy aterogénicas (Figura 3).

También las HDL experimentan este intercambio mutuo de TG y colesterol con las VLDL. Las HDL ricas en triglicéridos cedidos por las VLDL presentan la hidrólisis de la lipasa hepática y dan lugar a las partículas HDL pequeñas y densas, con escaso poder antioxidante y vida media más corta, lo que da lugar a un descenso del cHDL [78].

La actividad de la lipoprotein lipasa del músculo y tejido adiposo también se altera en situación de resistencia insulínica. Ello resulta en una reducción de la hidrólisis de las

VLDL ricas en TG a nivel de las células endoteliales de los capilares y la conversión de los TG en AG libres que de nuevo serán aclaradas a nivel hepático [79].



**Figura 3. Consecuencias de la resistencia a la insulina y la obesidad en el perfil lipídico de los pacientes con síndrome metabólico: hipertrigliceridemia, disminución de las HDL y LDL pequeñas y densas. CEPT: proteína transportadora de ésteres de colesterol; FFA: ácidos grasos libres; TG: triglicéridos; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad. Tomada de Bays HE. *Am J Med* 2009 [80].**

### ***1.3.1.2 Otros órganos sensibles a la insulina***

(a) En los últimos años se ha demostrado que el hueso también regula el eje insulina/glucosa y el metabolismo energético a través de la secreción de osteocalcina [81] y, recientemente, se ha reportado que la señalización de la insulina en el hueso podría ser necesaria para la homeostasis de la glucosa corporal [82]. Por todo ello el

hueso no actúa como un simple órgano pasivo que sólo responde a señales sistémicas sino que parece que también actúa como órgano endocrino secretando osteocalcina que da lugar a la secreción de insulina, disminución de la glucosa sanguínea y aumento de la sensibilidad a la insulina para el consumo energético.

(b) Históricamente, el cerebro se ha caracterizado como un tejido insensible a la insulina. Sin embargo, ciertos hallazgos obtenidos en los últimos treinta años sugieren que la insulina es esencial para las funciones del sistema nervioso central [83]. Cada vez hay más evidencia acumulada en relación al papel fisiopatológico de la resistencia a la insulina en el desarrollo de la Enfermedad de Alzheimer [84-90].

### ***1.3.1.3 Resistencia a la insulina, intolerancia a los glúcidos y DM2.***

Mientras existe sensibilidad a nivel de la célula  $\beta$  del páncreas, hay hiperinsulinemia aunque la glucosa basal y post-prandial puede mantenerse normal durante años. En sujetos predispuestos, este hecho se sigue de una alteración en la secreción de insulina, y, cuando el balance ya no se mantiene, aparece alteración en la glucemia basal y/o postprandial (intolerancia a la glucosa) que frecuentemente viene acompañada de otros factores de riesgo metabólicos y debe considerarse un indicador de insulinoresistencia [91].

Un porcentaje de las personas que presenta intolerancia a la glucosa en ayunas acabará desarrollando la hiperglucemia clínica (DM2) cuando se produce un fracaso relativo de la función endocrina de la célula beta-pancreática facilitada por la glucotoxicidad y la presencia de ácidos grasos circulantes [92].

#### ***1.3.1.4 Resistencia a la insulina, disfunción endotelial e hipertensión arterial.***

Datos actuales sugieren que la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensadora pueden influirse mutuamente a través de una serie compleja de mecanismos agudos y crónicos que, finalmente, regulan la presión arterial (figura 4). Entre ellos destaca el deterioro la función endotelial, que contribuye al desarrollo de a la hipertensión arterial por desequilibrar el «tono» endotelial hacia la vasoconstricción [93].

La insulina tiene efectos presores mediante estimulación del sistema nervioso simpático. También facilita la absorción renal de sodio y promueve modificaciones del transporte iónico de la membrana celular, así como hiperplasia de las células de músculo liso de la pared vascular. La insulina produce un incremento de la sensibilidad de la presión arterial al sodio de la dieta, aumenta la respuesta a la angiotensina II y facilita la acumulación de calcio intracelular [94].

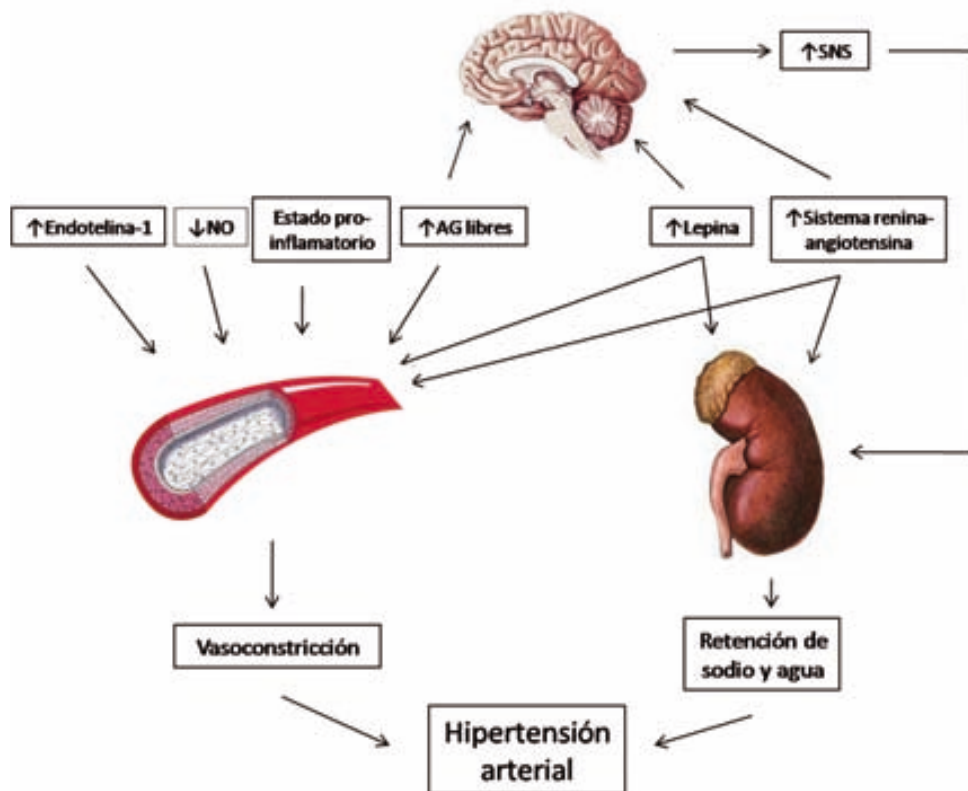
La insulina también causa vasodilatación mediante, al menos en parte, la estimulación de la producción endotelial de óxido nítrico. La disminución de la sensibilidad corporal total a la insulina atenuaría o anularía esta respuesta vasodilatadora e incluso facilitaría la vasoconstricción dependiente de la endotelina [95].

Por otra parte, el ambiente lipídico con exceso de AG libres y el estado pro-inflamatorio crónico, como ocurre en situación de resistencia insulínica, son capaces de producir disfunción endotelial en sujetos sanos, con lo que, asociado a la incapacidad de evitar su efecto nocivo con la acción de la insulina, dará lugar a la disfunción endotelial en los sujetos insulinoresistentes [96].



Existe una relación entre la resistencia a la insulina y las concentraciones plasmáticas de dimetil arginina asimétrica (ADMA), que es un inhibidor endógeno de la óxido nítrico sintasa. Ambos parámetros se modifican favorablemente con la administración de un fármaco sensibilizante a la insulina. La dimetil arginina asimétrica puede contribuir a la disfunción endotelial presente en la insulinoresistencia [97].

Algunas de las adipocitoquinas secretadas en exceso por el tejido adiposo alterado por la obesidad contribuyen directamente al desarrollo de hipertensión arterial en el síndrome metabólico, como son el angiotensinógeno y leptina, [98] y otras, a través del desarrollo de un estado pro-inflamatorio crónico (TNF $\alpha$  e IL-6) [93].

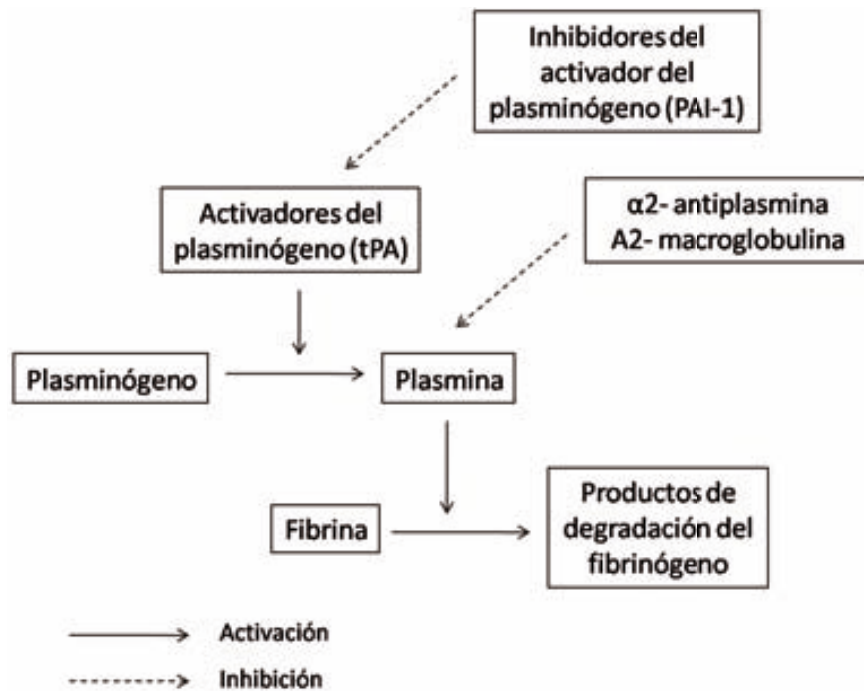


**Figura 4. Mecanismos implicados en la hipertensión arterial en condicionado por la resistencia a la insulina. Imagen modificada de Rahmouni K et al. *Hypertension* 2005 [99].**

### ***1.3.1.5 Resistencia a la insulina y estado protrombótico.***

Son varios los factores que contribuyen al estado protrombótico propio en la resistencia insulínica [100-102]:

- (a). Aumento de la viscosidad sanguínea y la activación plaquetaria.
  
- (b). Estado de hipercoagulabilidad: Los factores que lo provocan son una elevación del fibrinógeno y de los factores VII y VIII de la coagulación. Con todo ello se incrementa el riesgo de activación de la cascada de la coagulación.
  
- (c). Estado hipofibrinolítico: El PAI-1 se produce y secreta en el tejido adiposo regulado por la insulina, TNF y TGF  $\beta$ . A más tejido adiposo, más PAI-1. Además tiene mayor capacidad de expresar PAI-1 el tejido adiposo abdominal que el subcutáneo. Tanto la inflamación crónica como la resistencia a la insulina contribuyen al incremento de los niveles de PAI-1 aunque son múltiples los mecanismos que conducen al aumento de su expresión. También tiene lugar una disminución de la actividad del tPA endógeno en los pacientes con resistencia a la insulina. El resultado de estas alteraciones es una reducción en la conversión del plasminógeno a plasmina (figura 5) que da lugar a un estado hipofibrinolítico.



**Figura 5. Representación esquemática del sistema fibrinolítico.**

### ***1.3.1.6 Cuantificación de la resistencia a la insulina***

La resistencia a la insulina se puede cuantificar mediante métodos directos o indirectos. Los directos (técnica del pinzamiento euglucémico hiperinsulinémico y test de tolerancia endovenosa de glucosa con muestreo repetitivo aplicando el modelo mínimo de Bergman) precisan la toma de múltiples muestras, son costosos, complicados y difíciles de aplicar en poblaciones grandes, por lo que se han desarrollado los métodos indirectos que son los más empleados. Entre ellos destaca el valor plasmático de insulina en ayunas y el índice HOMA (Homeostasis model assessment) [103]. Éste último proporciona una medida semicuantitativa de la sensibilidad a la insulina y es el que mejor ha superado, hasta este momento, los controles de fiabilidad.

### **1.3.2 Resistencia a la insulina y riesgo cardiovascular. Definición de SM.**

Como se ha descrito en el punto anterior, la resistencia a la insulina está estrechamente asociada a un gran número alteraciones metabólicas que, tanto de forma individual como globalmente, predisponen al desarrollo de enfermedad cardiovascular [104, 105].

Entre ellos destaca:

- a. Alteración del metabolismo de la glucosa.
- b. Dislipemia aterogénica (alteración en el circuito de los triglicéridos plasmáticos y ácidos grasos libres).
- c. Alteración de la reactividad vascular (disfunción endotelial y la elevación de la presión arterial).
- d. Estado pro-inflamatorio.
- e. Estado pro-trombótico.

El síndrome metabólico (SM) se define como la asociación de factores de riesgo vascular y alteraciones metabólicas que aumentan el riesgo individual de enfermedad vascular a través del desarrollo de arteriosclerosis y diabetes mellitus tipo 2 (DM2) [106,107].

Hace casi un siglo de las primeras descripciones de la asociación entre diversas situaciones clínicas como la DM, HTA y dislipemia. Pero fue Reaven, en 1988, quien sugirió que estos factores tendían a ocurrir en un mismo individuo en la forma de un síndrome, que denominó síndrome X. En él, la resistencia a la insulina constituía el mecanismo fisiopatológico básico. Los componentes del síndrome X original fueron los siguientes [108]:

- Resistencia a la captación de glucosa mediada por insulina.
- Intolerancia a la glucosa.
- Hiperinsulinemia.
- Aumento de TG y de las VLDL.
- Disminución del colesterol HDL.
- HTA

Con el objetivo de introducir el SM en la práctica clínica, entre los años 1998-2005 se han propuesto varias definiciones formales de SM por parte de distintas organizaciones:

**a.** Criterios de la World Health Organization (WHO), 1999 [109]. Para el diagnóstico de SM, el individuo debe tener tolerancia alterada a la glucosa, DM2 o resistencia a la insulina junto con dos de los siguientes criterios:

- Obesidad central definida como un índice cintura/cadera superior a 0.9 en hombres y superior a 0.85 en mujeres o  $IMC > 30 \text{Kg/m}^2$ .
- HTA definida como presión arterial  $\geq 140/90$ .
- Dislipemia familiar definida como  $TG \geq 150 \text{mg/DL}$  y/o HDL-colesterol  $< 35 \text{mg/dl}$  en hombres e  $< 39 \text{mg/dl}$  en mujeres.
- Excreción urinaria de albúmina  $> 30 \text{mg/g}$  de creatinina o a  $30 \text{mcg/min}$ .

**b.** Criterios del Grupo Europeo para el estudio de la Resistencia a la insulina (EGIR), 2002 [110]. Para cumplir estos criterios se requiere presencia de resistencia a la insulina o hiperinsulinemia en ayunas superior al percentil 75 y dos o más de las siguientes alteraciones:

- Hiperglucemia (glucemia en ayunas  $\geq 110\text{mg/dl}$ , pero no en el rango diabético).
- HTA definida como presión arterial  $\geq 140/90$  o estar recibiendo tratamiento para la hipertensión.
- Dislipemia (TG  $\geq 180\text{mg/dl}$  o cHDL  $< 40\text{mg/dl}$ ).
- Obesidad central (cociente cintura/cadera en varones  $\geq 0.94\text{cm}$  y en mujeres  $\geq 0.80\text{cm}$  o IMC  $> 30\text{Kg/m}^2$ ).

Estas dos primeras definiciones defienden el papel decisivo de la resistencia a la insulina como mecanismo fisiopatológico del SM y la consideran como la única alteración que puede dar lugar a la constelación de factores que lo conforman. Es por eso que algún indicador clínico de su presencia es indispensable para el diagnóstico.

c. Criterios según la definición de SM publicada por The Third Report National Cholesterol Education Program Expert panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (NCEP-ATP III), 2001 [111]. A diferencia de las anteriores, no contiene la presencia de RI/hiperinsulinemia entre sus criterios diagnósticos. Se considera que existe SM si se cumplen tres o más de los siguientes criterios:

- Obesidad abdominal: diámetro de la cintura  $\geq 102\text{cm}$  en hombres y  $\geq 88\text{cm}$  en mujeres.
- TG  $\geq 150\text{mg/d}$ .
- cHDL  $< 40\text{mg/dl}$  en hombres ó  $< 50\text{mg/dl}$  en mujeres.
- Presión arterial  $\geq 130/85$ .
- Glucemia basal  $\geq 110\text{mg/dl}$

Esta definición asume una posición más importante de la obesidad abdominal en el desarrollo del SM y la incluye como criterio diagnóstico de la misma jerárquicamente igual al de la glucemia basal alterada.

**d.** Criterios según la Federación Internacional de Diabetes (IDF), 2005 [112]. Para el diagnóstico de SM se deben tener obesidad central (circunferencia abdominal elevada según puntos de corte adaptados a diferentes países y grupos étnicos) y además, dos de los siguientes criterios:

- TG  $\geq$  150mg/d o en tratamiento específico.
- cHDL < 40mg/dl en hombres ó < 50mg/dl en mujeres o en tratamiento específico.
- Presión arterial  $\geq$  130/85 o en tratamiento.
- Glucemia en ayunas  $\geq$  100mg/dl o diagnóstico previo de DM2.

**e.** Criterios según la American Heart Association (AHA), 2005 [113]. Se deben cumplir tres de los siguientes cinco criterios para el diagnóstico de SM:

- Obesidad central: diámetro de la cintura  $\geq$ 102cm en hombres y  $\geq$ 88cm en mujeres.
- TG  $\geq$  150mg/d o en tratamiento específico.
- cHDL < 40mg/dl en hombres ó < 50mg/dl en mujeres o en tratamiento específico.
- Presión arterial  $\geq$  130/85 o en tratamiento.
- Glucemia en ayunas  $\geq$  100mg/dl o diagnóstico previo de DM2.

En las dos últimas definiciones se redujo el punto de corte de la glicemia basal en ayunas a 100mg/dl según las recomendaciones de la Sociedad Americana de Diabetes [114]. Éste es el criterio con mayor valor predictivo positivo para detectar resistencia a la insulina.

Durante mucho tiempo se ha postulado que la resistencia a la insulina y la consecuente hiperinsulinemia compensadora constituían el nexo de unión único entre los diferentes componentes del SM, y por tanto, su relación con la enfermedad cardiovascular [80].

Pero en los últimos años se ha puesto en entredicho el concepto de SM como la asociación de signos y síntomas con una fisiopatología común y que confiere un riesgo diferente a la suma de sus partes [115]. Aunque hay publicaciones que han demostrado que el SM incrementa el riesgo de eventos cardiovasculares tras ajustar por los factores de riesgo tradicionales [116], hay otras que muestran como el síndrome no predice eventos cardiovasculares o progresión de la enfermedad cardiovascular de una forma superior a la suma de los riesgos de cada uno de sus componentes [117,118]. Esta asociación sigue estando en debate, aunque no se han descrito otros mecanismos capaces de justificar mejor ni el desarrollo de los componentes individuales del síndrome ni su asociación. Estas diferencias y otros resultados contradictorios han creado la necesidad de establecer una única definición unificada y consensuada por los distintos grupos (International Diabetes Federation, American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute, World Heart Federation, International Atherosclerosis Society y International Association for the Study of Obesity) que fue publicada en el 2009 [119] (Tabla 2). Esta es la definición que se ha utilizado para el desarrollo del presente estudio.



Medida	Punto de corte
Aumento de la cintura abdominal	Definición según país o grupo étnico
Elevación de los triglicéridos (o en tratamiento por hipertrigliceridemia)	≥150mg/dl (1.7mmol/L)
Disminución del colesterol HDL (o en tratamiento por disminución del HDL colesterol)	<40mg/dl (1.0mmol/L) en hombres <50mg/dl (1.3mmol/L) en mujeres
Elevación de la presión arterial (o en tratamiento antihipertensivo por historia de hipertensión arterial)	Sistólica ≥130 y/o diastólica ≥85mm Hg
Glucosa basal elevada (o en tratamiento farmacológico por hiperglicemia)	≥100mg/dl

**Tabla 2: Criterios diagnósticos de SM unificados. Traducido del artículo de Alberti KG et al. *Circulation* 2009 [119]. Los pacientes tienen SM al cumplir tres o más de los cinco criterios.**

### 1.3.3 Síndrome metabólico. Prevalencia.

La prevalencia del SM es elevada, varía en función de la definición empleada y aumenta de forma progresiva con la edad.

En un estudio estadounidense que incluyó a 3601 sujetos mayores de 20 años del National Health and Nutrition Examination Survey (1999-2002), la prevalencia no ajustada de SM según los criterios NCEP-ATP III fue del 34.5% (33.7% en hombres y 35.4% en mujeres) [120].

- Entre 20 a 29 años: 14.9% en hombres y 12.1% en mujeres.

- Entre 60 a 69 años: 51.6% en hombres y 60.9% en mujeres.

En Europa se han desarrollado varios estudios que verifican un estado similar. El estudio DARIOS [121] (análisis agrupado con datos individuales de los participantes en 11 estudios poblacionales realizados en 10 comunidades autónomas españolas) que

incluyó a 24670 participantes de entre 35 a 74 años mostró una prevalencia de SM según los criterios consensuados y publicados en el 2009 del 32% en varones y del 29% en mujeres (aproximadamente el 41.3% en individuos de 55 a 64 años).

La tendencia mundial en el aumento progresivo de la obesidad no parece respetar a ninguna sociedad, y ha sido evidente en todas las regiones del mundo durante los últimos 30 años, de especial importancia en Estados Unidos [122]. Éste es el motivo principal de la elevada prevalencia de SM en la población norteamericana, y de manera alarmante entre los adolescentes.

Así, la gran prevalencia actual del SM se ha convertido en una de las principales amenazas para la salud pública del siglo XXI, ya que generará en el futuro próximo un incremento en la incidencia de enfermedad cardio y neurovascular y de DM2.

#### **1.3.4 Síndrome metabólico como factor de riesgo en la patología vascular cerebral.**

La presencia del SM condiciona mayor morbilidad y mortalidad cardiovascular, doblando el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica y de mortalidad cardiovascular en comparación a la ausencia del mismo [116,123]. El incremento del riesgo cardiovascular que confiere el SM se ha reportado en relación a múltiples lechos vasculares como son los grandes vasos cardíacos, cerebrales, de extremidades inferiores y aorta [124]. También se ha sugerido un efecto sobre la microcirculación a través del desarrollo de disfunción endotelial [125].

Centrándonos en la patología vascular cerebral, tal y como se detalla a continuación, el SM se ha relacionado tanto con una mayor prevalencia como con una mayor incidencia

de ictus. En cuanto a las posibles causas de ictus, el SM se ha relacionado con la presencia y progresión de la aterosclerosis carotídea, de la aterosclerosis intracraneal sintomática y con la enfermedad de pequeño vaso.

### **Prevalencia de síndrome metabólico en los pacientes con ictus isquémico.**

En el estudio publicado de la National Health and Nutrition Examination Survey [126], se analizó en una muestra poblacional la prevalencia de SM según los criterios ATPIII. Entre los 10357 pacientes incluidos, se halló una prevalencia del 43.5% en los que tenían antecedentes personales de ictus mientras que en los que no los tenían la prevalencia fue del 22.8%. El SM se asoció de forma independiente a antecedente de ictus en todas las razas y en ambos sexos (OR, 2.16; 95% CI, 1.48-3.16).

### **Síndrome metabólico como predictor de ictus isquémico.**

El estudio Northern Manhattan [127] se realizó un seguimiento de 6.4 años a 3298 sujetos sin antecedentes de ictus. Un 44% del total de sujetos cumplían criterios de síndrome metabólico. El SM se asoció de forma independiente a un aumento del riesgo de ictus con una OR de 1.5 [1.1-2.2]. El efecto fue mayor en mujeres y en hispanos con una OR para estos subgrupos de 2 [1.3-3.1] y 2 [1.2-3.4] respectivamente. Este efecto no parece depender de la definición usada para el diagnóstico del síndrome [128]. También se ha publicado que el riesgo de ictus isquémico incidente aumenta cuanto mayor es el número de componentes del SM presentes en un mismo sujeto [129].

