

Utilidad de los Biomarcadores Plasmáticos en el Diagnóstico, Tratamiento y Pronóstico de la Enfermedad Cerebrovascular Aguda



TESIS DOCTORAL
Maite Mendioroz Iriarte



DIRECTORES
Dr Joan Montaner
Dr Israel Fernández-Cadenas
Dr Álvarez-Sabín

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA BARCELONA JUNIO, 2010



Premio Alberto Rábano 2010



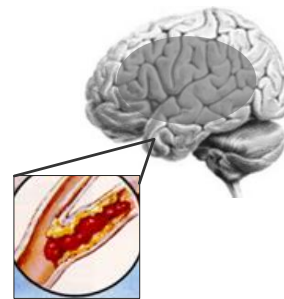


INTRODUCCIÓN

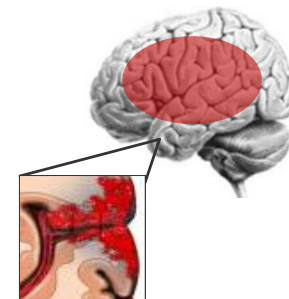
Biomarcadores en el Diagnóstico, Tratamiento y Pronóstico del Ictus

- El manejo del paciente con ictus en la fase aguda presenta numerosos obstáculos que limitan los beneficios del tratamiento fibrinolítico con rt-PA. En primer lugar, ante la ausencia de un test diagnóstico de la enfermedad cerebrovascular, el ictus se puede confundir con entidades simuladoras, también llamadas mimics.
- En segundo lugar, el riesgo de las posibles complicaciones hemorrágicas asociadas al tratamiento con rt-PA limita su administración a un número reducido de pacientes durante las 4 horas y media tras el comienzo de los síntomas.

Ictus Isquémico 87%



Ictus Hemorrágico 13%



INTRODUCCIÓN

- **Por otro lado, no siempre se consigue la recanalización de la arteria a pesar de un tratamiento correcto. Por último, carecemos de herramientas que nos ayuden a establecer el pronóstico de los pacientes con ictus en la fase aguda, información que resultaría muy útil, tanto para los pacientes y familiares, como para tomar decisiones de manejo del paciente en relación a los recursos sanitarios disponibles.**

- **Los biomarcadores plasmáticos (BMs) se han mostrado útiles en el manejo urgente de otras entidades clínicas, como las enfermedades cardiacas. A pesar de la extensa investigación de BMs en el ictus, todavía no se ha podido extender su uso a la práctica clínica habitual. Por tanto nuestro objetivo es profundizar en el estudio y encontrar BMs plasmáticos que contribuyan decisivamente al manejo del ictus en la fase aguda.**

INTRODUCCIÓN



OBJETIVOS

Biomarcadores en el Diagnóstico, Tratamiento y Pronóstico del Ictus

1. Realizar una revisión bibliográfica sobre las moléculas que han sido estudiadas como potenciales biomarcadores en la isquemia cerebral y su utilidad en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de los pacientes con ictus.
2. Determinar si la utilización de un panel de biomarcadores plasmáticos es una prueba útil en el diagnóstico de la enfermedad cerebrovascular y su diferenciación de otras entidades que simulan un ictus.

OBJETIVOS

3. Determinar si la utilización de un panel de biomarcadores plasmáticos es una prueba útil en la diferenciación de la naturaleza isquémica o hemorrágica del ictus.
4. Determinar biomarcadores plasmáticos que ayuden a predecir la eficacia del tratamiento fibrinolítico.
5. Determinar biomarcadores plasmáticos que ayuden a predecir la seguridad del tratamiento fibrinolítico.
6. Determinar biomarcadores plasmáticos relacionados con el pronóstico de la enfermedad cerebrovascular

OBJETIVOS



ARTÍCULOS

Biomarcadores en el Diagnóstico, Tratamiento y Pronóstico del Ictus



ARTÍCULO 1.

“Biomarcadores plasmáticos en la enfermedad cerebrovascular aguda”

Hipertens riesgo vasc. 2009.
doi:10.1016/j.hipert.2008.07.001

ARTICLE IN PRESS

Hipertens riesgo vasc. 2009;11(1): 00-00



Hipertensión
y riesgo vascular

www.elsevier.es/hipertension

REVISIÓN

Biomarcadores plasmáticos en la enfermedad vascular cerebral isquémica

M. Mendioroz Iriarte, E. Cuadrado Godia y J. Montaner Villalonga*

Laboratorio de Investigación Neurovascular; Unidad Neurovascular; Servicio de Neurología; Institut de Recerca; Hospital Universitario del Hèlion, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 9 de julio de 2008; aceptado el 21 de julio de 2008

