

INFECCIÓ A LA FASE AGUDA DE L'ICTUS: ESTUDI PRONÒSTIC I APORTACIONS AL DIAGNÒSTIC PRECOÇ

Tesi doctoral presentada per David Salat i Foix
Facultat de Medicina
Universitat Autònoma de Barcelona
Barcelona, 2013

Agraïment

Miquel Martí i Pol ens va recordar (L'àmbit de tots els àmbits, 1981) que “amb passes lentes i a voltes indecises. Així, i no d'altra manera, podem créixer i assumir la creixença”. Cap de les passes, però, es fa en solitud i en cadascuna s'hi reflecteix, necessàriament, el contacte que hem tingut amb les persones amb qui hem conviscut. Aquesta tesi, fruit d'una de les passes que he fet recentment, és una petjada on, ben segur, molts de vosaltres (Aina, Anna, Carme, Ester, Francesc, Gabriel, Jaume, Joan, Josep, Laia, Lluís, Manel, Marc, Maria Teresa, Mireia, Roger, Rosa, Toni, Vicenç, Xavier i encara molts d'altres que ara m'oblido) us hi podreu, en un o altre sentit i en major o menor mesura, reconèixer.

En començar a escriure aquestes línies, volia trobar la manera d'agrair a cadascú de vosaltres el que hi heu aportat, però ben aviat vaig adonar-me de la dificultat de fer-ho. Inicialment, em reconfortava saber que altres persones amb molt més talent que jo havien tingut problemes similars (“com t'ho podria dir, perquè em fos senzill i et fos veritat” (Lluís Llach), “notes que ajuntant-les sonen bé, em passen pel cap, i lletra amb lletra faig paraules però no em sé explicar” (Lax'n'Busto)) i ho seguia provant. Finalment, però, vaig trobar un poema que explicava el que jo no havia estat capaç, i vaig decidir compartir-lo amb vosaltres:

(Para que yo me llame Ángel González, a Áspero Mundo, 1956)

*Para que yo me llame Ángel González,
para que mi ser pese sobre el suelo,
fue necesario un ancho espacio
y un largo tiempo:
hombres de todo el mar y toda tierra,
fértiles vientres de mujer, y cuerpos
y más cuerpos, fundiéndose incesantes
en otro cuerpo nuevo.*

*Solsticios y equinoccios alumbraron
con su cambiante luz, su vario cielo,
el viaje milenario de mi carne
trepando por los siglos y los huesos.
De su pasaje lento y doloroso
de su huida hasta el fin, sobreviviendo
nafragios, aferrándose
al último suspiro de los muertos,
yo no soy más que el resultado, el fruto,
lo que queda, podrido, entre los restos;
esto que veis aquí,
tan sólo esto:
un escombros tenaz, que se resiste
a su ruina, que lucha contra el viento,
que avanza por caminos que no llevan
a ningún sitio. El éxito
de todos los fracasos. La enloquecida
fuerza del desaliento...*

Si l'enginy d'Antonio Machado m'hagués portat a la classe de retòrica del professor Juan de Mairena (1936) i em demanés "váyalo poniendo en lenguaje poético", suposo que m'aixecaria i m'aproparia amb passes lentes i indecises a la pissarra, agafaria un tros de guix i escriuria amb lletra clara (clara-ment il·legible, si més no):

Gràcies per tot

Només voldria que penseu, com el mestre quan va haver de valorar la resposta original: “no está mal.”

ÍNDIX

I. Introducció	5
a. L'ictus	5
<i>i. concepte</i>	6
<i>ii. classificació</i>	6
b. Epidemiologia	8
c. Repercussió	9
<i>i. individual (morbi-mortalitat)</i>	9
<i>ii. poblacional (socioeconòmica)</i>	10
d. Fisiopatologia de l'ictus isquèmic	11
<i>i. la cascada isquèmica</i>	11
<i>ii. la zona de penombra</i>	13
<i>iii. neuroreparació: plasticitat neuronal, neurogènesi i angiogènesi</i>	13
<i>iv. biomarcadors</i>	14
e. Factors pronòstics	16
<i>i. no modificables</i>	16
<i>ii. modificables</i>	16
f. Intervenció en la història natural: principals avenços (recents) en el tractament	17
<i>i. els tractaments de reperfusió</i>	17
<i>ii. la unitat d'ictus</i>	18
g. Infecció a la fase aguda de l'ictus	19
<i>i. epidemiologia</i>	19
<i>ii. factors predisposants</i>	20
1. immunosupressió	20
2. exposició a gèrmens ambientals	21

<i>iii. significació pronòstica</i>	21
h. Estudis d'intervenció (antibioticoteràpia) precoç	23
II. Objectius	25
III. Mètodes	27
IV. Resultats	30
V. Discussió	33
a. Limitacions de l'estat actual de coneixement	34
b. Les nostres aportacions	36
c. Les nostres limitacions (línies obertes per al treball en el futur)	39
<i>i. necessitat de replicació dels resultats</i>	39
<i>ii. incorporació de nous marcadors</i>	40
d. A mode de conclusió	41
VI. Conclusions	43
VII. Bibliografia	45
VIII. Compendi de publicacions	51
a. Avances en la fisiopatología y manejo de las infecciones en la fase aguda del ictus.	52
b. Immunological biomarkers improve the accuracy of clinical risk models of infection in the acute phase of ischemic stroke.	59
IX. Annex	67
a. Ischemic stroke outcome and early infection: its deleterious effect seems to operate also among tissue plasminogen activator-treated patients.	68
b. Resum dels resultats	74
X. Apèndixs	75

a. Escala de Rankin modificada (ERm)	76
b. Índice de Barthel (IB)	77
c. Escala del National Institutes of Health (NIHSS)	78

I. INTRODUCCIÓ

a. L'ictus

i. concepte

El terme *ictus* (mot llatí que significa *cop*) s'utilitza per referir-se a episodis de disfunció neurològica d'instauració brusca i, més concretament, a aquells per als que se suposa una causa vascular. *Stroke* n'és l'equivalent en llengua anglesa.

ii. classificació

Els episodis als què es refereix poden classificar-se atenent a diversos criteris, entre els que pot destacar-se:

- La disfunció neurològica pot originar-se per la obstrucció del flux sanguini a un territori (isquèmia) o per la lesió de la paret vascular amb extravasació de sang al parènquima circumdant (hemorràgia). Aquesta distinció pot fer-se clarament utilitzant les diferents modalitats de neuroimatge. En les sèries publicades el primer, que serà l'objecte d'aquest treball, suposa aproximadament el 85% (les xifres oscil·len entre el 71.7% i el 93%) dels episodis.

- La descripció clínica de l'episodi, base de la classificació OCSF, permet inferir de manera raonable quin en pot ser el vas responsable i l'extensió de teixit afectat. Aquesta aproximació permet orientar la seva possible etiologia (i, en conseqüència, la seqüència òptima d'exploracions complementàries a realitzar) i pronòstic (tant l'evolució neurològica, a curt i llarg termini, en el propi episodi com el risc de recurrència). Les categories en què es divideixen els episodis neurovasculars en aquesta classificació són:

- TACS (total anterior circulation syndrome): coexistència de dèficit motor o sensitiu en un mínim de 2 territoris (entre cara, braç i cama), dèficit campimètric i disfunció cortical (afàsia en l'afectació de l'hemisferi dominant, qualsevol de les síndromes de negligència en la del no dominant).

- LACS (lacunar syndrome): qualsevol entre hemisíndrome motora, sensitiva o sensitivo-motora proporcionada, hemiparèsia-atàxia o disàrtria-mà maldestra.

- POCS (posterior circulation syndrome): dades concloents d'afectació del territori vèrtebro-basilar (hemianòpsia homònima aïllada, síndromes creuades

(afectació de parells cranials i vies llargues contralaterals), dèficit motor o sensitiu bilateral o síndrome cerebel·losa).

- PACS (partial anterior circulation syndrome): coexistència de 2 de les 3 components de la TACS, parèsia i/o hipoestèsia afectant un territori més restringit que en la LACS, o afectació cortical aïllada (exceptuant l'hemianòpsia aïllada).

En la sèrie inicial (Bamford, 1991) la proporció de cadascuna d'aquestes categories fou de 17%, 25%, 24% i 34% respectivament; en estudis posteriors amb major nombre de participants (Di Carlo, 2006; Sprigg, 2007) s'observa un augment de TACS (27%-35%) i una disminució de POCS (5%-17%). Tal com s'ha esmentat, aquesta classificació permet formular un pronòstic, si més no als 12 mesos, dels pacients que pateixen un ictus isquèmic, tal com s'ha sintetitzat en una anàlisi dels diversos estudis que van portar a la seva elaboració (Al-Buhairi, 1998):

	mortalitat	recurrència	Dependència*
TACS	60%	6%	36%
LACS	11%	9%	28%
POCS	19%	20%	19%
PACS	16%	17%	29%

*puntuació a l'escala de Rankin modificada (ERm)>2

- L'etiologia dels episodis és determinant a l'hora d'implementar les estratègies de prevenció de possibles recurrències. Una de les classificacions que ha estat més utilitzada és la TOAST (Adams, 1993), que diferencia entre:

- Ateroscleròtic: quadre amb simptomatologia cortical o cerebel·losa, lesió >15 mm a la neuroimatge i estenosi $\geq 50\%$ en un dels vasos (extra- o intracranial) responsables de la irrigació del territori afectat. La prevenció secundària comprèn l'ús d'antiagregants i estatines, el control dels factors de risc vascular i la valoració de la indicació de tractament (percutani o quirúrgic) de revascularització.

- Cardioembòlic: quadre amb simptomatologia cortical o cerebel·losa, lesió >15 mm a la neuroimatge i cardiopatia potencialment embolígena. La prevenció secundària comprèn fonamentalment l'anticoagulació.

- De petit vas: síndrome lacunar sense les troballes pròpies d'altres categories (no és necessari que s'identifiqui la llacuna (lesió subcortical de <15 mm) responsable

de la simptomatologia). La prevenció secundària comprèn l'antiagregació, les estatines i el control dels factors de risc vascular.

- D'altra etiologia coneguda: en funció del resultat de les exploracions complementàries (bàsicament patologia vascular (dissecció arterial, displàsia fibromuscular o vasculitis) i estats procoagulants). Òbviament, la prevenció secundària s'ha d'ajustar a l'entitat concreta que s'hagi identificat.

- Indeterminada: per manca de resultats concloents, pel fet que l'estudi no s'hagi completat o per la identificació de més d'una causa potencial. Habitualment, la prevenció secundària és idèntica a la de la patologia de petit vas.

b. Epidemiologia

Des de la 2a meitat del segle XX la malaltia cerebrovascular ha estat reconeguda com una de les principals causes de morbi-mortalitat i discapacitat en els països desenvolupats.

Una meta-anàlisi recent (Zhang, 2012) mostrà que la incidència d'ictus als països inclosos en l'estudi (França, Alemanya, Espanya, Regne Unit i Estats Units) és baixa fins als 45-55 anys i posteriorment creix exponencialment. Tot i que, en conjunt, no es van trobar diferències per sexe, l'anàlisi estratificada per grups d'edat mostra de manera força consistent una incidència major en homes. La taxa d'incidència ajustada per edat fou de 69-77 casos per 100.000 dones-any i 108-122 casos per 100.000 homes-any. A Espanya, les dades més recents foren recollides l'any 2006 per diferents grups (Lugo, Almeria, Segovia, Talavera de la Reina i Mallorca) integrats en l'estudi IBERICTUS (Díaz-Guzmán, 2012). Es van identificar 2.257 ictus (dels quals 1.817 (81%) foren isquèmics) i es calcularen unes taxes d'incidència (estandarditzades a la població europea d'aquell any) de 147 (interval de confiança (IC) del 95% 140-153) i de 118 (IC 95% 112-123), respectivament. La incidència es relacionà clarament amb l'edat creixent. Dels 1.779 episodis en què s'arribà a un diagnòstic etiològic, 35% foren aterotrombòtics, 20% cardioembòlics, 18% per patologia de petit vas, 3% per altres causes conegudes i 24% indeterminats.

Quant als factors de risc vascular clàssics (que inclouen història familiar, sexe i edat entre els no modificables, i hipertensió arterial, diabetis mellitus, dislipèmia, sobrepès, tabaquisme i sedentarisme entre els modificables), el més important, i considerat

responsable de fins el 13% de l'excés de morbi-mortalitat que confereixen, és la hipertensió arterial.

c. Repercussió

i. individual (morbi-mortalitat)

L'heterogeneïtat de manifestacions clíniques que pot presentar la malaltia cerebrovascular fa que el seu pronòstic s'hagi de valorar, més que no pas en funció de les seqüeles concretes que se'n derivin, en termes d'autonomia, qualitat de vida i mortalitat.

Tot i que, possiblement, l'aspecte més rellevant quant al pronòstic dels pacients afectes d'un ictus isquèmic sigui la discapacitat que en resulta, se n'han publicat pocs estudis prospectius. A més, tal com posa de manifest una revisió de Paci et al. (2011) que inclou dades sobre 8.138 pacients, els resultats d'aquests estudis no són sempre consistents. A curt termini, el pronòstic dels pacients està determinat fonamentalment per la gravetat del dèficit neurològic i la possible existència de deteriorament neurològic en els primers 5 dies (tots dos valorats per la puntuació en l'escala NIHSS), l'edat i l'estat funcional pre-mòrbid; a llarg termini, el pronòstic funcional es relaciona amb aquests mateixos factors i amb episodis vasculars recurrents (Hankey, 2002; Khatri, 2011). Com a exemple, l'estudi de Hankey et al. (2002) mostrà que el 42% de pacients amb primer ictus sobreviu als 5 anys i que, d'aquests, el 30.7% viuen al domicili familiar amb algun grau de dependència i el 17.9% han estat institucionalitzats. Per tant, únicament el 21.5% de pacients afectes d'ictus (o, el que és equivalent, el 51.2% dels supervivents) es mantenen autònoms als 5 anys de l'episodi.

La principal limitació a l'hora d'estudiar un concepte com és "qualitat de vida" possiblement sigui el seu caràcter subjectiu. En aquest sentit, un dels treballs més importants en aquest camp (Tengs, 2001) mostra l'àmplia variabilitat en la percepció de la repercussió que pot tenir l'ictus: en una escala de 0 (mort) a 1 (estat de salut complerta), els coeficients que els pacients aplicarien en el càlcul d'anys de vida ajustats per qualitat a la seva situació van de 0.29 a 0.903. En fer l'anàlisi per subgrups de gravetat de l'episodi, aquesta variabilitat es manifesta, no només per l'amplitud, sinó també pel solapament dels intervals: 0.45-0.92 per ictus menor (NIHSS 1-4), 0.12-0.81 per ictus moderat (NIHSS 5-20) i -0.02-0.71 per ictus major (NIHSS >20). En

aquest mateix estudi es va determinar que el dèficit neurològic (fonamentalment motor) residual explica aproximadament el 55% de l'efecte de l'episodi sobre la qualitat de vida. En estudis posteriors s'ha suggerit que el 45% restant és majoritàriament atribuïble a trastorns afectius (tant precedents com reactius al propi ictus) i la manca de suport social.

Fins i tot entre països desenvolupats, la mortalitat de la malaltia vascular mostra una variació geogràfica significativa. La literatura mèdica ofereix dades de mortalitat que oscil·len entre 10-26% al mes i 26-32% a l'any de l'episodi índex (Johnston, 2009). En termes poblacionals, la meta-anàlisi de Zhang et al. (2012) recull xifres que van de 24-38 morts per 100.000 habitants i any a França i els Estats Units fins a 41-68 a Itàlia i el Regne Unit. En tots els estudis es constata que el sexe femení i l'edat creixent són factors pronòstics de major mortalitat. Els estudis longitudinals suggereixen que, en conjunt, la mortalitat associada a l'ictus ha disminuït en els darrers anys (per exemple, el registre nacional alemany recull 52.4 morts per 100.000 habitants l'any 2000 i 32.3 l'any 2008). Tot i que la causa d'aquesta observació no ha estat clarament definida, ha estat relacionada tant amb el decrement de la seva incidència com amb la millora en el seu maneig.

ii. poblacional (socioeconòmica)

La majoria d'estudis sobre el cost econòmic de la malaltia cerebrovascular s'han centrat en els anomenats "costos directes". Entre aquests, un dels més extensos duts a terme a Europa inclogué 441 pacients de diversos centres italians (Fattore, 2012). Durant l'any de seguiment el cost directe per pacient fou de 19.953€ (11.747€ de cost sanitari i 8.206€ de cost no sanitari). Entre els costos sanitaris, hi destaquen els 5.573€ de l'hospitalització inicial i els 4.112€ del tractament de rehabilitació. Entre els no sanitaris, els 6.656€ de *cures informals*. Els costos farmacològics per pacient (aspecte en què és difícil distingir entre els derivats del propi ictus i els derivats de diferents co-morbiditats) van ser d'uns 50€ mensuals.

Un aspecte important és el fet que el cost sanitari disminueix significativament al llarg del temps. Un estudi recent (Luengo-Fernández, 2012), per exemple, mostrà que el cost durant el primer any després de l'episodi equival aproximadament al dels 4 següents, i que el cost a llarg termini està directament relacionat amb la magnitud del dèficit neurològic residual (i, en conseqüència, del grau de dependència del pacient) i amb episodis vasculars, ja siguin coronaris o cerebrals, recurrents.

Tot i la dificultat metodològica que comporta el seu estudi, caldria afegir a l'estudi de costos els anomenats "costos indirectes" (definites com els derivats de l'exclusió del pacient o els seus cuidadors de l'activitat econòmica prèvia). Un estudi suec recent (Persson, 2012) suggereix que ja en el primer any aquest concepte suposa prop del 10% del cost derivat de la malaltia, i Taylor et al. (1996) van calcular que, considerant tot el període entre l'episodi i la defunció del pacient, podien arribar a suposar el 60% del cost total.

d. Fisiopatologia de l'ictus isquèmic

Tal com suggereix el seu propi nom, el succés central en un episodi neurovascular isquèmic és la interrupció del flux sanguini a un territori encefàlic. La conseqüència immediata d'aquest fet és la privació de substrats (molt característicament glucosa i oxigen) del teixit afecte. Clàssicament, es considerava que, en cas que aquesta situació no revertís en un termini determinat, que podia oscil·lar entre pocs minuts i 6-8 hores (Saver, 2006), depenent, per exemple, de l'existència de circulació col·lateral o condicionament previ del teixit isquèmic, es desenvolupa una lesió estructural (infart) i el dèficit neurològic esdevé irreversible. En contraposició a aquesta visió "estàtica", actualment s'entén la fisiopatologia de l'ictus isquèmic com un procés "dinàmic" en què s'interrelacionen múltiples sistemes:

i. la cascada isquèmica

Amb aquest terme es fa referència al conjunt de conseqüències metabòliques de la isquèmia, sobretot en teixits amb alta dependència de l'aportació de glucosa i oxigen (Iadecola, 2011; Kanekar, 2012).

La repercussió més immediata de la manca de substrats al teixit isquèmic és la incapacitat de generar trifosfat d'adenosina (ATP). Una de les primeres conseqüències d'aquest fet és l'aparició d'edema citotòxic, causat per la pèrdua de funció de la bomba de $\text{Na}^+\text{-K}^+$ i la subsegüent acumulació de Na^+ (i passivament d'aigua) a l'espai intracel·lular. Posteriorment, possiblement en resposta a pèrdua del potencial transmembrana, es produeix alliberament de glutamat. A part de l'efecte excitotòxic d'aquest aminoàcid, l'activació d'alguns dels seus receptors específics (bàsicament els de N-metil D-aspartat (NMDA) i els d'àcid α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropionat (AMPA)) es segueix de l'obertura de canals de Ca^{2+} i l'entrada

massiva d'aquest catió a l'espai intracel·lular. El principal mecanisme de toxicitat del Ca^{2+} intracel·lular és l'activació d'activitats enzimàtiques Ca^{2+} -dependents (entre les que destaquen la calpaïna, les caspases, la sintasa d'òxid nítric Ca^{2+} -dependent, les fosfolipases A2 i C i les cicloxigenases), que contribueixen a la disfunció mitocondrial, la peroxidació de membranes, inflamació i apoptosi. A la zona de penombra, el procés final (iniciat en les primeres hores, però actiu durant diversos dies) és la inducció dels mecanismes d'apoptosi. En aquest procés poden distingir-se una via intrínseca (depenent de les conseqüències metabòliques de la isquèmia anteriorment citades) i una via extrínseca (depenent de la unió de factor de necrosi tumoral (TNF)- α), que convergeixen en l'activació de l'activitat caspasa, responsable última del dany de les estructures cel·lulars que el defineixen.

D'altra banda, és important reconèixer la participació de mediadors de la inflamació en la resposta a la isquèmia. Les cèl·lules que inicien la resposta immunològica a l'ictus són els macròfags perivasculars (que alliberen, entre d'altres, interleucina (IL)-1 α , IL-12, IL-23, TNF- α , quimocines, i òxid nítric), i els mastòcits (que alliberen histamina, heparina, triptasa, quimasa, metal·loproteinases de la matriu (MMP) 2 i 9, i TNF). Posteriorment, la disrupció de les membranes cel·lulars suposa l'arribada a l'espai intersticial (ja sigui provinents del citoplasma de cèl·lules necrosades o per degradació de la pròpia matriu extracel·lular) de diverses substàncies, col·lectivament anomenades molècules del patró molecular associat al perill. Aquestes substàncies activen receptors de tipus Toll (TLR) del sistema immunitari innat i receptors escombriaires (*scavenger*) que reconeixen lipoproteïnes de baixa densitat modificades presents abundantment a la microglia (ja activada per l'efecte del glutamat i la pèrdua de la inhibició que suposa el contacte de l'antigen CD200 neuronal amb el seu receptor específic), amb el que s'indueix la síntesi de citocines pro-inflamatòries per part dels leucòcits que infiltren el teixit lesionat i es preparen les cèl·lules dendrítiques per a la presentació d'antígens. Aquests processos conclouen en alliberament de diverses citocines i molècules d'adhesió, entre les que destaquen el TNF- α , la IL-1 i la IL-6 (sintetitzades pels leucòcits) i la catepsina (sintetitzada per la microglia), i la progressiva infiltració leucocitària del teixit isquèmic/necròtic. Finalment, cal destacar que persisteix certa controvèrsia sobre la possible participació del sistema immunitari adaptatiu en la lesió tissular, ja que si bé s'ha identificat l'existència d'una reacció específica front a antígens cerebrals, la seva cronologia no és consistent amb el que es coneix del funcionament d'aquest sistema.

Per tal de reconèixer que l'ictus no afecta exclusivament les neurones, recentment s'ha encunyat el terme *unitat neurovascular*, de la que la barrera hemato-encefàlica (composta per cèl·lules endotelials, projeccions astrocítiques i la matriu extracel·lular) és un element central. La seva disrupció, en què estan implicades les activitats tPA i metal·loproteïnasa de la matriu, comença cap a les 4-6 hores d'isquèmia i es manifesta bàsicament en el moment de la reperfusió en forma d'edema vasogènic i, sobretot, de transformació hemorràgica.

ii. la zona de penombra

A l'àrea de teixit isquèmic que resulta de l'ictus poden diferenciar-se, conceptualment, un centre (anomenat nucli o *core*), irreversiblement necrosat, i la perifèria (anomenada zona de penombra). Fisiopatològicament, la zona de penombra pot definir-se com la porció de teixit isquèmic (identificat per l'absència de potencials espontanis) on es manté l'activitat metabòlica mínima per garantir la viabilitat neuronal (definida per la preservació del potencial i el gradient iònic transmembrana). S'ha calculat que en aquesta zona es manté un flux sanguini entre 10 i 25 mL/100 g de teixit/minut (Fisher, 2012). L'evolució del teixit afectat depèn del restabliment del flux cerebral a valors per sobre del límit superior d'aquest rang en un termini determinat (funció de l'estat de la circulació col·lateral, episodis previs d'isquèmia i certes variables metabòliques, com ara la glicèmia, la temperatura o l'acidosi); en tot cas, s'accepta que el reclutament de la zona de penombra al nucli de l'infart es completa en 6-8 hores (Heiss, 2012).

El fonament de les teràpies de revascularització (així com dels intents, fins avui infructuosos, de trobar estratègies de neuroprotecció) és, precisament, evitar l'evolució de la zona de penombra a infart. Per tal de seleccionar pacients que poden beneficiar-se de tractament de revascularització un cop excedit l'interval de 4.5 hores actualment acceptat per a la seva aplicació, s'han desenvolupat diverses tècniques de neuroimatge, incloent la discordància (*mismatch*) entre la lesió en seqüències potenciades en perfusió (PWI) i difusió (DWI) en la ressonància magnètica i la tomografia computeritzada de perfusió (Shang, 2012).

iii. neuroreparació: plasticitat neuronal, neurogènesi i angiogènesi

El terme *plasticitat neuronal*, inclou la sèrie d'adaptacions funcionals (supressió de la inhibició GABA-èrgica i activació de circuits col·laterals) i anatòmiques (sinaptogènesi) mitjançant les quals es prova de compensar el dèficit neurològic causat per l'ictus. A

nivell clínic és un dels fonaments de la medicina física i rehabilitació (Johansson, 2011).