### **Síndrome metabólico y ateromatosis cerebral.**

El SM parece acelerar tanto el desarrollo como la progresión de las lesiones ateromatosas que afectan a las arterias cerebrales y ello puede ser el motivo principal

del aumento de la prevalencia e incidencia de ictus en estos pacientes. En este contexto, la resistencia a la insulina representaría el nexo común entre el SM y la ateromatosis por todas las consecuencias que tiene, sobre todo por su efecto deletéreo en todos los estadios de la arteriosclerosis (desde la disfunción endotelial hasta el crecimiento de la placa), además de la alteración del sistema fibrinolítico endógeno.

- a)** Ateromatosis carotídea. Los sujetos con síndrome metabólico tiene más prevalencia de placas carotídeas asintomáticas así como mayor grosor íntima-media. Además, también se ha demostrado que el riesgo de progresión de la patología carotídea es mayor en este grupo que en los sujetos que no cumplen criterios de SM [130].
  
- b)** Ateromatosis intracraneal. El SM afecta a casi a la mitad de los pacientes con estenosis intracraneales. También conocemos que en un grupo de pacientes con estenosis intracraneales, el tiempo hasta un primer ictus, infarto de miocardio o muerte vascular es menor en los pacientes con SM que en el resto [131]. Se han correlacionado los niveles de adiponectina (molécula con propiedades antiaterogénicas que se secreta menos en los pacientes con resistencia a la insulina) con la gravedad de la ateromatosis intracraneal. Los pacientes con ATH intracraneal avanzada tuvieron niveles menores de adiponectina que los que tenían estenosis intracraneal aislada, demostrando una influencia clara de la resistencia a la insulina sobre la patología aterosclerótica intracraneal [132]. Un estudio reciente de nuestro grupo ha demostrado que una mayor resistencia a la insulina establecida según el índice HOMA se comportó como predictor

independiente de ateromatosis intracraneal moderada-grave incluso tras ajustar por el resto de los componentes de SM [133].

- c) Enfermedad de pequeño vaso. El efecto deletéreo del SM sobre la circulación cerebral tiene también su repercusión a nivel de los vasos de menor calibre. Se ha observado que los sujetos con SM tienen más lesiones de sustancia blanca subcortical, además de un mayor número de infartos cerebrales silentes y más grado de hiperintensidad periventricular en los estudios de RM, con lo que son pacientes con mayor riesgo para el desarrollo de deterioro cognitivo [134].

### **1.3.5 Influencia del síndrome metabólico en la resistencia a la recanalización arterial y pronóstico del ictus isquémico agudo.**

El conocimiento de los mecanismos básicos asociados al SM que han sido comentados en los apartados anteriores, nos llevó a sospechar que, tal vez, el SM, podría jugar un papel en la evolución de los pacientes con ictus isquémico tratados con tPA puesto que hay varios factores propios de los sujetos con SM que se han relacionado con un peor pronóstico tras un ictus isquémico. En primer lugar, el SM, por su asociación a un estado protrombótico, podría interferir en la recanalización arterial inducida por tPA, y, como se ha comentado anteriormente, la recanalización precoz es un punto clave para alcanzar un buen pronóstico funcional tras un ictus isquémico. En segundo lugar, varias de las alteraciones metabólicas que acompañan al SM podrían contribuir a amplificar el daño cerebral post-isquémico. Entre ellas destaca la hiperglucemia, la disfunción endotelial y el estado pro-inflamatorio crónico.

Fue esta sospecha la que motivó el diseño de un estudio retrospectivo que se publicó en el 2008 [135]. En él se analizaron 100 pacientes con oclusión aguda de la arteria cerebral media y tratados con tPA, incluidos de forma prospectiva en una base de datos. Se estableció el diagnóstico de SM según los criterios de la AHA/NHLBI del 2005 aunque con una modificación: el diagnóstico de obesidad central se consideró en aquellos sujetos con un IMC > 25. Se consideró que existía resistencia a la recanalización en aquellos pacientes que, por Doppler transcraneal, no habían alcanzado una recanalización completa a las 24 horas y se definió mal pronóstico como una puntuación > 2 en la escala de Rankin modificada a los 3 meses después del ictus. Tanto la resistencia a la recanalización como el mal pronóstico funcional se asociaron a la presencia de SM en el análisis univariado. Tras ajustar por edad, sexo, gravedad basal del ictus según la escala NIHSS, etiología del ictus y glicemia basal, el SM se comportó como predictor independiente de resistencia a la recanalización pero no de mal pronóstico funcional. Sin embargo, al realizar el análisis según subtipos etiológicos del ictus, la presencia de SM fue predictor de mal pronóstico funcional en el grupo de pacientes con ictus aterotrombótico.

Posteriormente, un segundo estudio, que incluyó a 125 pacientes de las mismas características y que siguió la misma metodología que el precedente, confirmó los hallazgos del primero en cuanto al papel del SM como predictor de resistencia a la recanalización arterial y además demostró un efecto mayor en mujeres que en hombres. También en este caso el SM fue predictor de mal pronóstico en la muestra completa sin observarse diferencias entre ambos sexos [136].

Los resultados de los dos trabajos comentados [135,136] fueron el punto de partida para el desarrollo de la presente tesis con la intención de salvar algunas de las limitaciones que tenían. Las principales fueron: muestra de pequeño tamaño, utilización del índice de masa corporal como indicador de obesidad en lugar de la circunferencia abdominal que refleja mejor la obesidad central y el hecho de ser un análisis retrospectivo a pesar de haber incluido los pacientes en una base de datos de forma prospectiva. Además, la recanalización arterial no se evaluó en las primeras horas del inicio de los síntomas (2-6 horas), cuando ésta puede ser más determinante en la recuperación funcional de los pacientes.

Un último estudio publicado recientemente evaluó, de forma prospectiva a 109 pacientes con oclusión aguda de ACM tratados con tPA con el objetivo de analizar la posible relación causal entre la resistencia a la insulina propia de los pacientes con SM, la resistencia a la recanalización y pronóstico del ictus isquémico agudo. En este caso, en lugar de establecer un diagnóstico clínico de SM, se realizó el diagnóstico de resistencia a la insulina según el índice HOMA. Además, los pacientes con hiperglucemia basal se excluyeron del análisis. Con todo ello se pretendía eliminar el efecto deletéreo que la hiperglucemia, por sí misma, tiene sobre el ictus isquémico agudo y apoyar la hipótesis de que la resistencia a la insulina per se, se relaciona con una mayor resistencia a la recanalización y un peor pronóstico del ictus isquémico. Los autores concluyeron que el mayor grado de resistencia a la insulina evaluado según el índice HOMA (tertil superior) se asocia a un peor pronóstico funcional y una mayor resistencia a la recanalización y dicha asociación se mantiene tras ajustar por otras covariables pronósticas [137].

Así, la mayoría de los trabajos que relacionan el SM con el ictus isquémico se centran en el campo de la prevención primaria o secundaria. El impacto de este síndrome sobre el pronóstico a corto y a largo plazo del ictus isquémico agudo no ha sido suficientemente explorado. Como hemos observado, muchas de las alteraciones a nivel del metabolismo que este síndrome origina, así como muchos de los componentes del mismo, son factores que se han relacionado con un peor pronóstico del ictus isquémico.

Lo que pretendemos en la presente tesis es probar la hipótesis surgida de los trabajos previos publicados por nuestro grupo (SM como predictor de mal pronóstico en ictus isquémico por oclusión de ACM tratados con trombólisis endovenosa) siguiendo un reclutamiento prospectivo, con pacientes consecutivos, en una muestra mayor, empleando una definición validada de SM, mejorando el protocolo de recanalización para su detectar recanalización de ACM en tiempos más precoces (con más implicación para la práctica clínica en la indicación de terapia de rescate), y analizar el valor pronóstico de algunos de los biomarcadores más relevantes asociados a SM y resistencia a la insulina.



## **2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

Nuestra hipótesis es que el SM, a través de las alteraciones que lo acompañan (hiperglucemia, disfunción endotelial, estado pro-inflamatorio, alteración del sistema fibrinolítico endógeno), puede agravar el pronóstico de los pacientes con ictus isquémico que reciben tratamiento trombolítico, tanto confiriendo una mayor resistencia a la recanalización arterial, como amplificando el daño cerebral isquémico. En consecuencia, el SM se asociará a un peor pronóstico funcional tanto a corto como a largo plazo en estos pacientes, y emergerá como un factor que limita la eficacia terapéutica de los tratamientos de reperfusión cerebral.

Por lo tanto, los objetivos de esta tesis son los siguientes:

Primarios:

1. Confirmar la hipótesis generada por trabajos retrospectivos previos de nuestro grupo en relación a la influencia del SM sobre una mayor resistencia a la recanalización arterial 2 horas después de la administración de tratamiento trombolítico intravenoso con tPA en pacientes con oclusión aguda de la ACM. En el caso de confirmarse la hipótesis se analizará cuál de los componentes del SM confiere mayor resistencia a la recanalización.
2. Investigar la repercusión del SM sobre el pronóstico del ictus tanto a corto como a largo plazo.
3. Investigar la repercusión del SM sobre la transformación hemorrágica y el volumen del infarto.

Secundarios:

1. Analizar en situación basal las concentraciones de biomarcadores de inflamación (PCR), de estado protrombótico (PAI-1) y ciertas hormonas secretadas por el tejido adiposo (adiponectina) en función de la presencia de SM.
2. Analizar el papel que estos biomarcadores pueden tener sobre el pronóstico, la resistencia a la recanalización, la transformación hemorrágica y el volumen del infarto en los pacientes con SM e ictus isquémico.

### **3. METODOLOGÍA**

### **3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO**

Estudio prospectivo y longitudinal de una cohorte hospitalaria de pacientes con ictus isquémico agudo tratados con tPA intravenoso en un hospital universitario (Hospital Germans Trias i Pujol) entre mayo del 2006 y febrero del 2012. El período de seguimiento fue de 90 días, e incluyó evaluaciones neurológicas, de neuroimagen, ultrasonográficas, moleculares y funcionales, mediante la utilización de un protocolo preestablecido. Los datos se registraron en una base de datos de forma prospectiva para su posterior análisis. El protocolo fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del centro dónde se realizó el estudio.

### **3.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO**

Se incluyeron en el estudio pacientes con ictus isquémico por oclusión aguda de la ACM tratados con tPA IV a la dosis estándar de 0,9 mg/Kg (10% en bolus, y el 90% restante en infusión continua durante 60 minutos) en las tres primeras horas desde el inicio de los síntomas. Tras la publicación de los resultados del estudio ECASS3 [10] se incluyeron pacientes tratados dentro de las primeras 4.5 horas desde el inicio del ictus. El consentimiento informado fue firmado por el paciente o familiares.

Los criterios de exclusión relacionados con el propósito del estudio actual fueron: la presencia de un patrón estenótico o normal en la ACM en el estudio neurosonológico basal, la ausencia de ventana ósea a pesar del uso de contraste o la presencia de enfermedades médicas conocidas graves o avanzadas que redujeran la esperanza de vida a menos de un año o que pudieran interferir en el pronóstico funcional al final del seguimiento. Las recomendaciones para el tratamiento trombolítico de las agencias reguladoras EMEA y FDA difieren en algunos de los criterios de exclusión. De acuerdo con los protocolos establecidos en el Hospital Germans Trias i Pujol, se ha optado, en

caso de discrepancia, por el criterio más permisivo. Así, se excluyeron para tratamiento trombolítico los pacientes con hipertensión arterial incontrolada, en tratamiento con heparina, en tratamiento con anticoagulantes orales y INR>1.4, plaquetopenia, alteración de las pruebas de coagulación, hemorragia sistémica grave reciente, úlcera gastrointestinal documentada en los últimos tres meses, cirugía mayor o traumatismo importante en los últimos dos meses, cualquier hemorragia cerebral previa, lesión previa conocida en el SNC (neoplasia, cirugía espinal, aneurisma arterial o malformación arteriovenosa), masaje cardíaco, parto o punción arterial en lugar no compresible en los últimos diez días, retinopatía diabética hemorrágica, pericarditis, endocarditis infecciosa, pancreatitis aguda, glicemia >400 o <50mg/dl, enfermedad hepática grave, ictus isquémico en los últimos tres meses, NIHSS>25 y síntomas sugestivos de HSA. Algunos pacientes fueron co-tratados con citicolina o placebo (n=46) dentro del ensayo clínico ICTUS TRIAL [138] y con deferoxamina o placebo (n=30) dentro del ensayo clínico TANDEM-1 (ClinicalTrials.gov identifier NCT00777140). No se administraron otros fármacos en investigación.

### **3.3 INTERVENCIONES**

Todos los pacientes ingresaron en la Unidad de Ictus bajo monitorización semi-intensiva y se les aplicaron los cuidados y tratamientos recomendados por las guías europeas (EUSI recommendations, Cerebrovasc Dis 2003, ESO guidelines, Cerebrovasc Dis 2008) y americanas (AHA/ASA guidelines, Stroke 2007), dando especial importancia a los indicadores clínicos catalogados como más relevantes por la evidencia clínica que los apoya según la Guía de Práctica Clínica del Ictus desarrollada por el Plan Director de la Enfermedad Vascul ar Cerebral en Cataluña.

- El paciente se mantuvo en reposo en cama, con la cabecera a 30° al menos durante las primeras 24 horas (ante la sospecha de isquemia hemodinámica, se colocó la cabecera a 0°).
- Se trató la hipertensión con un máximo de 2-3 bolos endovenosos de urapidilo (10mg) o labetalol (10-20mg) para conseguir cifras de TA < 185/105 antes de iniciar el tPA. Se mantuvo el control de la TA por debajo de estas cifras por lo menos durante las primeras 24 horas.
- Se trató la hiperglucemia con insulina rápida si ésta era > 140mg/dl. Se inició insulina endovenosa si la glicemia pre-tPA era > 200mg/dl con el objetivo de conseguir una rápida optimización y control entre 100-140mg/dl hasta las 24 horas.
- Se trató la hipertermia con Paracetamol a dosis de 500mg oral o endovenoso cada 6 horas si  $T^{\circ} \geq 37.8^{\circ}\text{C}$ .
- Se administró omeprazol a dosis de 40mg/24h endovenoso o 20mg/24h oral como tratamiento profiláctico de lesiones agudas de la mucosa gástrica en pacientes con infartos extensos o con disminución del nivel de consciencia.
- No se administraron antiagregantes ni anticoagulantes durante las primeras 24 horas.
- Se colocaron medias de compresión neumática intermitente.
- No se colocó sonda nasogástrica ni vesical durante las primeras 24 horas si fue posible. Se colocó sonda nasogástrica para iniciar dieta enteral en el caso de que existiese trastorno de la deglución a las 48h del ingreso.
- Se administraron 1000ml de solución fisiológica isotónica cada 24 horas hasta que el paciente pudo iniciar nutrición enteral por vía oral o por sonda

nasogástrica. No se administraron soluciones glucosadas excepto en pacientes diabéticos tratados con insulina.

- No se retiró el tratamiento previo con estatinas y se inició tratamiento con atorvastatina en pacientes con ictus de causa aterotrombótica y lacunares.
- Después de la realización de la neuroimagen de control y tras descartar hemorragia cerebral se inició tratamiento con heparina de bajo peso molecular a dosis de 40 mg/d subcutáneo como tratamiento profiláctico de la trombosis venosa profunda así como el tratamiento antitrombótico indicado en cada caso.
- Se inició sedestación y rehabilitación lo más precozmente posible, a partir de las 24 horas del ingreso, cuando el estado clínico y hemodinámico del paciente lo permitió.
- Se completó el estudio etiológico según las guías clínicas mencionadas con el objetivo de aplicar el tratamiento de prevención secundaria más apropiado.
- Se trataron de forma precoz las complicaciones médicas, cardíacas y neurológicas según las guías clínicas mencionadas.

En marzo del 2008 se instauró, en el Hospital Universitari Germans Trias i Pujol el tratamiento intraarterial de rescate para aquellos pacientes que no habían presentado recanalización arterial tras la administración de tratamiento trombolítico sistémico. Según los *Protocolos de Neurointervencionismo y de Tratamiento Trombolítico en Situaciones Especiales en el Ictus Isquémico Agudo* [139] eran candidatos a tratamiento endovascular de rescate aquellos pacientes con buena calidad de vida previa y con oclusión arterial intracraneal proximal en los que no se obtenía la recanalización arterial durante la infusión del tratamiento trombolítico y que no tenían ya una lesión extensa en una nueva prueba de neuroimagen.



Dado que el objetivo inicial del presente estudio era evaluar la resistencia a la recanalización tanto precoz (a las 2 y 6 horas) como tardía (a las 24 horas) inducida por tPA, se decidió modificar el protocolo con el objetivo de evitar el sesgo de selección que podía cometerse al excluir a los pacientes que se sometían a tratamiento endovascular de rescate por no haber recanalizado con tPA intravenoso. La modificación consistió principalmente en valorar la influencia del SM sobre la resistencia a la recanalización arterial a las 2h, o justo antes del rescate intraarterial en el caso de que el paciente se sometiese a dicho procedimiento, sin analizar el efecto sobre la resistencia a la recanalización arterial a las 6 y a las 24 horas. Además, se decidió no proceder a la determinación de biomarcadores en las muestras de las 6 y 24 horas.

### **3.4 VARIABLES CLÍNICAS**

Se recogieron en todos los pacientes las siguientes variables (ver cuaderno de recogida de datos en Anexo I): edad, sexo, factores de riesgo vascular, historia previa de cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica e ictus isquémico, fibrilación auricular, terapia concomitante (en particular antiagregantes y estatinas), tiempo desde el inicio de los síntomas a la infusión de tPA, tensión arterial (TA) sistólica y diastólica basal, glicemia basal, temperatura corporal y subtipo etiológico del ictus según la clasificación TOAST (*Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*) (Anexo II). Se registró la realización o no de tratamiento endovascular de rescate. El ECG y la saturación de oxígeno se monitorizaron de forma continuada, mientras que la TA se determinó cada hora durante las primeras 24 horas. La gravedad del ictus se cuantificó justo antes de la administración del tPA, al finalizar la infusión y a las 2h y 24h después del tratamiento mediante la escala NIHSS (*National Institute of Health Stroke Scale*) (Anexo III). Se definió **mejoría neurológica precoz** como la reducción de 4 o más puntos entre la

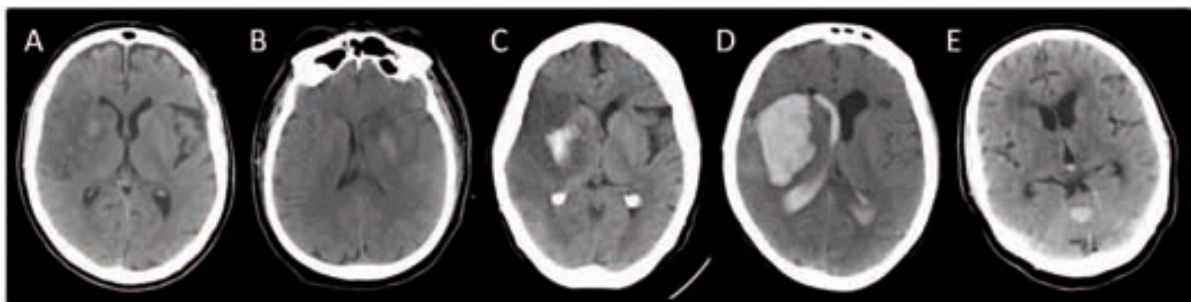
puntuación en la NIHSS basal y la de las 24h y **mejoría neurológica dramática** como la reducción de 10 o más puntos en las primeras 24 horas desde la administración del tPA o una puntuación de 0 o 1 en la NIHSS a las 24h. Se definió **deterioro neurológico precoz** ante el incremento de 4 o más puntos entre la puntuación en la NIHSS basal y la de las 24h. El pronóstico a largo plazo se evaluó mediante la escala modificada de Rankin (mRS) (Anexo IV). Se excluyeron para el análisis aquellos pacientes con algún grado de dependencia antes del inicio del tratamiento trombolítico (mRS>2). Se definió el **mal pronóstico funcional** como una mRS>2 a los 90 días.

El **síndrome metabólico** (SM) se definió siguiendo los criterios unificados publicados en el 2009 [119]. Se clasificaron como SM los pacientes que cumplieran tres o más de los siguientes criterios: obesidad abdominal adaptada a la población europea (cintura abdominal >94 en varones y >80 en mujeres), historia de hipertensión arterial o en tratamiento farmacológico, niveles de triglicéridos  $\geq 150$ mg/dl o en tratamiento farmacológico, niveles bajos de HDL (<40 en hombres y <50 en mujeres) o en tratamiento farmacológico, glucosa basal >100mg/dl o historia de diabetes o en tratamiento farmacológico. Los niveles de glucosa basal, de las lipoproteínas de baja densidad (HDL-colesterol) y de los triglicéridos se establecieron mediante los métodos estandarizados en las muestras en ayunas obtenidas entre las 12 y las 72 horas desde el inicio del ictus.

### **3.5 VARIABLES DE NEUROIMAGEN**

A todos los pacientes se les realizó una TC cerebral en el momento del ingreso, justo antes de bolo de tPA, y a las 24-36h después del tratamiento trombolítico (o antes en aquellos pacientes que empeoraron 4 o más puntos en la escala NIHSS). En la TC basal se evaluó la presencia de signos incipientes de isquemia cerebral y la escala ASPECTS

[140], mientras que en la TC de 24-36h se valoró la presencia de hipodensidad focal, su volumen y la transformación hemorrágica. La **transformación hemorrágica** se clasificó en infarto hemorrágico tipo 1 (IH1) y 2 (IH2) y en hemorragia parenquimatosa tipo 1 (HP1), 2 (HP2) y remota (HPr), según los criterios ECASS (figura 1) [141] y la **transformación hemorrágica sintomática** como la presencia de cualquier tipo de hemorragia en la TC de control asociada a un deterioro neurológico precoz, según los criterios ECASS II [142]. El **volumen de la hipodensidad** se calculó en la TC practicada a las 24-36h mediante la fórmula  $0.5 \times a \times b \times c$ , en la que a y b son los mayores diámetros perpendiculares y c es el grosor del corte [143].



**Figura 1: Tipos de transformación hemorrágica según los criterios ECASS. IH1: pequeñas petequias localizadas en los márgenes del infarto (A); IH2: petequias más confluentes dentro del área del infarto pero sin efecto masa acompañante (B); HP1: hematoma que ocupa  $\leq 30\%$  del área infartada con leve efecto masa (C); HP2: hematoma que ocupa  $>30\%$  del área infartada con efecto masa importante (D); PHr: cualquier lesión hemorrágica que aparece fuera del territorio infartado (E).**

### **3.6 VARIABLES ULTRASONOGRÁFICAS**

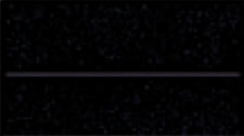


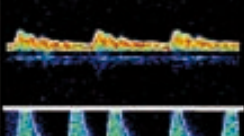
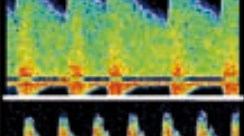
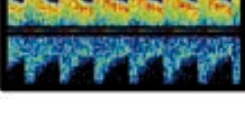
Todos los registros se efectuaron empleando el ecógrafo General Electric Vivid 7 Pro (GE Vingamed Ultrasound, Horten, Norway), provisto de una sonda multifrecuencia

(1.5-3.1 MHz). Para efectuar la exploración se colocó a los pacientes en decúbito supino y se insonó la ACM en el plano axial a través de la ventana temporal. Se insonó la ACM a una profundidad entre 65 y 35 mm. En ausencia de una adecuada ventana acústica se administraron microburbujas de hexafluoruro de azufre SonoVue® como medio de contraste. La dispersión de microburbujas se prepara antes de su utilización inyectando 5mL de cloruro sódico en el vial que contiene 25mg de polvo liofilizado. El vial es después agitado enérgicamente durante unos segundos hasta que el liofilizado esté completamente disuelto. El volumen deseado de esta dispersión se retira a una jeringuilla y se inyecta a una vena periférica.