PALABRAS CLAVE
Biomarcador;
ictus;
Metaloproteinasas;
Citocinas

Resumen
La utilización de biomarcadores plasmáticos está siendo cada vez más aceptada en la práctica clínica. En el caso del ictus isquémico, la determinación de diferentes moléculas que participan en la cascada isquémica o en los eventos moleculares subyacentes, podría ser de gran utilidad diagnóstica, pronóstica y terapéutica. La respuesta inflamatoria desencadenada por la isquemia desempeña un papel destacado, asociándose las citocinas proinflamatorias (interleucina [IL]-1, IL-6 o factor de necrosis tumoral alfa) a un mayor daño cerebral y las anti-inflamatorias (IL-10) a un efecto neuroprotector. Las quimiocinas (IL-8, proteína quimiotáctica de monócitos 1 [MCP-1]) y las moléculas de adhesión (molécula de adhesión intercelular, molécula de adhesión a la célula vascular, molécula de adhesión leucocitaria endotelial). Asimismo asociado a función de linfocitos 1 [LFA-1] responsable del reclutamiento y adhesión de leucocitos, que liberan diversas proteasas en la zona afectada, también juegan un papel en el ictus isquémico. La identificación de preditores de transformación hemorrágica tras el tratamiento trombolítico es de gran relevancia, puesto que el riesgo de hemorragia todavía limita la aplicación de activador tisular del plasminógeno (t-PA) en la práctica. En este sentido, las MMP (matriz metaloproteinasas/metaloproteinasas de la matriz) son moléculas clave, puesto que participan en la degradación de la lámina basal, y se ha demostrado que el t-PA es capaz de activar la MMP-9 «in vivo» en modelos animales y se ha encontrado sobreexpresión de la MMP-9 en zonas de transformación hemorrágica en cerebros humanos. Otras moléculas, como la fibronectina y los inhibidores endógenos de la fibrinolisis (inhibidor de la fibrinolisis activable por trombina, inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1) podrían servir también para predecir la transformación hemorrágica. El empleo de varias de estas moléculas como biomarcadores plasmáticos en el ictus

*Autor para correspondencia.
Correo electrónico: 2002jose@ub.edu (J. Montaner Villalonga).

ISSN 1677-5575 - see front matter © 2008 SGEHSA. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.
doi:10.1016/j.hipert.2008.07.001

Cómo citar este artículo: Mendioroz Iriarte M, et al. Biomarcadores plasmáticos en la enfermedad vascular cerebral isquémica. Hipertens riesgo vasc. 2009; doi:10.1016/j.hipert.2008.07.001

Hipertensión
y riesgo vascular

Biomarcadores en el Ictus

- 1. La heterogeneidad del ictus y de las poblaciones celulares (neu-glia-endotelio) y su diferente respuesta a la isquemia dificulta el hallazgo de biomarcadores (BM).**
- 2. También contribuyen la existencia de la barrera hematoencefálica y la complejidad de los fenómenos de la cascada isquémica y eventos subsiguientes**
- 3. Muchos BM no son específicos del ictus**
- 4. Aunque se describan relaciones estadísticas entre BM e ictus su causalidad no está probada**

ARTÍCULO 2.

"A PANEL OF BIOMARKERS INCLUDING CASPASE-3 AND D-DIMER MAY DIFFERENTIATE ACUTE STROKE FROM STROKE MIMICKING CONDITIONS AT THE EMERGENCY DEPARTMENT"

Original Article

Journal of INTERNAL MEDICINE

doi: 10.1111/j.1365-2796.2010.02529.x

A panel of biomarkers including caspase-3 and d-dimer may differentiate acute stroke from stroke-mimicking conditions in the emergency department

J. Montaner^{1,2}, M. Mendiola², M. Ribó², P. Delgado¹, M. Quintana², A. Penalba¹, P. Chacón², C. Molina², I. Fernández-Cadena², A. Rosell¹ & J. Alvarez-Sabin¹

From the ¹Neurovascular Research Laboratory, ²Neurovascular Unit and ³Department of Neurology and Lipid Research Unit, Universitat Autònoma de Barcelona, Vall d'Hebron Hospital, Barcelona, Spain

Abstract. Montaner J, Mendiola M, Ribó M, Delgado P, Quintana M, Penalba A, Chacón P, Molina C, Fernández-Cadena I, Rosell A, Alvarez-Sabin J (Universitat Autònoma de Barcelona, Vall d'Hebron Hospital, Barcelona, Spain). A panel of biomarkers including caspase-3 and d-dimer may differentiate acute stroke from stroke-mimicking conditions in the emergency department. *J Intern Med* 2011; **270**: 166–74.