La descoberta recent de l'existència de mecanismes de neuroreparació operatius en període post-natal ha refutat la concepció clàssica que el sistema nerviós central no podia regenerar-se (Font, 2010). Els processos de neurogènesi i angiogènesi, que espontàniament tenen lloc de manera restringida, s'indueixen i evolucionen paral·lelament després de lesions estructurals, com ara l'infart cerebral. En aquesta situació, la secreció de factors de creixement i citocines (entre els que destaquen la IL-1 α , el TNF- α , l'òxid nítric, el factor de creixement transformant- α , el factor de creixement derivat de les plaquetes, el factor de creixement vascular endotelial i el factor de creixement de fibroblasts) per part de cèl·lules endotelials de la perifèria de la zona isquèmica dirigeix la migració de precursors neurals (des de la zona subgranular del gir dentat, la regió subventricular d'algunes àrees corticals o la substantia nigra) i contribueix a la formació de neovasos a la zona de penombra. Actualment, però la teràpia biològica per pacients amb ictus està en fase experimental.

iv. biomarcadors plasmàtics

Aquests avenços en el coneixement de la fisiopatologia de l'ictus ha portat en els darrers anys a la identificació de múltiples biomarcadors plasmàtics en l'ictus agut, si bé el seu ús a la pràctica clínica no s'ha generalitzat (bàsicament perquè no s'ha comprovat que la seva determinació suposi un avantatge clar respecte d'avaluacions més senzilles, com per exemple la puntuació a l'escala NIHSS). Seguint l'estructura d'una revisió recent (Jickling, 2011) es pot sintetitzar el resultat dels estudis realitzats en els següents apartats:

- Marcadors per al diagnòstic d'infart cerebral: Entre les diverses substàncies que s'han avaluat, el títol d'anticossos contra les subunitats NR2A i NR2B del receptor NMDA del glutamat i 2 panells (incloent la proteïna S100B, el factor von Willebrand i la MMP9, juntament amb la molècula d'adhesió de cèl·lules vasculars en el primer i amb factor de creixement neurotròpic de tipus B i la proteïna quimiotàctica de monòcits-1 en el segon) han mostrat una sensibilitat i especificitat >90% per diferenciar pacients amb ictus de controls sans. Alguns autors suggereixen que, de fet, són marcadors de lesió cerebral, independentment de la seva naturalesa. En aquesta línia, podrien tenir més interès alguns marcadors que pretenen diferenciar pacients amb ictus isquèmic d'aquells amb entitats clínicament similars (anomenats en la literatura en llengua anglesa *stroke mimics*). L'estudi més extens en què s'avaluaren biomarcadors amb

aquesta finalitat mostrarà que la determinació de proteïna S100B, MMP9, D-dímer i peptid natriurètic cerebral (BNP) tenia una sensibilitat acceptable (85%), però escassa especificitat (34%). A més, un altre problema per a l'ús clínic d'aquests marcadors és el fet que, en ocasions, la distinció s'estableix entre 6 i 24 hores des de l'inici dels símptomes, quan ha expirat el període en què el tractament fibrinolític és possible.

- Marcadors per al diagnòstic etiològic de l'infart cerebral: L'aplicació principal dels biomarcadors en aquest camp seria definir el diagnòstic del 30% de casos que actualment es consideren criptogènics. S'ha observat que, en comparació amb els aterotrombòtics, els ictus cardioembòlics presenten nivells significativament més elevats de BNP i D-dímer (amb sensibilitat, especificitat i valors predictius dependents del punt de tall escollit en cada estudi). Altres estudis han mostrat que pacients amb ictus aterotrombòtics presenten nivells de proteïna C reactiva significativament més elevats que pacients amb patologia de petit vas. La limitació principal d'aquests estudis és, òbviament, la dificultat per validar els resultats en una cohort de pacients realment diagnosticats d'ictus criptogènic.

- Marcadors pronòstics: Tot i que, intuïtivament, podria pensar-se que el pronòstic de l'ictus depèn del volum de teixit infartat (i, en aquest sentit, l'àrea sota la corba de la concentració d'un marcador al llarg del temps en seria un bon estimador), en la pràctica clínica s'observa que la topografia de la lesió i la variabilitat en el grau de disrupció de la barrera hemato-encefàlica, fa que aquests paràmetres no mostrin una bona correlació. Diversos estudis suggereixen que la resposta inflamatòria a la lesió (concretament els nivells de TNF- α , IL-6, molècula d'adhesió intercel·lular (ICAM)-1, MMP2 i MMP9) podria ser tan bona predictora del volum final de l'infart com els nivells de marcadors de lesió tissular (per exemple, la proteïna S100B i l'enolasa neuronal específica). De tota manera, el seu ús no s'ha mostrat superior com a marcador pronòstic que la integració de l'edat i la gravetat del dèficit neurològic. D'altra banda, poden tenir major significació els diversos marcadors que s'han associat a deteriorament neurològic precoç (entre els que destaquen els nivells elevats de glutamat, GABA, ferritina, TNF- α , ICAM-1, MMP9, MMP13, proteïna S100B, IL-6 i òxid nítric), a l'augment del risc de transformació hemorràgica (incloent nivells elevats de proteïna S100B, MMP9, fibronectina o de l'inhibidor de l'activador del plasminogen (PAI)-1 i baixos de l'inhibidor de la fibrinolisi activat per la trombina (TAFI)) o d'infeccions (tal com s'exposarà a la secció corresponent), i a la resposta al tractament fibrinolític (favorable, si els nivells d' α 2-antiplasmina o TAFI funcional són baixos, o desfavorable, en cas que ho siguin els de PAI-1).

e. Factors pronòstics

Com en altres aspectes de la literatura mèdica, hi ha certa controvèrsia quant als factors pronòstics, tant en relació a l'estat funcional residual com a la supervivència. Un dels estudis més extensos (inclogué 1.754 pacients) fou el publicat per Weimar et al. (2002) analitzant les dades del registre nacional d'Alemanya. Des d'un punt de vista pràctic pot ser útil la distinció entre:

i. no modificables

Inclouen l'edat, la gravetat del dèficit neurològic (i quant a la repercussió funcional la més transcendent sembla l'afectació de l'extremitat superior dominant), l'estat funcional pre-mòrbid i certes co-morbiditats (bàsicament la diabetis mellitus i la fibril·lació auricular). Tot i que s'accepta que, en conjunt, aquests factors podrien explicar fins el 65% de les seqüeles d'un episodi neurovascular (Koennecke, 2011), l'efecte precís que pugui atribuir-se a cadascun d'aquests factors no ha estat quantificat. Possiblement, l'excepció més destacada a aquesta observació sigui precisament l'edat. Un estudi recent (Boulouis, 2012) per exemple, determinà que l'edat >80 anys és un predictor independent tant de manca d'evolució favorable (definida com a ERm ≥ 3 als 3 mesos) (OR 0.3, IC 95% 0.2-0.7) com de mort (OR 3.4, IC 95% 1.6-7.3).

ii. modificables

Inclouen bàsicament l'evolució de l'estat neurològic en les primeres 48-72 hores de l'episodi i el desenvolupament de complicacions neurològiques (edema vasogènic, recurrència de l'ictus, i transformació hemorràgica) o mèdiques (principalment infeccions, trombosi venosa profunda, i insuficiència cardíaca o altres causes d'hipoxèmia). Podria considerar-se que la cerca de millores en el maneig d'aquests aspectes ha estat determinant en el desenvolupament dels avenços més substancials que s'han produït en la cura dels pacients amb patologia neurovascular isquèmica en els darrers temps.

f. Intervenció en la història natural: principals avenços (recents) en el tractament

Les millores en el coneixement de la fisiopatologia de l'ictus isquèmic i les seves complicacions ha permès el desenvolupament d'intervencions que, per primer cop, s'han mostrat efectives per a la modificació beneficiosa de la seva història natural. Entre elles, cal destacar les següents:

i. els tractaments de reperfusió

Una meta-anàlisi recentment publicada per Wardlaw et al. (2012) en què s'incloueren 12 assajos clínics (7.012 pacients en total) que havien avaluat l'efecte del tractament amb activador tissular del plasminogen (tPA), ha confirmat la millora evolutiva que confereix aquest tractament. Les guies clíniques actualment vigents inclouen que es consideri la seva administració a una dosi de 1 mg/kg (10% en bolus i el 90% en perfusió durant 1 hora) en les 4.5 hores següents a l'inici dels símptomes neurològics. En conjunt, el tractament assoleix una millora significativa en la proporció de pacients que es mantenen funcionalment independents (ERm 0-2) al final del període d'estudi (46.3% vs. 42.1%, $p=0.001$). Aquesta diferència suposa, en termes absoluts, 42 (19-66) desenllaços favorables per 1.000 pacients tractats. Quant a les complicacions, cal destacar que el tractament s'associa a un augment en la mortalitat precoç (8.9% vs. 6.4% en la 1a setmana, $p=0.0003$), 86.5% de la qual atribuïble a transformació hemorràgica simptomàtica; al final del període de seguiment (que oscil·là entre els 3 i 6 mesos), però, la mortalitat no era significativament diferent entre ambdós grups (19.1% vs. 18.5%, $p=0.33$). Finalment, tot i que l'estudi confirmà que el benefici del tractament es relaciona directament amb la seva precocitat (i és màxim quan s'inicia en les 3 primeres hores), les dades d'aquesta anàlisi suggereixen que la seva administració manté el benefici clínic fins i tot quan s'inicia en les 6 hores des de l'inici dels símptomes.

Tot i l'evidència que la trombòlisi intra-arterial (ja sigui química amb tPA, mecànica o combinada) assoleix una taxa de recanalització superior a la trombòlisi intravenosa, no hi ha evidència que aquesta es segueixi d'un millor pronòstic. Per exemple, un estudi presentat per Ciccone et al. (2013) inclogué 362 pacients, la meitat dels quals foren tractats amb procediments intra-arterials i la meitat amb trombòlisi intravenosa. Als 3 mesos dels procediments el 30.4% dels pacients del grup experimental i el 34.8% dels inclosos en el grup control presentaven ERm 0 o 1 ($p=0.16$). D'altra banda, tampoc no es constataren diferències en la incidència de complicacions severes.

ii. la unitat d'ictus

L'atenció especialitzada als pacients afectes d'un ictus comporta un millor pronòstic. L'estudi PRACTIC (Álvarez-Sabín et al., 2011), per exemple, mostrà que el fet que un pacient ingressi en una planta de neurologia (en contraposició a una de medicina general) li confereix un menor risc de complicacions durant l'ingrés (35.5% vs. 50.6%, $p < 0.001$), una major probabilitat de ser autònom ($ERm \leq 2$) a l'alta (65.4 vs. 52.3%, $p = 0.002$), menor mortalitat hospitalària (2.9% vs. 8%, $p = 0.003$), una major probabilitat de mantenir-se autònom ($ERm \leq 2$) als 6 mesos (81.4% vs. 64.1%, $p < 0.001$) i una menor probabilitat de recurrència, tant d'ictus (62.8% vs. 77%, $p = 0.034$) com d'altres episodis vasculars (64.1% vs. 77.3%, $p = 0.018$).

La literatura mèdica aporta nombroses referències en què es demostra que l'ingrés en una unitat d'ictus especialitzada confereix, de manera independent i estadísticament significativa, un millor pronòstic funcional i vital als pacients amb ictus. En una revisió de la xarxa Cochrane (Stroke Unit Trialists' Collaboration, 2007), s'incloueren 26 estudis (amb 5.592 pacients en total) que comparaven l'ingrés en una unitat d'ictus i l'ingrés en una planta convencional. En conjunt, els pacients ingressats en una unitat especialitzada presentaven menor mortalitat (OR 0.82, IC 95% 0.73-0.92, $p = 0.0006$) i menor probabilitat d'evolució desfavorable, composta de mort o dependència funcional (OR 0.82, IC 95% 0.73-0.92, $p = 0.001$). El benefici observat es mantenia estadísticament significatiu després de controlar per l'edat i la gravetat de l'ictus. Un estudi australià de cohorts, en què s'incloueren 2.254 pacients agrupats en funció de si havien estat atesos en un hospital rural o urbà (Cadilhac, 2011), evidencià diferències en la mortalitat hospitalària i el pronòstic funcional dels pacients (OR 1.46, IC 95% 1.03-2.05). L'aportació principal d'aquest estudi és que en controlar pel fet d'haver estat ingressat en una unitat d'ictus, desapareixien les diferències observades en la mortalitat (OR 1, IC 95% 0.62-1.61), però persistien les de l'estat funcional (OR 1.82, IC 95% 1.23-2.70).

És ben conegut que diverses variables homeostàtiques (entre les que destaquen la hiperpirèxia, i les xifres extremes de glicèmia o tensió arterial) tenen un efecte significatiu en l'evolució dels pacients amb ictus. Habitualment s'accepta que, com a mínim en part, el benefici derivat de l'ingrés en una unitat d'ictus deriva precisament del diagnòstic i tractament precoç de les seves alteracions (Langhorne, 2002). Com a exemple, l'efecte del control de les xifres de tensió arterial en la 1a setmana de l'ictus ha estat revisat per Geeganage et al. (2009). Es va concloure que tant la hipotensió com la hipertensió augmentaven la probabilitat d'evolució desfavorable i que, en el cas

de la hipertensió, descensos modestos de les xifres tensionals (en l'ordre de 8-15 mmHg de tensió arterial sistòlica) tenen un efecte favorable en l'evolució dels pacients, tot i que no els resultats no van assolir significació estadística. En contraposició, però, Rosso et al (2012) van estudiar l'efecte de tractar intensivament la hiperglucèmia i van determinar que, tot i que el tractament insulínic intensiu aconsegueix augmentar la proporció de pacients normoglucèmics durant l'ingrés (95.4% vs. 67.4%, $p < 0.0001$), la intervenció no aconseguia modificar ni l'estat funcional als 3 mesos ni la mortalitat global.

Finalment, cal destacar que el grup d'estudi del registre canadenc d'ictus ha determinat que el benefici, si més no, valorat en termes de mortalitat al mes de l'episodi, que aporta l'ingrés en una unitat d'ictus es manté per tots els grups d'edat (Saposnik, 2009) i per totes les etiologies dels ictus (Saposnik, 2011). En el primer estudi, es determinà una reducció en la mortalitat del 4.6% (10.2% en pacients ingressats en unitats d'ictus i 14.8% en pacients ingressats en unitats de medicina general ($p = 0.0001$)). La reducció absoluta de risc es mantingué en tots els grups d'edat estudiats (4.5% en pacients <60 anys, 3.4% en pacients de 60-69 anys, 5.3% en pacients 70-79 anys i 5.5% en pacients >80 anys). En el segon, es determinà que la disminució de mortalitat era significativa, independentment del diagnòstic etiològic (3% vs. 5.3% en els de petit vas, 7.5% vs. 14.5% en els aterotrombòtics, 15.3% vs. 23.3% en els cardioembòlics i 8.9% vs. 15.9% en els d'altra etiologia o etiologia desconeguda).

f. Infecció a la fase aguda de l'ictus

L'heterogeneïtat dels diferents estudis sobre infecció a la fase aguda de l'ictus, fa que les dades de la literatura mèdica siguin molt discordants (per exemple, una taxa d'incidència entre 5% i 65%). Per això, la meta-anàlisi recentment publicada per Westerndorp et al. (2011), que inclogué 87 estudis amb 137.817 pacients en total, possiblement sigui l'eina més adequada per conèixer acuradament els aspectes rellevants d'aquesta complicació.

i. epidemiologia

La seva taxa d'incidència global fou del 30% (IC 95% 24%-36%), característicament més elevada en pacients ingressats en unitats de cures intensives (UCI) (38%-52% vs.

22%-34%, $p=0.05$), i constitueix la complicació mèdica més freqüent en aquesta població. Les infeccions més prevalents foren la pneumònia (28% dels casos en pacients ingressats en UCIs vs. 9% dels casos en pacients ingressats en altres unitats) i la infecció urinària (20% vs. 10%, respectivament). L'únic factor que es relacionà amb el major risc de desenvolupar una infecció fou la major durada de l'ingrés ($p=0.03$). En el cas de la pneumònia, també foren significatives la major gravetat del dèficit neurològic ($p=0.01$) i, sobretot, la depressió del nivell de consciència ($p=0.001$), mentre que ni l'edat creixent ni la presència de disfàgia assoliren significació estadística. En el cas de la infecció urinària, l'edat creixent i el sexe femení (en ambdós $p=0.04$) es relacionaren també amb una major incidència, si bé la diferència per sexe s'observà predominantment en pacients no ingressades en UCIs. Fins el 75% de les infeccions es diagnosticaren en els 3 dies després de l'ictus, període en què són especialment prevalents les pneumònies.

ii. factors predisposants

1. immunosupressió

La relació funcional entre el sistema nerviós central i el sistema immunitari, mediada pel sistema hipotàlem-hipofisari-adrenal i les 2 branques del sistema nerviós autonòmic, s'ha postulat com la causa d'un estat d'immunodepressió relativa que presenten alguns pacients amb patologia neurològica, entre les quals l'ictus isquèmic. L'estat de coneixement en aquest camp ha estat exhaustivament revisat (Chamorro, 2007). En la fase aguda de l'infart cerebral, la pròpia lesió tissular indueix la secreció de citocines pro-inflamatòries (incloent la IL-1, IL-6 i TNF- α); l'efecte d'aquestes substàncies en les cèl·lules del nucli paraventricular hipotalàmic és el d'estimular la secreció d'hormona alliberadora de corticotropina i, finalment, la de glucocorticoids a la *zona fasciculata* de les glàndules suprarenals. L'efecte immunosupressor dels glucocorticoids (mediat alhora per l'augment en la síntesi de citocines anti-inflamatòries (bàsicament IL-4 i IL-10) i per la disminució de la d'altres pro-inflamatòries (com ara les pròpies IL-1 i TNF- α , la IL-8, IL-11, IL-12, i interferó- γ) és ben conegut. D'altra banda, el sistema nerviós autonòmic està anatòmicament relacionat amb el nucli paraventricular a través de connexions entre aquest i el nucli del tracte solitari (parasimpàtic) i el *locus coeruleus* (simpàtic). Els monòcits expressen receptors colinèrgics que, en ser activats per estímuls vagals, provoquen la inhibició de la secreció de diverses citocines. L'activació de la divisió simpàtica, que té un efecte principalment activador (que es coneix com a reacció d'adaptació a l'estrès), afavoreix el viratge dels limfòcits CD4+ circulants a un fenotip Th2 (anti-inflamatori).

Finalment, Urra et al. (2009) han posat de manifest la importància dels canvis observats els monòcits circulants. En pacients afectes d'ictus s'observa monocitosi, menor expressió en superfície d'antígens HLA-DR, major expressió de TLR2, i menor proporció de monòcits secretors de TNF- α). D'aquests, la menor producció de TNF- α el 2n dia fou l'únic que mantingué el grau de significació estadística en l'estudi multivariant. D'altra banda, l'expressió de TLR4 (implicat en el reconeixement de patògens i l'activació de la immunitat innata) al 2n dia, a més, fou significativament major en els pacients que tingueren mal pronòstic (definit com a NIHSS ≥ 2 i ERm >2) al final de l'estudi.

2. exposició a gèrmens ambientals

A grans trets, els gèrmens aïllats en mostres biològiques de pacients afectes d'infecció en la fase aguda de l'ictus són els mateixos que els aïllats en pacients amb les corresponents infeccions comunitàries (Westendorp, 2011). Per aquest motiu, s'ha postulat que la disrupció de mecanismes mecànics de defensa té un paper patogènic destacat en el seu desenvolupament. Entre aquests, s'hi inclouen tant els derivats de la pròpia focalitat neurològica (fonamentalment l'alteració del nivell de consciència, la disfàgia i la immobilitat) i els derivats de la pràctica de tècniques invasives (com ara la utilització de catèters vasculars, sondes nasogàstriques o urinàries). El fet que en la pràctica clínica habitualment coexisteixin diversos d'aquests factors, fa que no es disposi de dades sobre la importància relativa que pugui tenir cadascun dels reconeguts.

iii. significació pronòstica

Els estudis sobre l'efecte de la infecció en general en el pronòstic dels pacients afectes d'ictus s'han centrat especialment en la mortalitat intra-hospitalària, que està significativament augmentada (48% vs. 18%, OR 2.08, IC 95% 1.63-2.67).

L'efecte de la pneumònia en el pronòstic dels pacients ha estat el més extensament avaluat. La mortalitat intra-hospitalària està significativament augmentada (26% vs. 5%), el que suposa un OR en el model amb efectes aleatoris de 3.62 (IC 95% 2.8-4.68). Els estudis sobre l'estat funcional dels pacients en diversos punts evolutius, demostren que l'efecte advers de la pneumònia en l'estat funcional dels pacients és evident en el moment de l'alta hospitalària (90.9% vs. 57.5% en ERm 4 o 5) i es manté als 3 mesos (OR per ERm >2 4.44, IC 95% 2.2-8.99) i a l'any (OR per ERm >2 10.95, IC 95% 2.2-46)

Contràriament, l'efecte de la infecció urinària en el pronòstic dels pacients és menys evident i, en general, s'accepta que, tot i que manté un impacte advers en el pronòstic funcional (en un estudi els OR de tenir un índex de Barthel <60 o una puntuació a l'ERm ≥ 2 als 3 mesos foren de 1.9 (IC 95% 1.2-2.9) i de 3.1 (IC 95% 1.6-4.9) respectivament, i el de tenir una puntuació a l'ERm ≥ 3 als 3 mesos 3 fou de 2.72 (IC 95% 1.32-5.60) en un altre), no modifica la taxa de mortalitat (si més no en el termini de 3-12 mesos avaluats en els estudis publicats).

Tot i que per l'associació descrita entre infecció a la fase aguda i empitjorament del pronòstic dels pacients amb ictus s'han formulat diverses hipòtesis que permetrien explicar els mecanismes pels quals aquesta relació podria ser, si més no, biològicament plausible, no se n'ha pogut demostrar l'existència d'una relació causal. El concepte central en totes aquestes explicacions és el de *dany neuronal secundari* (tal com s'exposa a Chamorro, 2007), que postula que algunes de les conseqüències de l'ictus afavoreixen que una porció major del teixit inclòs en la zona de penombra s'integri finalment al nucli de l'infart. Entre aquestes possibles causes s'hi poden incloure algunes alteracions metabòliques (per exemple, la hipòxia o l'acidosi), l'exposició al sistema immunitari d'antígens del SNC a través de la barrera hematoencefàlica danyada, o la secreció de neurotransmissors excitadors (característicament, el glutamat). En contraposició a aquestes teories, hi ha autors que han mostrat que l'efecte aparent de la infecció en el pronòstic dels pacients amb ictus desapareix si en l'anàlisi s'ajusta per certs factors de confusió, entre els que destaca la magnitud del dèficit neurològic. Per exemple, en un estudi prospectiu que va incloure 229 pacients consecutivament atesos per un ictus isquèmic al servei de neurologia d'un hospital terciari (Chamorro, 2006) es va estudiar l'efecte de diverses variables (inclouent la infecció en la fase aguda) en l'estat neurològic a l'alta hospitalària. En l'anàlisi univariant la infecció s'associà amb pronòstic desfavorable (ERm > 2) a l'alta (34% vs. 10%, $p < 0.001$), però la significació estadística de l'associació es perdé en l'anàlisi multivariant (OR 0.9, IC 95% 0.9-1) en favor de variables que exploraven la gravetat del dèficit neurològic com la puntuació basal en l'escala NIHSS (OR 10, IC 95% 1.5-100) o la necessitat de col·locació d'una sonda nasogàstrica (OR 16.6, IC 95% 2.9-100).

g. Estudis d'intervenció (antibioticoteràpia) precoç

Tot i l'evidència que la infecció en la fase aguda és un determinant pronòstic advers en l'evolució dels pacients afectes d'ictus isquèmic, els assajos clínics en què s'ha avaluat l'efecte d'administrar tractament profilàctic a aquest grup de pacients han mostrat resultats marcadament discordants.

El primer estudi en què es valorà l'efecte de l'administració profilàctica d'un antibiòtic en el desenvolupament d'infeccions en pacients amb patologia neurològica greu (Sirvent, 1997) inclogué 100 pacients en coma estructural (una part dels quals, afectes d'ictus), que es randomitzaren 1:1 a rebre cefuroxima (2 dosis de 1.500 mg en 12 hores) o no. Els autors determinaren que en el grup experimental la incidència de pneumònia fou significativament menor (24% vs. 50%, $p=0.007$), tot i que aquesta diferència no es traduí en una menor morbi-mortalitat del grup tractat.

Quant a estudis efectuats exclusivament en pacients afectes d'ictus isquèmic, el primer fou el publicat per Chamorro et al. (2005), en què es randomitzaven pacients a rebre levofloxacina (500 mL/dia durant 3 dies) o placebo. L'objectiu primari dels autors era determinar la incidència d'infecció al 7è dia, mentre que l'estat neurològic final i la mortalitat als 90 dies constituïen objectius secundaris de l'estudi. Tot i que fou aturat per fútil després de la inclusió de 136 dels 240 pacients que s'havien considerat necessaris per a l'estudi (la incidència d'infecció en el grup experimental i el control fou respectivament de 6% i 6% ($p=0.96$) el 1r dia, 10% i 12% ($p=0.83$) el 2n dia, 12% i 15% ($p=0.66$) el 3r dia, 13% i 19% el 7è dia ($p=0.82$)), una anàlisi de regressió logística mostrà que haver estat randomitzat al grup experimental constituïa un factor predictor d'evolució favorable als 3 mesos (OR 0.19, 95% IC 0.04-0.87, $p=0.03$).

Tot i que en l'estudi de Schwarz et al. (2008) la taxa d'infecció era únicament un objectiu secundari, els autors demostraren que l'administració precoç de mezlocil-lina-sulbactam (2g-1g/8 hores durant 4 dies) a pacients amb ictus greu, definit per la incapacitat per deambular (ERm 4/5), influïa en el desenvolupament d'infeccions en la fase aguda. Quant a infeccions diagnosticades en els 10 dies següents a l'episodi índex, la seva incidència fou de 50% (15/30) en el grup experimental i de 90% (27/30) en el grup control ($p<0.05$) i la seva presentació, significativament més tardana (5.1 ± 2.7 dies vs. 3.3 ± 2.1 dies, $p=0.003$) en el grup experimental. Tot i que aquestes troballes no es traduïren en diferències clíniques (valorades tant per la puntuació en la NIHSS com per la ERm) al 10è dia, els pacients del grup experimental presentaven una millor situació funcional (7 (vs. 2) en ERm3, 11 (vs. 4) en ERm 4, 10 (vs. 15) en

ERm5 i 2 (vs. 6) en ERm6, $p < 0.05$) als 3 mesos. L'estudi de Harms et al. (2008), en què es randomitzaren 80 pacients amb afectació greu (NIHSS >11) del territori de l'artèria cerebral mitja a rebre moxifloxacina (400 mg/dia durant 5 dies) o el corresponent placebo, tingué resultats similars. En l'anàlisi per protocol (n=66) el tractament antibiòtic disminuí la incidència d'infecció (17.1% vs. 41.9%, $p=0.032$), però, novament, aquestes troballes no tingueren impacte ni en l'evolució neurològica ni en la mortalitat. A més, cal destacar que la significació dels resultats esmentats es perdia en fer una anàlisi per intenció de tractar (15.4% vs. 32.5%, $p=0.114$).