El procedimiento de examen Dúplex transcraneal fue el siguiente: inicialmente se obtuvo la imagen anatómica en modo 2D, que permite visualizar el mesencéfalo, ganglios de la base y tercer ventrículo, situando así la localización teórica del polígono de Willis. Posteriormente se utilizó el modo color, que proporciona una imagen angiográfica de las arterias intracraneales mediante la visualización del flujo sanguíneo a su través. Por último, se activó el modo Doppler, que permite analizar el espectro del flujo en una arteria concreta a una profundidad de insonación deseada.

Se realizaron exámenes DTTC con la siguiente periodicidad: antes de iniciar el tratamiento (basal), durante la infusión del tratamiento trombolítico, al finalizarlo (1 hora), y a las 2, 6 y 24 horas tras la administración de tPA. De acuerdo con los criterios TIBI [144,145] (figura 2), los pacientes con una oclusión proximal (ausencia de flujo o flujo mínimo, TIBI 0 o 1) o distal (flujo amortiguado o apagado, TIBI 2 o 3) de la ACM se incluyeron en el estudio. El patrón TIBI 0 o TIBI 1 incluía aquellos pacientes en los que el examen DTTC mostró una oclusión de la arteria carótida interna terminal ocluyendo la salida de la ACM. Se monitorizó de forma continuada la ACM sintomática durante la hora de la infusión de tPA. La **recanalización arterial** se diagnosticó como

completa en presencia de un patrón TIBI 4 o 5, y parcial ante una mejoría de uno o más grados TIBI en el examen de control respecto al patrón arterial basal. La **resistencia a la recanalización** arterial se diagnosticó ante la ausencia de recanalización arterial completa en el dúplex transcraneal realizado a las 2 horas desde la infusión del tPA o ante la persistencia de oclusión en el estudio angiográfico anterior al tratamiento endovascular en aquellos pacientes que fueron candidatos a tratamiento de rescate.

	<b>TIBI 0: señal ausente.</b>
	<b>TIBI 1: espículas sistólicas de duración y velocidad variable. No señal diastólica.</b>
	<b>TIBI 2: aceleración sistólica aplanada, velocidad diastólica positiva e índice de pulsatilidad &lt;1.2.</b>
	<b>TIBI 3: aceleración sistólica normal, velocidad diastólica positiva, velocidades medias &lt;30% respecto al lado contralateral.</b>
	<b>TIBI 4: velocidad media &gt;30% respecto al lado contralateral y signos de turbulencia o &gt;80cm/seg de velocidad media.</b>
	<b>TIBI 5: señal comparable al lado contralateral o lado sano.</b>

**Figura 2. Patrones de flujo TIBI (Thrombolysis in Brain Ischemia). Modificado de Burgin WS et al. Stroke 2000 [144].**

### 3.7 VARIABLES MOLECULARES Y DETERMINACIONES DE LABORATORIO

A todos los pacientes se les realizaron extracciones sanguíneas para obtener suero (2mL) y plasma (2mL, citrato sódico) en el momento del ingreso. Las muestras se dejaron reposar durante 10 minutos a temperatura ambiente para la formación del botón celular y posteriormente se centrifugaron a 3000 rpm durante 5 minutos. Se procedió después al alicuotado del suero y del plasma y al almacenamiento en un congelador de –80°C hasta su traslado al laboratorio de investigación neurovascular del Hospital Vall d’Hebrón (LIN) y al laboratorio de análisis clínicos del Hospital Germans Trias y Pujol para el análisis de los biomarcadores.

En el laboratorio de investigación neurovascular del Hospital Vall d’Hebrón se determinó el **PAI-1** en plasma basal (*Zymutest PAI-1 Activity, Hyphen BioMed, France*) como biomarcador de estado protrombótico. En el laboratorio de análisis clínicos del Hospital Germans Trias i Pujol se determinaron la **adiponectina** en suero basal (*Radioimmunoassay, Linco Research, Inc., St Louis. MO*) como citoquina secretada por los adipocitos y la **PCR** en suero basal (*Particle enhanced Turbidimetric immunoassay, Dade Behring Healthcare, Newark*) como biomarcador de inflamación. Las determinaciones se realizaron al final de la inclusión total de pacientes por técnicos ciegos a las variables clínicas y de neuroimagen. Los investigadores clínicos no conocieron los resultados de laboratorio hasta el final del estudio, una vez cerrada la base de datos.

La glucosa basal, recuento plaquetar, fibrinógeno y test de coagulación se valoraron en las muestras sanguíneas extraídas en el momento del ingreso.

El perfil lipídico y la glicemia en ayunas se valoraron en muestras sanguíneas obtenidas entre las 12 y 72 horas desde el inicio del tratamiento trombolítico.

### 3.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Cálculo de la muestra: El cálculo inicial de la muestra preveía la inclusión de 150 pacientes con una prevalencia de SM del 50%, próxima a la reportada en la población previa estudiada. Esta muestra tenía una capacidad para detectar una OR del 4.7 de resistencia a la recanalización en el grupo de pacientes con SM con un poder estadístico de >90%, previendo una frecuencia de resistencia a la recanalización completa a las 24 horas del 57% en el grupo de pacientes con SM y del 19% en el grupo sin SM, según datos retrospectivos publicados por nuestro grupo (Arenillas JF y cols Neurology 2008). Al modificar el diseño y metodología del proyecto para evitar excluir a los pacientes sometidos a rescate intraarterial, se calculó la muestra en base a la resistencia a la recanalización a las 2 horas que habían presentado los pacientes hasta entonces incluidos, y que mostraba un porcentaje del 76% en el grupo con SM y del 58% en el grupo sin SM. Ateniéndonos a este efecto, el cálculo de la muestra para un estudio de cohortes, con ratio no expuestos/expuestos de 1.2, para mantener una probabilidad del 95% y una potencia estadística del 80% fue de 98 pacientes en el grupo de SM y 118 en el grupo sin SM (EPIAT v3.1).

El análisis estadístico se ha realizado utilizando el paquete estadístico SPSS, versión 12.0. Inicialmente se realizó la estadística descriptiva (media, desviación estándar, mediana, intervalo, tablas de frecuencia) de las principales variables.

Posteriormente se ha realizado un análisis bivariado para determinar las variables basales relacionadas con la resistencia a la recanalización arterial a las 2 horas, el pronóstico funcional a corto y a largo plazo, la transformación hemorrágica sintomática y el volumen de la hipodensidad en la TC de las 24-36h. Se ha empleado el test de  $\chi^2$  para comparar dos variables categóricas, y la t de Student o U de Mann Whitney, según lo apropiado, para comparar una variable categórica y una variable continua. Se ha

utilizado el test de Spearman para correlacionar el volumen de la hipodensidad con las variables continuas correspondientes.

Se han aplicado modelos de regresión logística binaria para estudiar la influencia del SM en la resistencia a la recanalización, el pronóstico a corto y largo plazo y la tasa de transformación hemorrágica sintomática. Se ha realizado también un análisis de distribución de categorías para la variable mRS al tercer mes y se ha aplicado un modelo de regresión logística ordinal que proporciona una estimación común del cociente de probabilidades (OR) sobre cualquier punto de corte posible. Se han aplicado modelos de regresión lineal múltiple para estudiar influencia del síndrome metabólico en el volumen de la hipodensidad a las 24-36h. Los modelos de regresión logística y regresión lineal se han ajustado por edad, sexo y por todas las variables que mostraron una  $p < 0.05$  en el análisis univariado. En los casos en que las diferencias entre las variables glucemia basal e historia de DM previa eran ambas significativas, debido a la colinearidad entre las variables, se escogió ajustar por la glicemia basal al presentar esta última un mayor efecto deletéreo en el infarto cerebral que la DM. Los resultados de los modelos de regresión logística se expresaron en forma de cociente de probabilidades (OR) y su correspondiente intervalo de confianza al 95% (CI). Un valor de  $p < 0.05$  se consideró como significativo. El modelo de regresión lineal se expresó mediante el coeficiente estandarizado  $\beta$ . Un valor de  $p < 0.05$  se consideró como significativo.

Para el estudio del efecto independiente de cada uno de los componentes del SM sobre la variable principal (recanalización completa a las 2 horas de la infusión del tPA) se realizaron dos tipos de análisis descriptivos: en primer lugar se estudió el efecto según el número de componentes del SM presentes en cada paciente; en segundo lugar se construyó una escala ponderada de la magnitud del efecto aditivo de los distintos



componentes del SM atendiendo a la OR de cada factor observada en el análisis de regresión logística. La puntuación se situó entre 0 y 7.

Se ha explorado la posible interacción del SM con el sexo en la resistencia a la recanalización arterial a las 2 horas así como la posible interacción del SM con el tratamiento endovascular y del SM con el sexo sobre el pronóstico a corto y largo plazo, la transformación hemorrágica y el volumen de la hipodensidad a las 24 horas.

Para el análisis de biomarcadores se ha utilizado la U de Mann Whitney para comparar las diferencias en los niveles basales de las moléculas estudiadas entre el grupo de pacientes con SM y sin SM así como las diferencias en los niveles basales y las distintas variables evolutivas categóricas. Se ha utilizado el test de Spearman para correlacionar los niveles de los biomarcadores con volumen de la hipodensidad, así como para correlacionar los distintos biomarcadores entre sí.

## **4. RESULTADOS**

#### **4.1 CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA.**

Durante el periodo de estudio se trataron con tPA endovenoso 409 pacientes con ictus isquémico agudo en el Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Se excluyeron 41 pacientes con ictus de territorio vértebro-basilar y 18 que se trataron más allá de las 4.5 horas de evolución con criterios de RM. De los 350 restantes no tenían oclusión de ACM por dúplex transcraneal 96 pacientes y no pudieron ser evaluados por falta de ventana acústica a pesar del uso de ecocontrastes 6 pacientes. Por último, 14 pacientes no pudieron ser incluidos por la falta de datos para poder determinar si cumplían criterios de SM (por complicaciones neurológicas o sistémicas graves precoces o traslado del paciente antes de la realización de la analítica en ayunas).

Finalmente, se incluyeron un total de 234 pacientes con oclusión aguda de la ACM detectada por Dúplex transcraneal y tratados con trombólisis intravenosa en <4.5 horas desde el inicio de los síntomas. La tabla 1 muestra las características de la muestra. La edad (media±desviación estándar) fue de 69.5±13.3 años y la distribución según sexos fue 130 (55.6%) ♂/104 (44.4%) ♀. El factor de riesgo más prevalente fue la hipertensión arterial (66.8%) seguido de la dislipemia (48.5%). Tenían antecedentes de fibrilación auricular 94 pacientes (40%), de cardiopatía isquémica 41 pacientes (17.4%), y de arteriopatía periférica 22 (9.4%).

**TABLA 1. Características de la muestra.**

<b>Variable</b>	<b>Valor</b>
Sexo ♂/♀	131 (55.7%)/104 (44.3%)
Edad	69.4±13.3
NIHSS basal	16 [10-20]
Tiempo inicio-rtPA (min)	142.2±45.7
Tabaquismo	63 (26.9%)
HTA	150 (66.8%)
DM	53 (22.6%)
Dislipemia	114 (48.5%)
Cardiopatía isquémica	41 (17.4%)
Arteriopatía periférica	22 (9.4%)
Fibrilación auricular	94 (40%)
Categoría clínica (ATH/CE/IN)	42 (17.9%)/126 (53.6%)/ 62 (26.4%)

Los valores se presentan como número (proporción), media±desviación estándar o mediana [cuartiles]

En 48 casos (20.5%) se sometió al paciente a un estudio angiográfico con la intención de realizar un TEV de rescate. Éste demostró que la oclusión estaba localizada en la carótida interna intracraneal en 9 casos (19.8%), en el segmento proximal de la ACM en 34 casos (76.9%) y en el segmento M2 de la ACM en 5 casos (10.4%).

Tras realizar el estudio angiográfico basal, en 3 casos se decidió no hacer nada (6.3%), en 5 casos se realizó trombólisis intraarterial con tPA (10.4%), en 35 casos se utilizaron dispositivos de trombectomía mecánica (72.9%) y en 5 casos (10.4%) se combinó la trombólisis farmacológica con la trombectomía mecánica.

De los 45 pacientes en que se procedió al TEV de rescate, 31 (68.9%) alcanzaron una recanalización completa.

#### **4.2 PREVALENCIA DEL SÍNDROME METABÓLICO**

Cumplieron criterios de SM en la muestra de estudio 146 pacientes (62.4%). De estos 146 pacientes, 72 (30.8%) cumplieron tres de los criterios, 65 (27.8%) cumplieron cuatro de los criterios y 9 (3.8%) cumplieron los cinco criterios. La tabla 2 muestra la

distribución de los pacientes de la muestra según el número de criterios de SM que cumplieron.

**TABLA 2. Distribución de los pacientes de la muestra según el número de criterios de SM que cumplieron.**

<b>Número de criterios</b>	<b>n (%)</b>
Ningún criterio	7 (3%)
Un criterio	29 (12.4%)
Dos criterios	52 (22.2%)
Tres criterios	72 (30.8%)
Cuatro criterios	65 (27.8%)
Cinco criterios	9 (3.8%)

Los valores se presentan como número (proporción)

#### **4.3 VARIABLES EVOLUTIVAS EN LA MUESTRA GLOBAL Y DEMOSTRACIÓN DE LA VALIDEZ DEL PROTOCOLO.**

En este apartado se estudia la relación entre la recanalización arterial y la evolución clínica con la finalidad de confirmar la validez del protocolo de estudio.

##### **Resistencia a la recanalización arterial a las 2 horas de la perfusión del tPA.**

No se pudo obtener este dato en 13 de los 234 pacientes que se incluyeron en el estudio.

Presentaron resistencia a la recanalización arterial a las 2 horas 149/221 pacientes estudiados (67.4%); en el grupo de pacientes con oclusión proximal fue del 76.1% (83/109) mientras que en el grupo de pacientes con oclusión distal fue del 58.9% (66/112).

Presentaron reoclusión arterial de la ACM tres pacientes. En uno de ellos se observó reoclusión posterior a la recanalización completa a las 2 horas, entre las 12 y las 24 horas. Un paciente había recanalizado durante la infusión de tPA y a las dos horas se

había reocluido y otro tuvo recanalización parcial entre las 6-12 horas y reoclusión entre las 12-24h.

### **Mejoría neurológica precoz**

Presentaron mejoría neurológica precoz 137/234 pacientes (58.5%). La mejoría neurológica precoz se relacionó inversamente con la resistencia a la recanalización: los pacientes con resistencia a la recanalización tuvieron una tasa de mejoría neurológica precoz inferior que los que habían recanalizado a las 2 horas (50.3% vs 80.6%,  $p<0.01$ ).

### **Mejoría neurológica dramática**

Presentaron mejoría neurológica dramática 77/234 pacientes (32.9%). La mejoría neurológica dramática se relacionó inversamente con la resistencia a la recanalización: los pacientes con resistencia a la recanalización tuvieron una tasa de mejoría neurológica dramática inferior que los que habían recanalizado de forma completa a las 2 horas (24.8% vs 51.4%,  $p<0.01$ ).

### **Mal pronóstico funcional**

Para el análisis del pronóstico a los tres meses se excluyeron 18 pacientes con algún grado de dependencia funcional en situación basal ( $mRS>2$ ). De los 216 restantes se perdieron en el seguimiento 3 pacientes. Por ello, el análisis final se realizó en 213 pacientes. Presentaron mal pronóstico funcional a los 3 meses 95/213 pacientes (44.6%). El mal pronóstico funcional fue más prevalente en el grupo de pacientes con resistencia a la recanalización a las 2 horas de la administración del tPA iv que en el grupo de pacientes que habían recanalizado a las 2 horas (54.4% vs 31.4%,  $p=0.002$ ).

### **Volumen de la hipodensidad**

La mediana [rango intercuartílico] del volumen de la hipodensidad en la TC de las 24-36 horas fue de 15.7cc [1.9-67.6] y fue mayor en el grupo de pacientes con resistencia a la recanalización a las 2 horas (27.1cc [4.9-101.9] vs 3cc [0-18.0],  $p=<0.001$ ).

### **Transformación hemorrágica**

La tabla 3 muestra los tipos de hemorragia intracraneal (HIC) observados en la TC de las 24-36h. La tasa de transformación hemorrágica sintomática (HICs) fue del 6.4% (15/234). La distribución del tipo de HIC de los 15 casos de HICs fue la siguiente: 8 PH2, 2 PH1, 4 PHr y 1 IH1.

**Tabla 3. Distribución de los tipos de HIC observados en la TC de las 24-36h.**

<b>Tipos de HIC</b>	<b>Valores</b>
IH1	12 (5.1%)
IH2	10 (4.3%)
PH1	13 (5.6%)
PH2	12 (5.1%)
PHr	6 (2.6%)

Los valores se presentan como número (proporción)

No se observaron diferencias significativas en la tasa de HICs entre los pacientes con resistencia a la recanalización y los que habían recanalizado a las 2 horas (4.7% vs 8.3%,  $p=0.28$ ).

#### **4.4 CARACTERÍSTICAS DE LAS VARIABLES BASALES Y EVOLUTIVAS SEGÚN LA PRESENCIA DE SÍNDROME METABÓLICO**

La tabla 4 detalla las características basales de la población según la presencia o no de SM. Los pacientes que cumplieron criterios de SM tuvieron mayor edad ( $p=0.004$ ), mayor frecuencia de antecedentes de cardiopatía isquémica ( $p=0.054$ ) y de arteriopatía periférica ( $p=0.001$ ) y menor frecuencia de consumo de tabaco ( $p=0.01$ ). La presencia de SM se asoció con ictus más graves ( $p=0.004$ ) relacionados con mayor frecuencia de oclusiones proximales de la arteria cerebral media ( $p=0.059$ ). Además, la tensión

arterial sistólica ( $p=0.004$ ) y los niveles de glicemia ( $p=0.01$ ) justo antes de la administración del tPA fueron superiores en el grupo de pacientes con SM.

**Tabla 4. Distribución de las variables basales en la muestra total de pacientes y por grupos según la presencia de SM. La p hace referencia a las diferencias entre los grupos de pacientes de la segunda y tercera columna.**

	TODOS (n=234)	SM (n=146)	No SM (n=88)	P
Edad	69.5 ± 13.3	71.5 ± 11.4	65.5 ± 15.9	0.004
Sexo (♂)	130 (55.6%)	85 (65.4%)	45 (57.7%)	0.6
Tabaco	63 (27%)	31 (21.4%)	32 (36.4%)	0.01
Cardiopatía isquémica	41 (17.5%)	31 (21.2%)	10 (11.4%)	0.054
Arteriopatía periférica	21 (9%)	20 (13.7%)	1 (1.1%)	0.001
NIHSS basal	16 [10-20]	17 [10-21]	13 [9-18]	0.004
ASPECTS basal	10 [9-10]	10 [9-10]	10 [8.5-10]	0.3
Tiempo inicio-tto (min)	140 [105-174]	140 [100-171.5]	140 [112.5-170]	0.3
Tº basal (°C)	36.04 ± 0.54	36.04 ± 0.51	36.05 ± 0.61	0.8
TAS basal (mmHg)	146.1 ± 23.6	149.6 ± 25.3	140.0 ± 19.0	0.004
TAD basal (mmHg)	76.1 ± 15.2	76.2 ± 16.1	75.6 ± 13.7	0.9
Glucemia basal (mg/dl)	129.1 ± 46.7	134.6 ± 50.7	119.6 ± 37.7	0.01
DTTC basal				0.059
TIBI 0-1*	117 (50%)	80 (54.8%)	37 (42%)	
TIBI 2-3	117 (50%)	66 (45.2%)	51 (58%)	
TOAST (CE)	126 (53.8%)	81 (55.5%)	45 (51.1%)	0.5

Los valores se presentan como número (proporción), media ± desviación estándar o mediana [cuartiles]

\* En 27 casos se identificó en el examen DTTC una oclusión de la arteria carótida interna terminal ocluyendo la salida de la ACM aunque no se han observado diferencias en su prevalencia entre ambos grupos de estudio (SM 11.1% vs No SM 12.2%,  $p=0.79$ ).

En 48 casos (20.5%) se sometió al paciente a un estudio angiográfico con la intención de realizar un TEV de rescate. No se observaron diferencias respecto a la proporción de pacientes que fueron candidatos a terapias de reperfusión por vía intraarterial entre el grupo de pacientes con SM y el grupo de pacientes que no cumplieron criterios de SM (22.6% vs 17.0%,  $p=0.3$ ). Tampoco hubieron diferencias respecto a la tasa de recanalización completa obtenida con el TEV en el grupo de pacientes con SM y el grupo de pacientes que no cumplieron criterios de SM (67.6 vs 72.7%,  $p=0.6$ ).



La relación entre la presencia de SM y las variables evolutivas se expresa en la tabla 5. La presencia de SM se relacionó con una mayor tasa de resistencia a la recanalización a las 2h y una menor proporción de pacientes que experimentaron mejoría dramática. Asimismo, la tasa de hemorragia sintomática y el volumen de la hipodensidad en la TC de las 24-36 horas fueron mayores en el grupo de pacientes con SM. Finalmente, la proporción de pacientes con mal pronóstico al tercer mes fue también superior entre los pacientes que cumplieron criterios de SM.

**Tabla 5. Distribución de las variables evolutivas en muestra total de pacientes y por grupos según la presencia de SM. La p hace referencia a las diferencias entre los grupos de pacientes de la segunda y tercera columna.**

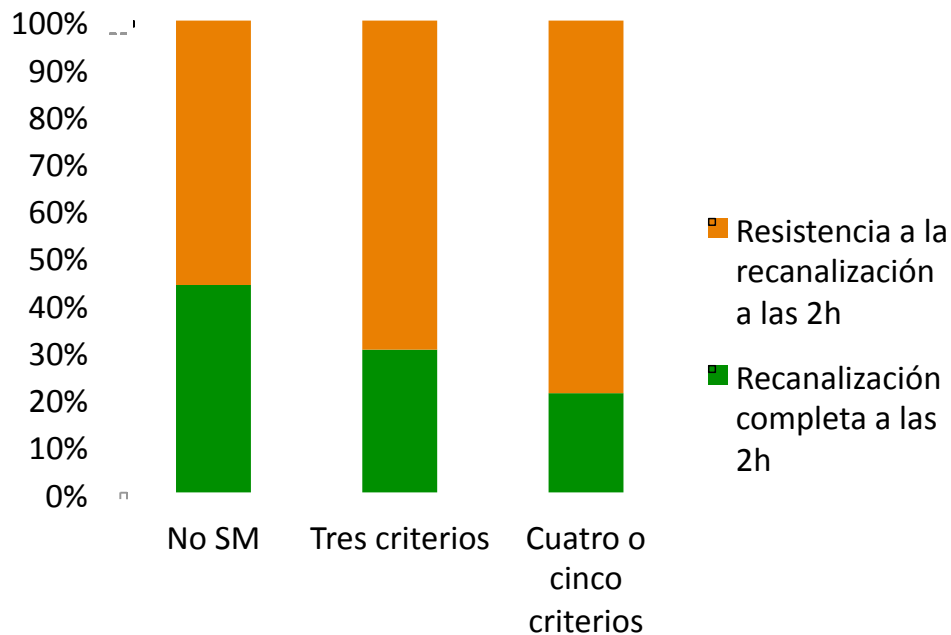
	<b>TODOS (n=234)</b>	<b>SM (n=146)</b>	<b>No SM (n=88)</b>	<b>p</b>
Resistencia recanalización 2h	149/221 (67.4%)	102/137 (74.5%)	47/84 (56%)	0.004
Mejoría neurológica precoz	137 (58.5%)	79 (54.1%)	58 (65.9%)	0.076
Mejoría dramática	77 (32.9%)	37 (25.3%)	40 (45.5%)	0.002
SICH	15 (6.4%)	13 (8.9%)	2 (2.3%)	0.045
Volumen de la hipodensidad	15.7 [1.9-67.6]	18.1 [3.2-81]	7.1 [1-49.0]	0.008
Mal pronóstico (mRS>2 a los 3m)	95/213 (44.6%)	65/127 (51.2%)	30/86 (34.9%)	0.019

Los valores se presentan como número (proporción) o mediana [cuartiles]

#### **4.5 RESISTENCIA A LA RECANALIZACIÓN A LAS 2 HORAS TRAS TPA Y SM.**

La resistencia a la recanalización se incrementó al aumentar el número de criterios de SM ( $p=0.009$ ) (Figura 1).