Background and aims. At present, a rapid and widely available diagnostic test for stroke remains elusive. The aim of this study was to examine the predictive value of a panel of blood-borne biochemical markers for stroke diagnosis.

Design. Consecutive patients with strokes or stroke-mimicking conditions (mimics) were evaluated within 24 h from symptom onset (915 strokes and 90 mimics). Blood samples were analysed by enzyme-linked immunosorbent assay for C-reactive protein, d-dimer, soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE), metalloproteinase 9 (MMP-9), S100B, brain natriuretic peptide, caspase-3, neurotrophin-3, chimerin and secretogin.

Results. The main independent predictors of stroke versus mimics were caspase-3 > 1.96 ng mL⁻¹ [odds

ratio (OR) = 3.32; 95% confidence interval (CI) 1.88–5.88, $P < 0.0001$], d-dimer > 0.27 µg mL⁻¹ (OR = 2.97; 95% CI 1.72–5.16, $P = 0.0001$), sRAGE > 0.91 ng mL⁻¹ (OR = 2.19; 95% CI 1.26–3.83, $P = 0.006$), chimerin < 1.11 ng mL⁻¹ (OR = 0.4; 95% CI 0.19–0.81, $P = 0.011$), secretogin < 0.24 ng mL⁻¹ (OR = 0.51; 95% CI 0.27–0.97, $P = 0.041$) and MMP-9 > 199 ng mL⁻¹ (OR = 1.66; 95% CI 1.01–2.73, $P = 0.046$). The model's predictive probability of stroke when the six biomarkers are above/below these cut-off levels was 99.01%. The best combination of biomarkers in the model was caspase-3 and d-dimer. Moreover, a model developed for samples obtained within the first 3 h showed high sensitivity (Se) and specificity (Sp) (threshold at 25th percentile: Se 0.87, Sp 0.55; threshold at 75th percentile: Se 0.28, Sp 0.99).

Conclusions. A combination of biomarkers including caspase-3 and d-dimer appears to be the most promising to achieve a rapid biochemical diagnosis of stroke. If replicated, this approach could be used as a tool for urgent referral of stroke patients to hospitals in which acute treatments are available.

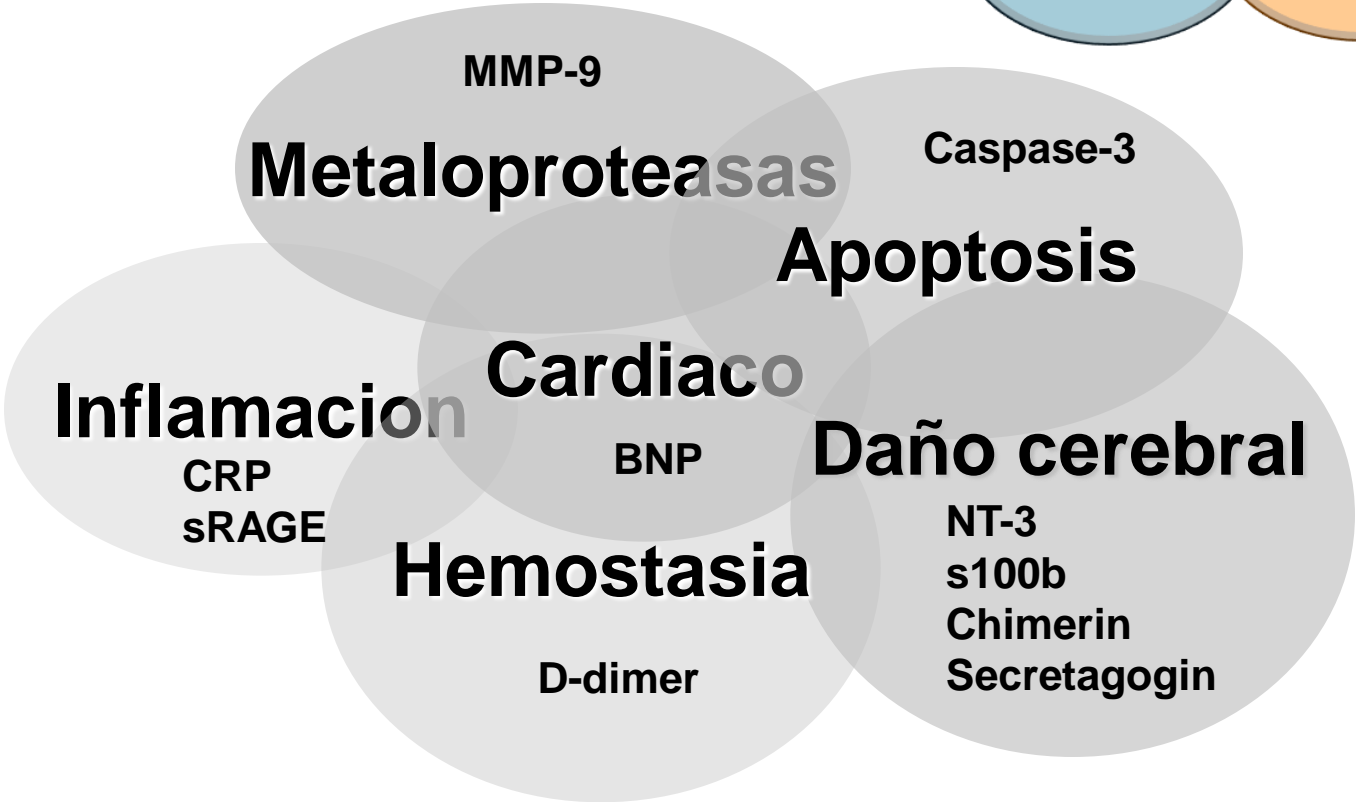
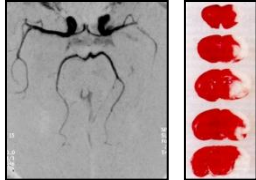
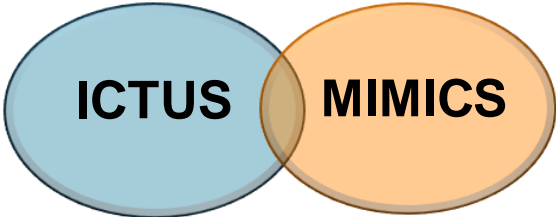
Keywords: biomarkers, caspase-3, cerebral ischaemia, d-dimer, stroke.