Neederkorn et al. (2011) han presentat un estudi en fase III, per valorar l'efecte potencial del tractament preventiu amb ceftriaxona (2g/dia durant 4 dies), que pretén incloure 3200 pacients de diversos centres. La taxa d'infeccions en la fase aguda s'inclourà, entre d'altres, en els objectius secundaris de l'estudi.

II. OBJECTIUS

1. Revisar la literatura mèdica sobre la fisiopatologia de la infecció en la fase aguda de l'ictus.
2. Comprovar si la infecció és un determinant pronòstic independent en pacients sotmesos a tractament fibrinolític i ingressats a una unitat d'ictus.
3. Identificar el perfil clínic dels pacients amb alt risc de desenvolupar infeccions en la fase aguda de l'ictus i, en conseqüència, aquella població més adequada per a la realització d'estudis d'intervenció per a la seva prevenció.
4. Estudiar factors biològics (entre les citocines integrants del sistema Th1/Th2) que millorin la capacitat predictiva de models clínics d'infecció a la fase aguda de l'ictus.

III. MÉTODES

El primer pas en la confecció d'aquest treball va ser una cerca bibliogràfica, per a la qual van incloure's els termes "ischemic stroke" i "infection" al cercador Medline. Per tal de classificar els resultats obtinguts en l'exploració inicial, la cerca es va restringir amb la introducció d'un tercer terme, incloent "epidemiology", "risk factors", "physiology", "outcome", "biomarkers" i "clinical trials", en sessions successives. Després de la lectura crítica dels principals treballs, es va fer una exposició narrativa de les dades més rellevants.

Els pacients que ingressen a la Unitat d'Ictus de l'Hospital de la Vall d'Hebron són inclosos en una base de dades (on es recullen les seves dades demogràfiques i clíniques). A més, prèvia signatura d'un formulari de consentiment informat, se'ls practica una extracció per incloure una mostra sanguínia a la seroteca del Laboratori de Recerca Neurovascular.

Es van revisar retrospectivament les dades de 92 pacients i es van incloure a l'estudi les dades pròpies de l'ingrés i dels 3 primers mesos de seguiment.

A part de les dades demogràfiques i clíniques habituals, es van definir les variables "millora neurològica" (disminució ≥ 4 punts en l'escala NIHSS), i "bona" o "mala" evolució clínica (reflex del grau de dependència funcional valorat mitjançant l'ERM i determinada per puntuacions ≤ 2 i > 2 , respectivament). Excepte pel sexe, edat, classificacions OCSF i TOAST, i puntuació de l'escala NIHSS, totes les variables es van valorar dicotòmicament com a "present" o "absent".

La determinació de citocines (IL-2, IL-4, IL-5, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-13, IFN- γ i TNF- α) es va practicar utilitzant un kit comercial i d'acord amb les instruccions del fabricant (SearchLight[®] Human Th1/Th2 Array, Thermo Fisher Scientific/Pierce SearchLight Products, Woburn, MA). Cada mostra es va estudiar per duplicat. La mitjana de les 2 determinacions es va utilitzar per a l'anàlisi estadística i per al càlcul del rati Th1/Th2 (aplicant la fórmula $(IL-2 \times IL-12 \times IFN-\gamma \times TNF-\alpha) / (IL-4 \times IL-5 \times IL-10 \times IL-13)$).

L'anàlisi estadística es va realitzar amb el paquet informàtic SPSS 15.0. L'anàlisi descriptiva va fer-se amb freqüències absolutes i relatives, mitjana i desviació típica (o mediana i rang interquartílic), mentre que la inferencial va fer-se amb el test de χ^2 , t de Student, o U de Mann-Whitney. Les variables que van resultar significatives en l'estudi univariant, es van incloure en models de regressió logística. La capacitat predictiva de cadascun dels models fou comparada, després de generar les corbes ROC corresponents, mitjançant el paquet MedCalc Statistical Software. Finalment, es

van calcular el Net Reclassification Index (NRI) i l'Integrated Discriminator Improvement (IDI) mitjançant els paquets informàtics Hmisc and PredictABLE R.

En totes les anàlisis es va considerar $p < 0.05$ per al límit de la significació estadística.

IV. RESULTATS

- Salat D, Campos M, Montaner J. **Avances en la fisiopatología y manejo de las infecciones en la fase aguda del ictus. Med Clin (Barc). 2012;139:681-7.**

La infecció a la fase aguda de l'ictus, que es relaciona amb la concurrència de diversos factors (exposició a patògens ambientals i un estat d'immunosupressió relativa), ha estat àmpliament reconeguda com a factor pronòstic independent de mala evolució a curt i mig termini. Els estudis sobre l'administració profilàctica o precoç d'antibiòtics en aquesta situació, però, han mostrat resultats discordants, pel que l'actitud a seguir en aquesta situació no està clarament definida.

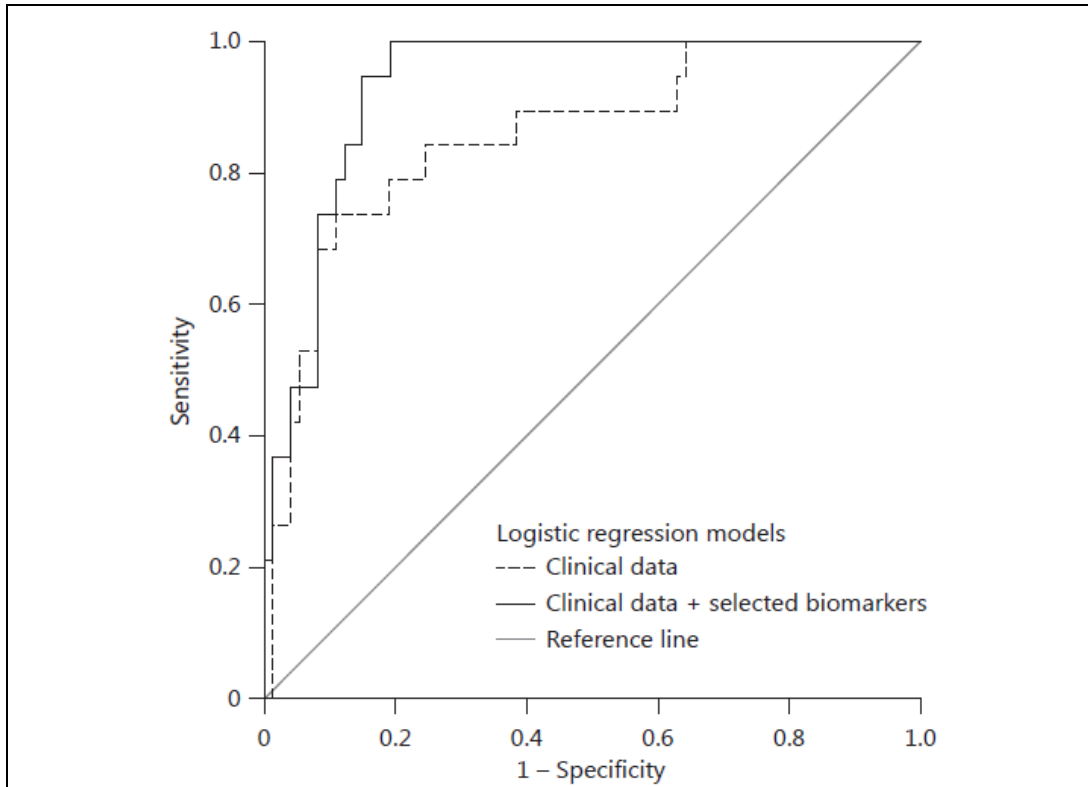
- Salat D, Penalba A, García-Berrocoso T, Campos-Martorell M, Flores A, Pagola J, Bustamante A, Quintana M, Giralt D, Molina C, Alvarez-Sabín J, Montaner J. **Immunological biomarkers improve the accuracy of clinical risk models of infection in the acute phase of ischemic stroke. Cerebrovasc Dis 2013; 35:220-227.**

El tractament antiagregant, la diabetis mellitus, i els nivells sèrics de IL-13 i IFN- γ van identificar-se com a predictors independents d'infecció a la fase aguda de l'ictus. Aquests paràmetres es van combinar, juntament amb altres que es van considerar significatius en funció de treballs prèviament publicats en la literatura mèdica, en un model clínic i un de clínic-biològic per predir el risc d'infecció en aquesta població.

En estudiar els subgrups de pacients definits en funció del valor de les variables clíniques associades al desenvolupament d'infeccions (diabetis mellitus i etiologia aterotrombòtica) es va observar que la incidència d'infecció passava del 20.7% al 40% (al 100%, si s'hi incorporava també el fet que no es prengué tractament antiagregant prèviament a l'inici dels símptomes). L'escassa mida mostral dels subgrups definits per aquests paràmetres, però, no permeté determinar la possible significació clínica d'aquesta troballa. Els paràmetres que es mantingueren estadísticament significatius en les respectives anàlisis multivariants queden reflectits en la següent taula:

	OR	p	Valor predictiu
Etiologia aterotrombòtica	11.07	0.016	85.5%
Tractament antiagregant previ	0.03	0.05	
Diabetis mellitus	9.96	0.03	93.4%
Nivells de IL-13 <33 pg/mL	84.16	0.01	
Nivells de IFN- γ >8.4 pg/mL	60.17	0.02	

La incorporació dels paràmetres analítics al model exclusivament clínic suposa una millora en la capacitat predictiva del 17% ($p < 0.001$), tal com es reflecteix en la següent gràfica:



VI. DISCUSSIÓ

a. Limitacions de l'estat actual de coneixement

La malaltia cerebrovascular, de la que l'ictus isquèmic és la manifestació més prevalent, és actualment una de les principals causes de mortalitat, discapacitat i pèrdua de qualitat de vida a nivell mundial. L'augment progressiu de l'esperança de vida ha fet que, tot i la implementació efectiva d'estratègies de control d'alguns dels seus factors de risc, la seva incidència no hagi disminuït. En aquest context, l'estudi i modificació dels factors que s'associïn a un pitjor pronòstic adquireix una transcendència clínica substancial.

La infecció constitueix una de les complicacions mèdiques més freqüents en la fase aguda de l'ictus i el seu desenvolupament comporta un pitjor pronòstic, vital i funcional, pels pacients que les presenten. De tota manera, la possible naturalesa causal d'aquesta relació no s'ha determinat de manera concloent. L'augment del risc d'infecció en la fase aguda de l'ictus s'ha relacionat amb alguns dels seus efectes, entre els que destaquen un estat d'immunosupressió relativa i la disrupció dels mecanismes de barrera que habitualment limiten l'exposició a gèrmens ambientals. Quant al primer aspecte, les teràpies d'immunomodulació estan encara en fase de desenvolupament preclínic (Iadecola, 2011). Quant al segon, base de la pràctica clínica vigent, tenen importància certes mesures preventives (mobilització precoç, evitar l'ús de dispositius invasius), i el diagnòstic precoç i tractament agressiu de les infeccions intercurrents.

Entre les qüestions relatives a la infecció en la fase aguda de l'ictus que encara generen controvèrsia a la literatura mèdica, podrien destacar-se les 3 següents:

- El desenvolupament d'una infecció a la fase aguda de l'ictus, té algun efecte significatiu sobre el seu pronòstic?

Tot i que la naturalesa causal de l'associació no ha pogut ser demostrada, la pròpia documentació d'aquesta associació, juntament amb la seqüència temporal i la plausibilitat biològica que s'ha exposat anteriorment, fa que tampoc no pugui excloure's. D'altra banda, en l'estudi en què es formula de manera més contundent la no causalitat d'aquesta associació (Chamorro, 2006) el diagnòstic d'infecció i el seu tractament eren precisament una part central del treball (amb el què, si més no en aquest sentit, el maneig dels pacients fou possiblement òptim). En aquest sentit, podria interpretar-se que els resultats exposats indiquen, no tant la manca de relació causal

entre infecció o pronòstic com la reversibilitat de l'efecte potencial de la infecció amb un tractament adequat.

- *Assumint que la resposta a l'anterior pregunta sigui afirmativa, hi ha alguna intervenció que pugui modificar aquest efecte?*

A grans trets, els resultats dels estudis d'antibioticoteràpia precoç poden dividir-se en 2 grups (el de Chamorro et al. (2005) no aconseguí modificar la incidència d'infecció, mentre que els de Schwartz et al. (2008) i Harms et al. (2008) no aconseguiren modificar el pronòstic dels pacients, tot i disminuir la incidència d'infecció en el grup tractat). D'altra banda, tal com s'ha exposat en l'apartat anterior, l'estudi de Chamorro et al. (2006) suggereix que el tractament efectiu de la infecció en reverteix l'efecte nociu. L'aparent discordança entre aquests resultats pot intentar explicar-se pel fet que la relació entre ictus i infecció és complexa i inclou diversos aspectes que generalment no han estat suficientment contemplats en els estudis publicats:

- El pronòstic de l'ictus depèn de la integració de l'efecte que exerceixen múltiples factors. D'una banda, és important recordar que els més determinants (s'ha postulat que podrien ser responsables de fins a 2/3 parts de les conseqüències adverses d'un episodi) són no modificables (fonamentalment l'edat, l'estat funcional pre-mòrbid i la gravetat del dèficit neurològic de l'episodi índex). D'altra banda, en la literatura mèdica no hi ha dades que permetin discriminar la importància relativa que té cadascun dels factors pronòstics modificables i, tal com s'ha exposat a la introducció, no sembla que la intervenció aïllada sobre un d'aquests paràmetres (Geeganage, 2009; Rosso, 2012) s'acompanyi de millores significatives en l'evolució d'aquests grups de pacients.

- Si s'accepta que un dels mecanismes pel qual la infecció determina el pronòstic dels pacients amb ictus és el *dany neuronal secundari*, l'efecte que tingui serà determinat pel volum de teixit en la zona de penombra. Aquesta observació podria explicar que, en conjunt, la transcendència de la pneumònia (que característicament es desenvolupa en els primers dies de l'episodi) i la infecció urinària (més pròpia d'un període més tardà) en el pronòstic dels pacients sigui diferent. D'altra banda, el desenvolupament de les teràpies de revascularització pot haver introduït altres variables (per exemple, la taxa i grau de recanalització o el temps fins a assolir-la) rellevants a l'hora d'estudiar aquests fenòmens.

- La resposta inflamatòria (que, com s'ha exposat, és un element central en la fisiopatologia de l'ictus) presenta una variabilitat interindividual (Müller, 2012), tant de base genètica com en relació a possibles co-morbiditats dels pacients.

- *És possible quantificar el risc de desenvolupar una infecció en la fase aguda de l'ictus?*

Clàssicament, s'han utilitzat alguns dels factors clínics associats a l'augment de risc d'infecció en la fase aguda de l'ictus per tal de predir-ne la probabilitat d'aparició. Entre aquests pot incloure's des de models en què es considera únicament la classificació OCSP i es constata que el risc d'infecció respiratòria és significativament major en els pacients que presenten una TACS (Pitcock et al., 2003) fins a d'altres més exhaustius, com el descrit per Sellars (2007), en què l'excés de risc s'associa a la presència de com a mínim 2 factors entre edat >65 anys, existència de disàrtria o afàsia, un grau de dependència a causa de l'episodi equivalent a ERM \geq 4, deteriorament cognitiu o test de disfàgia positiu. A grans trets, la limitació principal d'aquests models és que, si bé poden assolir una sensibilitat acceptable (>90%), la seva especificitat és relativament limitada (entorn del 75%). Entre els estudis en què s'ha avaluat la millora que pot conferir la inclusió de paràmetres complementaris en la capacitat predictiva dels models pot destacar-se l'anomenada puntuació PANTHERIS (Harms et al., 2013). En aquest estudi va determinar-se que l'estratificació dels pacients en funció del nivell de consciència, l'edat, la hipertensió arterial en les 24 hores inicials de l'ingrés i la leucocitosi pot predir el desenvolupament de pneumònia amb una precisió del 85%(de fet, però, sembla que podria ser especialment efectiva per determinar-ne un baix risc, ja que el seu valor predictiu negatiu (82.1%-95.9%) és marcadament superior al positiu (36%-79.5%) en tots els intervals de l'escala). En conjunt, però, aquests resultats no han estat suficientment contrastats com per orientar la presa de decisions en la pràctica clínica.

b. Les nostres aportacions

Un estudi previ del nostre equip (inclòs com a annex en aquest treball) titulat *Ischemic stroke outcome and early infection: its deleterious effect seems to operate also among tissue plasminogen activator-treated patients* valorà les variables associades tant a la presentació d'un ictus isquèmic com al desenvolupament de complicacions en la seva fase aguda en una mostra de pacients sotmesos a tractament fibrinolític i ingressats en una unitat d'ictus d'alt volum. Prèviament a aquest estudi, no s'havia determinat si l'efecte negatiu de la infecció en l'evolució inicial de pacients afectes d'un ictus

isquèmic, àmpliament reconeguda a la literatura mèdica, s'observa també en aquest subgrup de pacients. La infecció fou l'únic predictor independent d'evolució desfavorable (manca de millora d'un mínim de 4 unitats en l'escala NIHSS), observada en el 29.8% dels pacients que van desenvolupar i el 14.6% dels que no van desenvolupar ($p=0.03$) aquesta complicació, i l'anàlisi multivariant quantificà l'excés de risc que conferia la infecció per a aquest desenllaç en un OR 2.5 (IC95% 1.07-5.83, $p=0.034$). D'altra banda, la gràfica que reflectia la puntuació mitjana de l'escala NIHSS dels pacients agrupats en funció de les complicacions diagnosticades durant l'ingrés, suggeria que la infecció en la fase aguda de l'ictus provoca un empitjorament en l'estat neurològic dels pacients, sobretot entre les 24 hores següents a l'administració del tractament fibrinolític i l'alta hospitalària.

A grans trets, pot dir-se que els nostres resultats són concordants amb els de la literatura mèdica, si bé algunes de les associacions no assoliren significació estadística, possiblement per manca de potència. Fins on hem pogut identificar, aquest és el primer treball que ha estudiat (i determinat) que els factors pronòstics de la població general de pacients en ictus són operatius, i en una mesura comparable, en aquest subgrup de pacients. L'anàlisi dels nostres resultats, a més, permet fer una sèrie d'observacions originals, entre les que destaquen:

- Entre els pacients que presenten complicacions, no és infreqüent que aquestes es presentin conjuntament (19 pacients presentaren infeccions; 20, transformació hemorràgica i 10 ambdues alhora). El fet que aquesta associació sigui especialment significativa quan la transformació hemorràgica és més important (42.1% dels pacients amb hemorràgia de tipus PH s'infecten vs. 17.5% dels que no presenten aquesta complicació, $p=0.014$), podria interpretar-se com a evidència indirecta que la gravetat del dèficit neurològic és un dels paràmetres determinants en el desenvolupament d'infeccions en la fase aguda de l'ictus. Alternativament (tot i que sembla menys probable), la major infiltració leucocitària del nucli de l'infart que podria ocórrer en el curs d'una infecció sistèmica (amb el conseqüent increment de l'activitat metal·loproteïnasa que això comportaria a nivell local) podria influir en el trencament de la barrera hemato-encefàlica i, per tant, facilitar l'aparició de transformació hemorràgica.

- La gràfica que representa l'estat neurològic (mitjançant la puntuació a l'escala NIHSS) dels pacients que presenten una infecció en el curs de l'ingrés (vegeu-ne la reproducció a l'apartat "annex" d'aquest treball, dins l'article a la pàgina 71 o al resum de resultats a la 74), presenta un mínim en un punt mig (16.93-13.93-16.04) mentre

que tant en els pacients que no presenten complicacions (14.56-10.15-8.79) com els que presenten transformació hemorràgica (13.36-13.10-11.10) aquest valor es troba en el moment de l'alta. Tot i que el disseny utilitzat no permet treure conclusions causals robustes, aquestes dades suggereixen que el fet de desenvolupar una infecció a la fase aguda realment empitjora, si més no a curt termini, el pronòstic funcional dels pacients (en contraposició al fet que la seva presentació es relacioni i/o es pugui considerar únicament un marcador de la gravetat de l'episodi).

- Si més no a curt termini, sembla que l'efecte de la infecció en la mortalitat dels pacients amb ictus és menys significatiu que el que té en l'estat neurològic dels pacients, tal com suggereix que l'efecte de la infecció en la mortalitat no assolís significació estadística (20.7% entre els pacients amb infecció vs. 9.7% en aquells que no s'infectaren, $p=0.082$). D'altra banda, únicament en 3 dels 16 pacients que van morir durant l'estudi (18.75%, 2.16% del conjunt de la mostra), es va considerar que la infecció havia estat una circumstància determinant en el desenllaç.

- L'efecte de totes les variables estudiades en el pronòstic a curt termini, perd significació estadística quan l'estat neurològic dels pacients a les 24 hores del tractament s'inclou en l'anàlisi multivariant. Aparentment, doncs, aquest darrer podria ser el factor pronòstic aïllat més determinant del pronòstic global (evolució del dèficit neurològic i mortalitat) en els pacients afectes d'ictus isquèmic sotmesos a tractaments de revascularització.

L'objectiu principal de l'estudi que va concloure amb la redacció d'*Immunological biomarkers improve the accuracy of clinical risk models of infection in the acute phase of ischemic stroke* era valorar si la inclusió de paràmetres analítics (determinats en el moment de la valoració neurològica inicial) en un model clínic d'infecció en la fase aguda de l'ictus en millorava la capacitat predictiva. La revisió de la literatura mèdica, va identificar un únic estudi (Urra, 2009) en què, de manera similar, s'havia determinat que un paràmetre analític (en aquell cas, l'expressió de TLR4 al 2n dia) millorava la capacitat predictiva d'un model clínic de mala evolució de pacients amb ictus isquèmic (el valor d'àrea sota la corba corresponent passava de 0.73 a 0.95).

En l'elecció dels paràmetres que van incloure's en el present estudi es va optar per incloure'n alguns d'ús clínic habitual (com la xifra de leucòcits i els nivells de fibrinogen o PCR) i les citocines incloses en el sistema Th1/Th2. Les raons per incloure els paràmetres del primer grup eren de tipus pràctic (la facilitat per a la seva determinació en la major part de centres sanitaris), mentre que les citocines esmentades van triar-se

per la implicació d'aquest sistema en l'augment de risc per desenvolupar infeccions en la fase aguda de l'ictus. Si bé tant els nivells de fibrinogen (3.2 vs. 2.7 g/L, $p=0.01$) com de PCR (5.53 vs. 1.71 mg/L, $p<0.01$) estaven més elevats en el grup de pacients que posteriorment desenvoluparen una infecció, ambdues determinacions perdien significació estadística i, en conseqüència, el seu possible valor diagnòstic en l'anàlisi multivariant. Contràriament, certes de les citocines estudiades, concretament els valors de IL-13 <33 pg/mL (OR 84.16, $p=0.01$) i els valors de IFN- γ >8.4 pg/mL (OR 60.17, $p=0.02$), es mantingueren com a predictors independents d'infecció en el grup estudiat,

Una de les aportacions originals de l'estudi és el fet que s'ha utilitzat, per primer cop en el camp de la patologia neurovascular, l'anàlisi de reclassificació per comparar la capacitat predictiva de cadascun dels models generats. Concretament, es va determinar que la millora (en l'anàlisi de l'àrea sota la corba es passava del 85.5% al 93.4%) suposava, a la pràctica, una millora del 26% en la capacitat de predir que un pacient concret desenvoluparia i una millora del 4% en la de predir que no desenvoluparia una infecció en aquest context ($p=0.017$). Amb aquestes dades, s'haurien identificat 8 pacients (5 que havien de desenvolupar infeccions i 3 que no) incorrectament classificats utilitzant el model exclusivament clínic.

c. Les nostres limitacions (línies obertes per al treball en el futur)

Les principals limitacions de qualsevol estudi deriven del seu propi disseny (Ho, 2008). En aquest cas, ambdós són descriptius i duts a terme mitjançant la revisió i anàlisi de dades de cohorts històriques, sense possibilitat de completar les observacions en els casos que pogués mancar alguna dada. En conseqüència, els seus resultats no permeten determinar la naturalesa causal de les associacions trobades. D'altra banda, en diverses de les anàlisis es van fer comparacions múltiples, pel que no pot descartar-se que (tot i que les anàlisis multivariants i les noves eines estadístiques utilitzades semblen reforçar la validesa dels resultats exposats) la significació estadística que s'ha atribuït a alguna de les associacions sigui, en realitat, incidental.

i. necessitat de replicació dels resultats

Com pertoca als estudis descriptius, la seva utilitat principal rau precisament en la descripció acurada del problema i, sobretot, a la formulació d'hipòtesis que han de ser avaluades en futurs estudis prospectius. Una mostra independent i de mida adequada, podria requerir la realització d'un estudi multicèntric i d'àmbit internacional.

A propòsit de la discordança en els resultats que poden trobar-se actualment a la literatura mèdica (que podria explicar-se, si més no parcialment, per l'heterogeneïtat dels pacients inclosos en els diferents estudis) convindria valorar els criteris d'inclusió dels pacients en els estudis posteriors. En aquet sentit, possiblement seria profitós identificar, i incloure-hi preferentment, aquells pacients que es prevegi que puguin beneficiar-se màximament de les intervencions proposades. L'anàlisi dels resultats de *Ischemic stroke outcome and early infection: its deleterious effect seems to operate also among tissue plasminogen activator-treated patients* suggereix el següent perfil: pacients que no mostrin un perfil marcadament advers considerant els factors no modificables (s'exclourien els més anyosos i/o amb dependència funcional (ERM>3) que presentessin una TACS), atesos en una unitat d'ictus (o en qualsevol altre entorn on es pugui garantir la monitorització i el tractament precoç i intensiu de tots els factors modificables reconeguts), que no recanalitzin de manera completa i precoç en cas d'haver estat sotmesos a tractament de revascularització, amb un alt risc d'infecció respiratòria (fonamentalment per immobilitat i disfàgia) i en qui es documenti una intensa resposta pro-inflamatòria a conseqüència de l'ictus.

ii. incorporació de nous marcadors

Com que en la fisiopatologia de la infecció en la fase aguda de l'ictus hi intervenen diversos sistemes (entre els que destaquen, a part del sistema Th1/Th2 limfocitari, diversos reactants de fase aguda, l'activació dels sistemes hipotàlem-hipofisari-suprarenal i nerviós autonòmic simpàtic, la desactivació monocitària, i l'augment en els nivells plasmàtics de diverses substàncies amb efectes pro-inflamatoris, com la IL-6 i la \square -tromboglobulina), en l'elaboració d'un model predictiu d'infecció en aquest context, possiblement s'haurien d'incloure representants de diversos d'aquests sistemes. D'acord amb els resultats de *Immunological biomarkers improve the accuracy of clinical risk models of infection in the acute phase of ischemic stroke*, caldria considerar la inclusió de la IL-13 i l'IFN- \square com a representants del sistema Th1/Th2. Considerant els resultats d'altres estudis, juntament a aquestes substàncies, podria estudiar-se, per exemple, la inclusió de la xifra de leucòcits i els nivells de PCR, procalcitonina i copeptina en el moment de l'ingrés (Fluri, 2012), de IL-6, proteïna d'unió al lipopolisacàrid o l'expressió d'HLA-DR als monòcits entre el 1r i el 5è dies de l'ingrés (Wartenberg, 2011).