**Figura 1. Distribución del porcentaje de pacientes que recanalizaron o tuvieron resistencia a la recanalización a las 2 horas tras tPA en función de la ausencia o presencia de SM (tres criterios o más de tres criterios).**



#### **4.5.1 Factores asociados a la resistencia a la recanalización arterial.**

La tabla 6 detalla las variables que se asociaron a la resistencia a la recanalización arterial a las 2 horas del tratamiento con tPA. En ella se puede observar cómo, además de la presencia de SM, la mayor gravedad del ictus, la presencia de oclusión proximal de la ACM y los niveles mayores de glicemia antes del inicio del tratamiento trombolítico se asociaron a resistencia a la recanalización a las 2 horas desde la infusión de tPA.

**Tabla 6. Variables asociadas a la resistencia a la recanalización arterial a las 2 horas.**

<b>Variable</b>	<b>Recanalización completa a las 2h (n=72)</b>	<b>Resistencia a la recanalización a las 2h (n=149)</b>	<b>p</b>
Edad	70.9±12.3	67.8±13.8	0.1
Sexo (varón)	38 (52.8%)	85 (57%)	0.5
Tabaco	22 (31%)	40 (26.8%)	0.5
HTA	42 (58.3%)	99 (66.4%)	0.24
DM	13 (18.1%)	35 (23.5%)	0.35
Dislipemia	28 (38.9%)	78 (52.3%)	0.06
SM	47 (56%)	102 (74.5%)	0.004
Antiagregantes pre-tPA	30 (41.7)	57 (38.3%)	0.6
Estatinas pre-tPA	17 (23.6%)	53 (35.6%)	0.07
NIHSS basal	13 [9-18]	17 [10-21]	0.001
DTTC basal			0.006
TIBI 0-1	26 (36.1%)	83 (55.7%)	
TIBI 2-3	46 (63.9%)	66 (44.3%)	
TAS basal (mmHg)	139.2±19.2	149.5±24.9	0.1
TAD basal (mmHg)	75.3±13.8	76.5±15.9	0.9
Temperatura basal (°C)	36.0±0.6	36.0±0.5	0.2
Glucemia basal (mg/dl)	119.1±38.6	134.1±49.6	0.015
TOAST (etiología CE)	40 (55.6%)	75 (50.3%)	0.4
Tiempo al bolo de tPA (min)	140 [111-174]	145 [100-174]	0.4

Los valores se presentan como número (proporción), media±desviación estándar o mediana [cuartiles]

#### 4.5.2 Análisis multivariado

En la regresión logística ajustada por edad, sexo, glucemia, patrón TIBI y gravedad del ictus antes del tratamiento con tPA, la presencia de SM permaneció como variable predictora de resistencia a la recanalización a las 2 horas (tabla 7).

**Tabla 7. Odds ratios ajustados de las variables predictoras de resistencia a la recanalización arterial a las 2 horas desde el tratamiento trombolítico.**

Variables en el modelo	OR	IC	P
Síndrome metabólico	2.217	1.27-4.20	0.01
Glucemia basal	1.007	0.99-1.01	0.11
NIHSS basal	1.072	1.01-1.13	0.01
Edad	0.967	0.94-0.99	<0.01
Sexo	1.112	0.59-2.06	0.73
Patrón TIBI basal	1.410	0.73-2.71	0.30

Categorías de referencia: sexo femenino, TIBI 2-3, ausencia de síndrome metabólico. La NIHSS basal, edad y glucemia basal se incluyeron en el modelo como variables continuas.

En la regresión logística no ajustada incluyendo cada uno de los componentes del SM, destaca el efecto del componente glicemia en ayunas alterada (o en tratamiento previo para la hiperglucemia) como variable mediadora de los efectos del SM sobre la resistencia a la recanalización arterial a las 2 horas (tabla 8).

**Tabla 8. Odds ratios ajustados de los componentes individuales del SM como variables predictoras de la resistencia a la recanalización arterial.**

Variables en el modelo	OR no ajustadas	IC	p
Obesidad abdominal (cm)	0.99	0.96-1.01	0.40
HDL reducido o en tratamiento previo	1.47	0.76-2.85	0.25
TG (mg/dl)	1.00	0.99-1.00	0.56
HTA o en tratamiento hipotensor previo	1.22	0.63-2.39	0.54
Glucemia en ayunas elevada o en tratamiento previo para la hiperglucemia	2.27	1.21-4.26	0.01

La cintura abdominal y la cifra de triglicéridos se han incluido como variables continuas y el HDL reducido o en tratamiento, HTA o en tratamiento hipotensor previo y glucemia en ayunas elevada o en tratamiento previo para la hiperglucemia se han incluido como variables dicotómicas. En ellas, la categoría de referencia es la ausencia de la variable.

### 4.5.3 Análisis de la magnitud del efecto aditivo de los componentes del SM sobre la resistencia a la recanalización.

A partir de las OR obtenidas en la regresión logística que se presenta en la tabla 8, se ha asignado un valor a cada uno de los componentes del SM que refleja el efecto individual que ejerce dicho componente sobre la resistencia a la recanalización (tabla 9). De la suma de los valores de los distintos componentes que presenta cada paciente, se ha obtenido una puntuación. Posteriormente se ha dividido la muestra en 8 categorías según la puntuación obtenida (tabla 10). En la figura 2 se observa cómo, a mayor puntuación, mayor tasa de resistencia a la recanalización arterial a las 2 horas.

**Tabla 9. Valores asignados a cada uno de los componentes del SM.**

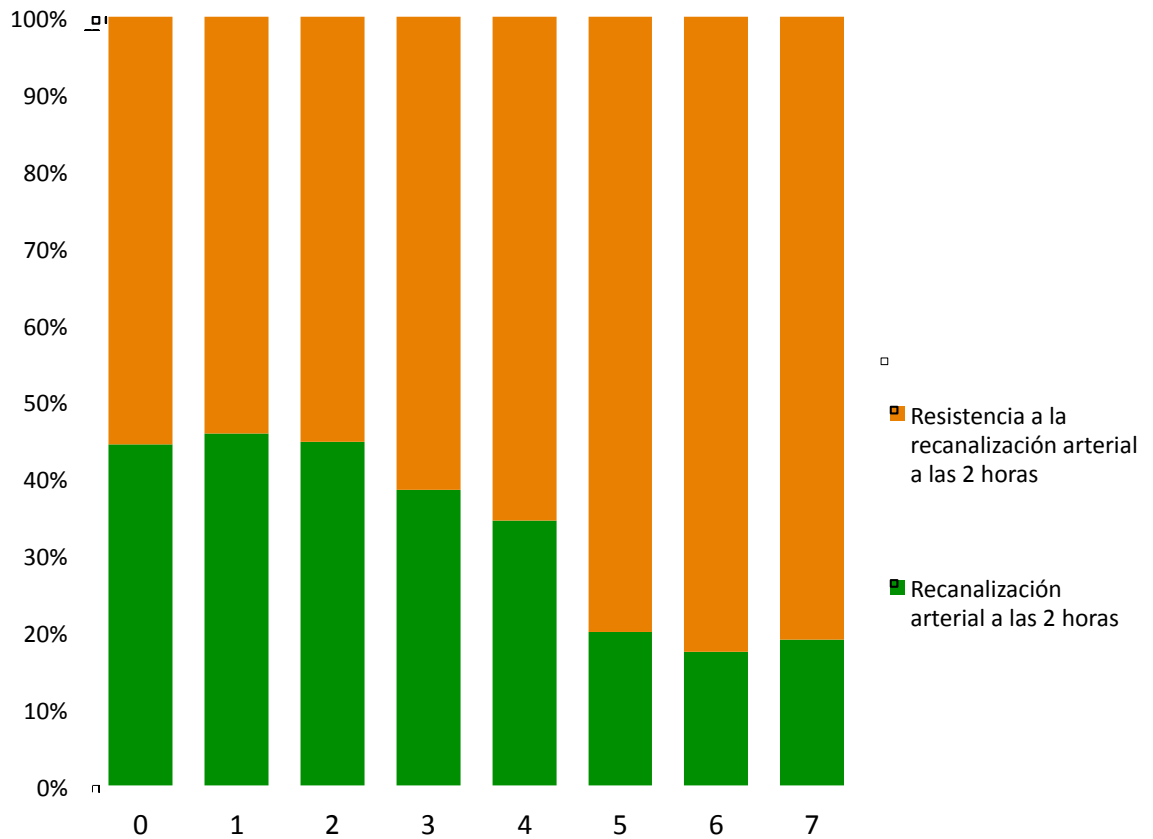
Componentes del SM	Valor
Obesidad abdominal según criterios de cintura europea	1
HDL reducido o en tratamiento previo	1.5
TG elevados o en tratamiento	1
HTA o en tratamiento hipotensor previo	1.2
Glucemia en ayunas elevada o en tratamiento previo para la hiperglucemia	2.3

**Tabla 10. Categorías en las que se ha dividido la muestra en función de la puntuación obtenida en la escala ponderada según la magnitud del efecto de los componentes del SM.**

Categoría	Rango de puntuación	n
0	0	10
1	1-2	26
2	2-3	39
3	3-4	41
4	4-5	31
5	5-6	18
6	6-7	47
7	7	22

La segunda columna expresa el rango de puntuaciones que incluye la categoría y la tercera columna el número de pacientes que constituyeron cada categoría.

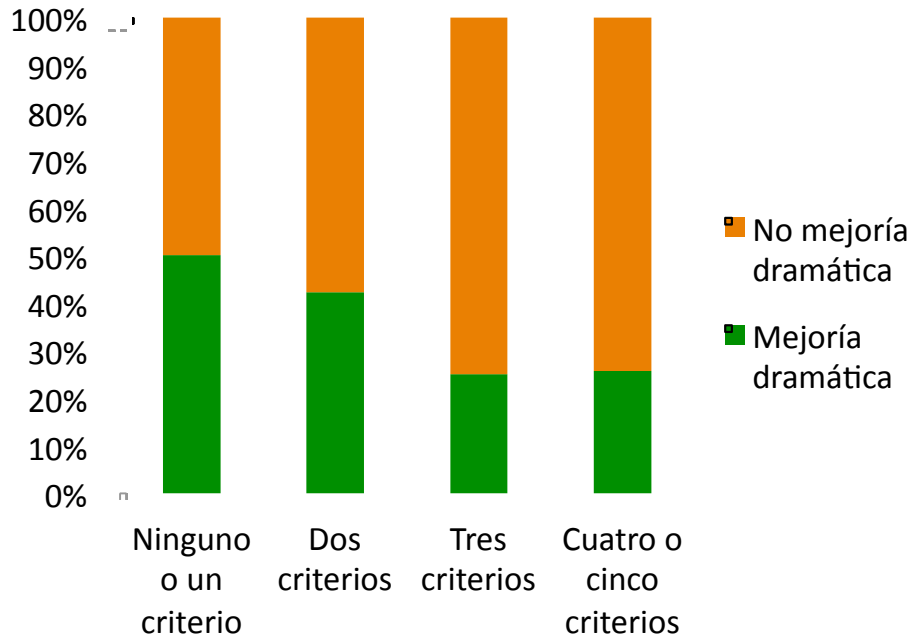
**Figura 2. Distribución del porcentaje de pacientes que recanalizaron o tuvieron resistencia a la recanalización a las 2 horas tras tPA en función de la puntuación ponderada según la magnitud del efecto de los componentes del SM.**



#### **4.6 PRONÓSTICO A CORTO PLAZO (MEJORÍA NEUROLÓGICA DRAMÁTICA).**

La mejoría dramática a las 24 horas desde la administración del tratamiento trombolítico disminuyó al aumentar el número de criterios de SM ( $p=0.014$ ) (Figura 3).

**Figura 3. Distribución de la proporción de pacientes que tuvieron mejoría dramática según el número de criterios de SM que cumplieron.**



#### **4.6.1 Factores asociados a mejoría neurológica dramática.**

La tabla 11 muestra las variables que se asociaron a la mejoría neurológica dramática. Tanto la presencia de SM como las cifras de TAS y los niveles de glicemia en situación basal se asociaron al pronóstico a corto plazo de manera que la proporción de pacientes con SM y los niveles de glicemia y TAS eran menores en el grupo de pacientes que experimentaron mejoría dramática.

También se observa como la proporción de pacientes en tratamiento previo con estatinas es superior en el grupo de pacientes que no mejoraron de forma precoz respecto al que tuvo una mejoría dramática.



**Tabla 11. Variables asociadas a mejoría neurológica dramática a las 24 horas desde la administración del tPA.**

Variable	Mejoría dramática (n=78)	No mejoría dramática (n=156)	p
Edad	67.6±15.1	70.3±12.2	0.1
Sexo (varón)	39(50.6%)	91 (58%)	0.2
HTA	45 (58.4%)	104 (66.2%)	0.24
DM	11 (14.3%)	41 (26.1%)	0.04
Dislipemia	35 (45.5%)	78 (49.7%)	0.54
SM	38 (48.7%)	108 (69.2%)	0.002
Antiagregantes pre-tPA	28 (36.4%)	66 (42%)	0.4
Estatinas pre-tPA	17 (22.1%)	56 (35.7%)	0.03
NIHSS basal	14 [10-19]	16 [10-21]	0.2
DTTC basal			0.6
TIBI 0-1	37 (48.1%)	80 (51%)	
TIBI 2-3	40 (51.9%)	77 (49%)	
TAS basal (mmHg)	139.6 ± 20.2	149.2 ± 24.5	0.004
TAD basal (mmHg)	73.5 ± 14.2	77.3 ± 15.5	0.06
Temperatura basal (°C)	36.09 ± 0.53	36.01 ± 0.55	0.2
Glucemia basal (mg/dl)	114.6 ± 20.0	136.3 ± 52.7	0.001
TOAST (etiología CE)	46 (59.7%)	80 (51%)	0.2
Tiempo al tPA	125 [103-168]	149 [107-175]	0.1

Los valores se presentan como número (proporción), media±desviación estándar o mediana [cuartiles]

#### 4.6.2 Análisis multivariado.

En la regresión logística ajustada por edad, sexo, gravedad basal del ictus, TAS basal, glicemia basal y toma previa de estatinas, la presencia de SM permaneció como variable predictora de ausencia de mejoría dramática (tabla 12).



**Tabla 12. Odds ratios ajustados de las variables predictoras de mejoría neurológica dramática.**

Variables en el modelo	OR	IC	P
Síndrome metabólico	0.52	0.28-0.97	0.04
Glucemia basal	0.98	0.97-0.99	<0.01
TAS basal	0.98	0.97-0.99	0.02
NIHSS basal	0.99	0.94-1.04	0.81
Edad	0.99	0.97-1.02	0.86
Sexo	0.70	0.38-1.28	0.70

Categorías de referencia: sexo femenino y ausencia de SM. La NIHSS basal, TAS basal, edad y glucemia basal se incluyeron en el modelo como variables continuas.

#### **4.7 EVOLUCIÓN FUNCIONAL A LOS 3 MESES.**

##### **4.7.1 Factores asociados al pronóstico funcional a los 3 meses.**

La tabla 13 detalla las variables que se asociaron a mal pronóstico funcional a los 3 meses del ictus. Además de la presencia de SM, la mayor edad, mayor gravedad basal del ictus, la presencia de oclusión proximal de la ACM en el DTTC basal y los niveles de glicemia más elevados antes del inicio del tratamiento trombolítico se asociaron a un peor pronóstico funcional a los tres meses.

**Tabla 13. Variables asociadas a mal pronóstico funcional a los 3 meses.**

<b>Variable</b>	<b>Buen pronóstico a los 3 meses (n=118)</b>	<b>Mal pronóstico a los 3 meses (n=95)</b>	<b>p</b>
Edad	65.9 ± 13.8	71.3 ± 12.0	0.005
Sexo (varón)	67 (56.8%)	57 (60%)	0.6
HTA	67 (56.8%)	63 (66.3%)	0.1
DM	16 (13.6%)	32 (33.7%)	<0.001
Dislipemia	51 (43.2%)	48 (50.5%)	0.2
SM	62 (52.5%)	65 (68.4%)	0.019
Antiagregantes pre-TPA	40 (33.9)	38 (40%)	0.5
Estatinas pre-TPA	30 (25.4%)	33 (34.7%)	0.1
NIHSS basal	11 [7-17]	18 [14-22]	<0.001
DTTC basal			0.001
TIBI 0-1	47 (39.8%)	59 (60.1%)	
TIBI 2-3	71 (60.2%)	36 (37.9%)	
TAS basal (mmHg)	143.3 ± 24.7	149.4 ± 22.8	0.09
TAD basal (mmHg)	74.6 ± 13.8	78.9 ± 16.7	0.08
Temperatura basal (°C)	36.09 ± 0.57	35.97 ± 0.52	0.1
Glucemia basal (mg/dl)	117.3 ± 30.0	146.2 ± 60.7	<0.001
TOAST (CE)	60 (50.8%)	50 (52.6%)	0.7
Tiempo al tPA	135 [104-170]	150 [105-175]	0.7

Los valores se presentan como número (proporción), media±desviación estándar o mediana [cuartiles]

#### 4.7.2 Análisis multivariado.

En la regresión logística ajustada por edad, sexo, TIBI basal, gravedad basal del ictus y glicemia basal, la presencia de SM no se comportó como variable predictora de mal pronóstico a los 3 meses (tabla 14).

**Tabla 14. Odds ratios ajustados de las variables predictoras de mal pronóstico funcional a los 3 meses del ictus.**

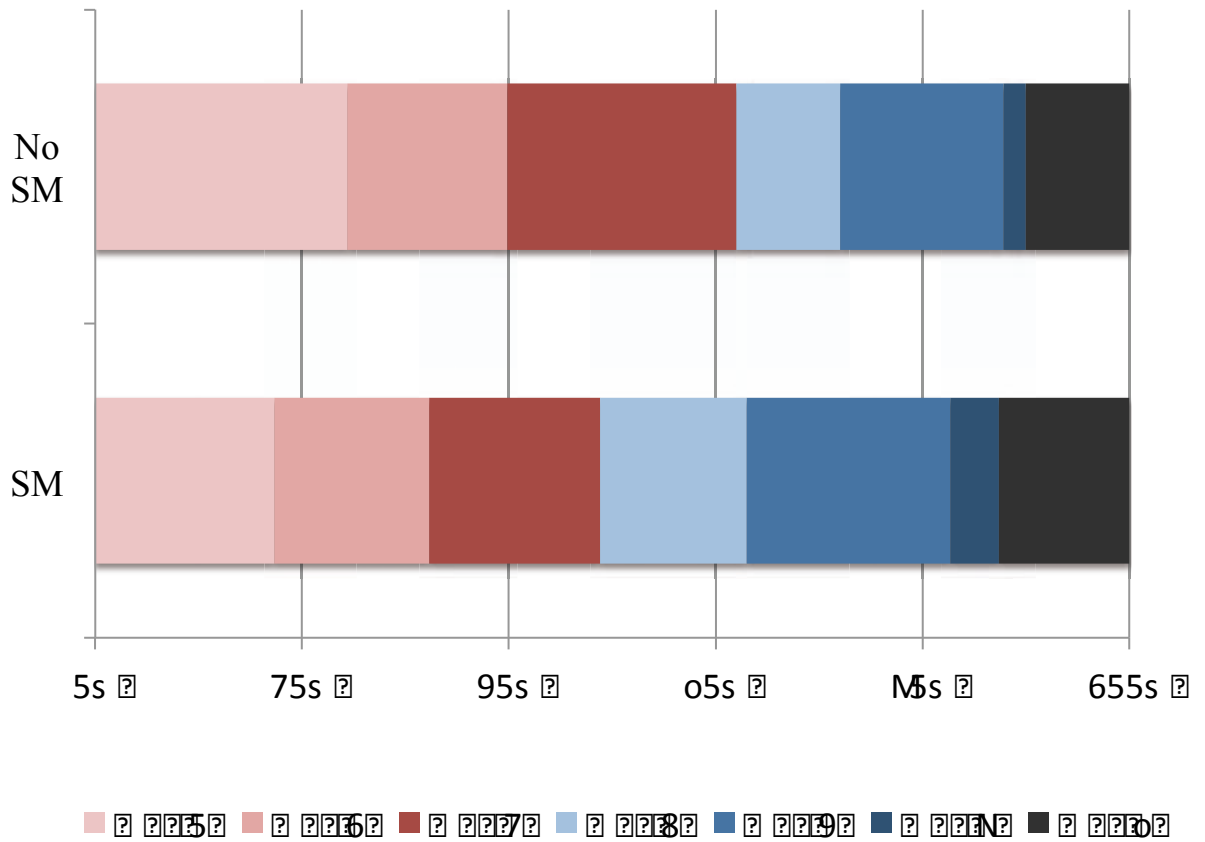
Variables en el modelo	OR	IC	p
Síndrome metabólico	1.162	0.57-2.34	0.674
Glucemia basal	1.015	1.007-1.025	0.001
NIHSS basal	1.179	1.106-1.256	<0.001
Edad	1.032	1.005-1.060	0.021
Sexo	1.234	0.63-2.39	0.532
Patrón TIBI basal	0.958	0.478-1.919	0.904

Categorías de referencia: sexo femenino, TIBI 2-3, ausencia de SM. La NIHSS basal, la edad y glucemia basal se incluyeron en el modelo como variables continuas.

#### 4.7.3 Análisis de la distribución de las categorías de la mRS.

El análisis de la distribución de las categorías de la mRS a los tres meses mostró una mayor proporción de pacientes con SM en las categorías 3-6 mientras que en los pacientes sin SM la mayoría se distribuyeron en las categorías 0-2 (Figura 4). En la regresión logística ordinal la estimación común del efecto del SM sobre cualquier punto de corte en la mRS y tras ajustar por covariables no mostró diferencias significativas entre ambos grupos (OR 1.082, p=0.29).

**Figura 4. Distribución de las categorías de la mRS a los tres meses según la presencia o ausencia de SM.**



#### 4.8 TRANSFORMACIÓN HEMORRÁGICA SINTOMÁTICA

##### 4.8.1 Factores asociados al desarrollo de hemorragia sintomática.

La tabla 15 detalla las variables que se asociaron al desarrollo de hemorragia sintomática tras la administración del tratamiento trombolítico. La toma previa de antiagregantes y la presencia de SM se asociaron al desarrollo de hemorragia sintomática.

**Tabla 15. Variables asociadas al desarrollo de hemorragia sintomática tras tPA.**

Variable	No SICH (n=219)	SICH (n=15)	p
Edad	69.5 ± 13.5	71.3 ± 9.7	0.5
Sexo (varón)	119 (54.3%)	11 (73.3%)	0.15
HTA	140 (63.9%)	9 (60%)	0.76
DM	47 (21.5%)	5 (33.3%)	0.28
Dislipemia	104 (47.5%)	9 (60%)	0.34
SM	133 (60.7%)	13 (86.7%)	0.045
Antiagregantes pre-tPA	84 (38.4%)	10 (66.7%)	0.030
Estatinas pre-tPA	67 (30.6%)	6 (40%)	0.4
NIHSS basal	16 [10-20]	13 [7-18]	0.3
DTTC basal			0.4
TIBI 0-1	111 (50.7%)	6 (40%)	
TIBI 2-3	108 (49.3%)	9 (60%)	
TAS basal (mmHg)	145.4 ± 23.5	153.8 ± 23.4	0.18
TAD basal (mmHg)	76.1 ± 14.9	73.8 ± 19.4	0.5
Temperatura basal (°C)	36.05 ± 0.54	35.93 ± 0.61	0.38
Glucemia basal (mg/dl)	128.1 ± 46.1	141.0 ± 53.6	0.3
TOAST (CE)	118 (53.9%)	8 (53.3%)	0.9
Tiempo al tPA (min.)	142 [105-175]	150 [85-165]	0.5

Los valores se presentan como número (proporción), media±desviación estándar o mediana [cuartiles]

#### 4.8.2 Análisis multivariado.

En la regresión logística ajustada por edad, sexo, NIHSS basal y tratamiento previo con antiagregantes, el SM no alcanzó significación estadística como predictor de SICH, aunque la OR fue de 3.93 (tabla 16).