J Intern Med. 2011 Aug;270(2):166-74.

No disponemos de pruebas diagnósticas para diferenciar ictus y mimics

Diagnóstico
Métodos

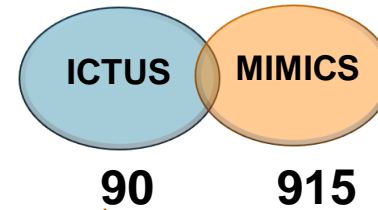
PANEL
BIOMARCADORES



RECOGIDA MUESTRAS
PROTOCOLO 1

Diagnóstico
Métodos

1005 Pacientes Consecutivos
SOSPECHA ICTUS



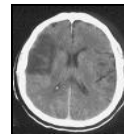
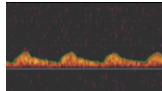
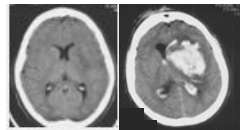
BASAL

24 horas

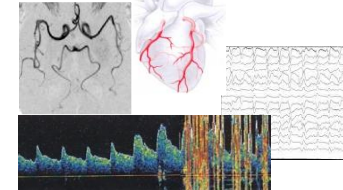
alta



NIHSS



NIHSS



mRS

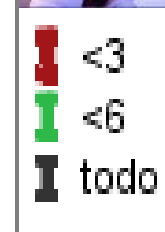
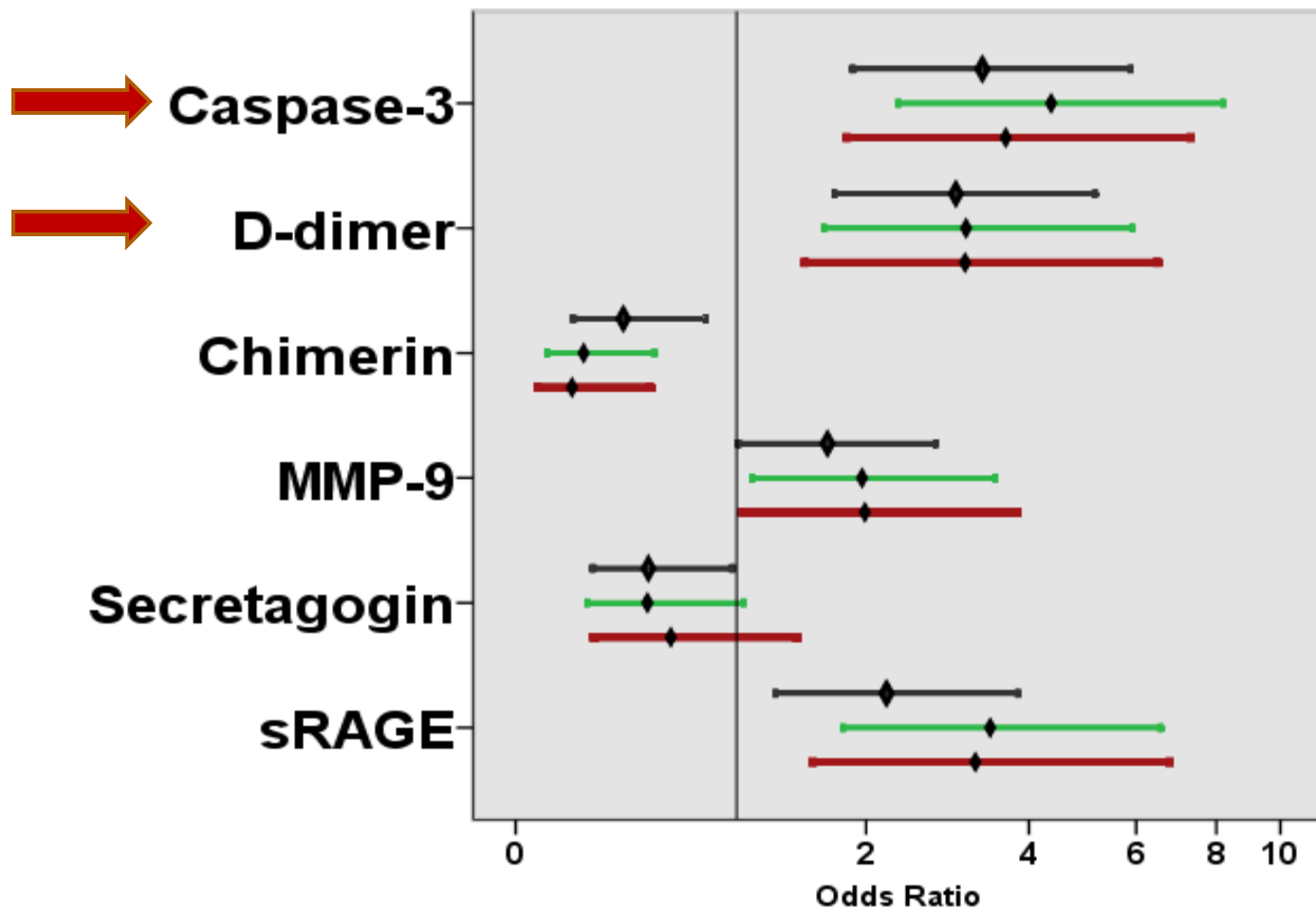
NIHSS

URGENCIAS

UNIDAD ICTUS

ICTUS MIMICS

Diagnóstico Resultados



ARTÍCULO 3

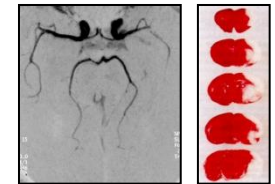
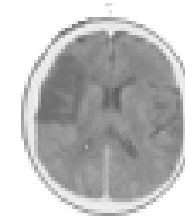
**“DIFFERENTIATING ISCHEMIC FROM
HEMORRHAGIC STROKE USING PLASMA
BIOMARKERS:
THE S100B/RAGE PATHWAY”**

Artículo en revision

No disponemos de pruebas diagnósticas para diferenciar ictus isquémicos y hemorrágicos