Quant al potencial en la valoració del risc d'infecció en la fase aguda de l'ictus, cal destacar la presentació recent de l'estudi STRAWINSKI, en què s'avaluarà la utilitat de la determinació dels nivells basals de procalcitonina. S'ha previst incloure 200 pacients

afectes d'ictus isquèmic del territori de l'artèria cerebral mitja amb puntuació a l'escala NIHSS >9. Els pacients es dividiran aleatòriament en 2 grups, a un dels quals es farà la determinació de procalcitonina. Durant el període d'hospitalització, la decisió d'iniciar tractament antibiòtic es prendrà en funció de la pràctica clínica habitual en el grup control, mentre que en el grup experimental es permetrà la seva prescripció en pacients que presentin nivells elevats de procalcitonina. Les mesures de resultat, que es valoraran sense conèixer el grup al què haurà estat assignat cada pacient, inclouen l'estat funcional als 3 mesos (principal) i la taxa d'infeccions i els dies en què el pacient hagi estat afebril durant l'ingrés (secundaris), entre d'altres.

c. A mode de conclusió

En la fase aguda de l'ictus concorren diversos factors que augmenten el risc per al desenvolupament d'infeccions que, en produir-se, determinen un empitjorament del pronòstic funcional i, possiblement, vital dels pacients. Paradoxalment, l'efecte positiu que s'observa amb el seu tractament precoç no s'ha mantingut quan s'ha estudiat l'administració d'antibiòtics amb intenció preventiva. Tot i que aquesta discordança és de difícil explicació, podria respondre al fet que els estudis preventius hagin inclòs pacients que, per tenir un pronòstic clarament determinat per altres factors, siguin poc vulnerables als efectes nocius de la infecció. Les limitacions metodològiques dels nostres treballs fan que el model predictiu que hem elaborat no pugui considerar-se com a definitiu, però el fet de mostrar que la integració de criteris clínics i analítics en un únic model en millora la capacitat predictiva, constitueix un possible punt de partida per a l'elaboració d'estudis futurs. D'altra banda, els nostres resultats també suggereixen que la unitat d'ictus, tant per les característiques dels pacients que s'hi ingressen com per la pròpia logística de les instal·lacions, possiblement sigui l'entorn més adequat per a la realització d'aquests estudis. En conjunt, doncs, els nostres resultats es poden veure, fonamentalment, com a integrants del marc conceptual que guii l'elaboració d'estudis futurs sobre l'efecte de tractaments preventius de les infeccions en la fase aguda de l'ictus.

Tot i que, en conjunt, els nostres resultats puguin ser modestos, m'agradaria recordar una sentència (anònima, fins on jo sé) que vaig aprendre en alemany: "ein Riss kann der Anfang eines unendlichen Raumes sein..." (una escletxa pot ser l'inici d'un espai infinit...). En aquest context, aquests resultats també es poden veure com el marc

conceptual que guiï l'elaboració d'estudis futurs sobre l'efecte de tractaments preventius de les infeccions en la fase aguda de l'ictus.

VII. CONCLUSIONS

1. La infecció en la fase aguda de l'ictus, una de les seves complicacions mèdiques més freqüents, s'associa amb un pronòstic advers. Tot i que s'han identificat diversos factors que n'augmenten el risc i els mecanismes fisiopatològics potencialment implicats en l'associació, la seva relació causal no ha estat clarament demostrada.
2. La infecció és un factor pronòstic independent també en pacients sotmesos a tractament fibrinolític i ingressats a una unitat d'ictus, ja que implica una pitjor evolució funcional, un major risc de transformació hemorràgica i un excés de mortalitat.
3. Els individus diabètics que no prenen tractament antiagregant i ingressen per un ictus aterotrombòtic, tenen un major risc de desenvolupar infeccions, i, en conseqüència, semblen una població adequada per a estudis futurs sobre la factibilitat i l'efecte d'intervencions preventives.
4. L'ictus isquèmic influeix en els nivells plasmàtics de diversos components del sistema Th1/Th2; aquests paràmetres (principalment la IL-13 i l'IFN- γ) s'associen amb l'aparició d'infeccions en la fase aguda del procés, i la seva utilització pot millorar la precisió dels models clínics que en prediuen l'aparició.

VIII. BIBLIOGRAFIA

- Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24:35-41.
- Al-Buhairi AR, Phillips SJ, Llewellyn G, Jan MM. Prediction of infarct topography using the Oxfordshire Community Stroke Project classification of stroke subtypes. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 1998;7:339-43.
- Alvarez-Sabín J, Ribó M, Masjuan J, Tejada JR, Quintana M en nom dels investigadors de l'estudi PRACTIC. Importancia de una atención neurológica especializada en el manejo intra-hospitalario de pacientes con ictus. *Neurologia*. 2011;26:510-7.
- Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet*. 1991;337:1521-6.
- Boulouis G, Dumont F, Cordonnier C, Bodenat M, Leys D, Hénon H. Intravenous thrombolysis for acute cerebral ischaemia in old stroke patients \geq 80 years of age. *J Neurol*. 2012;259:1461-7.
- Cadilhac DA, Kilkeny MF, Longworth M, Pollack MR, Levi CR, en nom del Metropolitan Clinical Taskforce i Stroke Services New South Wales Coordinating Committee. Metropolitan-rural divide for stroke outcomes: do stroke units make a difference? *Intern Med J*. 2011;41:321-6.
- Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, Boccardi E en nom dels investigadors de SYNTHESIS Expansion. Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2013. [Epub ahead of print]
- Chamorro A, Horcajada JP, Obach V, Vargas M, Revilla M, Torres F, et al. The Early Systemic Prophylaxis of Infection After Stroke study: a randomized clinical trial. *Stroke*. 2005;36:1495-500.
- Chamorro A, Urra X, Planas AM. Infection after acute ischemic stroke: a manifestation of brain-induced immunodepression. *Stroke*. 2007;38:1097-103.
- Di Carlo A, Lamassa M, Baldereschi M, Pracucci G, Consoli D, Wolfe CD, et al., en nom de l'European BIOMED Study of Stroke Care Group. Risk factors and outcome of subtypes of ischemic stroke. Data from a multicenter multinational hospital-based registry. The European Community Stroke Project. *J Neurol Sci*. 2006;244:143-50.
- Díaz-Guzmán J, Egido JA, Gabriel-Sánchez R, Barberá-Comes G, Fuentes-Gimeno B, Fernández-Pérez C en nom dels investigadors del Proyecto Ictus del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. Stroke and transient ischemic attack incidence rate in Spain: the IBERICTUS study. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34:272-81.
- Fattore G, Torbica A, Susi A, Giovanni A, Benelli G, Gozzo M, Toso V. The social and economic burden of stroke survivors in Italy: a prospective, incidence-based, multi-centre cost of illness study. *BMC Neurol*. 2012;12:137. doi: 10.1186/1471-2377-12-137.

- Fisher M, Bastan B. Identifying and utilizing the ischemic penumbra. *Neurology*. 2012;79:S79-85.
- Fluri F, Morgenthaler NG, Mueller B, Christ-Crain M, Katan M. Copeptin, procalcitonin and routine inflammatory markers-predictors of infection after stroke. *PLoS One*. 2012;7:e48309.
- Font MA, Arboix A, Krupinski J. Angiogenesis, neurogenesis and neuroplasticity in ischemic stroke. *Curr Cardiol Rev*. 2010;6:238-44.
- Geeganage CM, Bath PM. Relationship between therapeutic changes in blood pressure and outcomes in acute stroke: a metaregression. *Hypertension*. 2009;54:775-81.
- Goldstein LB, Bertels C, Davis JN. Interrater reliability of the NIH stroke scale. *Arch Neurol*. 1989;46:660-2.
- Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, Forbes S, Anderson CS. Long-term disability after first-ever stroke and related prognostic factors in the Perth Community Stroke Study, 1989-1990. *Stroke*. 2002;33:1034-40.
- Harms H, Prass K, Meisel C, Klehmet J, Rogge W, Drenckhahn C, et al. Preventive antibacterial therapy in acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. *PLoS One*. 2008;3:e2158.
- Harms H, Grittner U, Dröge H, Meisel A. Predicting post-stroke pneumonia: the PANTHERIS score. *Acta Neurol Scand*. 2013. doi: 10.1111/ane.12095.
- Heiss WD. The ischemic penumbra: how does tissue injury evolve? *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1268:26-34.
- Ho PM, Peterson PN, Masoudi FA. Evaluating the evidence: is there a rigid hierarchy? *Circulation*. 2008;118:1675-84.
- Iadecola C, Anrather J. The immunology of stroke: from mechanisms to translation. *Nat Med*. 2011;17:796-808.
- Jickling GC, Sharp FR. Blood biomarkers of ischemic stroke. *Neurotherapeutics*. 2011;8:349-60.
- Johansson BB. Current trends in stroke rehabilitation. A review with focus on brain plasticity. *Acta Neurol Scand*. 2011;123:147-59.
- Johnston SC, Mendis S, Mathers CD. Global variation in stroke burden and mortality: estimates from monitoring, surveillance, and modelling. *Lancet Neurol*. 2009; 8:345-54.
- Kanekar SG, Zacharia T, Roller R. Imaging of stroke: Part 2, Pathophysiology at the molecular and cellular levels and corresponding imaging changes. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;198:63-74.
- Khatri P, Conaway MR, Johnston KC en nom dels investigadors de l'Acute Stroke Accurate Prediction Study (ASAP) Investigators. Ninety-day outcome rates of a

prospective cohort of consecutive patients with mild ischemic stroke. *Stroke*. 2012;43:560-2.

- Koennecke HC, Belz W, Berfelde D, Endres M, Fitzek S, Hamilton F, et al. on behalf of the Berlin Stroke Register investigators. Factors influencing in-hospital mortality and morbidity in patients treated on a stroke unit. *Neurology*. 2011;77:965-72.

- Langhorne P, Pollock A en nom de l'Stroke Unit Trialists' Collaboration. What are the components of effective stroke unit care? *Age Ageing*. 2002;31:365-71.

- Luengo-Fernandez R, Gray AM, Rothwell PM, en nom de l'Oxford Vascular Study. A population-based study of hospital care costs during 5 years after transient ischemic attack and stroke. *Stroke*. 2012;43:3343-51.

- Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md State Med J*. 1965;14:61-5.

- Meisel A, Meisel C, Harms H, Hartmann O, Ulm L. Predicting post-stroke infections and outcome with blood-based immune and stress markers. *Cerebrovasc Dis*. 2012;33:580-8.

- Mueller SC, März R, Schmolz M, Drewelow B. Intraindividual long term stability and response corridors of cytokines in healthy volunteers detected by a standardized whole-blood culture system for bed-side application. *BMC Med Res Methodol*. 2012;12:112.

- Nederkoorn PJ, Westendorp WF, Hooijenga IJ, de Haan RJ, Dippel DW, Vermeij FH, et al. Preventive antibiotics in stroke study: rationale and protocol for a randomised trial. *Int J Stroke*. 2011;6:159-63.

- Paci M, Nannetti L, D'Ippolito P, Lombardi B. Outcomes from ischemic stroke subtypes classified by the Oxfordshire Community Stroke Project: a systematic review. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2011;47:19-23.

- Persson J, Ferraz-Nunes J, Karlberg I. Economic burden of stroke in a large county in Sweden. *BMC Health Serv Res*. 2012;12:341.

- Pittock SJ, Meldrum D, Hardiman O, Thornton J, Brennan P, Moroney JT. The Oxfordshire Community Stroke Project classification: correlation with imaging, associated complications, and prediction of outcome in acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2003;12:1-7.

- Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J*. 1957;2:200-15.

- Rosso C, Corvol JC, Pires C, Crozier S, Attal Y, Jacqueminet S, et al. Intensive versus subcutaneous insulin in patients with hyperacute stroke: results from the randomized INSULINFARCT trial. *Stroke*. 2012;43:2343-9.

- Saposnik G, Kapral MK, Coutts SB, Fang J, Demchuk AM, Hill MD en nom dels investigadors del grup de treball del Registry of the Canadian Stroke Network (RCSN)

for the Stroke Outcome Research Canada (SORCan). Do all age groups benefit from organized inpatient stroke care? *Stroke*. 2009;40:3321-7.

- Saposnik G, Hassan KA, Selchen D, Fang J, Kapral MK, Smith EE, en nom dels investigadors del grup de treball del Registry of the Canadian Stroke Network for the Stroke Outcome Research Canada (SORCan). Stroke unit care: does ischemic stroke subtype matter? *Int J Stroke*. 2011;6:244-50.

- Saver JL. Time is brain--quantified. *Stroke*. 2006;37:263-6.

- Schwarz S, Al-Shajlawi F, Sick C, Mearns S, Hennerici MG. Effects of prophylactic antibiotic therapy with mezlocillin plus sulbactam on the incidence and height of fever after severe acute ischemic stroke: the Mannheim infection in stroke study (MISS). *Stroke*. 2008;39:1220-7.

- Sellars C, Bowie L, Bagg J, Sweeney MP, Miller H, Tilston J, et al. Risk factors for chest infection in acute stroke: a prospective cohort study. *Stroke*. 2007;38:2284-91.

- Sirvent JM, Torres A, El-Ebiary M, Castro P, de Batlle J, Bonet A. Protective effect of intravenously administered cefuroxime against nosocomial pneumonia in patients with structural coma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155:1729-34.

- Shang T, Yavagal DR. Application of acute stroke imaging: selecting patients for revascularization therapy. *Neurology*. 2012;79:S86-94.

- Sprigg N, Gray LJ, Bath PM, Lindenstrøm E, Boysen G, De Deyn PP, et al., en nom dels investigadors del grup TAIST. Early recovery and functional outcome are related with causal stroke subtype: data from the tinzaparin in acute ischemic stroke trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2007;16:180-4.

- Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD000197.

- Taylor TN, Davis PH, Torner JC, Holmes J, Meyer JW, Jacobson MF. Lifetime cost of stroke in the United States. *Stroke*. 1996;27:1459-1466.

- Tengs TO, Yu M, Luistro E. Health-related quality of life after stroke a comprehensive review. *Stroke* 2001;32:964-72.

- Ulm L, Ohlraun S, Harms H, Hoffmann S, Klehmet J, Ebmeyer S, et al. STRoke Adverse outcome is associated With NoSocomial Infections (STRAWINSKI): procalcitonin ultrasensitive-guided antibacterial therapy in severe ischaemic stroke patients - rationale and protocol for a randomized controlled trial. *Int J Stroke*. 2012. doi: 10.1111/j.1747-4949.2012.00858.x.

- Urra X, Cervera A, Obach V, Climent N, Planas AM, Chamorro A. Monocytes are major players in the prognosis and risk of infection after acute stroke. *Stroke*. 2009;40:1262-8.

- Vargas M, Horcajada JP, Obach V, Revilla M, Cervera A, Torres F, et al. Clinical consequences of infection in patients with acute stroke: is it prime time for further antibiotic trials? *Stroke*. 2006;37:461-5.

- Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo G, Sandercock P, Lindley RL, Cohen G. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012;379:2364-72.
- Wartenberg KE, Stoll A, Funk A, Meyer A, Schmidt JM, Berrouschot J. Infection after acute ischemic stroke: risk factors, biomarkers, and outcome. *Stroke Res Treat*. 2011;2011:830614.
- Weimar C, Ziegler A, König IR, Diener HC. Predicting functional outcome and survival after acute ischemic stroke. *J Neurol*. 2002;249:888-95.
- Westendorp WF, Nederkoorn PJ, Vermeij JD, Dijkgraaf MG, van de Beek D. Post-stroke infection: a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*. 2011 Sep 20;11:110. doi: 10.1186/1471-2377-11-110.
- Zhang Y, Chapman AM, Plested M, Jackson D, Purroy F. The Incidence, Prevalence, and Mortality of Stroke in France, Germany, Italy, Spain, the UK, and the US: A Literature Review. *Stroke Res Treat*. 2012;2012:436125. doi: 10.1155/2012/436125.

IX. COMPENDI DE PUBLICACIONES



Revisión

Avances en la fisiopatología y el tratamiento de las infecciones en la fase aguda del ictus

David Salat^{a,b}, Mireia Campos^a y Joan Montaner^{a,b,*}

^aLaboratorio de Investigación Neurovascular, Unidad Neurovascular, Departamento de Neurología, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España

^bFacultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido el 24 de enero de 2012
Aceptado el 22 de marzo de 2012
On-line el 29 de mayo de 2012

Palabras clave:
Ictus
Fisiopatología
Pronóstico
Revisión

Keywords:
Stroke
Pathophysiology
Outcome
Review

RESUMEN

La infección en la fase aguda del ictus se ha identificado como un determinante independiente de evolución desfavorable a corto y medio plazo. En la fase aguda del ictus concurren múltiples factores que contribuyen a aumentar el riesgo de infección (exposición a múltiples patógenos, disrupción de la función protectora de las barreras mucosas y un estado de inmunodepresión relativa). Se han identificado varios factores de riesgo para su desarrollo (especialmente mayor edad y gravedad del ictus). Se ha postulado que la infección contribuye al empeoramiento del pronóstico por múltiples mecanismos, entre los que parece destacar el desarrollo de una respuesta inflamatoria frente al tejido cerebral, con potencial para causar un daño adicional al de la propia lesión isquémica. Los ensayos clínicos sobre la administración profiláctica y precoz de antibióticos para disminuir la incidencia de infecciones en la fase aguda del ictus han tenido resultados discordantes. Actualmente se están llevando a cabo estudios con estrategias de inmunomodulación, cuya aplicación a la clínica humana podría ofrecer alternativas de tratamiento en el futuro.

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Advances in the pathophysiology and management of infections in the acute phase of stroke

ABSTRACT

Infection in the acute phase of stroke has been identified as an independent predictor of poor outcome, both in the short and intermediate term. Various factors raising the risk of developing an infection (exposure to multiple pathogens, disruption of the protective function of the mucous membranes and a state of relative immunosuppression) coexist during the acute phase of stroke. Several risk factors have been identified for their development (especially increasing age and stroke severity). It has been proposed that infection contributes to a worse prognosis through different mechanisms, notably the development of an inflammatory response to brain tissue (with a potential to add secondary damage to that caused by the ischemic insult). Clinical trials evaluating the prophylactic and early administration of antibiotics to reduce the incidence of infection in the acute phase of stroke have yielded inconsistent results. Immunomodulating strategies, which may provide therapeutic alternatives in the future, are currently being evaluated.

© 2012 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Múltiples estudios epidemiológicos e informes de autoridades sanitarias han mostrado de manera uniforme que la enfermedad cerebrovascular todavía constituye la principal causa de discapacidad y la segunda de mortalidad en países desarrollados, y se ha predicho que en los países en vías de desarrollo está adquiriendo

una relevancia creciente¹⁻³. Por ello, el estudio de sus factores pronósticos ha adquirido una importancia científica y asistencial incontestable. La edad del paciente y la gravedad del episodio (ya sea definida por la magnitud del déficit neurológico o por el volumen del infarto) destacan por el hecho de haber sido identificados como factores independientes en todos los estudios realizados⁴⁻⁶.

La infección, en la fase aguda del ictus también, se ha relacionado con una evolución desfavorable (definida como una

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: 31862jmv@comb.cat (J. Montaner).

puntuación en la escala de Rankin modificada [ERm ≥ 2) a corto y medio plazo (< 30 días y un año, respectivamente) en numerosos trabajos. Estos sugieren, además, que es un determinante de dicha evolución independientemente de la estrategia terapéutica utilizada⁷⁻¹⁰, aunque en este caso los datos de la bibliografía no son unánimes¹¹. A pesar de haber sido objeto de investigaciones exhaustivas, todavía no se conocen con exactitud los mecanismos por los cuales el ictus favorece el desarrollo de infecciones y estas empeoran su pronóstico.

Nuestra intención es revisar los datos de la literatura médica sobre los avances en la fisiopatología de las infecciones en la fase aguda del ictus, lo cual podría contribuir a mejorar el tratamiento y, en última instancia, el pronóstico de estos pacientes.

Riesgo de infección tras un ictus

La prevalencia de infección en la fase aguda del ictus oscila ampliamente (5-65%) en función de la metodología utilizada en los diversos estudios epidemiológicos. Un metaanálisis reciente¹² ha calculado una prevalencia global del 30% (intervalo de confianza del 95% [IC 95%] 24-36%). Este valor fue significativamente mayor en pacientes que requirieron ingreso en unidades de cuidados intensivos (45 frente a 28%). A grandes rasgos, la neumonía y la infección urinaria tienen una prevalencia similar; cada una supone aproximadamente una tercera parte de las infecciones descritas.

En la fase aguda del ictus concurren varios factores que contribuyen a aumentar el riesgo de infección¹³. El propio déficit neurológico (que puede ser causa de alteración del nivel de consciencia, inmovilidad y trastorno de la deglución) y la necesidad de instrumentalización (accesos venosos, sondaje vesical y nasogástrico, etc.) durante el ingreso aumentan la exposición del paciente a múltiples patógenos. En un estudio que incluyó 258 pacientes¹⁴, la presencia de disfagia (odds ratio [OR, «razón de posibilidades»] 12,7, IC 95% 5,3-30,1), la paresia crural (OR 4,5, IC 95% 1,7-12,3), la disfunción miccional (OR 2,9, IC 95% 1,3-6,4) y la diabetes mellitus (OR 2,3, IC 95% 1,1-4,7) fueron predictores independientes del riesgo de infección en la fase aguda. Una observación interesante es que la neumonía suele detectarse en las fases iniciales (primeros 3 días del ingreso), mientras que el resto de infecciones suelen serlo en fases posteriores (a partir del tercer día). Se ha sugerido que ello es debido al hecho de que el aumento de riesgo para la primera se debe principalmente al propio déficit neurológico (y, en consecuencia, está presente desde el inicio), mientras que el aumento de riesgo para las otras fundamentalmente se debe a los procedimientos intervencionistas realizados.

Por otro lado, la respuesta inmunológica al daño isquémico incluye linfopenia con viraje a un fenotipo Th2 predominante, aumento en las cifras de monocitos (aunque estos muestran una baja expresión de antígenos leucocitarios humanos del tipo HLA-DR) y cambios en la expresión de varios mediadores de la inflamación¹⁵⁻¹⁹. Se ha postulado que estos cambios son debidos a la activación del eje hipotálamo-hipofisario y del sistema nervioso autónomo, aunque los mecanismos moleculares por los que se producen no han sido completamente identificados^{20,21}. El resultado neto de estos fenómenos es una inmunodepresión relativa que, muy probablemente, responde a un intento de minimizar el daño cerebral secundario a los mecanismos de reparación del tejido cerebral dañado.

Marcadores de riesgo de infección en la fase aguda del ictus

Un reciente estudio realizado para identificar los datos demográficos y clínicos que predicen, en el momento de la valoración inicial, el posible desarrollo de infección en la fase aguda del ictus¹² mostró que únicamente la mayor edad y gravedad del episodio (evaluado mediante la puntuación del NIHSS, el volumen

del infarto en secuencias de difusión o la afectación completa de la insula) y la presencia de disfagia se asocian con esta complicación. De todas formas, no fue posible desarrollar un modelo predictivo con estos parámetros por la baja sensibilidad y especificidad (50-70%) de los mismos.

El mismo estudio evidenció que durante la evolución posterior todas las modalidades de instrumentalización, el volumen del infarto entre el quinto y el séptimo día (medido en secuencias FLAIR) y la duración del ingreso hospitalario se relacionan asimismo con el desarrollo de infecciones, aunque la insuficiencia de datos para el análisis impidió determinar si cada uno de estos es factor de riesgo o consecuencia de la infección.

Merecen una mención especial los intentos de identificar marcadores analíticos que contribuyan a mejorar la capacidad predictiva de los modelos anteriormente mencionados. Aunque la leucocitosis y los valores elevados de procalcitonina e interleucina (IL)-6 al quinto día se relacionaron significativamente con la presencia de infección, su inclusión en el modelo no mejoró su capacidad predictiva. Contrariamente, otro estudio²² mostró que la monocitosis relativa (OR 1,42, IC 95% 1,08-1,87) y valores elevados de IL-10 (OR 1,08, IC 95% 1,01-1,16) detectados en las horas iniciales del ictus se asocian de forma significativa e independiente con el desarrollo posterior de infecciones.

La infección en la fase aguda como factor pronóstico en el ictus

El hecho de que la edad y la gravedad del episodio sean determinantes pronósticos del ictus y también del riesgo de infección hace que sea metodológicamente complicado asegurar que la infección no sea en realidad un factor de confusión. A pesar de lo expuesto, por lo que se refiere a la neumonía, hay un amplio consenso en considerar que aumenta significativamente y de forma independiente la mortalidad en el ictus isquémico²³.

Una revisión reciente¹² de trabajos sobre la infección en la fase aguda del ictus sugiere que aquella se asocia significativamente a evolución desfavorable. En este sentido, la OR para mortalidad de la infección en general fue 2,08 (IC 95% 1,63-2,67), un valor intermedio entre el calculado para la neumonía (OR 5,58, IC 95% 4,76-6,55) y la infección urinaria (OR 1,12, IC 95% 0,76-1,66). El impacto de cada infección en la discapacidad residual a medio plazo, por el contrario, no pudo ser sometido a metaanálisis por la disparidad de criterios utilizados. De todas formas, los resultados de los 4 estudios que analizaron este parámetro en relación con la neumonía (OR 3,4, 4,4, 9,5 y 10,95) y los 2 que lo hicieron en relación con la infección urinaria (OR 2,72 y 3,1) sugieren que estas infecciones tienen impacto en este parámetro.