**Tabla 16. Odds ratios ajustados de las variables predictoras de hemorragia sintomática.**

Variables en el modelo	OR	IC	p
Síndrome metabólico	3.93	0.81-19.04	0.08
Antiagregantes previos	2.82	0.88-8.99	0.07
NIHSS basal	0.93	0.86-1.02	0.14
Edad	1.01	0.95-1.06	0.74
Sexo	2.61	0.77-8.81	0.12

Categorías de referencia: sexo femenino, ausencia de SM y no tratamiento previo con antiagregantes. La NIHSS basal y la edad se incluyeron en el modelo como variables continuas.

## **4.9 VOLUMEN DE LA HIPODENSIDAD**

### **4.9.1 Análisis univariado.**

La tabla 17 detalla las variables categóricas asociadas a un mayor volumen de la hipodensidad en la TC de las 24-36h tras tratamiento trombolítico. La toma previa de antiagregantes, el hecho de tener una oclusión proximal de la ACM en el DTTC basal y la presencia de SM se relacionaron con un mayor volumen de la hipodensidad.

**Tabla 17. Variables categóricas asociadas al volumen de la hipodensidad en la TC de control tras el tratamiento trombolítico.**

Variable		p
Sexo		0.680
Varón	13.3 [3-69.4]	
Mujer	17.7 [1.1-67.2]	
HTA		0.13
No	9.5 [0.9-62.3]	
Sí	18 [3-69.7]	
DM		0.25
No	15 [1.8-60.0]	
Sí	25.9 [2.0-99.6]	
Dislipemia		0.30
No	15 [1.4-55.4]	
Sí	17.6 [2.1-87.0]	
SM		0.020
No	7.12 [1-49.0]	
Sí	18.06 [3.1-81]	
Antiagregantes pre-TPA		0.017
No	11.7 [1.2-53.7]	
Sí	22.8 [3.4-93.0]	
Estatinas pre-TPA		0.051
No	14.0 [1.4-55.9]	
Sí	18.0 [3.2-108.0]	
DTC basal		<0.001
TIBI 0-1	33.0 [4.3-95.0]	
TIBI 2-3	6.3 [0.8-27.5]	
TOAST		0.880
Aterotromótico	9.7 [1.9-53]	
Cardioembólico	6.9 [1.6-76.6]	
Otros	7.6 [16.3-54]	
Indeterminado	5.7 [2.2-56.1]	

Los valores se presentan mediana [cuartiles]

La tabla 18 detalla las variables continuas que se correlacionaron con el volumen de la hipodensidad en la TC de control tras el tratamiento trombolítico. La NIHSS basal y la glucemia basal tuvieron una correlación positiva y significativa con el volumen de la hipodensidad.



**Tabla 18. Variables continuas que se correlacionaron con el volumen de la hipodensidad en la TC de las 24-36h tras el tratamiento trombolítico.**

Variables	r	p
Edad	-0.026	0.696
NIHSS basal	0.508	<0.001
TAS basal	0.064	0.341
TAD basal	0.069	0.303
Temperatura basal	-0.050	0.464
Glucemia basal	0.207	0.002
Tiempo al tPA	-0.077	0.253

r=coeficiente de correlación de Spearman

#### 4.9.2 Análisis multivariado.

En la regresión logística lineal múltiple el SM no se comportó como variable predictora de mayor volumen de la hipodensidad en la TC de control tras la administración de tPA (tabla 19).

**Tabla 19. Modelo de regresión logística lineal múltiple para la variable dependiente volumen de la hipodensidad.**

Variable	B	Error estándar	$\beta$	p
Constante	-19.55	33.026		0.554
NIHSS basal	4.65	1.016	0.310	<0.001
Glicemia basal	0.28	0.125	0.139	0.026
Síndrome metabólico	-4.16	12.067	-0.022	0.730
Antiagregantes previos	27.26	11.791	0.144	0.022
Patrón TIBI basal	-24.60	12.293	-0.133	0.047

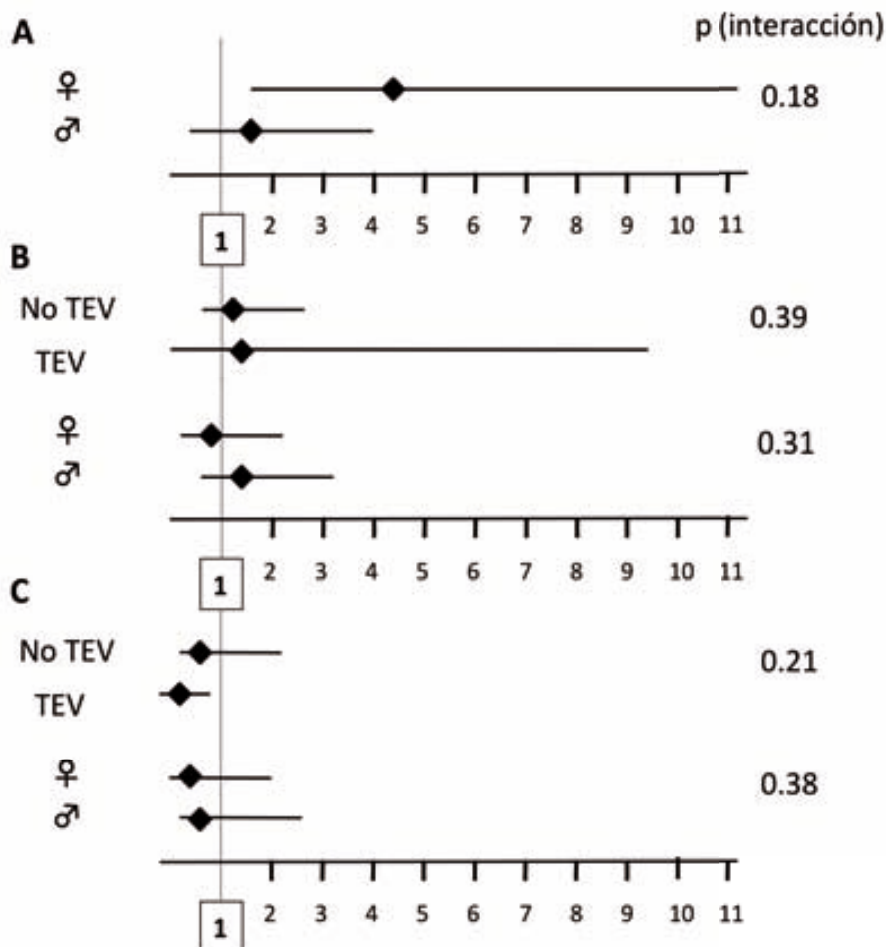
Categorías de referencia: no tratamiento previo con antiagregantes, ausencia de SM, TIBI basal 0-1. La NIHSS basal y glucemia basal son variables continuas.



#### 4.10 ANÁLISIS DE INTERACCIÓN.

No existieron interacciones significativas entre SM y sexo sobre la resistencia a la recanalización (Figura 5A), ni entre SM, sexo y TEV sobre el mal pronóstico a los 3 meses (Figura 5B) y sobre la mejoría neurológico dramática a las 24 horas (Figura 5C). Sin embargo el efecto del SM sobre la resistencia a la recanalización fue mayor y significativo en las mujeres en comparación a los varones (Figura 5A).

**Figura 5. Odds ratios ajustados del síndrome metabólico como variable predictora de resistencia a la recanalización (A), mal pronóstico a los 3 meses (B) y mejoría dramática a las 24 horas (C) según el sexo y según se hubiese sometido al paciente a tratamiento endovascular de rescate o no.**

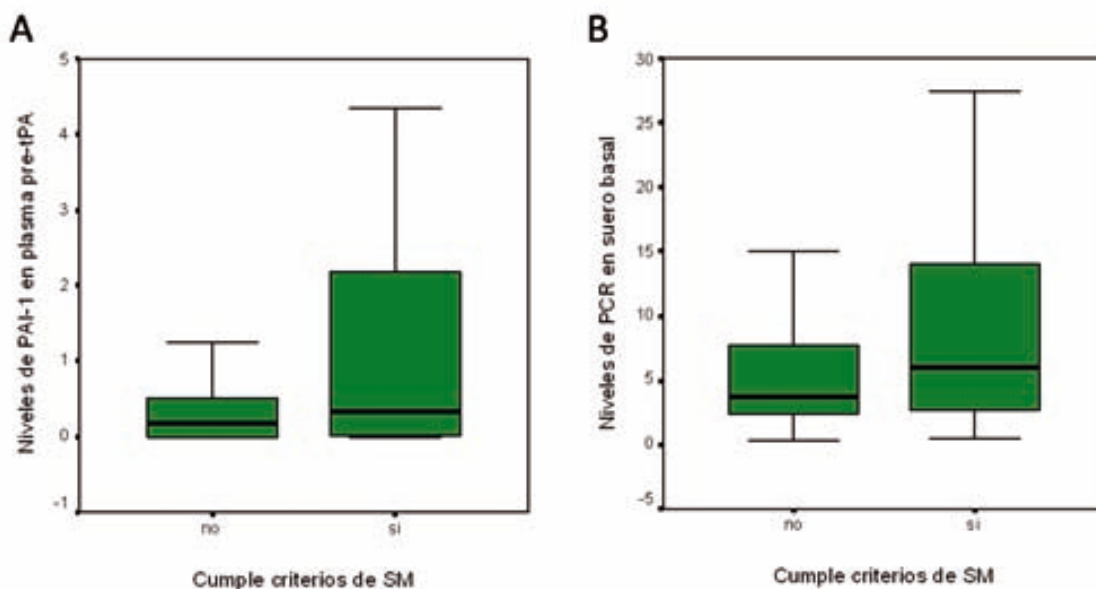


#### 4.11 ANÁLISIS DE BIOMARCADORES.

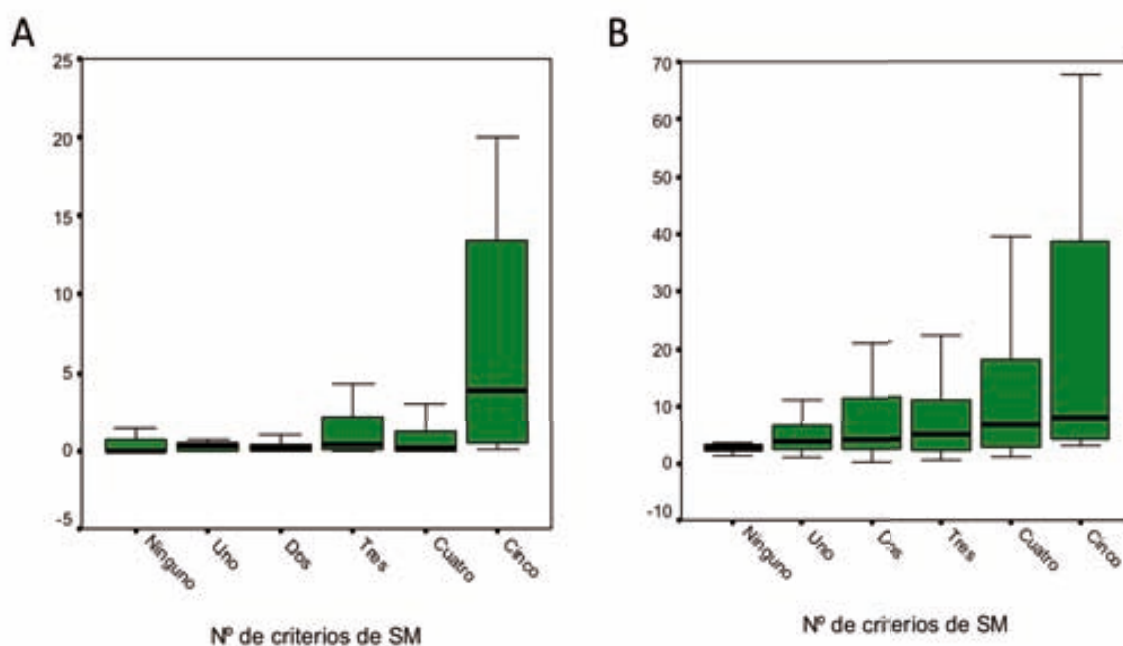
##### 4.11.1 Análisis del comportamiento de determinados biomarcadores en función de la presencia de SM.

Los niveles de adiponectina no fueron significativamente distintos entre el grupo de pacientes con SM y el grupo de pacientes que no cumplieron criterios de SM (11.05 $\mu$ g/ml [7.88-16.91] vs 13.03 [8.72-19.79],  $p=0.24$ ). Los niveles de PAI-1 activo (0.33ng/ml [0.017-2.19] vs 0.18 [0.00-0.50],  $p=0.025$ ) y los niveles de PCR (6.0mg/dl [2.7-14.1] vs 3.7 [2.4-8.0],  $p=0.016$ ) fueron significativamente mayores en el grupo de pacientes con SM (Figura 6). Se observó un aumento progresivo en los niveles basales de PCR a mayor número de criterios de SM ( $p=0.014$ ) mientras no se observó dicho efecto en los niveles de PAI-1 activo ( $p=0.083$ ) (Figura 7).

**Figura 6. Niveles basales en plasma de PAI-1 (A) y en suero de PCR (B) según la presencia de SM.**



**Figura 7. Niveles basales en plasma de PAI-1 (A) y en suero de PCR (B) según el número de criterios de SM.**



El análisis de correlación entre los distintos biomarcadores mediante el test de Spearman mostró una correlación negativa y significativa entre PAI y adiponectina ( $r=0.357$ ,  $p<0.01$ ) y ausencia de correlación entre PCR y adiponectina ( $r=-0.037$ ,  $p=0.616$ ) y entre PAI-1 y PCR ( $r=0.173$ ,  $p=0.04$ ).

#### **4.11.2 Análisis de la asociación de estos biomarcadores con la resistencia a la**

recanalización arterial a las 2 horas desde el inicio del tPA, el pronóstico a corto y largo plazo, la HICs y el volumen del infarto.

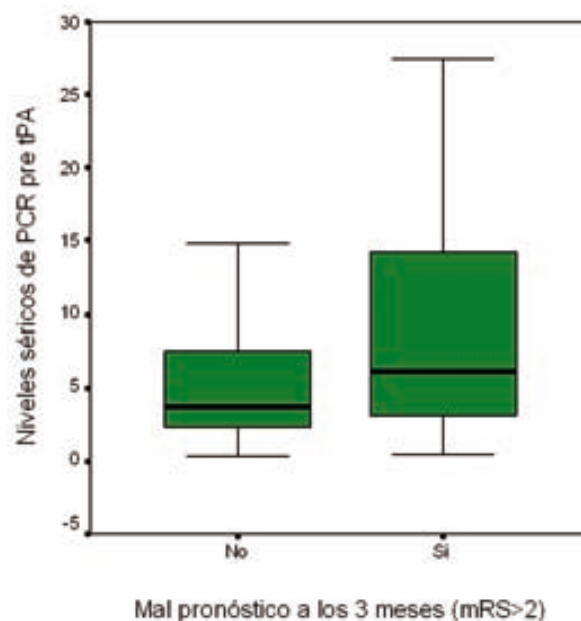
La actividad del PAI-1, los niveles de PCR y los de adiponectina en situación basal no se relacionaron con ninguna de las variables evolutivas a excepción de los niveles de PCR, que se asociaron al pronóstico funcional a los 3 meses ( $p=0.012$ ) (tabla 20 y figura 8).

**Tabla 20. Niveles de PAI-1 activo, de PCR y de Adiponectina en función de las variables evolutivas.**

	PAI-1 (ng/ml)	p	PCR (mg/dl)	p	Adiponectina (µg/mL)
Resistencia a la recanalización		0.23		0.84	0.35
Si	0.20 [0-1.36]		4.8 [2.3-14.2]		11.03 [7.96-16.90]
No	0.38 [0.05-1.24]		4.2 [2.7-12.2]		10.98 [8.23-17.53]
Mejoría neurológica dramática		0.47		0.081	0.59
Si	0.25 [0.00-1.36]		3.7 [2.3-11.2]		10.82 [8.25-16.75]
No	0.31 [0.01-1.27]		6 [2.6-15.4]		12.15 [8.20-17.74]
Mal pronóstico a los 3 meses		0.22		0.012	0.30
Si	0.20 [0.00-0.98]		5.7 [2.3-15.3]		14.17 [8.69-19.59]
No	0.29 [0.01-1.58]		3.7 [2.4-10.9]		10.27 [7.67-15.12]
HICs		0.80		0.64	0.45
Si	0.42 [0.00-0.80]		3.2 [2.5-8.4]		14.19 [7.75-21.80]
No	0.26 [0.00-1.37]		5.0 [2.4-13.0]		11.39 [8.21-17.06]
Volumen del infarto	r=-0.064	0.46	r=0.069	0.33	r=-0.22

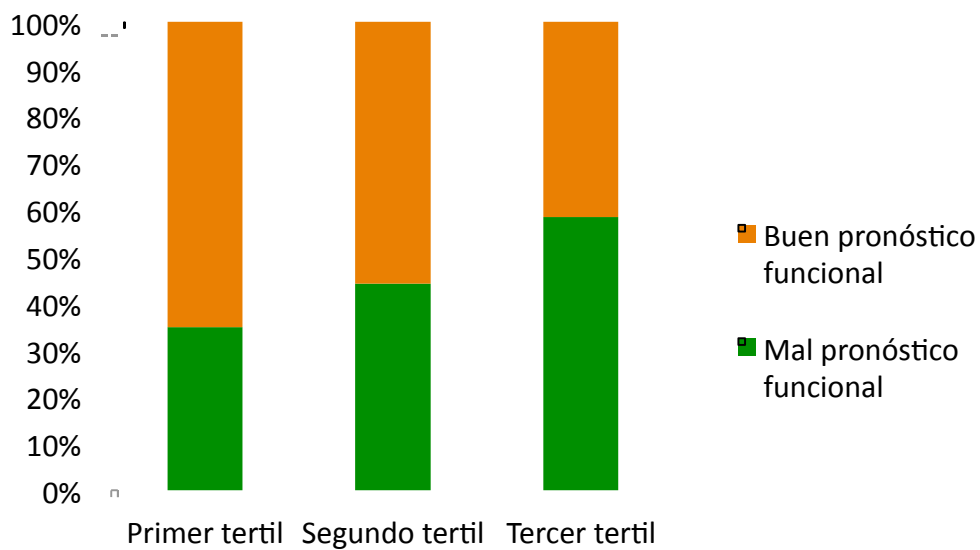
Los valores se presentan como mediana [cuartiles]; r=coeficiente de correlación de Spearman

**Figura 8. Niveles de PCR basal en suero según el mal pronóstico funcional a los 3 meses.**



Al dividir la muestra de pacientes en tertiles según los valores de PCR, se observó un aumento progresivo a mayor tertil en la proporción de pacientes que tuvieron mal pronóstico funcional ( $p=0.029$ ) (figura 9).

**Figura 9. Proporción de pacientes con mal y buen pronóstico a los 3 meses según los tertiles de PCR.**



En el análisis de regresión logística, los niveles de PCR del tercer tertil se asociaron de forma independiente a mala evolución funcional a los 3 meses en comparación a las concentraciones del primer tertil como valor de referencia (OR, 2.56; IC95%, 1.11-5.88) (modelo 1). Al incluir la variable glicemia basal en el modelo, se perdió dicha significación estadística (modelo 2) (tabla 21).

**Tabla 21. Odds ratios ajustadas de las variables predictoras de mal pronóstico a los tres meses ajustados por las variables basales excepto la glicemia basal (modelo 1) e incluyendo la glicemia basal (modelo 2).**

Modelos	OR	CI	P
<b>Modelo 1</b>			
Síndrome metabólico	1.332	0.67-2.644	0.413
NIHSS basal	1.182	1.10-1.26	<0.001
Edad	1.026	0.99-1.05	0.075
Sexo	1.614	0.79-3.28	0.186
Patrón TIBI basal	1.204	0.57-2.53	0.624
PCR (TERTILES)			
Primer tercil	1		
Segundo tercil	1.563	0.686-3.561	0.113
Tercer tercil	2.556	1.112-5.877	0.027
<b>Modelo 2</b>			
Síndrome metabólico	0.830	0.43-1.94	0.921
NIHSS basal	1.196	1.11-1.28	<0.001
Edad	1.028	0.99-1.06	0.072
Sexo	1.450	0.69-3.03	0.324
Patrón TIBI basal	0.933	0.42-2.03	0.861
PCR (TERTILES)			
Primer tercil	1		
Segundo tercil	1.354	0.58-3.15	0.483
Tercer tercil	2.014	0.83-4.84	0.118
Glicemia basal	1.015	1.00-1.02	0.002

Categorías de referencia: ausencia de SM, sexo femenino, patrón 2-3 de TIBI basal, primer tercil de PCR . La NIHSS basal, edad y glicemia basal se incluyeron en los modelos como variables continuas.

## **5. DISCUSIÓN**

## **5.1 COMENTARIO GENERAL**

El presente estudio confirma la hipótesis generada en los trabajos publicados por nuestro grupo [135,136] sobre la influencia que ejerce el SM en la resistencia a la recanalización arterial después del tratamiento trombolítico con tPA en pacientes con ictus isquémico por oclusión aguda de la ACM. En dichos trabajos se evaluó el efecto negativo del SM sobre la recanalización arterial a las 24 horas desde el tratamiento trombolítico. Sin embargo, el tiempo hasta la recanalización es un factor crucial en la recuperación clínica [7,8] por lo que el objetivo primario de la presente investigación fue estudiar si la resistencia a la recanalización arterial se observaba ya en puntos temporales más precoces, a las 2 y 6 horas. La incorporación de las técnicas de revascularización intraarterial en la práctica clínica obligó a modificar nuestro protocolo como consecuencia del uso de la trombectomía mecánica en el rescate de pacientes en los que el tPA intravenoso no conseguía la recanalización arterial. Aunque debemos considerar que no existe actualmente evidencia basada en estudios controlados sobre la eficacia del tratamiento endovascular, datos indirectos que apoyan la asociación entre recanalización y mejoría clínica llevaron a adoptar a partir de marzo del 2008, dentro del entorno del Institut Català de la Salut, un protocolo común de terapia intraarterial. Como resultado del cambio secundario en la historia natural y en el pronóstico de las oclusiones agudas de la ACM, se decidió restringir el análisis al punto temporal de las 2 horas para evitar un sesgo de selección.

Las fortalezas de este estudio confirmatorio son su diseño prospectivo, el mayor número de pacientes y el empleo de una definición validada de SM. El tamaño de la muestra se calculó atendiendo a la proporción observada de resistencia a la recanalización en nuestros trabajos anteriores, obteniendo resultados similares que garantizan una potencia estadística superior al 80% sobre el análisis de la variable principal.



La muestra de pacientes obtenida constituye un modelo válido para el estudio de los factores predictores de resistencia a la recanalización precoz. Nuestro estudio replica los hallazgos de otros grupos sobre factores asociados a una menor tasa de recanalización arterial, como son la hiperglucemia, la mayor gravedad del ictus según la escala NIHSS o la presencia de oclusiones más proximales de la circulación anterior [17,24,25].

Además, se ha podido comprobar cómo la resistencia a la recanalización se relaciona con peor evolución funcional tanto a corto como a largo plazo y mayor volumen de infarto cerebral a las 24 horas de la administración del tratamiento trombolítico.