Diagnóstico Métodos

PANEL BIOMARCADORES



MMP-9

Metaloproteasas

Caspase-3

Apoptosis

Inflamacion

Cardiaco

CRP
sRAGE

BNP

Daño cerebral

Hemostasia

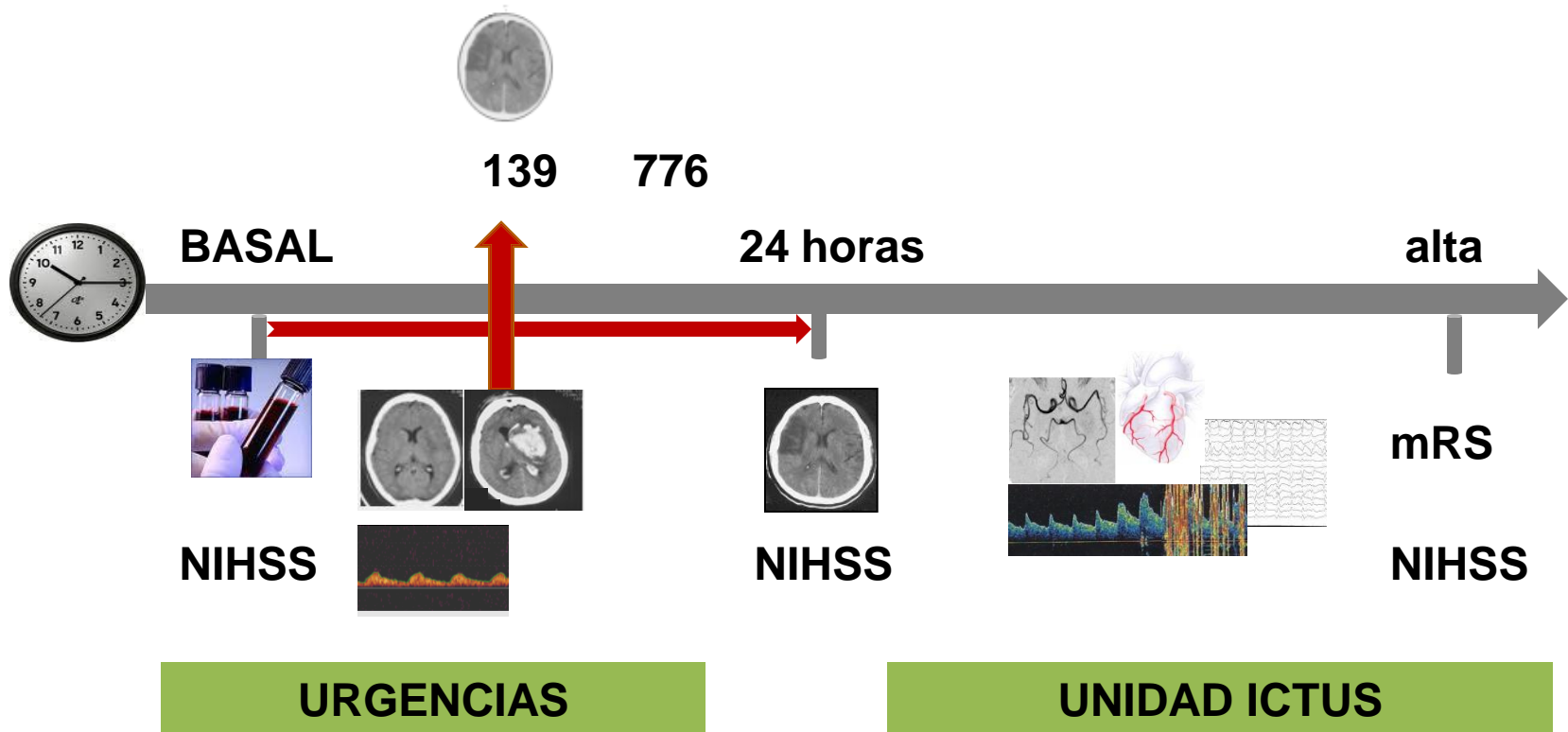
D-dimer

NT-3
s100b
Chimerin
Secretagoin

RECOGIDA MUESTRAS PROTOCOLO 1

Diagnóstico Métodos

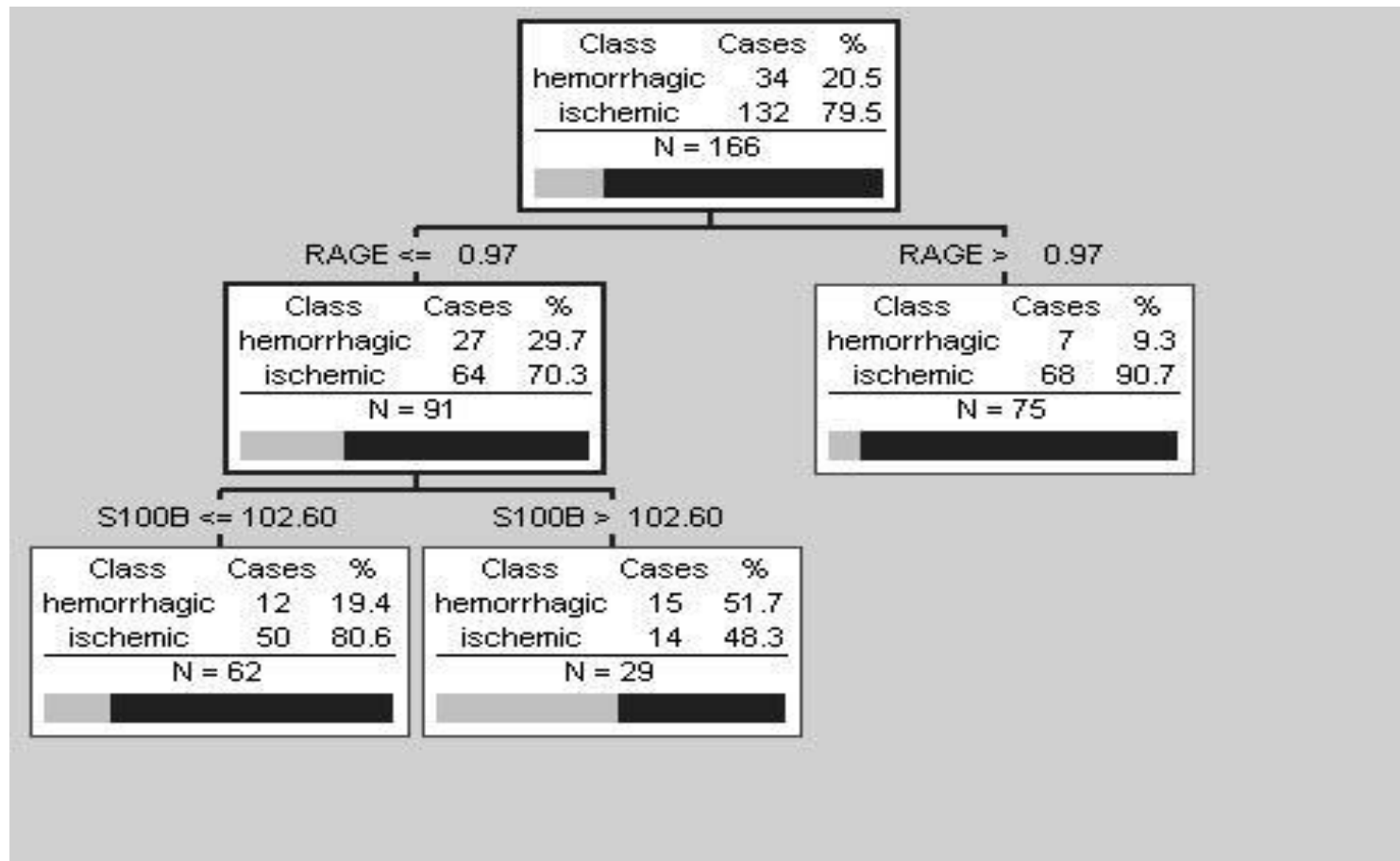
915 Pacientes Consecutivos
ICTUS



ISQUÉMICO vs. HEMORRÁGICO

Diagnóstico Resultados

ALGORITMO CART <3 HORAS



ARTÍCULO 4.

“LOWER CONCENTRATIONS OF THROMBIN-ANTITHROMBIN COMPLEX (TAT) CORRELATE TO HIGHER RECANALISATION RATES AMONG ISCHAEMIC STROKE PATIENTS TREATED WITH T-PA”

© 2009 Schattauer GmbH, Stuttgart

Cardiovascular Biology and Cell Signalling

Lower concentrations of thrombin-antithrombin complex (TAT) correlate to higher recanalisation rates among ischaemic stroke patients treated with t-PA

Israel Fernandez-Cadenas; Maite Mendioroz; Josep Munuera; José Alvarez-Sabin; Alex Rovira; Adoracion Quiroga; Natalia Corbeto; Marta Rubiera; Pilar Delgado; Anna Rosell; Marc Ribó; Carlos A. Molina; Joan Montaner
Neurovascular Research Laboratory, Neurovascular Unit, Neurology Service, Departamento de medicina, Vall d'Hebron Hospital, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

Summary