Los mecanismos por los que la infección contribuye al empeoramiento del pronóstico en los pacientes con ictus son múltiples¹³. Por un lado, las alteraciones homeostáticas que pueden producirse en el curso de la infección (diselectrolitemia, acidosis metabólica e hipoxemia, por ejemplo) y la propia fiebre (que puede alterar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y promover la liberación de aminoácidos excitatorios) se han asociado con una mayor propensión de la zona de penumbra a evolucionar a infarto. Por otro lado, se ha demostrado que el infarto cerebral ocasiona la salida de antígenos del sistema nervioso central a la circulación sistémica (en sangre periférica de pacientes con ictus se encuentran, por ejemplo, proteína básica de la mielina, la isoforma BB de la creatinina cinasa, enolasa neuronal específica y proteína S100). La exposición de los linfocitos del paciente a estos antígenos puede originar una respuesta autoinmune frente al tejido cerebral, cuya expresión depende del conjunto de citocinas presentes en el momento del reconocimiento del antígeno por parte del linfocito. El patrón de expresión de citocinas asociado a la infección favorece la diferenciación de linfocitos con fenotipo Th1, cuyo efecto es esencialmente proinflamatorio. Por todo ello, se ha

especulado que la infección en la fase aguda del ictus puede favorecer el desarrollo de una respuesta inflamatoria frente al tejido cerebral, con potencial para causar un daño adicional al de la propia lesión isquémica²⁴.

Aportaciones de los modelos animales a la comprensión de la fisiopatología de la infección en la fase aguda del ictus

Múltiples modelos animales han corroborado las observaciones hechas en apartados anteriores en relación con la fisiopatología de la infección en la fase aguda del ictus. Sin embargo, la interpretación de estos resultados es complicada por la variabilidad metodológica de los estudios, siendo de especial relevancia la existencia o no de un grupo control sham (sujetos sometidos a cirugía pero no a isquemia cerebral) y la inoculación o no de patógenos específicos²⁵. En los próximos párrafos se expondrán resultados de estudios cuyas consecuencias abordan dichos aspectos controvertidos.

El desarrollo y gravedad de la infección tras el ictus se estudió en un modelo murino, en el que se sometió a 21 ratones a oclusión de la arteria cerebral media (OACM) mediante la colocación de un monofilamento en la raíz del vaso²⁶. Posteriormente, se inoculó a los sujetos experimentales y a 12 controles con una suspensión de *Streptococcus pneumoniae* administrada intranasalmente. A las 24 h de la inoculación, únicamente los sujetos del grupo experimental desarrollaron neumonía y bacteriemia. Los autores fueron capaces de revertir parcialmente estos hallazgos mediante la administración de propranolol antes de la inoculación. Para provocar neumonía en los sujetos control se requirieron inóculos 3 órdenes de magnitud superiores a los que la provocaban en el grupo experimental, y en ningún caso se documentó bacteriemia en este grupo. Con estos resultados se concluyó que el elevado riesgo de infección tras la isquemia cerebral es debida a la combinación de 2 factores: la inmunodeficiencia producida tras el ictus y la mayor probabilidad de aspiración; que la mayor susceptibilidad de producirse una infección tras la isquemia va más allá de la propia fase aguda y, finalmente, que bloqueando el sistema nervioso simpático mediante propranolol se evita la supresión de las células del sistema inmunitario y no se produce el incremento de susceptibilidad necesario para que aparezca una infección.

En otro estudio²⁷ se evaluó la translocación bacteriana en un modelo de OACM en ratas, mediante la detección de bacterias en sangre, ganglios linfáticos mesentéricos, hígado, bazo y pulmón a las 24, 48 y 72 h del procedimiento. A diferencia del grupo control, el grupo experimental presentaba cambios morfológicos en la mucosa yeyunal y proliferación bacteriana en los tejidos examinados. Los resultados de estos 2 estudios sugieren que el ictus puede provocar, además de la exposición a gérmenes e inmunodepresión, disrupción de la función protectora de las barreras mucosas (posiblemente mediada por el sistema nervioso autónomo).

Tal como se ha reseñado en el apartado precedente, el impacto de la infección en la evolución del infarto ha sido difícil de determinar en estudios clínicos. Los resultados de múltiples modelos animales de isquemia cerebral sugieren que valores altos de mediadores proinflamatorios se asocian con mayor volumen del infarto y peor estado funcional, independientemente de la naturaleza del estímulo que produce su aumento²⁸⁻³¹. En cuanto a la relación temporal entre el estímulo inflamatorio y el episodio isquémico, son especialmente relevantes 2 estudios que muestran que la inflamación crónica preexistente parece tener un efecto neuroprotector^{32,33}, circunstancia que podría explicarse por la presencia de valores elevados de citocinas antiinflamatorias (especialmente IL-10), su capacidad para inhibir la inducción de estas (especialmente factor de necrosis tumoral- α e interferón- γ)

y la presencia de otras moléculas con potencial neuroprotector (por ejemplo, factores de crecimiento neural, la proteína supresora de la señalización por citocinas-3, la superóxido dismutasa o el glutatión).

Por otro lado, se ha especulado sobre el potencial de la hiperpirexia para influir, por sí misma, en el pronóstico del ictus. Un modelo murino de isquemia cerebral global³⁴ estudió el efecto de administrar lipopolisacárido tras el procedimiento (oclusión de 2 vasos e hipotensión arterial) en 7 individuos. Los autores evidenciaron que en secciones hipocámpicas obtenidas al tercer día los sujetos experimentales presentaban mayor pérdida neuronal en la región CA1 ($t = 2,46$, $p = 0,03$), aunque este hallazgo no pudo correlacionarse con diferencias en la temperatura corporal máxima (media [DE] de 37,5 [0,5] °C en el grupo experimental frente a 37,8 [0,2] °C en sujetos control).

Es importante reseñar que la extrapolación de los resultados que se acaban de exponer a la clínica humana debe ser hecha con suma cautela, ya que existen diferencias marcadas en la susceptibilidad al desarrollo de infecciones dependiendo del modelo animal escogido e incluso entre distintas especies y cepas de roedores³⁵.

Efecto del manejo integral en unidades de ictus sobre la incidencia de infecciones

El ingreso de los pacientes en unidades de ictus especializadas contribuye significativamente a mejorar su pronóstico³⁶. A pesar de que este efecto se atribuye fundamentalmente a la posibilidad de diagnosticar y tratar más precozmente las complicaciones emergentes, un estudio reciente (que incluyó 16.518 pacientes en un periodo de 3 años) sugiere que el pronóstico vital y funcional de los pacientes se relaciona fundamentalmente con factores no modificables tales como la edad, el grado previo de discapacidad y la gravedad del ictus³⁷. A pesar de ello, se ha demostrado que el pronóstico de los pacientes es modificable³⁸ y que, entre las intervenciones con este potencial, cabe incluir la atención a la disfagia (OR 0,64, IC 95% 0,43-0,94 para la combinación de mortalidad intrahospitalaria o alta a un centro asistido), posiblemente por su capacidad para disminuir el desarrollo de infecciones respiratorias.

Los factores que se han relacionado específicamente con el desarrollo de infección respiratoria en la fase aguda del ictus son el trastorno de la deglución y la inmovilidad. En un estudio recientemente publicado³⁹ se aleatorizó a 223 pacientes a un programa intensivo de movilización pasiva llevada a cabo por un familiar o al cuidado habitual por parte del personal de enfermería. La incidencia de neumonía fue de 12,6% en el grupo experimental y de 26,8% en el control ($p = 0,008$). La identificación sistemática de los pacientes con disfagia (y la consiguiente implementación de medidas para la prevención de broncoaspiración que de ello se deriva) se ha relacionado con una disminución en la tasa de desarrollo de neumonía intrahospitalaria. Un estudio multicéntrico mostró que en los centros en los que se disponía de un protocolo formal para detectar la disfagia la prevalencia de neumonía era significativamente menor (2,4 frente a 5,4%, $p = 0,0016$), independientemente de la gravedad del ictus⁴⁰. Existe consenso en que la medida fundamental en el tratamiento de los pacientes con disfagia es la modificación de la consistencia de la dieta, mientras que el beneficio de complementar esta medida con una intervención especializada (sea logopedia o la inserción de una sonda de alimentación por gastrostomía) es controvertida. A los estudios que no encontraron diferencias entre la recomendación de adaptar la textura de la dieta y su complementación con intervenciones adicionales⁴¹ hay que añadir aquellos que, a pesar de encontrar diferencias en el desarrollo de infección respiratoria con estas medidas, no pudieron demostrar que estas disimilitudes

Tabla 1

Extracto de las recomendaciones incluidas en la Guía de la ESO

- El estado neurológico, la frecuencia cardíaca, la presión arterial, la temperatura y la saturación de oxígeno deberían monitorizarse periódicamente durante 72 h en pacientes con déficits neurológicos graves y persistentes (clase II, BPC)
- En caso de hiperpresión (temperatura >37,5 °C) debería descartarse la existencia de cualquier infección intercurrente (clase II, BPC)
- Se recomienda el tratamiento de la hiperpresión (temperatura >37,5 °C) con paracetamol o medidas físicas (clase II, nivel C)
- La profilaxis antibiótica no está recomendada en pacientes inmunocompetentes (clase II, nivel B)
- Se recomienda que, en la fase aguda del ictus, las infecciones sean tratadas con los antibióticos adecuados (clase II, BPC)
- Se recomienda el estudio de la deglución, aunque no hay datos suficientes para recomendar ninguna medida específica de tratamiento (clase II, BPC)

Extracto de las recomendaciones incluidas en la Guía de la European Stroke Organization de 2008 para el tratamiento del ictus isquémico y el ataque isquémico transitorio relativas a las infecciones intercurrentes.

Los grados de evidencia y los niveles de recomendación son los utilizados en dicha publicación.

BPC: buena práctica clínica.

conllevaran una mejoría significativa del pronóstico de los pacientes^{42,43}.

En cuanto al desarrollo de infección urinaria, no existen estudios llevados a cabo específicamente en pacientes con ictus, aunque los resultados de investigaciones realizadas en otras poblaciones son probablemente extrapolables a este colectivo⁴⁴. De entre los factores que se han relacionado con el desarrollo de infección urinaria en pacientes ingresados, el sondaje urinario (y especialmente su duración) es el que ha mostrado tener un mayor impacto. Se ha evidenciado que la retirada precoz de la sonda urinaria es eficaz para disminuir significativamente su incidencia, incluso en entornos de muy alto riesgo como las unidades de cuidados intensivos⁴⁵.

En la tabla 1 se recogen las recomendaciones para la prevención y el tratamiento de las complicaciones infecciosas incluidas en la Guía de la European Stroke Organization referente al abordaje de pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica publicada en 2008⁴⁶.

Estudios de tratamiento antibiótico profiláctico

El primer estudio que valoró el impacto potencial de una intervención destinada a prevenir el desarrollo de infecciones en pacientes con ictus se publicó en 1995⁴⁷. Se estudiaron 71 pacientes, 36 de los cuales recibieron 10 g de gammaglobulina cada 3 días (frente a 35 pacientes que recibieron infusiones de albúmina con la misma pauta). Los autores observaron que los pacientes del grupo experimental mostraban mejor estado neurológico y mayor supervivencia a los 30 días, a pesar de que dicha diferencia no pudo atribuirse a una disminución en el número de infecciones.

Posteriormente, varios estudios han evaluado la administración de antibióticos para disminuir la incidencia de infecciones en la fase aguda del ictus, aunque sus resultados han sido discordantes (tabla 2).

Un estudio incluyó 60 pacientes con ictus moderadamente grave (ERm ≥ 3) ingresados en una unidad especializada, la mitad de los cuales fueron aleatorizados para recibir mezlocilina-sulbactam (2 g-1 g cada 8 h durante 4 días)⁴⁸. Los pacientes del grupo experimental tuvieron menor proporción de infecciones (50 frente a 90%, $p < 0,05$). El período acumulado en que la temperatura media fue $< 37,5$ °C, así como la temperatura media, fueron menores en el grupo tratado y las diferencias adquirieron significación estadística durante los 3-4 días iniciales. Aunque no se evidenciaron diferencias en el estado funcional de los pacientes al décimo día, se observó que a los 3 meses la puntuación en la ERm era significativamente mejor en el grupo tratado (aunque ningún paciente recuperó la deambulación autónoma).

Otro estudio valoró el efecto del tratamiento profiláctico con levofloxacino (500 mg/día durante 3 días)⁴⁹. A pesar de la intención de incluir 240 pacientes, el estudio fue interrumpido precozmente tras la inclusión de 136, ya que el grupo tratado mostraba una tasa de infección similar a la del grupo control en

todos los intervalos estudiados y los análisis de fertilidad realizados en ese punto mostraron que la utilidad del tratamiento profiláctico no podía ser demostrada. Finalmente, se ha estudiado el empleo de moxifloxacino (400 mg/día durante 5 días) en un estudio que incluyó 79 pacientes⁵⁰. Aunque el análisis por intención de tratar no mostró diferencias significativas entre ambos grupos, un análisis restringido a los 66 pacientes que completaron el estudio según el protocolo inicial (35 del grupo experimental y 31 del control) reveló que los pacientes tratados desarrollaron menos infecciones (17,1 frente a 41,9%, $p = 0,032$), aunque en ambos grupos la mortalidad y el estado neurológico a los 90 días fueron similares. Cabe destacar que un análisis *post hoc* de los resultados del estudio⁵¹ sugirió que existen parámetros (en el caso concreto de esta muestra, valores elevados de IL-10 al inicio del tratamiento se asociaron con escasa respuesta) que permiten predecir la probabilidad de respuesta al tratamiento antibiótico profiláctico.

La heterogeneidad y el escaso tamaño muestral de los estudios realizados hasta la fecha motivó la reciente publicación de un metaanálisis de datos de 5 estudios (los 3 mencionados anteriormente y 2 no publicados) que incluyó 506 pacientes en total⁵². Los autores concluyeron que, a pesar de que el tratamiento antibiótico precoz disminuye la incidencia de infección en la fase aguda del ictus (22 frente a 36%, riesgo relativo [RR] 0,58, IC 95% 0,43-0,79) sin efectos adversos relevantes, este hecho no conlleva una disminución significativa ni de la proporción de pacientes dependientes a largo plazo (47 frente a 61%, RR 0,67, IC 95% 0,32-1,43) ni de la mortalidad (13 frente a 15%).

Recientemente se ha presentado un ensayo clínico que pretende incluir a 3.200 pacientes ingresados en unidades de ictus holandesas⁵³. Los participantes serán tratados según los protocolos vigentes en los centros donde se encuentren y serán aleatorizados 1:1 para recibir, o no, 2 g/día de ceftriaxona durante 4 días. El objetivo primario del estudio se ha definido como la evolución (ERm ≤ 2 frente a ERm ≥ 3) a los 3 meses.

Estudios de tratamiento antibiótico precoz

Un estudio prospectivo evaluó a 229 pacientes ingresados en las 24 h iniciales de un ictus⁵⁴. Durante la estancia hospitalaria se diagnosticaron 90 infecciones (38 bronquitis, 33 neumonías, 13 infecciones del tracto urinario y 6 de otras localizaciones) y se instauró tratamiento antibiótico según el criterio del equipo médico. El análisis univariante reveló una asociación significativa de la evolución desfavorable (ERm ≥ 2 al alta) tanto de la infección (34% de los pacientes infectados frente a 10% de los que no desarrollaron infección) como del tratamiento antibiótico (51% de los que habían recibido antibióticos frente al 18% de los que no), aunque la significación estadística se perdió en el modelo de regresión logística. Los autores sugirieron que la falta de asociación entre infección y evolución desfavorable en este estudio se debía al beneficio conferido por el tratamiento precoz.

Tabla 2

Principales resultados de los 3 estudios que han evaluado el impacto del tratamiento antibiótico precoz en la fase aguda del ictus

Estudio y referencia	Infección precoz	Neumonía	Infección urinaria	Estado funcional al alta	Estado funcional	Mortalidad
Chamorro et al. ⁹ , 2005	10/64 (16%) frente a 12/65 (19%) a los 7 días				OR 0,19 (IC 95% 0,04-0,87) para NIHSS < 2, ERM < 2 y Barthel 95-100 con levofloxacino a los 90 días*	24 frente a 13%
Schwarz et al. ⁸ , 2008	15/30 (50%) frente a 27/30 (90%) antes de 10 días*	5/30 (16,7%) frente a 7/30 (23,3%)	8/30 (26,7%) frente a 18/30 (60%)*	ERM 0/0/0/2/6/21/1 frente a 0/0/0/2/4/21/3	ERM 0/0/0/7/11/10/2 frente a 0/0/0/2/7/15/6 a los 90 días*	1/30 (3,3%) frente a 3/30 (10%) al alta y 2/30 (5,7%) frente a 6/30 (20%) a los 90 días*
Harms et al. ¹⁰ , 2008	6/35 (17,1%) frente a 13/31 (41,9%) antes de 11 días*	3/35 (8,6%) frente a 8/31 (25,8%)	3/35 (8,6%) frente a 5/31 (16,1%)		Barthel ≥ 60; 14/21 (67%) frente a 10/18 (55%) a los 180 días	6/39 (15,4%) frente a 7/40 (17,5%) a los 180 días

Principales resultados de los 3 estudios que han evaluado el impacto del tratamiento antibiótico precoz en la fase aguda del ictus. Diferencias estadísticamente significativas: *p < 0,01; †p < 0,05.

*Los datos reseñados se han extraído de los aportados en el estudio, pero no se dispone de información sobre su significación estadística.

ERM: escala de Rankin modificada; IC: intervalo de confianza; NIHSS: escala de ictus de los National Institutes of Health; OR: odds ratio («razón de posibilidades»).

El impacto de otras intervenciones en la incidencia de infecciones en la fase aguda del ictus

Tal como se ha expuesto anteriormente, la fisiopatología de la infección en la fase aguda del ictus es compleja. Ello ha llevado a que, además del uso profiláctico de antibióticos, se hayan explorado múltiples estrategias para su prevención.

Dada la relación entre la infección respiratoria y la broncoaspiración, se ha evaluado el impacto de la descontaminación oral selectiva en este contexto⁵⁵. Se incluyeron 203 pacientes, de los cuales 103 recibieron tratamiento con un gel tópico de colistina, polimixina E y anfotericina B diariamente (4 aplicaciones/día)

durante 2 o 3 semanas. A pesar de que la intervención disminuyó la proporción de frotis bucales con cultivo positivo durante la segunda y tercera semanas (33,3 frente a 77,8%, $p = 0,034$) y de neumonía (4,8 frente a 25,9%, $p = 0,029$) en el grupo experimental, la incidencia total de infecciones (3,9 frente a 10%) y la mortalidad en los 3 primeros meses (8,7 frente a 11%) no mostraron diferencias estadísticamente significativas.

El 0,2% de linfocitos circulantes expresan marcadores NK (CD 161) y el receptor de células T, y se caracterizan funcionalmente por su capacidad de unirse a la molécula CD1b, cuya función es la presentación de antígenos (lípidos y glucolípidos) al sistema inmune. Su activación produce la síntesis y liberación de múltiples

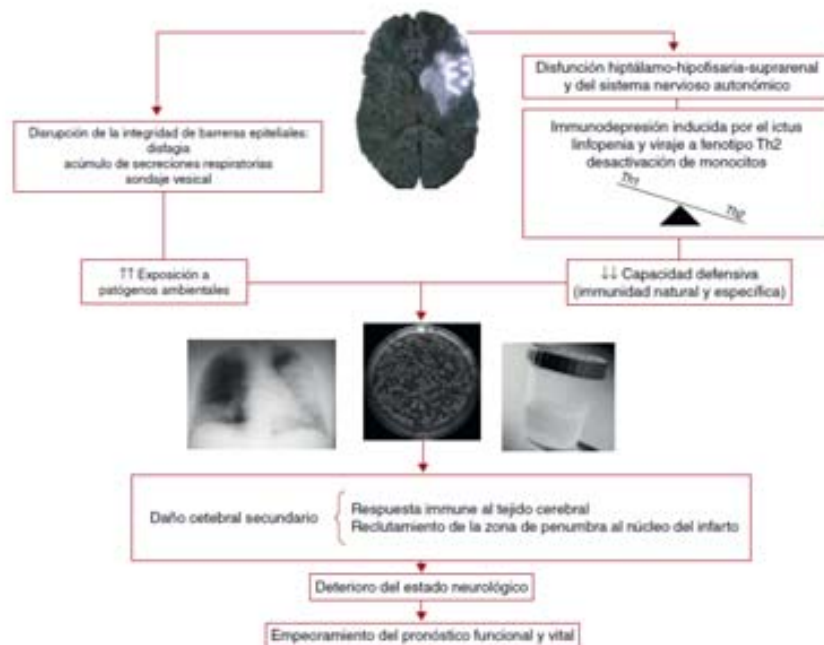


Figura 1. Fisiopatología de la infección en la fase aguda del ictus.

citocinas, especialmente IL-2, IL-4, interferón- γ y factor de necrosis tumoral- α . En un estudio reciente, la estimulación de la función de esta población celular mediante el activador específico alfa-galactosilceramida⁵⁶ disminuyó la incidencia de infecciones en un modelo animal. Otro estudio con un modelo similar⁵⁷ evaluó la inhibición selectiva de caspasas y evidenció que los sujetos del grupo experimental mostraban menor daño neuronal, disminución en la frecuencia de bacteriemia y mayor supervivencia. Aunque las estrategias de inmunomodulación como estas se encuentran en fase experimental, su aplicación a la clínica humana podría ofrecer alternativas de tratamiento en el futuro.

Conclusión

El desarrollo de infecciones en la fase aguda del ictus es una de sus complicaciones más relevantes, tanto por su frecuencia e impacto negativo sobre el pronóstico de los pacientes, como por el hecho de ser potencialmente modificables. La figura 1 refleja la compleja relación entre ictus e infección que se ha desarrollado a lo largo del presente manuscrito.

A pesar de que el tratamiento antibiótico profiláctico disminuye la incidencia de infecciones en la fase aguda del ictus, ninguna de las estrategias de prevención, diagnóstico o tratamiento precoz estudiadas han mostrado tener capacidad para contrarrestar el efecto nocivo de la infección en este grupo. En este contexto, el conjunto de datos disponibles en la literatura médica avala los estándares de práctica clínica actualmente vigentes, que incluyen únicamente el diagnóstico y tratamiento precoz de la fiebre y las infecciones.