La tasa de recanalización completa a las 2 horas fue del 23.9% en los pacientes con oclusión proximal y del 41.1% en los pacientes con oclusión distal. Aunque bajas, estas tasas son equiparables a las obtenidas en estudios previos, que han mostrado tasas de recanalización completa de entre el 6% y el 30% en oclusiones proximales y del 44% en oclusiones distales [17].

De la misma manera, las variables predictoras de mal pronóstico funcional tras un ictus isquémico fueron comunes a las observadas por otros autores destacando la edad, la glicemia basal y la mayor gravedad del ictus medida según la escala NIHSS [146,147].

Por todo ello, cabe pensar que la población estudiada en este trabajo de investigación presenta resultados comparables a los de otras poblaciones estudiadas, y que por tanto nuestras conclusiones sobre el efecto del SM podrían ser generalizables.

## **5.2 RESISTENCIA A LA RECANALIZACIÓN ARTERIAL Y SM**

Este estudio demuestra que el SM es un factor predictor independiente de resistencia a la recanalización arterial a las 2 horas desde el inicio del tratamiento trombolítico endovenoso en pacientes con ictus por oclusión de la ACM. Además, aunque la interacción del SM con el sexo fue negativa, indicando un efecto en ambos sexos, éste

fue mayor y significativo entre las mujeres, confirmando nuestros resultados reportados en una publicación anterior [136]. El SM podría dificultar el proceso de recanalización arterial inducida por tPA a través de una inhibición crónica en el sistema fibrinolítico endógeno. En este contexto, estudios in vitro han demostrado que los trombos obtenidos del plasma de pacientes con SM son más densos y con tiempos de lisis más prolongados que en los pacientes sin síndrome metabólico. Además, tanto la densidad como el tiempo de lisis de los trombos aumentan con el número de componentes del SM [148]. Este efecto podría deberse a la estructura de los trombos, que son más densos y rígidos que en los de sujetos sanos [148-150], y a los niveles de PAI-1 activo, que son mayores en sujetos con resistencia a la insulina [102]. Otros factores como la disfunción endotelial, la activación plaquetaria o el estado pro-inflamatorio crónico que caracterizan a los sujetos con resistencia a la insulina pueden tener un papel importante en la mayor resistencia a la recanalización arterial que se observa en este grupo de pacientes.

Al estudiar el efecto independiente de cada uno de los componentes del SM sobre la resistencia a la recanalización, éste estuvo especialmente mediado por la glicemia basal alterada que es, además, el componente del SM con un valor predictivo mayor para la resistencia a la insulina. De forma global, los pacientes con SM tienen glicemias más elevadas en el momento del ingreso y probablemente mantienen glucemias más elevadas durante toda la fase aguda del ictus condicionado por un peor control de la glucemia como resultado de su resistencia a la insulina. La hiperglucemia es un potente predictor de mortalidad, mal pronóstico funcional, transformación hemorrágica y volumen de infarto en pacientes con ictus isquémico agudo [151,152], y estos efectos se observan con glucemias elevadas durante las primeras 48 horas de los síntomas [151]. La combinación en los pacientes con SM de hiperglucemia, inflamación, disfunción

endotelial y disrupción el sistema fibrinolítico endógeno probablemente sea mucho más potente que la hiperglucemia aislada. Esta hipótesis está apoyada por algunos de nuestros resultados. En primer lugar, la asociación de SM con la resistencia a la recanalización arterial precoz fue independiente de la glicemia previa al tratamiento con tPA intravenoso. Además, esta asociación fue más potente cuanto mayor fue el número de criterios presentes de SM, apoyando un efecto aditivo de todos ellos en la cuantificación del riesgo. Este incremento en el efecto también se observó cuanto mayor fue la puntuación en la escala ponderada de la asociación de los componentes del SM con la resistencia a la recanalización, que se presenta en la sección de resultados. En cualquier caso, la presencia de SM es un factor adicional que puede ayudar a la identificación de aquellos pacientes con menos probabilidad de obtener una recanalización efectiva con tratamiento trombolítico endovenoso y, por tanto, de aquellos pacientes que podrían beneficiarse de técnicas de recanalización más agresivas como sería la trombectomía mecánica. En este contexto, el diagnóstico de SM en el momento de la llegada a urgencias será sencillo en determinados pacientes que sólo por su historia clínica y medidas antropométricas cumplirán criterios. En ellos, según nuestros hallazgos, podrá preverse una respuesta insuficiente al tratamiento trombolítico endovenoso. En otros pacientes el diagnóstico no será posible en el momento del ingreso y se requerirá la realización de una analítica en ayunas para valorar el cumplimiento de los criterios de SM. Para estos casos será necesaria la detección de marcadores de SM o de resistencia a la insulina preexistente que permitan el diagnóstico en situaciones fuera del ámbito basal en ayunas.

### **5.3 MEJORÍA NEUROLÓGICA PRECOZ Y TARDÍA Y SM**

La recanalización arterial y el tiempo transcurrido hasta la misma han demostrado ser factores determinantes de la buena evolución tras un ictus isquémico por oclusión de una arteria cerebral [4-8]. El efecto del SM sobre la resistencia a la recanalización en los pacientes de nuestro estudio se asoció a una peor recuperación neurológica precoz: los pacientes con SM tuvieron menos probabilidades de experimentar mejoría neurológica dramática durante las primeras 24 horas desde la administración del tPA que aquellos que no cumplieron criterios de SM. Por el contrario, la fuerte asociación del SM con la resistencia a la recanalización y la mejoría neurológica dramática no se mantuvo con el pronóstico a largo plazo: aunque los pacientes con SM sí tuvieron peor pronóstico en el análisis univariado, al ajustar por covariables, fueron los niveles de glucemia basal, la NIHSS y la edad los que tuvieron una asociación independiente.

De hecho, así como la menor tasa de recanalización completa y peor recuperación neurológica a corto plazo asociadas al SM constituyen el mismo fenómeno observado desde perspectivas diferentes, la relación entre recanalización y pronóstico al tercer mes es mucho más compleja. En ella interfieren muchos otros factores que hacen que dicha relación no sea tan directa. Uno de estos factores podría ser la recanalización completa, o incluso parcial, diferida, bien por el propio efecto del tPA o como consecuencia del tratamiento endovascular de rescate. En un trabajo de nuestro grupo observamos como la recanalización arterial tanto completa como parcial diferida hasta las 12 horas desde el inicio del tratamiento trombolítico mantenía su asociación a buen pronóstico a los tres meses [153]. Por otro lado, en los primeros meses después del ictus existen mecanismos de neuroreparación mediados por la plasticidad cerebral y la activación de nuevas áreas funcionales corticales [154,155]. El grado y eficacia de los mecanismos de neurogénesis, angiogénesis y vasculogénesis pueden dar lugar a variabilidad en la

recuperación funcional. Además, al valorar la dependencia funcional con mRS>2, pacientes con lesiones pequeñas pueden condicionar síntomas estratégicamente discapacitantes como la afasia. La depresión post-ictus o el desarrollo de déficits cognitivos pueden condicionar también una importante dependencia [156].

#### **5.4 TRANSFORMACIÓN HEMORRÁGICA SINTOMÁTICA Y SM**

La hemorragia sintomática es la complicación más temida del tratamiento trombolítico en el ictus isquémico agudo. Distintos trabajos han reportado factores clínicos, radiológicos y de laboratorio asociados a un incremento del riesgo de transformación hemorrágica después de administrar tPA [157-159]. El SM podría ser un factor de riesgo por reunir varias condiciones que se han asociado a la HICs tras tPA: a) los pacientes con SM suelen tener niveles de glicemia elevados y cifras de presión arterial mayores, como se observa en la tabla de características clínicas de los pacientes en la sección de resultados; b) los pacientes con SM de nuestro estudio tuvieron ictus más graves (según la escala NIHSS) que condicionaron infartos de mayor volumen; c) la presencia de resistencia a la insulina que condiciona los componentes del SM se ha asociado a una sobreexpresión de determinadas metaloproteasas de matriz (MMP-9, MMP-8, entre otras) [160,161]. Los niveles elevados de MMP-9 en sangre periférica de pacientes con ictus isquémico antes de la administración de tPA, aumentan la probabilidad de desarrollar un hematoma parenquimatoso con alta sensibilidad y valor predictivo negativo [162,163].

En nuestro estudio, los niveles elevados de glicemia y de TA y la mayor gravedad del ictus no se asociaron al desarrollo de HICs mientras que sí lo hizo el SM. También se asoció el tratamiento previo con antiagregantes, que ya se había reportado previamente por nuestro grupo como un factor predictivo del desarrollo de hematoma parenquimatoso

tras tPA [164], tal y como han publicado recientemente otros autores [165,166]. Cuando se ajustó por covariables, el SM no permaneció significativamente asociado a la HICs aunque sí se observó una clara tendencia. Es posible que el tamaño de la muestra carezca de potencia estadística suficiente para demostrar esta asociación ya que el cálculo de la muestra se estableció para demostrar el efecto del SM sobre la resistencia a la recanalización precoz y la tasa de hemorragia sintomática fue baja (15/234 pacientes, 6.4%). A pesar de ello, este hallazgo es un factor importante a tener en cuenta por la alta prevalencia de pacientes con SM entre los candidatos a tratamiento trombolítico y por la gravedad de esta complicación.

## **5.5 VOLUMEN DEL INFARTO Y SM**

Paralelamente al peor pronóstico a largo plazo, el volumen de la hipodensidad fue mayor en el grupo de pacientes con SM, aunque este efecto se perdió al ajustar por covariables emergiendo como predictores del volumen de lesión la presencia de una oclusión proximal, los niveles de glicemia basal y la gravedad del ictus según la escala NIHSS. Llama la atención que el volumen de infarto claramente superior en los pacientes con SM no tenga traducción en el pronóstico funcional a largo plazo de este grupo, pero la relación entre volumen de infarto y mal pronóstico es compleja y un infarto de igual tamaño tendrá distinto potencial discapacitante según el área cerebral lesionada.

## **5.6 BIOMARCADORES**

En el estudio de los biomarcadores relacionados con la resistencia a la insulina se observó como los pacientes que reunieron criterios de SM, tuvieron valores significativamente mayores de PCR y PAI-1 activo que aquellos sin SM, tal como se

había publicado anteriormente [167-170]. Los valores de adiponectina no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, a pesar de que fueron algo menores en el grupo de pacientes con SM como ya estaba descrito [171,172]. No se pudieron relacionar los niveles de PAI-1 activo con la mayor resistencia a la recanalización tal como se había planteado en nuestra hipótesis. Es posible que a pesar de que los niveles de PAI-1 fueron mayores en los pacientes con SM, éstos no fuesen lo suficientemente altos como para ejercer un efecto relevante en el bloqueo del tPA exógeno administrado. Independientemente, nuestros resultados no son concordantes con los obtenidos por el grupo de Ribó y colaboradores [27] que observaron, en una muestra menor (n=44) y utilizando el Doppler transcraneal para el diagnóstico de oclusión y recanalización, como los niveles de PAI-1 >34ng/ml eran predictores independientes de resistencia a la recanalización en pacientes con una oclusión proximal de la ACM tratados con tPA.

Sí hemos observado una relación entre los niveles de PCR y el pronóstico a largo plazo. Los niveles de PCR fueron superiores en el grupo de pacientes con mal pronóstico funcional a los tres meses. Los pacientes del tercil superior tuvieron mayor probabilidad de mala evolución funcional a los tres meses en comparación a los pacientes del primer tercil, aunque esta asociación no fue independiente al ajustar por la glicemia basal en el modelo.

La elevación de la PCR, como marcador de respuesta inflamatoria, puede estar en relación al mayor tamaño del área de necrosis. Aunque el pico máximo se alcanza entre las 24-36 horas desde el inicio de la isquemia, elevaciones discretas se observan ya dentro de las primeras cinco horas desde el inicio del ictus [173]. Por otro lado, la existencia de un incremento progresivo de los niveles de PCR al aumentar el número de criterios de SM podría indicar una situación pro-inflamatoria previa agravada por la

respuesta inflamatoria aguda del ictus en curso. Esta hipótesis está apoyada por el hecho de que no hemos observado una correlación significativa entre los niveles de PCR y el volumen del infarto en la TC realizada a las 24-36h.

La resistencia insulínica es la traducción fenotípica de una ventaja evolutiva asociada a una mayor resistencia a la infección, lo que implica un estado de inflamación crónica y una inmunidad innata hipertrofiada. Como efecto contraproducente, puede comportar una respuesta neuroinflamatoria más intensa en el ictus isquémico, con efectos deletéreos. Se conoce que la inflamación está implicada en las distintas fases del ictus [174] y que la inflamación fuera del cerebro tiene también un importante impacto en el pronóstico del ictus tanto a corto como a largo plazo [175]. En concreto, niveles elevados de PCR antes del inicio de la trombólisis predicen la mortalidad en el ictus por oclusión aguda de ACM mientras que la recanalización precoz no mejora el impacto pronóstico negativo de los niveles de PCR elevados [28]. Así, los niveles elevados de PCR en fase hiperaguda del ictus podrían indicar aquellos pacientes con amplificación del daño mediado por inflamación ante cualquier estímulo lesivo

## **5.7 LIMITACIONES DEL ESTUDIO.**

Este trabajo de investigación presenta algunas limitaciones asociadas a la propia práctica clínica y que no son susceptibles de corregirse por un diseño metodológico diferente. En primer lugar, para evitar sesgos de selección, se incluyeron 77 pacientes que fueron tratados dentro de estudios de neuroprotección con citicolina y deferoxamina frente a placebo. La magnitud del efecto terapéutico de estos fármacos fue nula o menor, por lo que no creemos que haya influido en los resultados. En segundo lugar, se incluyeron 49 pacientes que recibieron tratamiento endovascular de rescate que pudo ser determinante en la evolución clínica, tanto en la mejora neurológica precoz y capacidad



funcional a largo plazo como en el volumen de lesión isquémica a las 24 horas. Para controlar este sesgo de rendimiento se analizaron las interacciones entre el SM y el TEV sobre las variables pronósticas (excepto la resistencia a la recanalización), que fueron negativas. Así, la dirección del efecto del SM fue hacia el mal pronóstico funcional tanto en los pacientes tratados con TEV como en los no tratados al comprarlos con los pacientes sin SM (Figura 5B). En tercer lugar, el diagnóstico de resistencia a la recanalización arterial se realizó por Dúplex transcraneal, una técnica que es operador dependiente. A pesar de que todas las exploraciones se realizaron por personas con amplia experiencia en neurosonología a lo largo del período de 24horas/7días de guardia, no se puede descartar que hayan existido diferencias interexplorador en la interpretación de los resultados. En cuarto lugar, la determinación de glucosa basal, colesterol HDL y triglicéridos en los primeros días del ictus pueden verse modificadas por la reacción de estrés, y de esta manera pueden no reflejar exactamente el estatus metabólico del paciente antes del ictus. En quinto lugar, la definición de SM requiere de la medida de la cintura abdominal que en ocasiones puede no haberse realizado en las mejores circunstancias en pacientes con un ictus de muy reciente instauración en que es difícil que puedan mantener la bipedestación. Finalmente, 14 pacientes no pudieron ser evaluados por no disponer de los datos necesarios para el diagnóstico de SM.

## **6. CONCLUSIONES**

## **6.1 CONCLUSIONES A LOS OBJETIVOS PRIMARIOS**

- El SM es un factor predictor independiente de mayor resistencia a la recanalización arterial después del tratamiento trombolítico con tPA intravenoso en pacientes con ictus isquémico por oclusión aguda de la ACM.
- El SM es un factor predictor de peor recuperación neurológica precoz: los pacientes con SM tienen menos probabilidades de experimentar mejoría neurológica dramática durante las primeras 24 horas desde la administración del tPA. Además, el SM se asocia a un peor pronóstico funcional a los tres meses, aunque esta asociación desaparece al ajustar por el resto de variables asociadas a mal pronóstico.
- El SM se asocia a mayor volumen de infarto y una mayor tasa de hemorragia intracerebral sintomática aunque esta asociación no es independiente del resto de covariables.

## **6.2 CONCLUSIONES A LOS OBJETIVOS SECUNDARIOS**

- Los pacientes con SM tienen niveles significativamente superiores de PAI-1 activo y de PCR. Los niveles de adiponectina son inferiores entre los pacientes con SM pero la diferencia no alcanza significación estadística.
- No se ha demostrado influencia de estos biomarcadores en la resistencia a la recanalización arterial, transformación hemorrágica sintomática, volumen de infarto ni mejoría neurológica precoz. Sin embargo, los niveles elevados de PCR se asociaron a mal pronóstico funcional.

## **7. BIBLIOGRAFÍA**

1. Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, Hailpern SM, Ho M, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lloyd-Jones D, McDermott M, Meigs J, Moy C, Nichol G, O'Donnell C, Roger V, Sorlie P, Steinberger J, Thom T, Wilson M, Hong Y; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008; 117: e25-146.
2. Pulsinelli W. Pathophysiology of acute ischaemic stroke. *Lancet*. 1992; 339: 533-6.
3. Baron JC. Perfusion thresholds in human cerebral ischemia: historical perspective and therapeutic implications. *Cerebrovasc Dis*. 2001;11 Suppl 1:2-8.
4. Rha JH, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. *Stroke* 2007; 38: 967-73.
5. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581-7.
6. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, Brott T, Frankel M, Grotta JC, Haley EC Jr, Kwiatkowski T, Levine SR, Lewandowski C, Lu M, Lyden P, Marler JR, Patel S, Tilley BC, Albers G, Bluhmki E, Wilhelm M, Hamilton S; ATLANTIS Trials Investigators; ECASS Trials Investigators; NINDS rt-PA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004; 363: 768-74.

7. Khatri P, Abruzzo T, Yeatts SD, Nichols C, Broderick JP, Tomsick TA, for the IMS I and II Investigators. Good clinical outcome after ischemic stroke with successful revascularization is time-dependent. *Neurology* 2009; 73: 1066-1072.
8. Mazighi M, Serfaty JM, Labreuche J, Laissy JP, Meseguer E, Lavallée PC, Cabrejo L, Slaoui T, Guidoux C, Lapergue B, Klein IF, Olivot JM, Abboud H, Simon O, Niclot P, Nifle C, Touboul PJ, Raphaeli G, Gohin C, Claeys ES, Amarenco P; RECANALISE investigators. Comparison of intravenous alteplase with a combined intravenous-endovascular approach in patients with stroke and confirmed arterial occlusion (RECANALISE study): a prospective cohort study. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 802-9.
9. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Kuelkens S, Larrue V, Lees KR, Roine RO, Soenne L, Toni D, Vanhooren G; SITS-MOST investigators. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007; 369: 275-82.
10. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D; ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359: 1317-1329.
11. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Hacke W, Millán M, Muir K, Roine RO, Toni D, Lees KR; SITS investigators. Thrombolysis with alteplase 3-4.5 hours after acute ischemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet* 2008; 372: 1303-1309.

12. Ahmed N, Wahlgren N, Grond M, Hennerici M, Lees KR, Mikulik R, Parsons M, Roine RO, Toni D, Ringleb P; SITS investigators. Implementation and outcome of thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after an acute stroke: an updated analysis from SITS-ISTR. *Lancet Neurol* 2010; 9: 866-74.
13. del Zoppo GJ, Saver CJ, Jauch EC, Adams HP, on behalf of the American Heart Association Stroke Council. Expansion of the time window for treatment of acute ischemic stroke with intravenous tissue plasminogen activator. A science Advisory from the American Heart Association/ American Stroke Association. *Stroke* 2009; 40: 2945-2948.
14. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, Levi C, Butcher KS, Peeters A, Barber PA, Bladin C, De Silva DA, Byrnes G, Chalk JB, Fink JN, Kimber TE, Schultz D, Hand PJ, Frayne J, Hankey G, Muir K, Gerraty R, Tress BM, Desmond PM; EPITHET investigators. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 299-309.
15. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC, Albers GW, Kaste M, Marler JR, Hamilton SA, Tilley BC, Davis SM, Donnan GA, Hacke W; ECASS, ATLANTIS, NINDS and EPITHET rt-PA Study Group, Allen K, Mau J, Meier D, del Zoppo G, De Silva DA, Butcher KS, Parsons MW, Barber PA, Levi C, Bladin C, Byrnes G. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet*. 2010; 375: 1695-703.
16. Wolpert SM, Bruckmann H, Greenlee R et al. Neuroradiologic evaluation of patients with acute stroke treated with recombinant tissue plasminogen activator. The rt-PA Acute Stroke Study Group. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1993; 14: 3-13

17. Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, Garami Z, Ford SR, Alvarez-Sabin J, Montaner J, Saqqur M, Demchuk AM, Moyé LA, Hill MD, Wojner AW; CLOTBUST Investigators. Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2004; 351: 2170-2178.
18. Fredieu A, Duckwiler GR, Starkman S, Kidwell CS, Jahan R, Vinuela F, Ovbiagele B, Vespa P, Selco S, Rajajee V, Saver JL. Clot burden in acute ischemic stroke: relation to occlusion site and the success of revascularization therapy. *Stroke*. 2005; 36: 449–450.
19. Tan IY, Demchuk AM, Hopyan J, Zhang L, Gladstone D, Wong K, Martin M, Symons SP, Fox AJ, Aviv RI. CT angiography clot burden score and collateral score: correlation with clinical and radiologic outcomes in acute middle cerebral artery infarct. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009; 30: 525-31.
20. Puig J, Pedraza S, Demchuk A, Daunis-I-Estadella J, Termes H, Blasco G, Soria G, Boada I, Remollo S, Baños J, Serena J, Castellanos M. Quantification of thrombus hounsfield units on noncontrast CT predicts stroke subtype and early recanalization after intravenous recombinant tissue plasminogen activator. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012; 33: 90-6.
21. Rubiera M, Ribo M, Delgado-Mederos R, Santamarina E, Delgado P, Montaner J, Alvarez-Sabín J, Molina CA. Tandem internal carotid artery/middle cerebral artery occlusion: an independent predictor of poor outcome after systemic thrombolysis. *Stroke*. 2006; 37: 2301-5.
22. Bozzao L, Fantozzi LM, Bastianello S, Bozzao A, Fieschi C. Early collateral blood supply and late parenchymal brain damage in patients with middle cerebral artery occlusion. *Stroke*. 1989; 20: 735-40.



23. Caplan LR, Hennerici M. Impaired clearance of emboli (washout) is an important link between hypoperfusion, embolism, and ischemic stroke. *Arch Neurol.* 1998; 55: 1475-82.
24. Ribo M, Molina C, Montaner J, Rubiera M, Delgado-Mederos R, Arenillas JF, Quintana M, Alvarez-Sabín J. Acute hyperglycemia state is associated with lower tPA-induced recanalization rates in stroke patients. *Stroke.* 2005; 36: 1705-9.
25. Tsivgoulis G, Saqur M, Sharma VK, Lao AY, Hill MD, Alexandrov AV; CLOTBUST Investigators. Association of pretreatment blood pressure with tissue plasminogen activator-induced arterial recanalization in acute ischemic stroke. *Stroke.* 2007; 38: 961-6.
26. Zangerle A, Kiechl S, Spiegel M, Furtner M, Knoflach M, Werner P, Mair A, Wille G, Schmidauer C, Gautsch K, Gotwald T, Felber S, Poewe W, Willeit J. Recanalization after thrombolysis in stroke patients: predictors and prognostic implications. *Neurology.* 2007; 68: 39-44.
27. Ribo M, Montaner J, Molina CA, Arenillas JF, Santamarina E, Alvarez-Sabín J. Admission fibrinolytic profile predicts clot lysis resistance in stroke patients treated with tissue plasminogen activator. *Thromb Haemost.* 2004; 91: 1146-51.
28. Montaner J, Fernandez-Cadenas I, Molina CA, Ribó M, Huertas R, Rosell A, Penalba A, Ortega L, Chacón P, Alvarez-Sabín J. Poststroke C-reactive protein is a powerful prognostic tool among candidates for thrombolysis. *Stroke.* 2006; 37: 1205-10.
29. Roquer J, Segura T, Serena J, Castillo J. Endothelial dysfunction, vascular disease and stroke: the ARTICO study. *Cerebrovasc Dis.* 2009; 27 Suppl 1:25-37.
30. Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, Bogousslavsky J, Davalos A, Eliasziw M, Fischer M, Furlan A, Kaste M, Lees KR, Soehngen M, Warach S; DIAS Study

Group. The desmoteplase in acute ischemic stroke trial (DIAS). A phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke* 2005; 36: 66-73.