An elevated concentration of the thrombin-antithrombin complex (TAT) has been associated with high mortality rates and poor outcome in ischaemic stroke patients treated with tissue plasminogen activator (t-PA). Moreover, antithrombin drugs have been tested in combination with t-PA in the acute phase of ischaemic stroke to increase treatment efficacy. We aimed to study whether poor outcome associated with TAT among ischaemic stroke patients treated with t-PA could be due to the effects of this complex on recanalisation rates of the middle cerebral artery (MCA) and on haemorrhagic transformation. The TAT levels of 89 patients having a proximal MCA occlusion were measured by ELISA, and the patients were then treated with t-PA. Complete recanalisation was diagnosed by transcranial Doppler (TCD) at 1, 2 and 6 hours post-t-PA infusion and haem-

orrhagic transformation was identified by computed tomography (CT). Lower levels of TAT were associated with better recanalisation rates at all time-points (1 hour: OR = 24.8 95% CI 1.4–434.8, $p = 0.028$; 2 hours: OR = 6.3 95% CI 1.5–27, $p = 0.014$; 6 hours: OR = 6.4 95% CI 1.5–26.5, $p = 0.011$) after adjustment for stroke risk factors. However, no correlation was found between TAT concentration and haemorrhagic transformation. The elevated mortality rates previously observed in patients with high levels of TAT might have been due to revascularisation resistance. Low levels of TAT are not associated with an increase in haemorrhagic complications after t-PA, indicating that the combination of thrombin blockers and t-PA could be a safe and effective treatment for ischaemic stroke in the future.