En general, los estudios realizados hasta la fecha han incluido pacientes con cuadros clínicos relativamente graves (Erm ≥ 3), lo que posiblemente confiere a los participantes, independientemente de las medidas terapéuticas que se adopten, una mayor probabilidad de evolución desfavorable. Si se lograra caracterizar una población en la que la infección supusiera un determinante pronóstico especialmente relevante y los mediadores de la inflamación determinantes para el crecimiento del infarto, se podrían diseñar estudios para valorar el efecto de medidas diagnósticas y terapéuticas específicas. Asimismo, si pudiésemos disponer de marcadores que permitiesen identificar con alta especificidad aquellos pacientes que desarrollarán infecciones tras el ictus, podríamos diseñar ensayos con tratamiento antibiótico profiláctico en ese grupo de pacientes de alto riesgo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson TB, Flegal K, et al.: por los investigadores del American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics: 2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2009;119:e21-181.
- Kim AS, Johnston SC. Global variation in the relative burden of stroke and ischemic heart disease. *Circulation*. 2011;124:314-23.
- Kunst AE, Amiri M, Janssen F. The decline in stroke mortality: exploration of future trends in 7 Western European countries. *Stroke*. 2011;42:2126-30.
- Cho SY, Oh CW, Bae HJ, Han MK, Park H, Bang JS. The prognostic factors that influence long-term survival in acute large cerebral infarction. *J Korean Neurosurg Soc*. 2011;49:52-6.
- Veerbeek JM, Kwakkel G, van Wegen EE, Ket JC, Heymans MW. Early prediction of outcome of activities of daily living after stroke: a systematic review. *Stroke*. 2011;42:1482-8.
- Muscarì A, Podda GM, Santoro N, Zoli M. A simple scoring system for outcome prediction of ischemic stroke. *Acta Neurol Scand*. 2011;124:334-42.
- Vermeij FH, Schoite op Reimer WJ, de Man P, van Oostenbrugge RJ, Franke CL, de Jong PL, et al.: Netherlands Stroke Survey Investigators. Stroke-associated infection is an independent risk factor for poor outcome after acute ischemic stroke: data from the Netherlands Stroke Survey. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27:465-71.
- Lee J, Imanaka Y, Sekimoto M, Imai H, Otsubo T. Healthcare-associated infections in acute ischaemic stroke patients from 36 Japanese hospitals: risk-adjusted economic and clinical outcomes. *Int J Stroke*. 2011;6:16-24.
- Salat D, Delgado P, Alonso S, Ribó M, Santamarina E, Quintana M, et al. Ischemic stroke outcome and early infection: its deleterious effect seems to operate also among tissue plasminogen activator-treated patients. *Eur Neurol*. 2011;65:82-7.
- Kanuya Y, Hargett JL, Lenhardt R, Heine MF, Doufas AG, Remmel KS, et al. Ventilator-associated pneumonia in critically ill stroke patients: frequency, risk factors, and outcomes. *J Crit Care*. 2011;26:273-9.
- Schweitzer JR, Koehler PJ, Voigt AC, Franke CL. Searching for prognostic variables for secondary worsening after ischaemic stroke. *J Neurol*. 2010;257:1552-6.
- Westendorp WF, Nederloorn PJ, Vermeij JD, Dijkstra MG, van de Beek D. Post-stroke infection: a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*. 2011;11:110.
- Chamorro A, Urra X, Planas AM. Infection after acute ischemic stroke: a manifestation of brain-induced immunodepression. *Stroke*. 2007;38:1097-103.
- Ros L, García M, Prat J, González C, Gimeno C, Albert A, et al. Factores predictores a la infección nosocomial en el ictus agudo y su influencia en la morbilidad. *Med Clin (Barc)*. 2007;128:441-7.
- Vogelgesang A, Grunwald U, Langner S, Jack R, Bröker BM, Kessler C, et al. Analysis of lymphocyte subsets in patients with stroke and their influence on infection after stroke. *Stroke*. 2008;39:237-41.
- Prass K, Meisel C, Höflich C, Braun J, Halle E, Wolf T, et al. Stroke-induced immunodeficiency promotes spontaneous bacterial infections and is mediated by sympathetic activation reversal by poststroke T helper cell type 1-like immunostimulation. *J Exp Med*. 2003;198:725-36.
- Harušter KG, Schmidt WU, Föhrling F, Meisel C, Helms T, Jungelshaus GJ, et al. Cellular immunodepression preceding infectious complications after acute ischemic stroke in humans. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25:50-8.
- Wartenberg KE, Stoll A, Funk A, Meyer A, Schmidt JM, Bernoussot J. Infection after acute ischemic stroke: risk factors, biomarkers, and outcome. *Stroke Res Treat*. 2011;2011:830614.
- Cuenca-López MD, Brea D, Segura T, Galindo MF, Antón-Martínez D, Aguilá J, et al. La inflamación como agente terapéutico en el infarto cerebral: respuesta inflamatoria celular y mediadores inflamatorios. *Rev Neurol*. 2010;50:349-59.
- Embley HC, Hopkins SJ. Post-stroke immunodepression and infection: an emerging concept. *Infect Disord Drug Targets*. 2010;10:91-7.
- Planas AM, Gorina R, Chamorro A. Signaling pathways mediating inflammatory responses in brain ischemia. *Biochem Soc Trans*. 2006;34:1267-70.
- Chamorro A, Amaro S, Vargas M, Obach V, Cervera A, Torres F, et al. Interleukin 10, monocytes and increased risk of early infection in ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:1279-81.
- Katran IL, Gebul RD, Husak SH, Dawson NV, Baker DW. The effect of pneumonia on mortality among patients hospitalized for acute stroke. *Neurology*. 2003;60:620-5.
- Becker KJ. Sensitization and tolerization to brain antigens in stroke. *Neuroscience*. 2009;158:1090-7.
- Engel O, Dirnagl U, Meisel M. Infection - an amendment to the stroke model guidelines. *J Exp Stroke Transl Med*. 2010;3:29-32.
- Prass K, Braun JS, Dirnagl U, Meisel C, Meisel A. Stroke propagates bacterial aspiration to pneumonia in a model of cerebral ischemia. *Stroke*. 2006;37:2607-12.
- Tascilar N, Ikonucu O, Tascilar O, Comert F, Eroglu O, Bahadır B, et al. Bacterial translocation in experimental stroke: what happens to the gut barrier? *Brazil Lek Listy*. 2010;111:194-9.
- McColl BW, Rothwell NJ, Allan SM. Systemic inflammatory stimulus potentiates the acute phase and CXC chemokine responses to experimental stroke and exacerbates brain damage via interleukin-1 and neutrophil-dependent mechanisms. *J Neurosci*. 2007;27:4403-12.
- Dénes A, Humphreys N, Lane TE, Grecis R, Rothwell N. Chronic systemic infection exacerbates ischemic brain damage via a CCL5 (regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted)-mediated proinflammatory response in mice. *J Neurosci*. 2010;30:10086-95.
- Langdon KD, Macellan CL, Corbett D. Prolonged, 24-h delayed peripheral inflammation increases short- and long-term functional impairment and histopathological damage after focal ischemia in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2010;30:1450-9.
- Muhammad S, Haanbach E, Korchourko M, Strigli A, Krenz A, Ridder DA, et al. Influenza virus infection aggravates stroke outcome. *Stroke*. 2011;42:783-91.
- Arsenijevic D, de Bilbao F, Vallet P, Hemphill A, Gottstein B, Richard D, et al. Decreased infarct size after focal cerebral ischemia in mice chronically infected with *Toxoplasma gondii*. *Neuroscience*. 2007;150:537-46.
- Petcu EB, Kocher T, Kühr A, Buga AM, Klöting I, Herndon JG, et al. Mild systemic inflammation has a neuroprotective effect after stroke in rats. *Curr Neurovasc Res*. 2008;5:214-23.
- Spencer SJ, Mouchahar A, Pittman QJ. Peripheral inflammation exacerbates damage after global ischemia independently of temperature and acute brain inflammation. *Stroke*. 2007;38:1570-7.
- Schulte-Herbrüggen O, Klehmet J, Quarcoo D, Meisel C, Meisel A. Mouse strains differ in their susceptibility to poststroke infections. *Neuroimmunomodulation*. 2006;13:13-8.
- Infredavik B, Bakke F, Solberg R, Rokseth R, Haasheim IL, Holme I. Benefit of a stroke unit: a randomized controlled trial. *Stroke*. 1991;22:1026-31.

37. Koennecke HC, Belz W, Berfelde D, Endrus M, Fitzek S, Hamilton F, et al.; Berlin Stroke Register Investigators. Factors influencing in-hospital mortality and morbidity in patients treated on a stroke unit. *Neurology*. 2011;77:965-72.
38. Bravata DM, Wells CK, Lo AC, Nadeau SE, Melillo J, Chodkowski D, et al. Processes of care associated with acute stroke outcomes. *Arch Intern Med*. 2010;170:804-10.
39. Cuesy PG, Sotomayor PL, Pilla JO. Reduction in the incidence of poststroke nosocomial pneumonia by using the turn-mob program. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2010;19:23-8.
40. Hinchey JA, Shephard T, Furie K, Smith D, Wang D, Tonn S. Stroke Practice Improvement Network Investigators. Formal dysphagia screening protocols prevent pneumonia. *Stroke*. 2005;36:1972-6.
41. DePippo KL, Holan MA, Reding MJ, Mandel FS, Lesser ML. Dysphagia therapy following stroke: a controlled trial. *Neurology*. 1994;44:1655-60.
42. Carnaby G, Hankley GJ, Pizzi J. Behavioural intervention for dysphagia in acute stroke: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2006;5:31-7.
43. Kostadima E, Kaditis AG, Alexopoulos EI, Zakynthinos E, Sfyras D. Early gastrostomy reduces the rate of ventilator-associated pneumonia in stroke or head injury patients. *Eur Respir J*. 2005;26:106-11.
44. Poisson SN, Johnston SC, Josephson SA. Urinary tract infections complicating stroke: mechanisms, consequences, and possible solutions. *Stroke*. 2010;41:e180-4.
45. Elpern EH, Killeen K, Ketchum A, Wiley A, Patel G, Lateef O. Reducing use of indwelling urinary catheters and associated urinary tract infections. *Am J Crit Care*. 2009;18:535-41.
46. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25:457-507.
47. Pałasz W, Popow J, Lechowicz W, Fiszler U, Członkowska A. [The use of gamma-globulin for preventing infection in stroke]. *Neurol Neurochir Pol*. 1995;29:309-16.
48. Schwarz S, Al-Shajlawi F, Sick C, Meairs S, Hennerici MG. Effects of prophylactic antibiotic therapy with meropenem plus sulbactam on the incidence and height of fever after severe acute ischemic stroke: the Mannheim infection in stroke study (MISS). *Stroke*. 2008;39:1220-7.
49. Chamorro A, Horcajada JP, Obach V, Vargas M, Revilla M, Torres F, et al. The Early Systemic Prophylaxis of Infection After Stroke study: a randomized clinical trial. *Stroke*. 2005;36:1495-500.
50. Harms H, Prass K, Meisel C, Klehmet J, Rogge W, Dreneckbahn C, et al. Preventive antibacterial therapy in acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. *PLoS One*. 2008;3:e2158.
51. Klehmet J, Harms H, Richter M, Prass K, Volk HD, Dirnagl U, et al. Stroke-induced immunodepression and post-stroke infections: lessons from the preventive antibacterial therapy in stroke trial. *Neuroscience*. 2009;158:1184-93.
52. Westendorp WF, Vermeij JD, Vermeij F, Den Hertog HM, Dippel DW, van de Beek D, et al. Antibiotic therapy for preventing infections in patients with acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;1:CD008530.
53. Nederkoorn PJ, Westendorp WF, Hooijenga TJ, de Haan RJ, Dippel DW, Vermeij FH, et al. Preventive antibiotics in stroke study: rationale and protocol for a randomised trial. *Int J Stroke*. 2011;6:159-63.
54. Vargas M, Horcajada JP, Obach V, Revilla M, Corvea A, Torres F, et al. Clinical consequences of infection in patients with acute stroke: is it prime time for further antibiotic trials. *Stroke*. 2006;37:461-5.
55. Gouney M, Martin MV, Wright AE. The role of selective decontamination of the digestive tract in acute stroke. *Age Ageing*. 2006;35:42-7.
56. Wong CH, Jenne CN, Lee WY, Léger C, Kubers P. Functional innervation of hepatic INKT cells is immunosuppressive following stroke. *Science*. 2011;334:101-5.
57. Braun JS, Prass K, Dirnagl U, Meisel A, Meisel C. Protection from brain damage and bacterial infection in murine stroke by the novel caspase-inhibitor Q-VD-OPH. *Exp Neurol*. 2007;206:183-91.

Immunological Biomarkers Improve the Accuracy of Clinical Risk Models of Infection in the Acute Phase of Ischemic Stroke

David Salat^{a,b} Anna Penalba^a Teresa García-Berrocó^a
Mireia Campos-Martorell^a Alan Flores^{a,b} Jorge Pagola^b
Alejandro Bustamante^a Manuel Quintana^b Dolors Giralt^a Carlos Molina^b
José Álvarez-Sabín^b Joan Montaner^{a,b}

^aNeurovascular Research Laboratory and Neurovascular Unit, Department of Neurology, Hospital Vall d'Hebron, and ^bUniversitat Autònoma de Barcelona School of Medicine, Barcelona, Spain

Key Words

Infection · Acute cerebral infarction · Outcome research · Th1/Th2 profile

Abstract

Infection is an independent risk factor for adverse outcome in stroke patients. The risk of developing an infection in this setting is partly related to a stroke-induced immunodepression, in which a shift to a predominant Th2 (immunosuppressive) phenotype has been postulated to play a major role. Our aim was to study whether clinical variables or changes in plasma cytokine expression can predict poststroke infections. **Patients and Methods:** Medical records of 92 stroke patients were reviewed, and the baseline concentration of cytokines from the Th1/Th2 system was determined. Clinical and serological predictors of incident infections and their prognostic significance were sought by means of univariate and multivariate analysis, and two predictive models for developing an infection were constructed by combining independent predictors (strictly clinical in one, and both clinical and serological in the other) for this outcome. The improvement conferred by the addition of immunological markers

to the clinical model was assessed by comparing their respective ROC curves and by improvement (Net Reclassification Index and Integrated Discriminator Improvement) analysis. **Results:** Nineteen patients (20.7% of the study sample) developed an infection. Ongoing antiplatelet therapy at symptom onset (OR 0.02, 95% CI 0.001–0.23, $p = 0.001$), diabetes mellitus (OR 9.96, 95% CI 1.32–75.29, $p = 0.03$), IL-13 level <33 pg/ml (OR 84.16, 95% CI 2.53–2795.18, $p = 0.01$) and interferon- γ level >8.4 pg/ml (OR 60.17, 95% CI 1.78–2037.23, $p = 0.02$) were independently associated with the development of infections during hospital admission. The combined regression model predicted infection with an accuracy of 93.4%, an improvement in the predictive capacity of 17% ($p < 0.001$). Infection was associated with a worse neurological status at hospital discharge (median NIHSS score 11 (6–18) vs. 4 (1–11.5), $p = 0.014$). **Conclusions:** This study shows that bloodstream biomarkers are useful to improve the accuracy of clinical prognostic models for infection in the acute phase of stroke. The clinical predictors of infection in the acute phase of stroke are relatively well established in the medical literature, but further research to identify the optimal combination of biomarkers (possibly inflammatory and stress markers) to be included in a clinically

KARGER

E-Mail karger@karger.com
www.karger.com/led

© 2013 S. Karger AG, Basel
1015–9770/13/0355–0220\$38.00/0

Dr. Joan Montaner
Neurovascular Research Laboratory, Neurovascular Unit
Institut de Recerca, Hospital Vall d'Hebron
Pg Vall d'Hebron 119-128, ES-08035 Barcelona (Spain)
E-Mail j1862jmv@cnmh.cat

useful model is needed. Such a model could be subsequently used in clinical trials to assess the effect of prophylactic and/or early antibiotic therapy in this setting, a currently controversial issue in this field.

Copyright © 2013 S. Karger AG, Basel

Introduction

Stroke is a leading cause of disability and death worldwide [1, 2], and a better understanding of the factors that effectively influence its outcome is of outmost clinical relevance.

It has been estimated that nonmodifiable factors (especially age and stroke severity) account for roughly two thirds of the adverse long-term consequences of stroke [3]. The complementary third is largely determined by circumstances that are amenable to correction once detected [4]. Infection in the acute phase has been recognized as an independent risk factor for adverse outcome (a composite measure of disability and mortality) [5, 6] of ischemic stroke patients, but the precise mechanisms by which this association operates remain incompletely understood.

The risk of developing an infection following a stroke is raised by the concurrence of increased exposure to environmental pathogens, which results directly from immobility, dysphagia, and the need of invasive procedures (most notably the insertion of intravenous lines and urinary catheters) often required in the most severely impaired patients [7], coupled with a state of stroke-induced immunosuppression. This latter is a complex defense mechanism that intends to minimize the secondary brain damage that could result from the exposure of brain antigens through a disrupted blood-brain barrier and the clearance of necrotic tissue from the infarcted area. It has been previously documented that a shift of lymphocytes to a Th2 phenotype may be one of the constituents of this immune response [8]. Th2 lymphocytes are a subset of CD4+ lymphocytes committed to B cell activation in the effector phase of the immune response, and can be identified by the profile of cytokines they produce [9].

This study was designed to explore risk factors (including clinical variables and the baseline Th1/Th2 profile) for the development of poststroke infections.

Patients and Methods

Patients admitted to our stroke unit are prospectively recruited in a database and invited to consent (either personally or through a qualified proxy) to the inclusion of a blood sample in our biobank

to study diagnostic and outcome stroke biomarkers. For this study, we retrospectively reviewed the medical records of 92 patients consecutively admitted to our institution with a diagnosis of ischemic stroke who received thrombolytic therapy.

Information on each patient was retrieved for the hospitalization period and up to 3 months from the index episode.

Data regarding demographical characteristics of the patients, their past medical history and current treatments, NIHSS scores [10], OCSF [11] and TOAST [12] classifications of the index episodes were recorded. Infection was diagnosed according to the US Centers for Disease Control and Prevention Criteria [13]. Briefly, the diagnosis of infection required the presence of fever (body temperature $>38^{\circ}\text{C}$) or elevated white blood cell count ($>1.1 \times 10^{10}/\text{l}$) and evidence of organ-specific involvement (purulent sputum, pulmonary infiltrate, abnormal urine sediment, etc.) or a positive culture. The main outcome measures were 'neurological improvement' (≥ 4 point decrease in the NIHSS score), 'good' (modified Rankin Scale ≤ 2 [14]) or 'poor' (modified Rankin Scale > 2) clinical outcome, and mortality. Except for gender, age, OCSF and TOAST classifications, and NIHSS score, all clinical variables were recorded dichotomically as either 'present' or 'absent'.

Blood had been drawn just before the administration of thrombolytic therapy. Plasma fractions were obtained by centrifugation (3,500 rpm during 15 min at 4°C) and stored at -80°C until cytokine analysis was performed. A multiplexed sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (SearchLight® Human Th1/Th2 Array, Thermo Fisher Scientific/Pierce SearchLight Products, Woburn, Mass., USA) was used for the simultaneous quantitative measurement of 9 cytokines: IL-2, IL-4, IL-5, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-13, interferon- γ (IFN- γ), and tumor necrosis factor- α (TNF- α). Th1/Th2 arrays were performed according to the manufacturer's instructions by trained technicians blinded to clinical details. The chemiluminescent signal detected with a cooled CCD camera was analyzed with Array Analyst Software (Thermo Fisher Scientific). Each sample was assayed twice; if the intra-assay coefficient of variation (CV) was $<30\%$, the mean value of both measurements was used in the statistical analysis, while samples with a CV $>30\%$ were excluded from the analysis. All results were expressed as pg/ml. These results were used to calculate the Th1/Th2 ratio, defined as: $(\text{IL-2} \times \text{IL-12} \times \text{IFN-}\gamma \times \text{TNF-}\alpha) / (\text{IL-4} \times \text{IL-5} \times \text{IL-10} \times \text{IL-13})$.

Statistical analysis was performed using the SPSS 15.0 software package. Absolute and relative frequencies, mean and standard deviation (or median and interquartile range for variables that were not normally distributed) were used in the descriptive statistical analysis. The χ^2 test was used to study categorical variables, while continuous variables were analyzed with Student's t test or the Mann-Whitney U test. Whenever necessary, biomarkers' cut-off points with the highest Youden index (sensitivity + specificity - 1) were determined in the ROC curves. Finally, variables with either a p value under 0.1 in the univariate analysis (previous treatment with antiplatelet agents, total anterior circulation syndromes) or extensive evidence regarding their association with the development of infection in the medical literature (age, diabetes mellitus, previous vascular disease, baseline NIHSS score and atherothrombotic etiology [7]) were introduced into multivariate logistic regression models using the forward stepwise method. Of the analyzed cytokines, those with a statistically significant association with the development of infection (IL-2, IL-4, IL-8, IL-10, IL-13, TNF- α and IFN- γ) were included together with the clinical variables in a second logistic regression model. The predictive accuracy of both models was test-

Table 1. Demographic data and medical history

	Infection (n = 19)	No infection (n = 73)	p
Age, years	76.8 ± 11.2	73.1 ± 12.9	0.22
Males	9 (47.4)	30 (41.1)	0.62
Smoking (past or current)	2 (10.5)	19 (26.0)	0.15
Diabetes	6 (31.6)	16 (21.9)	0.38
Hypertension	12 (63.2)	45 (61.6)	0.90
Dyslipidemia	7 (36.8)	28 (38.4)	0.90
Atrial fibrillation	5 (26.3)	20 (27.4)	0.93
Ischemic heart disease	5 (26.3)	12 (16.4)	0.32
Valvular heart disease	1 (5.3)	4 (5.6)	0.96
Peripheral vasculopathy	2 (10.5)	3 (4.1)	0.27
Previous stroke	3 (15.8)	8 (11.0)	0.56
Antiplatelet therapy	3 (15.8)	34 (46.6)	0.02
Treatment with statins	2 (10.5)	13 (17.8)	0.44
Treatment with beta-blockers	6 (20.7)	23 (20.9)	0.98

Statistically significant p values are highlighted in bold. Values are means ± SD, n (%).

Table 2. Qualifying events, response to thrombolytic therapy and incident complications

	Infection	No infection	p
OCSF classification			0.08
TACS	16 (84.2)	46 (63.0)	
Other (PACS or POCS)	3 (15.8)	27 (37.0)	
TOAST classification			0.48
Large-artery atherosclerosis	4 (21.1)	7 (9.6)	
Cardioembolism	10 (52.6)	39 (53.4)	
Other determined etiology	0	2 (2.7)	
Undetermined	5 (26.3)	25 (34.2)	
Baseline CT scan			0.86
Normal	10 (76.9)	38 (79.2)	
Subtle/early signs	3 (23.1)	10 (20.8)	
Baseline NIHSS score	17 (11–21)	14 (8–19)	0.13
Onset-to-treatment interval, min	195 ± 57	172 ± 63	0.18
Recanalization (at 24 h)			0.60
Complete	7 (38.9)	35 (52.2)	
Partial	6 (33.3)	18 (26.9)	
Absent	5 (27.8)	14 (20.9)	
Mean time to recanalization, h	2 (2–6)	1 (1–4)	0.07
NIHSS score at 24 h	11 (6–19)	5 (2–14.5)	0.08
Neurological complications			
Hemorrhagic transformation	5 (26.3)	10 (13.7)	0.19
PH-type hemorrhage	3 (15.3)	4 (5.5)	0.13
Reocclusion	0	2 (2.7)	0.47
Recurrence	0	0	n/a

n/a = Not applicable. Figures in parentheses are percentages.

ed by generating corresponding ROC curves and compared using MedCalc Statistical Software. Moreover, categorical Net Reclassification Index (NRI) and Integrated Discriminator Improvement (IDI) [15] were calculated using the Hmisc and PredictABLE R software packages. For the former analysis, risk of infection was stratified as 'low' (<30%), 'intermediate' (30–70%), or 'high' (>70%).

Comparisons with p < 0.05 were considered statistically significant.

Results

Nineteen of the 92 studied patients (20.65%) developed an infection during their hospital admission. Fourteen patients had a respiratory tract infection, 2 a urinary tract infection, 1 a cholecystitis, and in 2 the source of the infection (which was documented by positive blood cultures) could not be clearly established. Eleven infections (57.9%), including 10 (71.4%) of the respiratory tract and 1 (50%) of bacteremic episodes, were diagnosed in the stroke unit within 72 h from admission. The remaining infections were diagnosed in the neurology ward within 5 to 11 days after symptom onset.

Demographic data and past medical history are depicted in table 1. Patients who developed an infection were less likely to have been taking an antiplatelet agent at symptom onset (15.8 vs. 46.6%, p = 0.02), but no other differences were disclosed between both groups. Patients who became infected, however, had a trend towards more severe strokes (median baseline NIHSS score 17 (11–21) vs. 14 (8–19), p = 0.13), a higher proportion of total anterior circulation syndromes (84.2 vs. 63%, p = 0.08) and atherothrombotic etiology (21.1 vs. 9.6%, p = 0.17).

The group of patients who developed an infection had higher baseline values of several acute-phase reactants, most notably fibrinogen (3.2 (2.9–4.0) vs. 2.7 (2.4–3.3) g/l, p = 0.01) and C-reactive protein (CRP) (5.53 (1.95–9.85) vs. 1.71 (0.53–3.42) mg/l, p < 0.01).

Various variables related to the nature of the qualifying events, response to treatment and complications were analyzed (results are shown in table 2), but no statistically significant differences existed between patients who developed infections and those who did not.

None of the cytokine samples had to be excluded from final analysis because of >30% CV criterion. Mean plasma levels of the different cytokines, grouping patients according to epidemiological data and infection status, are available in an online supplementary table (see www.karger.com/doi/10.1159/000346591). IL-4, IL-10, IL-13 and TNF-α were associated with the development of in-

Table 3. Cytokine expression (values have been dichotomized considering significant cut-off points obtained from their respective ROC curves)

Biomarker	Cut-off pg/ml	Sensitivity %	Specificity %	Infection (n = 19)	No infection (n = 73)	p
IL-2	>10	52.6	70.8	10 (52.6)	21 (29.2)	0.06
IL-4	>1.1	52.6	75.3	10 (52.6)	18 (24.7)	0.02
IL-5	>3.8	57.9	60.3	11 (57.9)	29 (39.7)	0.16
IL-8	<15.8	78.9	45.2	15 (78.9)	40 (54.8)	0.06
IL-10	>3.3	78.9	54.8	15 (78.9)	33 (45.2)	0.01
IL-12p70	none found	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
IL-13	<33	73.7	52.1	14 (73.7)	35 (47.9)	0.05
TNF- α	>3.1	42.1	79.2	10 (52.6)	17 (23.3)	0.01
IFN- γ	>8.4	52.6	76.7	8 (42.1)	15 (20.5)	0.06

Statistically significant p values are highlighted in bold. n/a = Not applicable. Figures in parentheses are percentages.

fection (table 3). Patients who developed an infection also had higher levels of IL-2 and IFN- γ and lower levels of IL-8, but these associations did not reach statistical significance.

A logistic regression model including only clinical data (previous antiplatelet therapy, age, diabetes mellitus, previous vascular disease, baseline NIHSS score, TACS and atherothrombotic etiology) showed that previous antiplatelet therapy (OR 0.03, 95% CI 0.00–0.23, $p = 0.001$), age (OR 1.08, 95% CI 1.00–1.15, $p = 0.05$) and atherothrombotic etiology (OR 11.07, 95% CI 1.58–77.57, $p = 0.016$) were independently associated with the development of infections in our sample. A steadily increasing risk of infection with advancing age did not allow for the selection of a cut-off point to stratify the risk of incident infection according to this variable.

Regarding the cytokines analyzed, the logistic regression identified IL-10, IL-13 and IFN- γ as independent predictors of infection, and the Th1/Th2 ratio was not superior to these cytokines when considered separately. When these biomarkers were combined with clinical parameters in a single model, antiplatelet therapy (OR 0.02, 95% CI 0.001–0.23, $p = 0.001$), diabetes mellitus (OR 9.96, 95% CI 1.32–75.29, $p = 0.03$), IL-13 levels <33 pg/ml (OR 84.16, 95% CI 2.53–2,795.18, $p = 0.01$) and IFN- γ levels >8.4 pg/ml (OR 60.17, 95% CI 1.78–2,037.23, $p = 0.02$) were identified as independent predictors of infection. As shown in figure 1, addition of the immunological biomarkers to the clinical model resulted in an increase in its predictive accuracy from 85.5 to 93.4% ($p = 0.05$), and IDI disclosed that addition of the biomarkers to the clinical model improved the identification of patients who devel-

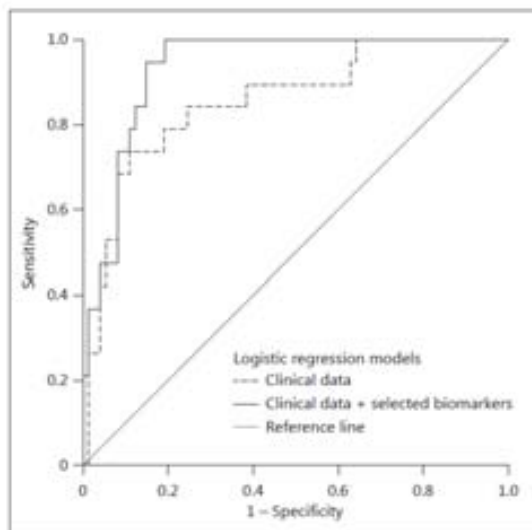


Fig. 1. ROC curves of the regression models developed to predict infection in our study population.

oped an infection by 17% ($p < 0.001$). Moreover, NRI analysis showed that the addition of biomarkers to the predictive model correctly reclassified 26% of the patients who developed an infection and 4% of those who did not. Thus, the total percentage of reclassification (NRI) was 30% ($p = 0.017$).

Infection was associated with worse neurological status discharge (median NIHSS score 11 (6–18) vs. 4 (1–11.5), $p = 0.01$). In-hospital mortality and functional status at 3 months, however, were not found to be associated with the infection status.