31. Furlan AJ, Eyding D, Albers GW, Al-Rawi Y, Lees KR, Rowley HA, Sachara C, Soehngen M, Warach S, Hacke W; DEDAS Investigators. Dose escalation of desmoteplase for acute ischemic stroke (DEDAS): evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset. *Stroke* 2006; 37: 1227-31.
32. Hacke W, Furlan AJ, Al-Rawi Y, Davalos A, Fiebach JB, Gruber F, Kaste M, Lipka LJ, Pedraza S, Ringelb PA, Rowley HA, Schneider D, Schwamm LH, Leal JS, Sohngen M, Teal PA, Wilhelm-Ogunbiyi K, Wintermark M, Warach S. Intravenous desmoteplase in patients with acute ischaemic stroke selected by MRI perfusion–diffusion weighted imaging or perfusion CT (DIAS-2): a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 141–150.
33. Parsons M, Spratt N, Bivard A, Campbell B, Chung K, Miteff F, O'Brien B, Bladin C, McElduff P, Allen C, Bateman G, Donnan G, Davis S, Levi C. A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2012; 366: 1099-107.
34. Smith WS, Sung G, Starkman S et al. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke.* 2005; 36: 1432-1438
35. Smith WS, Sung G, Saver J et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke.* 2008; 39: 1205-1212

36. Bose A, Henkes H, Alfke K et al. The Penumbra System: a mechanical device for the treatment of acute stroke due to thromboembolism. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008; 29: 1409-1413
37. Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators. The penumbra pivotal stroke trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. *Stroke.* 2009; 40: 2761-2768
38. Dávalos A, Pereira VM, Chapot R, Bonafé A, Andersson T, Gralla J; by the Solitaire Group. Retrospective Multicenter Study of Solitaire FR for Revascularization in the Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Stroke.* 2012; 43: 2699-705.
39. San Román L, Obach V, Blasco J, Macho J, Lopez A, Urra X, Tomasello A, Cervera A, Amaro S, Perandreu J, Branera J, Capurro S, Oleaga L, Chamorro A. Single-Center Experience of Cerebral Artery Thrombectomy Using the TREVO Device in 60 Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke.* 2012; 43: 1657-9
40. Khatri P, Hill MD, Palesch YY, Spilker J, Jauch EC, Carrozzella JA, Demchuk AM, Martin R, Mauldin P, Dillon C, Ryckborst KJ, Janis S, Tomsick TA, Broderick JP; Interventional Management of Stroke III Investigators. Methodology of the Interventional Management of Stroke III Trial. *Int J Stroke.* 2008; 3: 130-7.
41. Saver JL, Jahan R, Levy EI, Jovin TG, Baxter B, Nogueira RG, Clark W, Budzik R, Zaidat OO; for the SWIFT Trialists. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non inferiority trial. *Lancet.* 2012; 380: 1241-9.

42. Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, Jovin TG, Albers GW, Walker GA, Liebeskind DS, Smith WS; for the TREVO 2 Trialists. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet*. 2012; 380: 1231-40.
43. Ricart W, Fernández-Real JM. Insulin resistance as a mechanism of adaptation during human evolution. *Endocrinol Nutr*. 2010; 57: 381-90.
44. Neel JV. Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? *Am J Hum Genet*. 1962; 14: 353-62.
45. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993; 259: 87-91.
46. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- $\alpha$  in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*. 1995; 95: 2409-15.
47. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA*. 1999; 282: 2131-5.
48. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006; 444: 860-7.
49. Fernández-Real JM, Pickup JC. Innate immunity, insulin resistance and type 2 diabetes. *Trends Endocrinol Metab*. 2008; 19: 10-6.
50. Fernández-Real JM, Pickup JC. Innate immunity, insulin resistance and type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2012; 55: 273-8.
51. Murphy TJ, Paterson HM, Mannick JA, Lederer JA. Injury, sepsis, and the regulation of Toll-like receptor responses. *J Leukoc Biol*. 2004; 75: 400-7.

52. Watt MJ, Hevener A, Lancaster GI, Febbraio MA. Ciliary neurotrophic factor prevents acute lipid-induced insulin resistance by attenuating ceramide accumulation and phosphorylation of c-Jun N-terminal kinase in peripheral tissues. *Endocrinology*. 2006; 147: 2077-85.
53. Aljada A, Mohanty P, Ghanim H, Abdo T, Tripathy D, Chaudhuri A, Dandona P. Increase in intranuclear nuclear factor kappaB and decrease in inhibitor kappaB in mononuclear cells after a mixed meal: evidence for a proinflammatory effect. *Am J Clin Nutr*. 2004; 79: 682-90.
54. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest*. 2005; 115:1111-9.
55. Romeo GR, Lee J, Shoelson SE. Metabolic syndrome, insulin resistance, and roles of inflammation - mechanisms and therapeutic targets. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012; 32: 1771-6.
56. Emanuela F, Grazia M, Marco de R, Maria Paola L, Giorgio F, Marco B. Inflammation as a Link between Obesity and Metabolic Syndrome. *J Nutr Metab*. 2012; 2012: 476380.
57. Ahima RS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14: 242S–249S.
58. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW., Jr Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112: 1796–1808.
59. Xu H, Barnes GT, Yang Q, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003; 112: 1821–1830.

60. Surmi BK, Hasty AH. Macrophage infiltration into adipose tissue: initiation, propagation and remodeling. *Future Lipidol.* 2008; 3: 545-556.
61. Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Seo K, Yamashita H, Hosoya Y, Ohsugi M, Tobe K, Kadowaki T, Nagai R, Sugiura S. In vivo imaging in mice reveals local cell dynamics and inflammation in obese adipose tissue. *J Clin Invest.* 2008; 118: 710-21.
62. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 29–33.
63. Liu M, Liu F. Transcriptional and post-translational regulation of adiponectin. *Biochem J.* 2009; 425: 41-52.
64. Wang B, Trayhurn P. Acute and prolonged effects of TNF-alpha on the expression and secretion of inflammation-related adipokines by human adipocytes differentiated in culture. *Pflugers Arch.* 2006; 452: 418-27.
65. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha- and obesity-induced insulin resistance. *Science.* 1996; 271: 665-8.
66. Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF-alpha function. *Nature.* 1997; 389: 610-4.
67. Maachi M, Piéroni L, Bruckert E, Jardel C, Fellahi S, Hainque B, Capeau J, Bastard JP. Systemic low-grade inflammation is related to both circulating and adipose tissue TNFalpha, leptin and IL-6 levels in obese women. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004; 28: 993-7.
68. Fernandez-Real JM, Vayreda M, Richart C, Gutierrez C, Broch M, Vendrell J, Ricart W. Circulating interleukin 6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity

- in apparently healthy men and women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 1154-9.
69. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest.* 2006; 116: 1793-801.
  70. Gerich JE. Control of glycaemia. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1993; 7: 551-86.
  71. Karlsson HK, Zierath JR. Insulin signaling and glucose transport in insulin resistant human skeletal muscle. *Cell Biochem Biophys.* 2007; 48: 103-13.
  72. Lizcano JM, Alessi DR. The insulin signalling pathway. *Curr Biol.* 2002; 12: R236-8.
  73. Savage DB, Petersen KF, Shulman GI. Disordered lipid metabolism and the pathogenesis of insulin resistance. *Physiol Rev.* 2007; 87: 507-20.
  74. Williams ES, Baylin A, Campos H. Adipose tissue arachidonic acid and the metabolic syndrome in Costa Rican adults. *Clin Nutr.* 2007; 26: 474-82.
  75. Roden M. How free fatty acids inhibit glucose utilization in human skeletal muscle. *News Physiol Sci.* 2004; 19:92-6.
  76. Nakamura S, Takamura T, Matsuzawa-Nagata N, Takayama H, Misu H, et al. Palmitate induces insulin resistance in H4IIEC3 hepatocytes through reactive oxygen species produced by mitochondria. *J Biol Chem.* 2009; 284: 14809–14818.
  77. Salgin B, Ong KK, Thankamony A, Emmett P, Wareham NJ, Dunger DB. Higher fasting plasma free Fatty Acid levels are associated with lower insulin secretion in children and adults and a higher incidence of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: 3302-9.

78. Kendall DM, Harmel AP. The metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cardiovascular disease: understanding the role of insulin resistance. *Am J Manag Care*. 2002; 8: S635-53.
79. Reaven GM. Insulin resistance, the insulin resistance syndrome, and cardiovascular disease. *Panminerva Med*. 2005; 47: 201-10.
80. Bays HE. "Sick fat," metabolic disease, and atherosclerosis. *Am J Med*. 2009; 122: S26-37.
81. Lee NK, Sowa H, Hinoi E, Ferron M, Ahn JD, Confavreux C, Dacquin R, Mee PJ, McKee MD, Jung DY, Zhang Z, Kim JK, Mauvais-Jarvis F, Ducy P, Karsenty G. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell*. 2007; 130: 456-69.
82. Ferron M, Wei J, Yoshizawa T, Del Fattore A, DePinho RA, Teti A, Ducy P, Karsenty G. Insulin signaling in osteoblasts integrates bone remodeling and energy metabolism. *Cell*. 2010; 142: 296–308.
83. Wickelgren I. Tracking insulin to the mind. *Science*. 1998; 280(5363):517-9.
84. Janson J, Laedtke T, Parisi JE, O'Brien P, Petersen RC, Butler PC. Increased risk of type 2 diabetes in Alzheimer disease. *Diabetes*. 2004; 53: 474-81.
85. Craft S. Insulin resistance and Alzheimer's disease pathogenesis: potential mechanisms and implications for treatment. *Curr Alzheimer Res*. 2007; 4: 147-52.
86. de la Monte SM. Insulin resistance and Alzheimer's disease. *BMB Rep*. 2009; 42: 475-81.
87. Moloney AM, Griffin RJ, Timmons S, O'Connor R, Ravid R, O'Neill C. Defects in IGF-1 receptor, insulin receptor and IRS-1/2 in Alzheimer's disease indicate



possible resistance to IGF-1 and insulin signalling. *Neurobiol Aging*. 2010; 31: 224-43.

88. Talbot K, Wang HY, Kazi H, Han LY, Bakshi KP, Stucky A, Fuino RL, Kawaguchi KR, Samoyedny AJ, Wilson RS, Arvanitakis Z, Schneider JA, Wolf BA, Bennett DA, Trojanowski JQ, Arnold SE. Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline. *J Clin Invest*. 2012; 122: 1316-38.
89. Bomfim TR, Forny-Germano L, Sathler LB, Brito-Moreira J, Houzel JC, Decker H, Silverman MA, Kazi H, Melo HM, McClean PL, Holscher C, Arnold SE, Talbot K, Klein WL, Munoz DP, Ferreira ST, De Felice FG. An anti-diabetes agent protects the mouse brain from defective insulin signaling caused by Alzheimer's disease- associated A $\beta$  oligomers. *J Clin Invest*. 2012; 122: 1339-53.
90. Craft S, Baker LD, Montine TJ, Minoshima S, Watson GS, Claxton A, Arbuckle M, Callaghan M, Tsai E, Plymate SR, Green PS, Leverenz J, Cross D, Gerton B. Intranasal insulin therapy for Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment: a pilot clinical trial. *Arch Neurol*. 2012; 69: 29-38.
91. Tabák AG, Jokela M, Akbaraly TN, Brunner EJ, Kivimäki M, Witte DR. Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study. *Lancet*. 2009; 373: 2215-21.
92. Salgin B, Ong KK, Thankamony A, Emmett P, Wareham NJ, Dunger DB. Higher fasting plasma free Fatty Acid levels are associated with lower insulin secretion in children and adults and a higher incidence of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97: 3302-9.

93. Yanai H, Tomono Y, Ito K, Furutani N, Yoshida H, Tada N. The underlying mechanisms for development of hypertension in the metabolic syndrome. *Nutr J.* 2008; 7: 10.
94. Rocchini AP. Obesity hypertension, salt sensitivity and insulin resistance. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2000; 10: 287-294.
95. Sarafidis PA, Bakris GL. Insulin and endothelin: an interplay contributing to hypertension development? *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 379–385.
96. Cachofeiro V, Miana M, Martín-Fernández B, de las Heras N, Lahera V. Obesidad, inflamación y disfunción endotelial. *Rev Esp Obes.* 2006; 4: 195-204.
97. Yanai H, Tomono Y, Ito K, Furutani N, Yoshida H, Tada N. Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *JAMA.* 2002; 287: 1420-6.
98. Eckel RH, Alberti KGMM, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com) Vol 375 January 16, 2010.
99. Rahmouni K, Correia ML, Haynes WG, Mark AL. Obesity-associated hypertension: new insights into mechanisms. *Hypertension.* 2005; 45: 9-14.
100. Schneider DJ. Abnormalities of coagulation, platelet function, and fibrinolysis associated with syndromes of insulin resistance. *Coron Artery Dis.* 2005; 16: 473-6.
101. Godsland IF, Crook D, Proudler AJ, Stevenson JC. Hemostatic risk factors and insulin sensitivity, regional body fat distribution, and the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 90: 190-7.

- 102.** Alessi MC, Juhan-Vague I. Metabolic syndrome, haemostasis and thrombosis. *Thromb Haemost.* 2008; 99: 995-1000.
- 103.** Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia.* 1985; 28: 412-9.
- 104.** Zimmet P. Addressing the insulin resistance syndrome: a role for the thiazolidinediones. *Trends Cardiovasc Med.* 2002; 12: 354-62.
- 105.** Zavaroni I, Bonora E, Pagliara M, Dall'Aglio E, Luchetti L, Buonanno G, Bonati PA, Bergonzani M, Gnudi L, Passeri M, et al. Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *N Engl J Med.* 1989; 320: 702-6.
- 106.** Hanley AJ, Karter AJ, Williams K, Festa A, D'Agostino RB Jr, Wagenknecht LE, Haffner SM. Prediction of type 2 diabetes mellitus with alternative definitions of the metabolic syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Circulation.* 2005; 112: 3713-3721.
- 107.** Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet.* 2005; 365: 1415-1428.
- 108.** Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988; 37: 1595-607.
- 109.** WHO: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a Who Consultation, 1999.
- 110.** Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, Wareham N, Yudkin JS, Morris R, Zavaroni I, van Dam R, Feskens E, Gabriel R, Diet M, Nilsson P, Hedblad B; European Group For The Study Of Insulin Resistance (EGIR).

Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab.* 2002; 28: 364-76.

111. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001; 285: 2486-2497.
112. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome –a new worldwide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med.* 2006; 23: 469-480.
113. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005; 112: 2735-2752.
114. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, Kitzmiller J, Knowler WC, Lebovitz H, Lernmark A, Nathan D, Palmer J, Rizza R, Saudek C, Shaw J, Steffes M, Stern M, Tuomilehto J, Zimmet P; Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2003; 26: 3160-7.
115. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M; American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the

European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28: 2289-304.

- 116.** Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, Montori VM. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49: 403-14.
- 117.** Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Morris RW. Metabolic syndrome vs Framingham Risk Score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2005; 165: 2644-50.
- 118.** Koskinen J, Kähönen M, Viikari JS, Taittonen L, Laitinen T, Rönnemaa T, Lehtimäki T, Hutri-Kähönen N, Pietikäinen M, Jokinen E, Helenius H, Mattsson N, Raitakari OT, Juonala M. Conventional cardiovascular risk factors and metabolic syndrome in predicting carotid intima-media thickness progression in young adults: the cardiovascular risk in young Finns study. *Circulation*. 2009 21; 120: 229-36.
- 119.** Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009; 120: 1640-5.

120. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care*. 2005; 28: 2745-9.
121. Fernández-Bergés D, Cabrera de León A, Sanz H, Elosua R, Guembe MJ, Alzamora M, Vega-Alonso T, Félix-Redondo FJ, Ortiz-Marrón H, Rigo F, Lama C, Gavrilá D, Segura-Fragoso A, Lozano L, Marrugat J. Síndrome metabólico en España: prevalencia y riesgo coronario asociado a la definición armonizada y a la propuesta por la OMS. Estudio DARIOS. *Rev Esp Cardiol*. 2012; 65: 241-8.
122. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, et-al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9,1 million participants. *Lancet*. 2011; 377: 557-67.
123. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, Rinfret S, Schiffrin EL, Eisenberg MJ. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56: 1113-32.
124. Gorter PM, Olijhoek JK, van der Graaf Y, Algra A, Rabelink TJ, Visseren FL; SMART Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with coronary heart disease, cerebrovascular disease, peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm. *Atherosclerosis*. 2004; 173: 363-9.
125. Czernichow S, Greenfield JR, Galan P, Jellouli F, Safar ME, Blacher J, Hercberg S, Levy BI. Macrovascular and microvascular dysfunction in the metabolic syndrome. *Hypertens Res*. 2010; 33: 293-7.
126. Ninomiya JK, L'Italien G, Criqui MH, Whyte JL, Gamst A, Chen RS. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004; 109: 42-6.

127. Boden-Albala B, Sacco RL, Lee HS, Grahame-Clarke C, Rundek T, Elkind MV, Wright C, Giardina EG, DiTullio MR, Homma S, Paik MC. Metabolic syndrome and ischemic stroke risk: Northern Manhattan Study. *Stroke* 2008; 39: 30-5.
128. Koren-Morag N, Goldbourt U, Tanne D. Relation between the metabolic syndrome and ischemic stroke or transient ischemic attack: a prospective cohort study in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *Stroke*. 2005; 36: 1366-71.
129. Chen HJ, Bai CH, Yeh WT, Chiu HC, Pan WH. Influence of metabolic syndrome and general obesity on the risk of ischemic stroke. *Stroke*. 2006; 37: 1060-4.
130. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Bonadonna RC, Muggeo M; Bruneck study. Carotid atherosclerosis and coronary heart disease in the metabolic syndrome: prospective data from the Bruneck study. *Diabetes Care*. 2003; 26: 1251-7.
131. Ovbiagele B, Saver JL, Lynn MJ, Chimowitz M; WASID Study Group. Impact of metabolic syndrome on prognosis of symptomatic intracranial atherostenosis. *Neurology*. 2006; 66: 1344-9.
132. Bang OY, Saver JL, Ovbiagele B, Choi YJ, Yoon SR, Lee KH. Adiponectin levels in patients with intracranial atherosclerosis. *Neurology*. 2007; 68: 1931-7.
133. López-Cancio E, Galán A, Dorado L, Jiménez M, Hernández M, Millán M, Reverté S, Suñol A, Barallat J, Massuet A, Alzamora MT, Dávalos A, Arenillas JF. Biological Signatures of Asymptomatic Extra- and Intracranial Atherosclerosis: The Barcelona-AsIA (Asymptomatic Intracranial Atherosclerosis) Study. *Stroke* 2012; 43: 2712-9.
134. Bokura H, Yamaguchi S, Iijima K, Nagai A, Oguro H. Metabolic syndrome is associated with silent ischemic brain lesions. *Stroke*. 2008; 39: 1607-9.

135. Arenillas JF, Ispuerto L, Millán M, Escudero D, Pérez de la Ossa N, Dorado L, Guerrero C, Serena J, Castillo J, Dávalos A. Metabolic syndrome and resistance to IV thrombolysis in middle cerebral artery ischemic stroke. *Neurology*. 2008; 71: 190-5.
136. Arenillas JF, Sandoval P, Pérez de la Ossa N, Millán M, Guerrero C, Escudero D, Dorado L, López-Cancio E, Castillo J, Dávalos A. The metabolic syndrome is associated with a higher resistance to intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in women than in men. *Stroke*. 2009; 40: 344-9.
137. Calleja AI, García-Bermejo P, Cortijo E, Bustamante R, Rojo Martínez E, González Sarmiento E, Fernández-Herranz R, Arenillas JF. Insulin resistance is associated with a poor response to intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke. *Diabetes Care*. 2011; 34: 2413-7.
138. Dávalos A, Alvarez-Sabín J, Castillo J, Díez-Tejedor E, Ferro J, Martínez-Vila E, Serena J, Segura T, Cruz VT, Masjuan J, Cobo E, Secades JJ; International Citicoline Trial on acUte Stroke (ICTUS) trial investigators. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial). *Lancet*. 2012; 380: 349-57.
139. Protocolos de Neurointervencionismo y de Tratamiento Trombolítico en Situaciones Especiales en el Ictus Isquémico Agudo. Servicios de Neurología, Radiodiagnóstico, IDI (Institut Diagnòstic per Imatge) y Neurorradiología intervencionista de los hospitales: Hospital Universitario Germans Trias i Pujol (Badalona), Hospital Doctor Josep Trueta (Girona), Hospital del Mar (Barcelona). Dr. Dávalos. 2009.
140. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute



stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet*. 2000; 355: 1670-4.

141. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R et al, for the ECASS Study Group. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995; 274: 1017–1025.
142. Larrue V, von Kummer RR, Muller A, Bluhmki E. Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a secondary analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II). *Stroke*. 2001; 32: 438–441.
143. Pedraza S, Puig J, Blasco G, Daunis-I-Estadella J, Boada I, Bardera A, Castellanos M, Serena J. Reliability of the ABC/2 method in determining acute infarct volume. *J Neuroimaging*. 2012; 22: 155-9.
144. Burgin WS, Malkoff M, Felberg RA, Demchuk AM, Christou I, Grotta JC, Alexandrov AV. Transcranial doppler ultrasound criteria for recanalization after thrombolysis for middle cerebral artery stroke. *Stroke*. 2000; 31: 1128-32.
145. El-Mitwalli A, Saad M, Christou I, Malkoff M, Alexandrov AV. Clinical and sonographic patterns of tandem internal carotid artery/middle cerebral artery occlusion in tissue plasminogen activator-treated patients. *Stroke*. 2002; 33: 99-102.
146. Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, Aichner F, Bluhmki E, Dávalos A, Erilä T, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Köhrmann M, Larrue V, Lees KR, Machnig T, Roine RO, Toni D, Vanhooren G; Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MONitoring STudy Investigators. Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data

profile in randomized controlled trials: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MONitoring Study (SITS-MOST). *Stroke*. 2008; 39: 3316-22.

147. Ahmed N, Dávalos A, Eriksson N, Ford GA, Glahn J, Hennerici M, Mikulik R, Kaste M, Lees KR, Lindsberg PJ, Toni D; SITS Investigators. Association of admission blood glucose and outcome in patients treated with intravenous thrombolysis: results from the Safe Implementation of Treatments in Stroke International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR). *Arch Neurol*. 2010; 67: 1123-30.
148. Carter AM, Cymbalista CM, Spector TD, Grant PJ; EuroCLOT Investigators. Heritability of clot formation, morphology, and lysis: the EuroCLOT study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007; 27: 2783-9.
149. Fatah K, Silveira A, Tornvall P, Karpe F, Blomback M, Hamsten A. Proneness to formation of tight and rigid fibrin gel structures in men with myocardial infarction at a young age. *Thromb Haemost*. 1996; 76: 535–540.
150. Collet JP, Allali Y, Lesty C, Tanguy ML, Silvain J, Ankri A, Blanchet B, Dumaine R, Gianetti J, Payot L, Weisel JW, Montalescot G. Altered fibrin architecture is associated with hypofibrinolysis and premature coronary atherothrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006; 26: 2567–2573.
151. Fuentes B, Castillo J, San José B, Leira R, Serena J, Vivancos J, Dávalos A, Nuñez AG, Egido J, Díez-Tejedor E; Stroke Project of the Cerebrovascular Diseases Study Group, Spanish Society of Neurology. The prognostic value of capillary glucose levels in acute stroke: the GLyceria in Acute Stroke (GLIAS) study. *Stroke*. 2009; 40: 562-8.
152. Piironen K, Putaala J, Rosso C, Samson Y. Glucose and acute stroke: evidence for an interlude. *Stroke*. 2012; 43: 898-902.