Discussion

We documented a 20% incidence of infection in the acute phase of ischemic stroke, and a deleterious effect of infection on neurological and functional status by hospital discharge in this patient population. These results are largely in accordance with the medical literature [6]. A logistic regression model combining clinical variables (previous antiplatelet therapy, age, diabetes mellitus, previous vascular disease, baseline NIHSS score, TACS and atherothrombotic etiology) and selected biomarkers (IL-13 and IFN- γ) was found to predict the risk of infection with greater accuracy than a model including only the clinical variables. Moreover, IDI/NRI analysis quantified the overall improvement that resulted from the inclusion of plasma biomarkers to a strictly clinical predictive model.

Compared to published data of infection following stroke, our study disclosed a high proportion of respiratory tract infection (73.7% compared to roughly 33%). This finding may be explained by the fact that it included patients undergoing thrombolytic therapy (likely prone to prolonged immobility and dysphagia due to the severity of the neurological deficit) admitted to a stroke unit (in which close monitoring and specialized care decrease the risk of developing invasive device-associated infections) during the first days after the index event (a period in which respiratory tract infections are known to be especially prevalent) [16].

As only baseline clinical and immunological values of the studied variables were used in the analysis, and confirmation of infection with a positive culture was not required, we could have misclassified some of the patients in the sample: some of the patients who were thought to develop an infection in the acute phase might have been infected preceding the onset of stroke, and some of these patients might have developed fever of noninfectious cause. The diagnosis of infection, however, was made using firmly validated operational criteria [13], which were not met by any patient upon arrival to the stroke unit.

Given the fact that study molecules were measured in a single blood sample, it cannot be assured that the ob-

served figures result from brain ischemia itself; future studies including the temporal profile of these biomarkers and more accurate diagnosis of infection onset might aid in unraveling this relationship. In fact, several reports in the literature [17–19] have documented an early immune response to cerebral ischemia, starting in the hours following the ischemic event. Unfortunately, these studies have focused on pro-inflammatory cytokines, and information regarding the temporal profile of anti-inflammatory cytokines in the earliest stages of ischemic stroke is not available.

Despite growing evidence about the potential role of biomarkers to improve the diagnosis [20, 21], classification [21, 22] and severity and outcome prediction [21, 23, 24] of ischemic stroke, they are not yet routinely used in clinical practice. The role of biomarkers in predicting the occurrence of infections in the acute phase of stroke, however, has been even less extensively evaluated. Various biomarkers have been found to be useful in the diagnosis and management of infection in critically ill patients [25] who share a high risk of emergent infections (due to both a state of relative immunosuppression and being subject to multiple invasive procedures) with stroke patients.

Our study focused on the role of biomarkers pertaining to the Th1/Th2 system in predicting the development of infection in the acute phase of ischemic stroke. The study design (lacking a control group) does not allow determining whether stroke causes the previously reported Th1/Th2 shift, but we were unable to disclose any statistically significant differences in the Th1/Th2 ratio between the group of patients who developed infection and those who did not. When the levels of specific constituents of each one of the branches were compared, however, statistically significant higher levels of IL-4 and IL-10 and a trend towards higher levels of IL-5 (all of which would be consistent with a shift to a Th2 phenotype) were disclosed. Our results suggest that within the studied cytokines, IL-10 may play a role in the immunomodulatory response. IL-10 acts through the inhibition of antigen presentation and the production of inflammatory mediators, and leads to a limitation in the immune response and induced tolerance [26]. Moreover, Chamorro et al. [27] studied 110 patients with ischemic stroke and identified baseline stroke severity, elevated monocyte count and higher levels of IL-10 as independent predictors of emergent infection in the acute phase of stroke. Klehmet et al. [28] have reported that an early rise of IL-10 levels after stroke may identify a subgroup of patients who develop infections de-

spite the administration of preventive treatment with moxifloxacin.

Changes in various inflammatory markers have been found to have prognostic significance in stroke patients. For example, CRP, white blood cell count, procalcitonin and copeptin measured upon admission [29], have been reported to predict poststroke infection in general, and specifically pneumonia and urinary tract infections within 5 days after stroke. Moreover, a previous study [30] had disclosed that CRP levels relate to ischemic stroke outcome, although the occurrence of infection as a potential link between measured CRP levels and adverse outcomes was not evaluated.

Although the role of IFNs in infection (such as that of IFN- γ in our study) is well known, our finding that IL-13 is also important is novel in the field of poststroke infection. Nevertheless, its implication in the inflammatory response (possibly through an effect on IL-10 release) [31] and susceptibility to infection [32] have been recently reported.

Our finding that previous antiplatelet therapy may have an association with stroke outcome has not been previously reported in the medical literature [33]. Antiplatelet treatment has been shown to improve the prognosis of infection both in animal models and in patients with pneumonia [34], but, to our knowledge, our study is the first to disclose a possible relationship between such therapies and an increased risk of developing an infection in any clinical setting.

In contrast to previous reports, patients taking statins did not show the predicted shift to a Th2 phenotype and had a reduced risk of developing an infection. The study was not intended to explore the basis for this observation, and we can only hypothesize that a group of statin-treated patients that suffer a stroke may include a high proportion of individuals who are relatively resistant to the pleiotropic effects of these drugs. Moreover, treatment with statins at stroke onset in another study of patients who underwent thrombolysis [35] was recently found to reduce the risk of poststroke pneumonia.

Regarding the finding that beta-blocking agents were not associated to a significant change in the risk of infection, it should be acknowledged that given the retrospective nature of the study we were unable to determine whether patients were adequately treated or the drug had been discontinued upon admission.

There are extensive data in the medical literature regarding the clinical variables most likely related to emergent infection (age, stroke severity, atherothrombotic disease burden, etc.), but less so on the potential of biomark-

ers. Since the development of infection in this setting is multifactorial, selected biomarkers from different systems (likely including both immune and stress markers) [36] will likely need to be combined to increase their reliability. Among the multiple biomarkers that have been studied, procalcitonin [37] and mediators of the inflammatory response (especially interleukin-6) [38] seem especially promising. Our study suggests that models combining clinical data and biomarkers may be most useful for this purpose (in our sample the data offered by the combined model could have resulted in a decision to initiate or withhold antibiotic therapy in 5 and 3 patients, respectively). Further research, however, is needed to develop and validate a reliable model.

To date, 3 studies [39–41] have evaluated the potential benefit of prophylactic antibiotic therapy in stroke patients, and, generally, their results have been disappointing. Both the inclusion in these studies of patients with a relatively low risk of developing infections and of patients with strikingly severe neurological impairment in whom incident infection has a marginal prognostic impact may account for these results. In this scenario, improving the diagnostic accuracy of predicting models of emerging infection in this patient population, could lead to the development of new evidence-based treatment strategies and, ultimately, to improved patient care.

The limitations of the study stem from various aspects of its design. It should be noted that the fact that the study was performed in the highly specific environment of a stroke unit with patients who had undergone thrombolytic therapy may preclude the possibility to generalize its results to stroke care in general. However, recent data have shown a similar impact of poststroke infection in both populations [42]. Moreover, the small sample size may have limited our study's statistical power and led to relatively large confidence intervals for the OR of the cytokines, although we consider that this does not decrease the statistical significance of the disclosed associations. Finally, the study is a retrospective analysis of a consecutive cohort with stored blood samples and this is particularly important since the criteria for infection were applied retrospectively.

We therefore assume this is a hypothesis generating study that should be followed by the replication of our findings in larger prospective and independent populations.

Acknowledgment

The authors thank all staff neurologists, residents and nurses from the Vall d'Hebron Stroke Unit, as well as stroke patients and their relatives by their continuous support to conduct studies on stroke biomarkers.

The Neurovascular Research Laboratory partakes in the Spanish stroke research network (RENEVAS, RD06/0026/0010) and the European Stroke Network (EUSTROKE 7FP Health F2-08-

202213). T.G.-B. is supported by a predoctoral Fellowship from the Instituto de Salud Carlos III. The project was funded in part by a grant from the Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS P11/0176).

Disclosure Statement

None.

References

- Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson TB, Flegal K, et al; on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee: Heart disease and stroke statistics: 2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009;119:521–e181.
- Kim AS, Johnston SC: Global variation in the relative burden of stroke and ischemic heart disease. *Circulation* 2011;124:314–323.
- Koennecke HC, Belz W, Berfelde D, Endres M, Fitzek S, Hamilton F, et al; on behalf of the Berlin Stroke Register investigators: Factors influencing in-hospital mortality and morbidity in patients treated on a stroke unit. *Neurology* 2011;77:965–972.
- Bravata DM, Wells CK, Lo AC, Nadeau SE, Melillo J, Chodkowsky D, et al: Processes of care associated with acute stroke outcomes. *Arch Intern Med* 2010;170:804–810.
- Vermeij FH, Scholte op Reimer WJ, de Man P, de Man P, van Oostenbrugge RJ, Franke CL, et al; on behalf of the Netherlands Stroke Survey Investigators: Stroke-associated infection is an independent risk factor for poor outcome after acute ischemic stroke: data from the Netherlands Stroke Survey. *Cerebrovasc Dis* 2009;27:465–471.
- Westendorp WF, Nederkoorn PJ, Vermeij JD, Dijkgraaf MG, van de Beek D: Post-stroke infection: a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol* 2011;11:110.
- Wartenberg KE, Stoll A, Funk A, Meyer A, Schmidt JM, Berruochot J: Infection after acute ischemic stroke: risk factors, biomarkers, and outcome. *Stroke Res Treat* 2011;2011:830614.
- Montaner J, Chacón P, Krupinski J, Rubio F, Millán M, Molina CA, et al: Simvastatin in the acute phase of ischemic stroke: a safety and efficacy pilot trial. *Eur J Neurol* 2008;15:82–90.
- Muraille E, Leo O: Revisiting the Th1/Th2 paradigm. *Scand J Immunol* 1998;47:1–9.
- Lyden P, Brott T, Tilley B, Welch KM, Mascha EJ, Levine S, et al: Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. NINDS TPA Stroke Study Group. *Stroke* 1994;25:2220–2226.
- Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C: Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991;337:1521–1526.
- Adams Jr HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd: Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993;24:35–41.
- Horan TC, Andrus M, Dudeck MA: DC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 2008;36:309–332.
- Farrell B, Godwin J, Richards S, Warlow C: The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:1044–1054.
- Pencina MJ, D'Agostino RB, Vasan RS: Statistical methods for assessment of added usefulness of new biomarkers. *Clin Chem Lab Med* 2010;48:1703–1711.
- Ros L, García M, Prat J, González C, Gimeno C, Albert A, Pascual JM: Predictors of nosocomial infection in acute stroke. Relation with morbimortality and outcome. *Med Clin (Barcelona)* 2007;128:441–447.
- Perini F, Moira M, Alecci M, Galloni E, Marchi M, Toso V: Temporal profile of serum anti-inflammatory and pro-inflammatory interleukins in acute ischemic stroke patients. *Neurol Sci* 2001;22:289–296.
- Shenhar-Tsarfaty S, Assayag EB, Bova I, Shopin I, Berliner S, Shapira I, Bornstein NM: Early signaling of inflammation in acute ischemic stroke: clinical and rheological implications. *Thromb Res* 2008;122:167–173.
- Worthmann H, Tryc AB, Goldbecker A, Ma YT, Tountopoulou A, Hahn A, et al: The temporal profile of inflammatory markers and mediators in blood after acute ischemic stroke differs depending on stroke outcome. *Cerebrovasc Dis* 2010;30:85–92.
- Whiteley W, Wardlaw J, Dennis M, Lowe G, Rumley A, Sattar N, et al: Blood biomarkers for the diagnosis of acute cerebrovascular disease: a prospective cohort study. *Cerebrovasc Dis* 2011;32:141–147.
- Jickling GC, Sharp FR: Blood biomarkers of ischemic stroke. *Neurotherapeutics* 2011;8:349–360.
- García-Berrococo T, Fernández-Cadenas I, Delgado P, Rosell A, Montaner J: Blood biomarkers in cardioembolic stroke. *Curr Cardiol Rev* 2010;6:194–201.
- Worthmann H, Tryc AB, Goldbecker A, Ma YT, Tountopoulou A, Hahn A, et al: The temporal profile of inflammatory markers and mediators in blood after acute ischemic stroke differs depending on stroke outcome. *Cerebrovasc Dis* 2010;30:85–92.
- Ahmad O, Wardlaw J, Whiteley WN: Correlation of levels of neuronal and glial markers with radiological measures of infarct volume in ischaemic stroke: a systematic review. *Cerebrovasc Dis* 2012;33:47–54.
- Herzum I, Renz H: Inflammatory markers in SIRS, sepsis and septic shock. *Curr Med Chem* 2008;15:581–587.
- Sabat R, Grütz G, Warszawska K, Kirsch S, Witte E, Wolk K, et al: Biology of interleukin-10. *Cytokine Growth Factor Rev* 2010;21:331–344.
- Chamorro A, Amaro S, Vargas M, Obach V, Cervera A, Torres F, et al: Interleukin 10, monocytes and increased risk of early infection in ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:1279–1281.
- Klehm J, Harms H, Richter M, Prass K, Volk HD, Dirnagl U, et al: Stroke-induced immunodepression and post-stroke infections: lessons from the preventive antibacterial therapy in stroke trial. *Neuroscience* 2009;158:1184–1193.
- Fluri F, Morgenthaler NG, Mueller B, Christ-Crain M, Katan M: Copeptin, procalcitonin and routine inflammatory markers-predictors of infection after stroke. *PLoS One* 2012;7:e48309.
- Montaner J, Fernandez-Cadenas I, Molina CA, Ribó M, Huertas R, Rosell A, et al: Post-stroke C-reactive protein is a powerful prognostic tool among candidates for thrombolysis. *Stroke* 2006;37:1205–1210.

- 31 Newcomb DC, Boswell MG, Huckabee MM, Goleniewska K, Dulek DE, Reiss S, et al: IL-13 regulates Th17 secretion of IL-17A in an IL-10-dependent manner. *J Immunol* 2012;188:1027-1035.
- 32 Asquith KL, Horvat JC, Kaiko GE, Carey AJ, Beagley KW, Hansbro PM, Foster PS: Interleukin-13 promotes susceptibility to chlamydial infection of the respiratory and genital tracts. *PLoS Pathog* 2011;7:e1001339.
- 33 Sacco S, Toni D, Bignamini AA, Zaninelli A, Gensini GF, Carolei A, on behalf of the SIRIO Study Group: Effect of prior medical treatments on ischemic stroke severity and outcome. *Funct Neurol* 2011;26:133-139.
- 34 Winning J, Reichel J, Eisenhut Y, Hamacher J, Kohl M, Deigner HP, et al: Anti-platelet drugs and outcome in severe infection: clinical impact and underlying mechanisms. *Platelets* 2009;20:50-57.
- 35 Scheitz JF, Endres M, Heuschmann PU, Audebert HJ, Nolte CH: Reduced risk of poststroke pneumonia in thrombolysed stroke patients with continued statin treatment. *Int J Stroke* 2012, doi: 10.1111/j.1747-4949.2012.00864.x.
- 36 Meisel A, Meisel C, Harms H, Hartmann O, Ulm L: Predicting post-stroke infections and outcome with blood-based immune and stress markers. *Cerebrovasc Dis* 2012;33:580-588.
- 37 Schuetz P, Albreich W, Mueller B: Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Med* 2011;9:107.
- 38 McColl BW, Allan SM, Rothwell NJ: Systemic infection, inflammation and acute ischemic stroke. *Neuroscience* 2009;158:1049-1061.
- 39 Schwarz S, Al-Shajlawi F, Sick C, Meairs S, Hennerici MG: Effects of prophylactic antibiotic therapy with merlocillin plus sulbactam on the incidence and height of fever after severe acute ischemic stroke: the Mannheim infection in stroke study (MISS). *Stroke* 2008;39:1220-1227.
- 40 Chamorro A, Horcajada JP, Obach V, Vargas M, Revilla M, Torres F, et al: The Early Systemic Prophylaxis of Infection after Stroke study: a randomized clinical trial. *Stroke* 2005;36:1495-1500.
- 41 Harms H, Prass K, Meisel C, Klehmet J, Rogge W, Drenckhahn C, et al: Preventive antibacterial therapy in acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. *PLoS One* 2008;3:e2158.
- 42 Salat D, Delgado P, Alonso S, Ribó M, Santamarina E, Quintana M, et al: Ischemic stroke outcome and early infection: its deleterious effect seems to operate also among tissue plasminogen activator-treated patients. *Eur Neurol* 2011;65:82-87.

X. ANNEX

Ischemic Stroke Outcome and Early Infection: Its Deleterious Effect Seems to Operate Also among Tissue Plasminogen Activator-Treated Patients

David Salat^a Pilar Delgado^a Sara Alonso^b Marc Ribó^a Estevo Santamarina^a
Manuel Quintana^a José Alvarez-Sabín^a Joan Montaner^a

^aNeurovascular Research Laboratory and Neurovascular Unit, Department of Neurology, Hospital Vall d'Hebron, and
^bUniversitat Autònoma de Barcelona School of Medicine, Barcelona, Spain

Key Words

Acute stroke · Stroke units · Thrombolytic treatment, complications · Infectious disease · Outcome assessment

Abstract

Background: Infection has been recognized as a significant predictor of outcome for ischemic stroke patients, although the mechanisms by which this association is operative have not been fully established, and their potential roles in a setting of close clinical monitoring, such as that of stroke units offering reperfusion therapies, have not been evaluated. **Methods:** We reviewed the medical records of 139 consecutive tissue plasminogen activator-treated stroke patients admitted to our stroke unit to evaluate potential predictors of neurological outcome. **Results:** 57 patients (41%) did not show neurological improvement by discharge, and 11.5% died during admission. Infections were related to lack of improvement (29.8 vs. 14.6%; $p = 0.03$) and PH-type hemorrhagic transformation (42.1 vs. 17.5%; $p = 0.014$); the latter was associated with a higher mortality rate (26.3 vs. 9.2%; $p = 0.03$). **Conclusions:** Infection may be associated with poor functional outcome among tissue plasminogen activator-treated stroke patients.

Copyright © 2011 S. Karger AG, Basel

Introduction

The most relevant advances in stroke care in the past few years have been the advent of reperfusion therapies and the implementation of specialized stroke units. Reperfusion strategies attempt to salvage brain tissue in the ischemic penumbra, whereas the benefit derived from care in stroke units has been assumed to stem from the optimal control of homeostatic variables [1, 2] and the aggressive management of incident complications, namely infection and hemorrhagic transformation. Although the impact of these complications on the outcome of stroke patients seems to have been clearly determined, the mechanisms by which they are operative have remained elusive and data from tissue plasminogen activator (tPA)-treated patients are lacking [3–7].

The purpose of our study was to identify predictors of outcome in stroke patients who received thrombolytic treatment, focusing on the most commonly reported complications, infection and hemorrhagic transformation.

Patients and Methods

The clinical records of ischemic stroke patients admitted to our stroke unit between April 2007 and March 2008 were thoroughly reviewed.

KARGER

Fax +41 61 266 12 34
E-Mail karger@karger.ch
www.karger.com

© 2011 S. Karger AG, Basel
0014-3022/11/0652-0082\$38.00/0

Accessible online at:
www.karger.com/online

Dr. Joan Montaner
Neurovascular Research Laboratory
Neurovascular Unit, Institut de Recerca, Hospital Vall d'Hebron
Pg Vall d'Hebron 119–129, ES-08035 Barcelona (Spain)
Tel. +34 934 894 073, Fax +34 934 894 013, E-Mail j1862jmv@comb.cat

Intravenous tPA (iv-tPA) treatment was considered for ischemic stroke patients, arriving at the emergency room within 3 h from symptom onset, with a baseline brain computed tomography (CT) scan being either normal or showing early ischemic changes (sulcal effacement or loss of gray-white matter differentiation) [8], and the occlusion of a major cerebral artery detected by transcranial Doppler study. The therapeutic window was extended to 4.5 h for patients where MRI scans showing significant perfusion-diffusion mismatch were available. Except for patients being older than 80 years and the history of a previous stroke in diabetic patients, exclusion criteria were established as defined by the SITS-MOST protocol [9].

Patients were treated with 0.9 mg/kg iv-tPA, 10% given as a bolus and the remainder in perfusion over 60 min. Clinical examinations were performed every 15 min during treatment administration, and a follow-up CT scan was obtained 24 h thereafter or whenever neurological deterioration occurred. NIHSS scores were obtained at baseline, 24 h and at discharge.

Demographical characteristics, past medical history and current use of drugs known impact on the natural history of neurovascular diseases, clinical subtype according to the OCSP classification [10], and time from symptom onset to treatment administration were recorded at baseline. Etiological classification according to the TOAST criteria [11] was obtained at discharge after the appropriate tests were performed.

Neurological 'improvement' was defined as a decrease of at least four points on the NIHSS score as compared to its value in any previous determination. Patients who remained stable, experienced neurological deterioration or died were labeled as having 'lack of improvement'.

Infection was considered to be present whenever it had been suspected and accordingly treated during hospitalization.

Since our study did not define a systematic evaluation protocol, decisions regarding the performance of ancillary tests and initiation of treatment were taken by the treating physicians, and we could only label the occurrence of complications as either 'present' or 'absent'.

Data were analyzed using the SPSS 15.0 package. For the bivariate analysis the χ^2 test was used to study categorical variables, while numerical variables were analyzed using the Mann-Whitney U or t test for independent and paired samples tests. In order to identify potential independent predictors of outcome, variables with a p value of <0.1 in the bivariate analysis for 'lack of improvement' and mortality were subsequently included in a multivariate regression analysis.

A p value ≤ 0.05 was considered as the limit for statistical significance. The Bonferroni correction was applied whenever multiple comparisons were performed.

Results

We identified 139 patients who met the defined inclusion criteria for our study, with a 1:1.22 male:female ratio and a mean age of 73.63 years.

As shown in table 1, hypertension was the most prevalent risk factor followed by dyslipidemia, atrial fibrillation, and a history of smoking. In 17 patients the qualifying

event was a recurrent stroke. The events were found to be mostly total anterior circulation infarction (TACI), which was diagnosed in 98 patients, and of cardioembolic etiology, as determined in 74 patients.

The mean NIHSS score at admission was 14.94 ± 5.94 , and its range was wide (4–26). Patients were treated within the therapeutic window for thrombolysis (175.3 ± 64.5 min).

Hospital stay varied from 2 to 13 days (mean length 6.7 days), and most patients (59%) improved. Mean NIHSS score by discharge was 10.6 ± 11.0 , with most of the improvement being observed in the first 24 h (4.03 NIHSS points) rather than during the remainder of the admission (0.31 NIHSS points).

Sixteen (11.5%) patients in our series died. Death was attributable to a hemorrhagic transformation, graded as PH2 in 4 patients, to infection in 6 (3 of whom had previously had a hemorrhagic transformation) and to a complication of previously diagnosed conditions, such as ischemic or valvular heart disease, in the remaining 5 patients.

Infection was diagnosed in 29 patients (20.9%) and hemorrhagic transformation in 30 (21.6%). Since other complications (such as dysphagia, delirium or falls) had not been systematically evaluated, they were excluded from further analysis.

Regarding infections, 22 involved the respiratory tract, 6 did not have a clearly identified location, and 1 involved the urinary tract.

Among baseline characteristics, stroke severity (mean NIHSS score of 16.93 vs. 14.41; $p = 0.042$) and TACI clinical subtype (86.2 vs. 66.4%; $p = 0.046$) were significantly related to the diagnosis of infection. Older patients (76.86 vs. 72.77 years; $p = 0.083$) and those with higher plasma glucose level (7.51 vs. 7.41 mmol/l; $p = 0.112$) tended to have more infections, although the differences were not statistically significant.

Hemorrhage was graded as IH in 11 patients (IH1 in 7 and IH2 in 4), and as PH in the remaining 19 (PH1 in 10, PH2 in 4 and rPH in 5). A bivariate analysis restricted to patients with a PH-type hemorrhagic transformation found infection to be the only variable related to its occurrence (42.1 vs. 17.5%; $p = 0.014$). Ten of these patients had an infection, which was, in all but 3 cases, diagnosed after the hemorrhage. For the whole group, mean NIHSS score was 14.58 upon admission, 14.26 at 24 h, and 14.16 by discharge (these figures decreased to 13.36, 13.1, and 11.1, respectively, if patients who also became infected were excluded).

Table 1. Descriptive statistics and bivariate analysis considering the impact of different study variables on neurological improvement by discharge

	All patients	≥4 NIHSS points improvement by discharge		
		no (n = 57)	yes (n = 82)	p
Mean age, years	73.63	74.37	73.11	0.549
Male gender	65 (46.8%)	28 (49.1%)	37 (45.1%)	0.642
Smoking history	34 (24.5%)	13 (22.8%)	21 (25.6%)	0.705
Diabetes mellitus	31 (22.3%)	16 (28.1%)	15 (18.3%)	0.173
Hypertension	87 (62.6%)	39 (68.4%)	48 (58.5%)	0.236
Dyslipemia	49 (35.3%)	22 (38.6%)	27 (32.9%)	0.491
Atrial fibrillation	38 (27.3%)	17 (29.8%)	21 (25.6%)	0.583
Ischemic heart disease	23 (16.5%)	9 (15.8%)	14 (17.1%)	0.841
Previous stroke	17 (12.2%)	11 (19.3%)	6 (7.3%)	0.034*
Platelet antiaggregants	49 (35.3%)	19 (33.3%)	30 (36.6%)	0.693
Anticoagulants	8 (5.8%)	4 (7%)	4 (4.9%)	0.594
Statins	28 (20.1%)	13 (22.8%)	15 (18.3%)	0.514
ACE inhibitors	22 (15.8%)	11 (19.3%)	11 (13.4%)	0.350
Baseline NIHSS score	14.94 ± 5.94	17 (10–21)	14 (10–18)	0.065
Baseline glucose, mmol/l	7.7 ± 3.1	8.3 ± 3.5	7.2 ± 2.8	0.059
OCSF classification	34 (24.5%)	13 (22.8%)	21 (25.6%)	
PACI	98 (70.5%)	39 (68.4%)	59 (72.0%)	0.241
TACI	7 (5.0%)	5 (8.8%)	2 (2.4%)	
POCI				
Etiology	20 (14.4%)	10 (17.5%)	10 (12.2%)	
Atherothrombotic	74 (53.2%)	34 (59.6%)	40 (48.8%)	0.243
Cardioembolic	3 (2.2%)	1 (1.8%)	2 (2.4%)	
Unusual cause	42 (30.2%)	12 (21.1%)	30 (36.6%)	
Undetermined	34 (24.5%)	13 (22.8%)	21 (25.6%)	
Early signs on CT	26 (18.7%)	13 (22.8)	13 (15.9)	0.091
Symptom-treatment delay, min	175.3 ± 64.5	175.71	175.02	0.958
Infection	29 (20.9%)	17 (29.8%)	12 (14.6%)	0.030*
Hemorrhagic transformation				
All types	30 (21.6%)	10 (17.5%)	20 (24.2%)	0.335
PH type	19 (13.7%)	9 (15.8%)	10 (12.2%)	0.544

* Statistical significance.

Infection was associated with a worse clinical course (mean NIHSS score decrease 0.28 vs. 4.36; $p = 0.02$), with the occurrence of the more severe (PH) forms of hemorrhagic transformation (27.6 vs. 10%; $p = 0.014$), and with a non-significant trend towards a higher overall mortality (20.7 vs. 9.1%; $p = 0.082$). We did not find any relationship between infection and neurological evolution during the first 24 h (mean NIHSS score decrease of 3.14 points for those with, and of 3.84 for those without subsequent infection; $p = 0.251$).

Patients who did not have complications had mean NIHSS scores of 14.56 on admission, 10.15 at 24 h, and 8.79 by discharge. The group of patients in whom both complications occurred had mean NIHSS scores of 16.63,

14.13, and 18.38, respectively. Data for patients with either infection or hemorrhagic transformation have been reported in the previous sections. Except for the mean NIHSS score by discharge between the group that had no complications and the group in which an infection was diagnosed (8.79 vs. 16; $p = 0.01$), differences between groups were not statistically significant.

Mortality rates of 26.3% for those with a hemorrhagic transformation and 9.1% for those with an infection were observed.

Descriptive statistics and bivariate analysis for 'improvement' are summarized in table 1. The history of a previous stroke and the occurrence of an infection during follow-up were associated with the lack of improvement

in our study, with infection remaining as its only independent predictor (OR 2.5, 95% CI 1.07–5.83; $p = 0.034$), after adjusting for confounding factors that included stroke severity (baseline NIHSS score). Although this association could be still recognized as a trend, it lost its statistical significance when the neurological status (as defined by the NIHSS score) at 24 h was included in the model (OR 1.8, 95% CI 0.70–4.79; $p = 0.216$).

Mortality was significantly higher among older patients (80.44 vs. 72.74 years of age; $p = 0.016$) with higher baseline NIHSS scores (19.38 vs. 14.36 points; $p = 0.009$), although PH-type hemorrhagic transformation (OR 3.54, 95% CI 1.07–11.69; $p = 0.038$) was found to be its only independent predictor.

The mean NIHSS scores at significant time points during the admission of the patients, grouped according to the occurrence of complications, are shown in figure 1.

Discussion

This study shows that early infection in tPA-treated stroke patients is related to a worse clinical status by discharge. This complication appears to be frequent among patients who develop hemorrhagic transformations, although our study's design does not allow us to determine whether there may be a causal basis for this association.

A recent analysis performed by the SITS-MOST Investigators Group [13] has defined predictors of poor outcome for ischemic stroke patients. Our data, although limited to neurological improvement by discharge, are largely in agreement with their findings, as some of these prognostic factors, namely stroke severity (NIHSS score 14 vs. 17; $p = 0.065$), abnormal baseline CT scan (15.9 vs. 22.8%; $p = 0.091$), and baseline plasma glucose (7.2 vs. 8.3 mmol/l; $p = 0.059$), seem to have an impact, although not statistically significant, on outcome. In our series, however, age (73.1 vs. 74.4 years; $p = 0.549$) does not appear to bear prognostic significance for functional outcome.

Furthermore, our results suggest that infection acquired during hospitalization for ischemic stroke significantly increases the risk of not improving by 2.5-fold, as compared to patients who do not present infectious complications.

Infection in the acute phase of ischemic stroke has been found to range between 6% [14] and 16% [15]. Our study shows a somewhat higher incidence of infections (21.6%). Although our study was not designed to evaluate the cause for this finding, we consider it may be attributable to the severity of the qualifying strokes, a definition

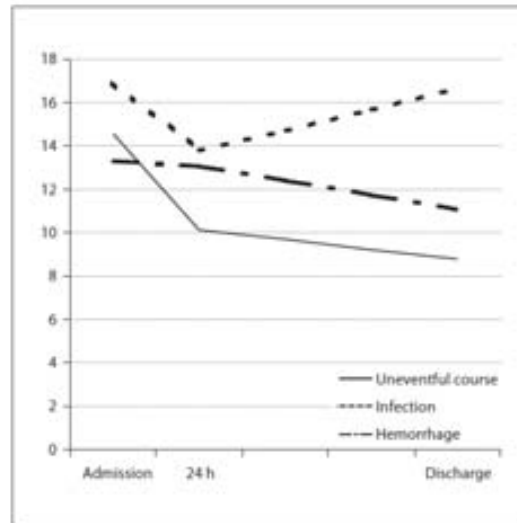


Fig. 1. Schematic representation of NIHSS score at different time points during the patients' hospital admission. Groups were formed according to the presence or absence of complications.

of the term 'infection' that relies more on clinical impression of the treating physicians than on stringent criteria, and a relatively long hospitalization period.

The mechanisms by which infection could have deleterious effects on stroke outcome include electrolytic disturbances, hypoxia, fever, and the prothrombotic state related to the acute phase reaction [16].

An interesting finding in our study is the fact that the deleterious effect of hemorrhagic transformation and infection on neurological status seem to be operative at different time frames. Figure 1 plots NIHSS scores against time for three different groups of patients, namely those who had uneventful courses, and those who either acquired an infection or suffered a hemorrhagic transformation.

In the first 24 h, the lines that describe the evolution of NIHSS scores from patients with uneventful courses and those who become infected are roughly parallel, while the one that plots the evolution of patients who suffer a hemorrhagic transformation is almost parallel to the horizontal axis and clearly divergent from that of the other groups. On the other hand, when the plots for the remainder of the hospital stay are considered, it is those that

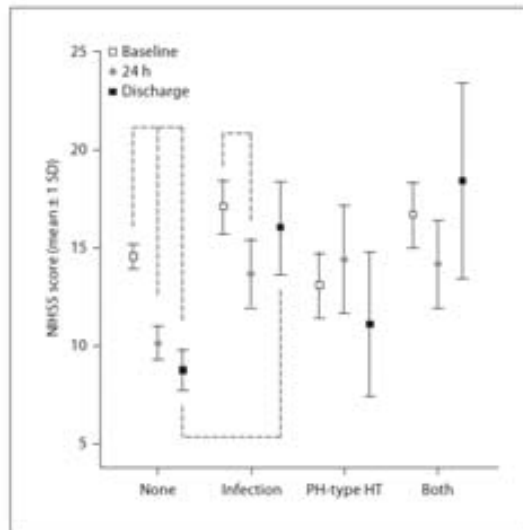


Fig. 2. NIHSS score for groups of patients formed according to infection and PH-type hemorrhagic transformation at significant time points during the admission. Dashed lines highlight statistically significant changes ($p < 0.002$).

represent patients with uneventful courses and those who develop a hemorrhagic transformation that run an almost parallel course, and the one that represents patients who acquire an infection is divergent, and suggests a worsening in the neurological condition of these patients. The statistical significance of the differences in these groups is summarized in figure 2. Taken together, these data suggest that hemorrhage mainly delays recovery, as neurological performance by discharge is not statistically different from patients with uneventful courses, while infection may be followed by a deterioration of neurological status that leads to a significantly worse NIHSS score by discharge.

A deleterious effect of infection on stroke outcome has been previously established, and, since the information in the patients' charts, in which a thorough exclusion of alternative explanations (either neurological, such as re-occlusion or mass effect of the infarcted tissue, or non-neurological, such as heart failure, metabolic disturbances or thromboembolic disease) for this evolution was found, our results suggest that infection may worsen functional prognosis also among tPA-treated patients. The loss of statistical significance of the association when

neurological status at 24 h is included in the multivariate model and the retrospective design of our study, however, do not allow to fully rule out the possibility that patients with more severe stroke or less neurological recovery, thus probably with a worse clinical status (often requiring long immobilization and prolonged use of intravenous lines and indwelling urinary catheters), are merely at a heightened risk for infection, or even that this clinical severity is, in itself, the cause for the worse outcome we have noted.

The relation between infection and hemorrhagic transformation is also of interest. From a pathophysiological perspective it would be appealing to consider that leukocytosis in the acute phase may lead to the infiltration of the infarcted tissue by matrix metalloproteinases-laden neutrophils with a potential for blood-brain barrier disruption [17]. Our data, however, suggest that whenever both complications arise, hemorrhagic transformation usually precedes infection. On the other hand, patients in our study only underwent a follow-up CT scan at 24 h or whenever neurological worsening occurred, thus we might have failed to disclose an association between infection and late asymptomatic hemorrhagic transformations.

The limited sample size of our study, however, has probably limited its statistical power to disclose other associations, such as older age and the occurrence of infection, or the impact of infection on mortality that we have only observed as trends.

In our study, PH-type hemorrhagic transformation stands out as the most threatening complication. A recent analysis by Khatri et al. [18] suggests that its course is highly variable, thus making it hard to determine to what extent intensive management in the stroke unit can modify its prognosis.

Admission of patients in specialized stroke units leads to improved management of infection, as close monitoring of patients may lead to their prevention (through early mobilization, the discontinuation of indwelling devices, and measures against dysphagia), early detection and treatment. It should be noted, however, that even in this scenario, infection during admission, diagnosed in 21% of patients in our study, remains a highly prevalent complication.

Besides the limitations posed on our study, by its design, as it is retrospective and observational, we were not able to extend the follow-up in order to determine whether the differences observed by discharge had any significant impact on the functional status of the patients on a longer term. These data would have been useful to deter-

mine whether the observed differences were attributable to the neurological consequences of stroke, or to transient epiphenomena, such as delirium, that might have been superimposed on them at the time of discharge.

Since our study has methodological limitations that hamper our possibility to draw firm conclusions (and, most notably, causal relationships), our results should be complemented by prospective trials, in order to clearly define the factors that constitute a high-risk profile for infection, which infections carry the most adverse effect on prognosis, and whether aggressive treatment (which could even imply co-treatment with antibiotics during reperfusion therapy in selected cases) might have a role in the comprehensive treatment of acute stroke patients in the future.

References

- 1 Stroke Unit Trialists' Collaboration: Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD000197.
- 2 Díez-Tejedor E, Fuentes B: Homeostasis as basis of acute stroke treatment: stroke units are the key. *Cerebrovasc Dis* 2005;20(suppl 2):129-134.
- 3 Hong KS, Kang DW, Koo JS, Yu KH, Han MK, Cho YJ, Park JM, Bae HJ, Lee BC: Impact of neurological and medical complications on 3-month outcomes in acute ischaemic stroke. *Eur J Neurol* 2008;15:1324-1331.
- 4 Aslanyan S, Weir CJ, Diener HC, Kaste M, Lees KR, GAIN International Steering Committee and Investigators: Pneumonia and urinary tract infection after acute ischaemic stroke: a tertiary analysis of the GAIN International trial. *Eur J Neurol* 2004;11:49-53.
- 5 Vargas M, Horcajada JP, Obach V, Revilla M, Cervera A, Torres F, Planas AM, Mensa J, Chamorro A: Clinical consequences of infection in patients with acute stroke: is it prime time for further antibiotic trials? *Stroke* 2006;37:461-465.
- 6 Vermeij FH, Scholte op Reimer WJ, de Man P, van Oostenbrugge RJ, Franke CL, de Jong G, de Kort PL, Dippel DW, Netherlands Stroke Survey Investigators: Stroke-associated infection is an independent risk factor for poor outcome after acute ischemic stroke: data from the Netherlands Stroke Survey. *Cerebrovasc Dis* 2009;27:465-471.
- 7 Kwan J, Hand P: Infection after acute stroke is associated with poor short-term outcome. *Acta Neurol Scand* 2007;115:331-338.
- 8 Moulin T, Tatu L, Vuillier F, Cattin F: Brain CT scan for acute cerebral infarction: early signs of ischemia. *Rev Neurol (Paris)* 1999;155:649-655.
- 9 Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Kuelkens S, Larrue V, Lees KR, Roine RO, Soinne 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;369:275-282.
- 10 Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd: Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993;24:35-41.
- 11 Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C: Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991;337:1521-1526.
- 12 Larrue V, von Kummer R, del Zoppo G, Bluhmki E: Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Stroke* 1997;28:957-960.
- 13 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, Mächig 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;39:3316-3322.
- 14 Heuschmann PU, Koloimsky-Rabas PL, Misschwitz B, Hermanek P, Leffmann C, Janzen RW, Rother J, Buecker-Nott HJ, Berger K, German Stroke Registers Study Group: Predictors of in-hospital mortality and attributable risks of death after ischemic stroke. *Arch Intern Med* 2004;164:1761-1768.
- 15 Hamidon BB, Raymond AA, Norlinah MI, Jefferelli SB: The predictors of early infection after an acute ischaemic stroke. *Singapore Med J* 2003;44:344-346.
- 16 Chamorro A, Urra X, Planas AM: Infection after acute ischemic stroke: a manifestation of brain-induced immunodepression. *Stroke* 2007;38:1097-1103.
- 17 Rosell A, Cuadrado E, Ortega-Aznar A, Hernández-Guillamon M, Lo EH, Montaner J: MMP-9-positive neutrophil infiltration is associated to blood-brain barrier breakdown and basal lamina type IV collagen degradation during hemorrhagic transformation after human ischemic stroke. *Stroke* 2008;39:1121-1126.
- 18 Khatri P, Wechsler LR, Broderick JP: Intracranial Hemorrhage associated with revascularization therapies. *Stroke* 2007;38:431-440.

Acknowledgements

The authors wish to thank all residents, staff neurologists and nurses in charge of the Stroke Unit and the Neurology Ward at the Hospital Vall d'Hebron, who completed the medical records from which data were extracted for this study. The project was funded in part by a grant from the Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS PI08/361). Neurovascular Research Laboratory participates in the Spanish Stroke Research Network RENEVAS (RD06/0026/0010).

Disclosure Statement

None to declare.

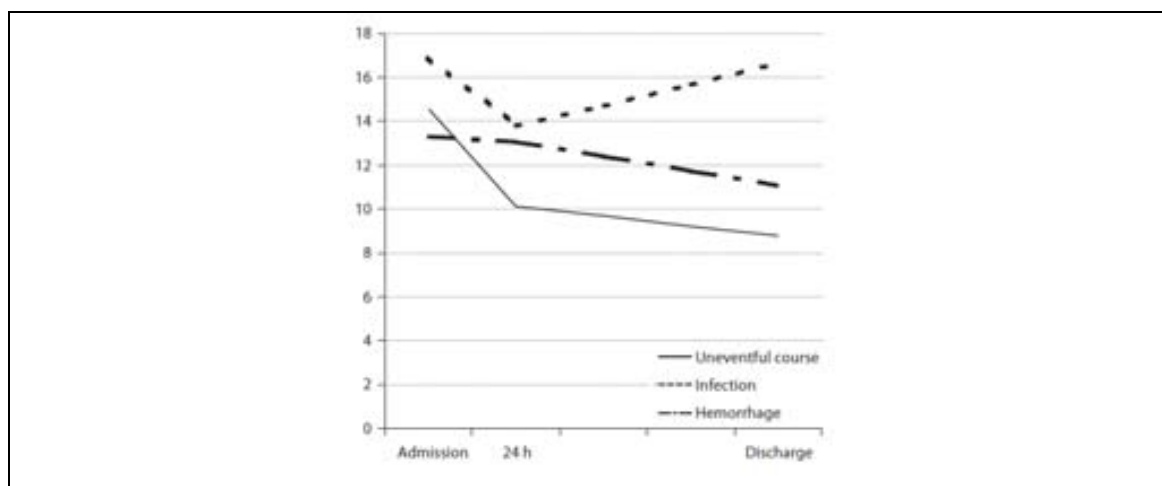
b. Resum dels resultats

L'efecte negatiu de la infecció en l'evolució inicial de pacients afectes d'un ictus isquèmic, àmpliament reconeguda a la literatura mèdica, es manifesta, malgrat oferir als pacients les millors eines diagnòstiques i terapèutiques actualment disponibles, també en una mostra de pacients sotmesos a tractament fibrinolític i ingressats a una unitat d'ictus amb alt volum de pacients. Les mesures d'evolució més significatives avaluades en aquest estudi s'esquematitzen en la següent taula:

	infecció	no infecció	p
Evolució NIHSS en les primeres 24 hores	-3.14	-3.84	0.251
Evolució NIHSS en el curs de l'ingrés	-0.28	-4.36	0.02
Mortalitat	20.7%	9.1%	0.082

La infecció fou l'únic predictor independent d'evolució desfavorable (manca de millora d'un mínim de 4 unitats en l'escala NIHSS), observada en el 29.8% dels pacients que van desenvolupar i en el 14.6% dels que no van desenvolupar aquesta complicació ($p=0.03$). L'anàlisi multivariant quantificà l'excés de risc que confereix la infecció per a aquest desenllaç en un OR 2.5 (IC95% 1.07-5.83, $p=0.034$).

D'altra banda, la gràfica que reflecteix la puntuació mitjana de l'escala NIHSS dels pacients agrupats en funció de les complicacions diagnosticades durant l'ingrés, suggereix que la infecció en la fase aguda de l'ictus provoca un empitjorament en l'estat neurològic dels pacients, sobretot entre les 24 hores següents a l'administració del tractament fibrinolític i l'alta hospitalària.



XI. APÈNDIXS

Escala de Rankin modificada (Rankin, 1957):

0. Asimptomàtic

1. **Sense incapacitat significativa.** Realitza totes les activitats laborals i socials, malgrat l'existència de símptomes.

2. **Discapacitat lleu.** Incapaç de realitzar totes les activitats prèvies, però no precisa ajuda en les activitats bàsiques de la vida diària.

3. **Discapacitat moderada.** Precisa ajuda en algunes tasques, però camina sense assistència.

4. **Discapacitat moderadament greu.** Incapaç de caminar i atendre adequadament les seves necessitats. Precisa assistència com a mínim 1 cop al dia.

5. **Discapacitat greu:** Enllitat i incontinent. Precisa atenció constant.

6. **Mort**

Índex de Barthel (Mahoney, 1965):

Valoració de les activitats de la vida diària bàsiques (AVDB): Escala de Barthel		
Menjar		
Independent: capaç d'utilitzar qualsevol instrument necessari, capaç d'esmicolar el menjar, estendre la mantega, usar condiments, etc., per ell mateix. Menja en un temps raonable. El menjar, el pot cuinar i servir una altra persona.		10
Necessita ajuda: per tallar la carn o el pa, estendre la mantega, etc., però és capaç de menjar sol.		5
Dependent: necessita que algú l'alimenti.		0
Rentar-se (banyar-se)		
Independent: capaç de rentar-se sencer, pot ser utilitzant la dutxa, la banyera o estant-se dret i aplicant l'esponja per tot el cos. Inclou entrar i sortir del bany. Pot fer-ho tot sense la necessitat que hi sigui algú present.		5
Dependent: necessita alguna ajuda o supervisió.		0
Vestir-se		
Independent: capaç de posar-se i treure's la roba, cordar-se les sabates i els botons i col·locar-se altres complements que necessiti (per exemple, el braguer, la cotilla, etc.) sense ajuda.		10
Necessita ajuda: però du a terme sol, almenys, la meitat de tasques en un temps raonable.		5
Dependent:		0
Arreglar-se		
Independent: realitza totes les activitats personals sense cap ajuda. Inclou rentar-se la cara i les mans, pentinar-se, maquillar-se, afaitar-se i rentar-se les dents. Els complements necessaris per fer-ho, els pot proveir algú altre.		5
Dependent: necessita alguna ajuda.		0
Deposició		
Continent: Cap episodi d'incontinència. Si necessita algun enema o supositori, és capaç d'administrar-se'ls ell mateix.		10
Accident ocasional: menys d'una vegada per setmana o necessita ajuda per posar-se enemes o supositoris.		5
Incontinent: inclou que algú altre li administri enemes o supositoris.		0
Micció (valorar la situació durant la setmana anterior)		
Continent: cap episodi d'incontinència (sec dia i nit). Capaç d'usar qualsevol dispositiu. En pacient sondat, inclou poder canviar la bossa sol.		10
Accident ocasional: màxim un en 24 hores, inclou la necessitat d'ajuda en la manipulació de sondes o dispositius.		5
Incontinent: inclou pacients amb sonda incapaços d'apanyar-se.		0
Anar al lavabo		
Independent: hi entra i en surt sol. Capaç de posar-se i treure's la roba, netejar-se, prevenir les taques a la roba i estirar la cadena. Capaç d'asseure's i aixecar-se de la tassa sense ajuda (pot utilitzar barres per recolzar-se). Si usa orinal, ampolla, etc.), és capaç d'utilitzar-los i buidar-los completament sense ajuda i sense tacar.		10
Necessita ajuda: capaç d'apanyar-se amb una petita ajuda en l'equilibri, treure's i posar-se la roba, però pot netejar-se sol. Encara és capaç d'utilitzar el lavabo.		5
Dependent: incapaç d'apanyar-se sense més assistència.		0
Traslladar-se butaca/lit		
Independent: sense ajuda en totes les fases. Si utilitza cadira de rodes, s'aproxima al llit, frena, desplaça el reposapeus, tanca la cadira, es col·loca en posició d'assegut en un costat del llit, s'hi posa, s'hi estira i pot tornar a la cadira sense ajuda.		15
Minima ajuda: inclou supervisió verbal o petita ajuda física, tal com la que ofereix una persona no gaire forta o sense entrenament.		10
Gran ajuda: capaç d'estar assegut sense ajuda, però necessita molta assistència (persona forta o entrenada) per posar-se al llit, sortir-ne o desplaçar-se.		5
Dependent: necessita grua o que l'aixequin per complet dues persones. Incapaç de quedar-se assegut.		0
Deambulació		
Independent: pot caminar, almenys, 50 m o l'equivalent a casa sense ajuda o supervisió. La velocitat no és important. Pot usar qualsevol ajuda (bastons, croses excepte caminador. Si utilitza pròtesis, és capaç de posar-se-la i treure-se-la sol.		15
Necessita ajuda: supervisió o petita ajuda física (persona no gaire forta) per caminar 50 m. Inclou instruments o ajudes per estar-se dret (caminador).		10
Independent en cadira de rodes en 50 m: ha de ser capaç de desplaçar-se. Travessar portes i girar cantonades sol.		5
Dependent: si utilitza cadira de rodes, necessita que algú el porti.		0
Pujar i baixar escales		
Independent: capaç de pujar i baixar un pis sense ajuda ni supervisió. Pot utilitzar el suport que necessiti per caminar (bastó, croses, etc.) i el passamans.		10
Necessita ajuda: supervisió física o verbal.		5
Dependent: incapaç de salvar esglaons. Necessita alçament (ascensor).		0

Puntuació total	Grau de dependència
<20	total
20-35	greu
40-55	moderada
≥60	lleu
100	autònom

Escala del National Institutes of Health, NIHSS (Goldstein, 1989)

1A	Nivell de consciència	0 – alerta, respostes normals 1 – somnolent, respon a estímuls mínims 2 – estuporós. Requereix estimulació repetida 3 – coma, no resposta o només respostes reflexes
1B	Orientació (dues preguntes: A quin mes som? Quina edat té?)	0 – respon ambdues bé 1 – en respon una bé 2 – no en respon cap
1C	Ordres (donar dues ordres motores)	0 – fa les dues tasques correctament 1 – fa només una tasca 2 – no en fa cap de les dues
2	Mirada conjugada	0 – moviments en el pla horitzontal normals 1 – paràlisi de la mirada parcial. No hi ha desviació forçada de la mirada. 2 – paràlisi de la mirada completa o desviació forçada de la mirada
3	Camps visuals	0 – sense defectes 1 – hemianòpsia parcial 2 – hemianòpsia completa 3 – hemianòpsia bilateral o ceguesa
4	Moviments facials	0 – normal i simètric 1 – debilitat facial mínima (asimetria mínima) 2 – debilitat facial menor (hemicara inferior) 3 – paràlisi facial unilateral completa (hemicara o bilateral)
5	Funció motora (braç) a- esquerre b- dret Demandar que mantinguin el braç a 45° o 90° segons si està en decúbit o assegut. Explorar primer el braç no parètic.	0 – manté posició durant 10 segons sense caure 1 – claudica < 10 segons però sense colpejar el llit/suport 2 – pot aixecar el braç (hi ha algun esforç contra gravetat) però claudica ràpidament 3 – no venç gravetat 4 – sense moviment 9 – extremitat amputada. No sumar aquests punts
6	Funció motora (cama) a- esquerra b- dreta Demandar que aixequi la cama a 30° en extensió. Explorar primer la cama no parètica	0 – manté la posició durant 5 segons sense caure 1 – la cama claudica al final dels 5 segons però no colpeja el llit/suport 2 – algun esforç contra gravetat però claudica ràpidament 3 – no venç gravetat 4 – no hi ha moviment 9 – extremitat amputada. No sumar aquests punts
7	Dismètria Si hi ha dèficit motor que no permeti valorar-ho cal puntuar 0	0 – absent 1 – present en una extremitat 2 – present en dues extremitats 9 – extremitat amputada. No sumar aquests punts
8	Sensibilitat	0 – normal 1 – alteració lleu a moderada (hipoestèsia) 2 – alteració greu a total (anestèsia)
9	Llenguatge	0 – normal 1 – afàsia lleu a moderada (fluència alterada, etc.) 2 – afàsia greu (llenguatge molt fragmentat) 3 – mutisme, afàsia global
10	Disàrtria	0 – normal 1 – lleu a moderada (parla intel·ligible) 2 – greu (parla inintel·ligible, anàrtria) 9 - pacient intubat o altres barreres físiques. No sumar aquests punts
11	Extinció i inatenció	0 – sense alteracions 1 – visual, tàctil, auditiva, espai o personal (només una modalitat) 2 – hemiatenció greu (més d'una modalitat)