153. Dorado L, Arenillas JF, Millán M, Pérez De La Ossa N, Guerrero C, Dávalos A. Prognostic impact of time-point and degree of arterial recanalization of acute middle cerebral artery occlusions after intravenous tPA administration. *Med Clin (Barc)*. 2009; 132: 609-15.
154. Cramer SC. Repairing the human brain after stroke. II. Restorative therapies. *Ann Neurol*. 2008; 63: 549-60.
155. Carmichael ST. Themes and strategies for studying the biology of stroke recovery in the poststroke epoch. *Stroke*. 2008; 39: 1380-8.
156. Pohjasvaara T, Vataja R, Leppävuori A, Kaste M, Erkinjuntti T. Depression is an independent predictor of poor long-term functional outcome post-stroke. *Eur J Neurol*. 2001; 8: 315-9.
157. Larrue V, von Kummer R, del Zoppo G, Bluhmi E. Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke: potential contributing factors in the European Cooperative Acute Stroke Study. *Stroke* 1997; 28: 957-960.
158. Lansberg MG, Thijs VN, Bammer R, Kemp S, Wijman CA, Marks MP, Albers GW; DEFUSE Investigators. Risk factors of symptomatic intracerebral hemorrhage after tPA therapy for acute stroke. *Stroke*. 2007; 38: 2275-8.
159. Martí-Fàbregas J, Bravo Y, Cocho D, Martí-Vilalta JL, Díaz-Manera J, San Román L, Puig M, Blanco M, Castellanos M, Millán M, Roquer J, Obach V, Maestre J. Frequency and predictors of symptomatic intracerebral hemorrhage in patients with ischemic stroke treated with recombinant tissue plasminogen activator outside clinical trials. *Cerebrovasc Dis*. 2007; 23: 85-90.
160. Gonçalves FM, Jacob-Ferreira AL, Gomes VA, Casella-Filho A, Chagas AC, Marcaccini AM, Gerlach RF, Tanus-Santos JE. Increased circulating levels of

matrix metalloproteinase (MMP)-8, MMP-9, and pro-inflammatory markers in patients with metabolic syndrome. *Clin Chim Acta*. 2009; 403: 173-7.

161. Mieczkowska J, Mosiewicz J, Barud W, Kwaśniewski W. Changes in the activity of connective tissue matrix enzymes in the metabolic syndrome. *Arch Med Sci*. 2011; 7: 634-41.
162. Castellanos M, Leira R, Serena J, Pumar JM, Lizasoain I, Castillo J, Dávalos A. Plasma metalloproteinase-9 concentration predicts hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2003; 34: 40-6.
163. Castellanos M, Sobrino T, Millán M, García M, Arenillas J, Nombela F, Brea D, Perez de la Ossa N, Serena J, Vivancos J, Castillo J, Dávalos A. Serum cellular fibronectin and matrix metalloproteinase-9 as screening biomarkers for the prediction of parenchymal hematoma after thrombolytic therapy in acute ischemic stroke: a multicenter confirmatory study. *Stroke*. 2007; 38: 1855-9.
164. Dorado L, Millán M, de la Ossa NP, Guerrero C, Gomis M, López-Cancio E, Ricciardi AC, Dávalos A. Influence of antiplatelet pre-treatment on the risk of intracranial haemorrhage in acute ischaemic stroke after intravenous thrombolysis. *Eur J Neurol*. 2010; 17: 301-6.
165. Diedler J, Ahmed N, Sykora M, Uyttenboogaart M, Overgaard K, Luijckx GJ, Soenne L, Ford GA, Lees KR, Wahlgren N, Ringleb P. Safety of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in patients receiving antiplatelet therapy at stroke onset. *Stroke*. 2010; 41: 288-94.
166. Mazya M, Egido JA, Ford GA, Lees KR, Mikulik R, Toni D, Wahlgren N, Ahmed N; SITS Investigators. Predicting the risk of symptomatic intracerebral hemorrhage in ischemic stroke treated with intravenous alteplase: safe

Implementation of Treatments in Stroke (SITS) symptomatic intracerebral hemorrhage risk score. *Stroke*. 2012; 43:1524-31.

167. Anand SS, Yi Q, Gerstein H, Lonn E, Jacobs R, Vuksan V, Teo K, Davis B, Montague P, Yusuf S; Study of Health Assessment and Risk in Ethnic Groups; Study of Health Assessment and Risk Evaluation in Aboriginal Peoples Investigators. Relationship of metabolic syndrome and fibrinolytic dysfunction to cardiovascular disease. *Circulation*. 2003;108: 420-5.
168. Meigs JB, Mittleman MA, Nathan DM, et al. Hyperinsulinemia, hyperglycemia, and impaired hemostasis: the Framingham Offspring Study. *JAMA*. 2000; 283: 221–228.
169. Frohlich M, Imhof A, Berg G, Hutchinson WL, Pepys MB, Boeing H, Muche R, Brenner H, Koenig W 2000 Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome: a population-based study. *Diabetes Care* 2000; 23: 1835-9.
170. Yang T, Chu CH, Hsieh PC, Hsu CH, Chou YC, Yang SH, Bai CH, You SL, Hwang LC, Chung TC, Sun CA. C-reactive protein concentration as a significant correlate for metabolic syndrome: a Chinese population-based study. *Endocrine*. 2012 Jul 19.
171. Trujillo ME, Scherer PE. Adiponectin--journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. *J Intern Med*. 2005; 257: 167-75.
172. Mojiminiyi OA, Abdella NA, Al Arouj M, Ben Nakhi A. Adiponectin, insulin resistance and clinical expression of the metabolic syndrome in patients with Type 2 diabetes. *Int J Obes (Lond)*. 2007; 31: 213-20.
173. Di Napoli M. Early inflammatory response in ischemic stroke. *Thromb Res*. 2001; 103: 261-4.

- 174.** Lambertsen KL, Biber K, Finsen B. Inflammatory cytokines in experimental and human stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012; 32: 1677-98.
- 175.** McColl BW, Allan SM, Rothwell NJ. Systemic infection, inflammation and acute ischemic stroke. *Neuroscience.* 2009; 158: 1049-61.

## **8. ANEXOS**

# ANEXO I. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS.

**Registro tratamiento de reperusión**

Teléfonos de contacto paciente y familiares: \_\_\_\_\_

## 1. DATOS GENERALES

FECHA DEL ICTUS: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

### ARTERIA OCLUIDA

- TICA
- ACM ( H1,  H2)
- TANDEM (ACM + carótida)
- ACA
- ACP
- Vertebral
- Basilar ( Proximal,  Media,  Distal)
- No oclusión

- DERECHA
- IZQUIERDA
- AMBOS HEMISFERIOS
- TRONCO-CEREBELO

### Método diagnóstico

- DTC / Dúplex TC
  - AngioTC
  - AngioRM
  - Angiografía
- (marcar todos los realizados)

### TRATAMIENTO REALIZADO

- tPA ev
- tPA ev + intervencionismo
- Intervencionismo primario

### Ensayo clínico:

- ICTUS TRIAL (ticitina vs. Placebo)
- TANDEM (defenoxamina vs. Placebo)
- EDAS (Desmoteplase vs. placebo)
- TALECRIS (Plasmin)
- STAR (registrado tromboectomías con Solitaire)

## TIEMPOS (hh:mm)

INICIO SÍNTOMAS	__ : __ : __
ICTUS DEL DESPERTAR o CRONOLOGÍA INCIERTA?	<input type="checkbox"/> SÍ
ÚLTIMA HORA VISTO ASINTOMÁTICO	__ : __ : __
HORA VISTO CON SÍNTOMAS	__ : __ : __
LLEGADA A HUGTIP	__ : __ : __
PACIENTE INGRESADO EN HUGTIP?	<input type="checkbox"/> SÍ (Servicio: _____)

### TRASLADO DESDE OTRO CENTRO PRIMARIO

- Girona
  - Mar
  - Otros \_\_\_\_\_
- HORA DE LLEGADA AL CENTRO PRIMARIO: \_\_ : \_\_ : \_\_

## 2. ANTECEDENTES MÉDICOS:

RANKIN PREVIO: \_\_\_\_\_

### FACTORES DE RIESGO (conocidos o diagnosticados durante ingreso)

- Fumador (activo o fumador 5 años)
- HTA (TA > 140/90 o 3ta hipotensión)
- DM (los det. glic. apenas > 126 o 3ta hipoglucemia)
- DL (los det. > 200, LDL > 130, HDL < 35, TG > 170 o 3ta)
- ACFA (previa o en ECG durante el ingreso)
- Card. Isquémica
- Valvulopatía embolígena
- Vasc. Periférica
- Ictus isquémico previo
- EPOC
- Antecedentes familiares de ictus

### TRATAMIENTO PREVIO

- AIS
- CLOPIDOGREL
- DICUMARÍNICOS (INR: \_\_\_\_\_)
- ESTATINAS
- BECAS
- ASA 2
- BETALQUEANTES
- OSMÉTICOS
- FIBRINOLITICOS
- OTROS: \_\_\_\_\_

### Hábito alcohol:

- Nunca
- < 10g/día
- 10-40 g/día
- > 40 g/día
- > 80 g/día

### Tipo de bebida:

- Vino tinto
- Vino blanco
- Cerveza
- Licor

## 3. VARIABLES RADIOLÓGICAS:

1ª NEUROIMAGEN	Fecha: ____/____/____	Hora: ____:____	Hospital:
TAC	NORMAL ACH hipod.	<1/3 ≥1/3	ASPECTS: _____
MRI	DWI:	NO <1/3 ≥1/3	ASPECTS: _____
	Mismatch:	NO PWI-DWI >20%	angioRM/DWI
	FLAIR:	Normal Hiperintensidad súl	Lesión establecida
TAC perfusión	Mismatch:	NO CBV-MTT >20%	

2ª NEUROIMAGEN	Fecha: ____/____/____	Hora: ____:____	Hospital:
TAC	NORMAL ACH hipod.	<1/3 ≥1/3	ASPECTS: _____
MRI	DWI:	NO <1/3 ≥1/3	ASPECTS: _____
	Mismatch:	NO PWI-DWI >20%	angioRM/DWI
	FLAIR:	Normal Hiperintensidad súl	Lesión establecida
TAC perfusión	Mismatch:	NO CBV-MTT >20%	

TAC 24-36h	Fecha: ____/____/____	Hora: ____:____	Hospital:
Hipodensidad	NO <1/3 >1/3	ACA ACP VB	Varios
Volumen hipodensidad (cm <sup>3</sup> )	x x = /2+ cc		
ACH hipodensia	SE NO		
Transformación hemorrágica	NO IHS IHZ PH1 PH2 rPH HSA		
Tc. Hemorrágica intrínseca	SE NO		
Edema cerebral. Grado:	NO 1 2 3 Maligno		

Edema: Grado 1 (aumento de tamaño) / Grado 2 (aumento volumen) / Grado 3 (aumento línea media) / Maligno (grado 3 + déficits neurológicos)

## 4. TRATAMIENTO TROMBOLÍTICO ENDOVENOSO

HORA INICIO DEL BOLO EV: \_\_\_\_:\_\_\_\_:\_\_\_\_  
 DOSIS TOTAL TPA EV: \_\_\_\_\_ mg  tPA ev administrado en otro CP

### PATRÓN TIBI EN DTC/DÚPLEX TC

	TIBI (Por TIBI a x mm)	RECANALIZACIÓN (No / Parcial / Completa)	REOCCLUSIÓN (N/A)	Eco-CONTRASTE (N/A)
BASAL (pre-tto)				
2 H (post-tto)				
6 H				
24 H				

TIBI 0: No flow  
 TIBI 1: normal flow, pero limitado en flujo distal  
 TIBI 2: Normal, arteriovenosa estenosis o ocluida (< 50%/seg) con flujo telangiectásico posterior.  
 TIBI 3: arteriovenosa normal, flujo telangiectásico posterior, sin 30% ocluido o la contralateral.  
 TIBI 4: sin superior a 100%/seg o > 100% respecto a la contralateral (patron recanalización o estenosis residual).  
 TIBI 5: Patron normal.

### CAUSA DE NO TRATAMIENTO ENDOVASCULAR DE RESCATE

- Recanalización con tPA ev o no oclusión arterial
- Oclusión no accesible
- Lesión establecida o no mismatch en Neuroimagen
- Hemorragia intracerebral en Neuroimagen
- Tiempo de evolución
- Criterios de edad / rankin / comorbilidad
- Otros criterios médicos: \_\_\_\_\_



## 5. TRATAMIENTO ENDOVASCULAR

### INDICACIÓN DEL PROCEDIMIENTO ENDOVASCULAR

- Rescate tras TPA iv
- Oclusión Carótida/Vertebral
- Paciente anticoagulado
- Choque reciente
- Cronología >4.5h o despertar/incierto
- Otros \_\_\_\_\_

### TIEMPOS DEL PROCEDIMIENTO (Minutos)

ENTRADA EN SALA DE ARTERIOGRAFÍA	--:--
GROIN PUNCTURE	--:--
ESTUDIO ANGIOGRÁFICO BASAL	--:--
MOMENTO DE RECANALIZACIÓN	--:--
FIN DEL PROCEDIMIENTO	--:--

### DISPOSITIVOS UTILIZADOS

- IFR Ia (Dosis total: \_\_\_\_\_)
- MERCI
- SOLITAIRE
- TREVO
- STENT NO REMOVIBLE
- Otros \_\_\_\_\_

NUMERO DE FASES: \_\_\_\_\_

Marcar más de uno si terapia combinada

### TRATAMIENTO EN CARÓTIDA EXTRACRANEAL:

- STENT --:--
- ANGIOPLASTIA --:--

### PATRÓN ANGIOGRÁFICO

	TICI	TIME
BASAL		
FINAL		

TICI 0: Ausencia de perfusión distal  
TICI 1: Mínima perfusión  
TICI 2a: Perfusión parcial (<2/3 del territorio afecto)  
TICI 2b: Perfusión parcial (>2/3 del territorio afecto)  
TIME 0: Oclusión  
TIME 1: Recanalización parcial en flujo distal  
TIME 2: Recanalización parcial con flujo distal

## 6. VARIABLES CLÍNICAS Y BIOLÓGICAS:

PESO: \_\_\_ Kg    TALLA: \_\_\_ m    CINTURA ABDOM: \_\_\_ cm

### ANÁLITICA de INGRESO:

Glicemia ayunas: \_\_\_\_\_ mg/dl    HbA1c: \_\_\_\_\_ %  
 Colesterol total: \_\_\_\_\_ mg/dl    TG: \_\_\_\_\_ mg/dl  
 HDL: \_\_\_\_\_ mg/dl    LDL: \_\_\_\_\_ mg/dl

Variable	Basal	2h	24h	7 días	Máxima 0-24	Mínima 0-24
TEMPERATURA						
GLUCEMIA						
TAS						
TAD						
PLAQUETAS						
TP %						
TTPA (seg)						
INR						
FIBRINOGENO						
LEUCOCITOS						

## 7. EVOLUCIÓN CLÍNICA

- ### COMPLICACIONES DURANTE EL PROCEDIMIENTO:
- Perforación arterial con extravasación de contraste
  - Reoclusión
  - Embolismo distal
  - Vasoespasmo que requiere tratamiento
  - No posibilidad de tratamiento por dificultad técnica
  - Hipotensión que requiere tratamiento
  - Bradicardia que requiere tratamiento
  - Otros: \_\_\_\_\_

DOSIS TOTAL HEPARINA DURANTE EL PROCEDIMIENTO: \_\_\_\_\_ Ue

GLUCEMIA PREVIA: \_\_\_\_\_ mg/dl

ANESTESIA:  GENERAL /  SEDACIONALGESIA  
 INTUBACIÓN:  SI /  NO  
 EXTUBACIÓN EN SALA DE ANGIO:  SI /  NO

LUGAR DE INGRESO:  
 USA  
 Traslado a otro centro primario  
 UCI / REA  
 Día de ingreso en UCI / REA: \_\_\_\_\_  
 Día de SOT: \_\_\_\_\_

## 7. EVOLUCIÓN CLÍNICA

NIHSS	TOTAL	DETALLADO
Basal:		_____ / _____ / _____
Pre TPA iv:		
Post TPA iv:		
Pre intervencionismo:		
Post intervencionismo (primeros 90 minutos):		
24h:		_____ / _____ / _____
A los 7 días (o más si es antes de la primera semana):		_____ / _____ / _____
mRS a los 7 días		

### ETIOLOGÍA TOAST

- CARDIOEMBÓLICO
- ATEROEMBÓLICO ( Intracraneal /  Extracraneal)
- LACUNAR
- INDETERMINADO
- OTROS \_\_\_\_\_

### COMPLICACIONES MÉDICAS DURANTE EL INGRESO

SISTÉMICAS Y CARDIACAS	Fecha de aparición	NEUROLÓGICAS	Fecha de aparición
<input type="checkbox"/> Neumonía broncoaspiración		<input type="checkbox"/> Crisis convulsiva	
<input type="checkbox"/> Fiebre		<input type="checkbox"/> Deterioro neurológico precoz	
<input type="checkbox"/> Infección otitis		<input type="checkbox"/> Edema cerebral maligno	
<input type="checkbox"/> Infección sistémica		<input type="checkbox"/> Recurrencia Ictus	
<input type="checkbox"/> Hemorragia sistémica		<input type="checkbox"/> sICH	
<input type="checkbox"/> TVP			
<input type="checkbox"/> IAM			
<input type="checkbox"/> Insuficiencia cardíaca			
<input type="checkbox"/> Insuficiencia respiratoria			
<input type="checkbox"/> Otros _____			
		<b>EXITUS:</b>	
		Causa	

□

**SITUACIÓN CLÍNICA a los 3 MESES:**

CCEE (DRA: _____, DRA: _____)
NIHSS A LOS 90 DÍAS: _____
RANKIN A LOS 90 DÍAS: _____
BARTHEL A LOS 90 DÍAS: _____

## **ANEXO II. CLASIFICACIÓN TOAST**

### **Criterios de ictus isquémico aterotrombótico (aterosclerosis de grandes arterias).**

- Estenosis >50% o placa ulcerada mayor de 2 mm de profundidad en arteria intracraneal o extracraneal ipsilateral, demostrada mediante dúplex/doppler, angiografía, angio-resonancia o TC helicoidal.
- Ausencia de cardiopatía embolígena u otra posible causa para el ictus después de realizadas las exploraciones paraclínicas necesarias.

### **Criterios de ictus isquémico cardioembólico.**

- Cuadro compatible con embolia de origen cardíaco.
- Presencia de una cardiopatía embolígena.
- Exclusión de lesiones ateromatosas vasculares cerebrales significativas (ver criterios de infarto aterotrombótico), u otra posible etiología para el ictus.

### **Criterios de ictus isquémico lacunar (enfermedad arterial de pequeño vaso).**

- Infarto de origen presumiblemente isquémico y diámetro máximo de 1.5cm, localizado en el territorio de las arterias perforantes cerebrales, causados por lipohialinosis o microateromatosis de dichas arterias y que cursan clínicamente en forma de uno de los síndromes lacunares clásicos (hemiparesia pura, síndrome sensitivo puro, síndrome sensitivo-motor, hemiparesia atáxia o disatria-mano torpe). La existencia de hipertensión arterial o diabetes mellitus apoya el diagnóstico. No deben existir fuentes potenciales de embolismo de origen cardíaco ni estenosis >50% en arterias extracraneales ipsilaterales.

### **Criterios de ictus isquémico de causa indeterminada.**

El infarto cerebral de causa desconocidas se define como aquel infarto no lacunar que ha ocurrido en ausencia de accidentes isquémicos transitorios previos, signos físicos o evidencia angiográfica de enfermedad oclusiva aterotrombótica o embolismo de origen cardiaco o arterial.

Incluye los siguientes casos:

- Evaluación inadecuada o insuficiente.
- Ausencia de una etiología determinada pese a un estudio exhaustivo.
- Datos conflictivos por la existencia simultánea de dos o más etiologías posibles de infarto cerebral.

### **Criterios de ictus isquémico de otras etiologías determinadas.**

En esta categoría se incluyen pacientes con ictus isquémico debido a etiologías poco frecuentes, tales como vasculopatías no ateroscleróticas, estados de hipercoagulabilidad, alteraciones hematológicas, arteriopatías no inflamatorias, arteriopatías inflamatorias no infecciosas, migraña-ictus, vasoespasmos, enfermedades hereditarias y enfermedades metabólicas.

### ANEXO III. ESCALA NIHSS

ÍTEM	OPCIONES DE RESPUESTA	PUNTOS
Nivel de consciencia (NC)	Alerta	0
	No alerta (mínimos estímulos verbales)	1
	No alerta (estímulos repetidos o dolorosos)	2
	Respuestas reflejas	3
NC-preguntas	Ambas respuestas correctas	0
1. ¿En qué mes estamos?	Una respuesta correcta	1
2. ¿Qué edad tiene?	Ninguna respuesta correcta	2
NC-órdenes	Ambas órdenes correctas	0
1. Cierre los ojos	Una orden correcta	1
2. Abra y cierre la mano	Ninguna orden correcta	2
Mirada conjugada	Normal	0
	Parálisis parcial de la mirada	1
	Desviación forzada de la mirada	2
Campo visual	Normal	0
	Hemianopsia parcial	1
	Hemianopsia completa	2
	Ceguera total	3
Paresia facial	Movilidad normal	0
	Paresia parcial	1
	Parálisis total	2
	Paresia con afectación superior o bilateral	3

Paresia del brazo D/I	No caída del brazo en 10 segundos	0/0
	Caída del brazo en menos de 10 segundos pero no llega a contactar con la cama	1/1
	Levanta el brazo pero contacta con la cama en menos de 10 segundos	2/2
	No levanta el brazo contra gravedad o cae inmediatamente	3/3
	Ausencia de movimiento	4/4
Paresia de la pierna (D/I)	No caída de la pierna en 5 segundos	0/0
	Caída de la pierna en menos de 5 segundos pero no llega a contactar con la cama	1/1
	Levanta la pierna pero contacta con la cama en menos de 5 segundos	2/2
	No levanta la pierna contra gravedad	3/3
	Ausencia de movimiento	4/4
Disimetría (dedo-nariz y talón-rodilla)	Ausente	0
	Presente en una extremidad	1
	Presente en dos o más extremidades	2
Sensibilidad	Normal	0
	Leve o moderada hipoestesia	1
	Anestesia grave o total	2
Lenguaje	Normal	0
	Afasia leve o moderada	1
	Afasia grave	2

	Mutista con comprensión nula	3
Disartria	Normal	0
	Leve o moderada (puede ser entendido)	1
	Grave (ininteligible o anartria)	2
Extinción-Negligencia- Inatención	Sin alteraciones	0
	Inatención o extinción en una de las modalidades (visual, táctil, espacial o corporal)	1
	Hemi-inatención o negligencia grave, o a más de una modalidad	2
PUNTUACIÓN TOTAL		0-42

#### ANEXO IV. ESCALA DE RANKIN MODIFICADA.

<b>0</b>	<b>Asintomático.</b>
<b>1</b>	<b>Incapacidad no significativa pese a la existencia de síntomas: capaz de realizar su trabajo y actividades habituales.</b>
<b>2</b>	<b>Incapacidad ligera: incapaz de realizar todas sus actividades previas (conducir, trabajar, leer,...), pero capaz de atender sus necesidades personales sin ayuda.</b>
<b>3</b>	<b>Incapacidad moderada: capaz de caminar sin ayuda de otra persona pero requiere alguna ayuda para las actividades más complejas (comprar, cocina, limpieza de la casa) por lo que precisa ser visitado por un cuidador al menos dos veces por semana.</b>
<b>4</b>	<b>Incapacidad moderadamente grave: incapaz de caminar sin ayuda, incapaz de atender sus necesidades básicas sin ayuda (aseo, vestirse, comer,...) por lo que precisa ser visitado por un cuidador al menos una vez al día.</b>
<b>5</b>	<b>Incapacidad grave: encamado, incontinente, requiere atención constante y cuidados de enfermería.</b>
<b>6</b>	<b>Muerte.</b>