Keywords

t-PA, thrombolysis, thrombin, Argatroban, plasmin

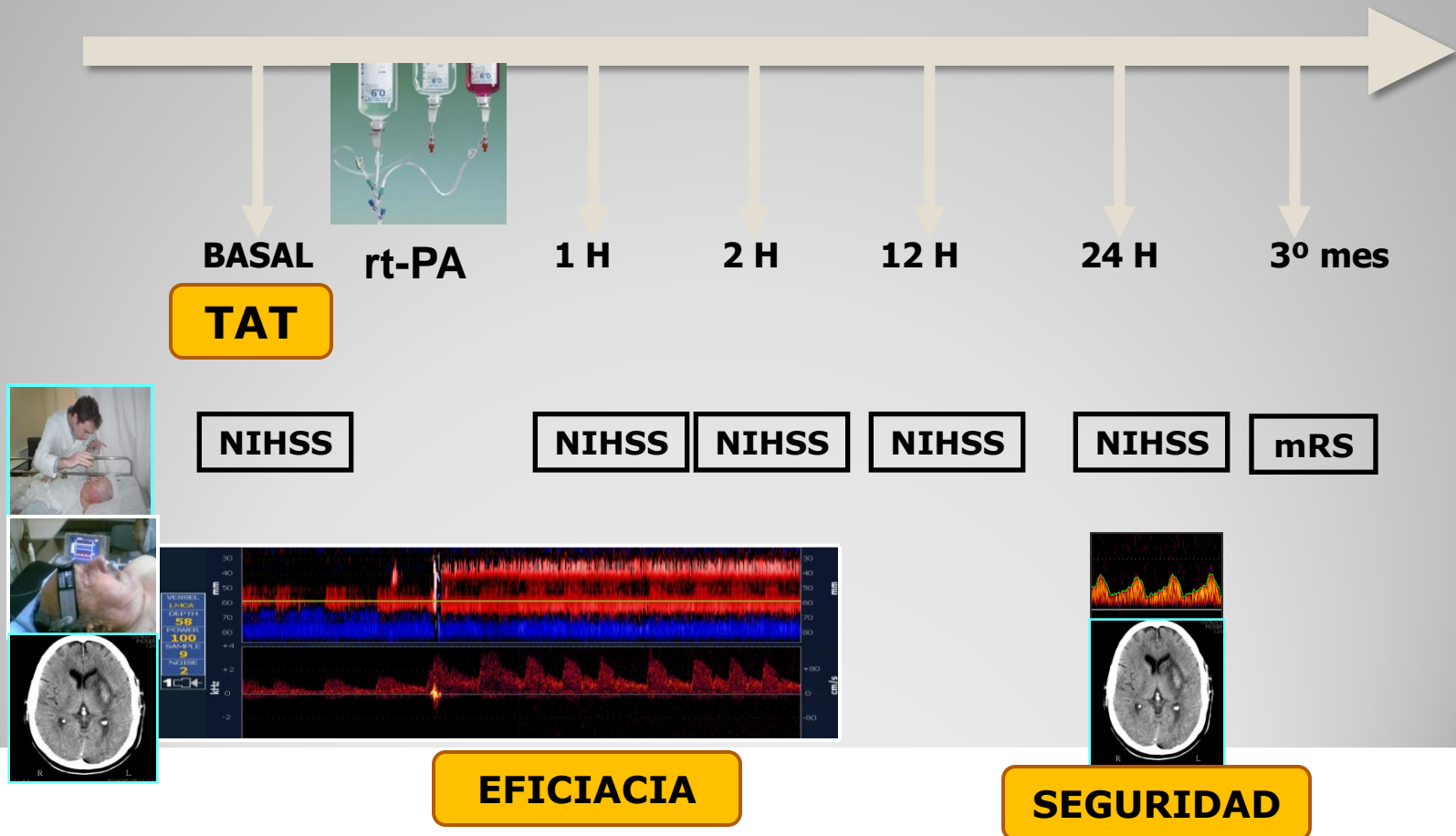
Thromb Haemost 2009; 102: 759–764

Thromb Haemost. 2009;102:759-64.

RECOGIDA MUESTRAS PROTOCOLO

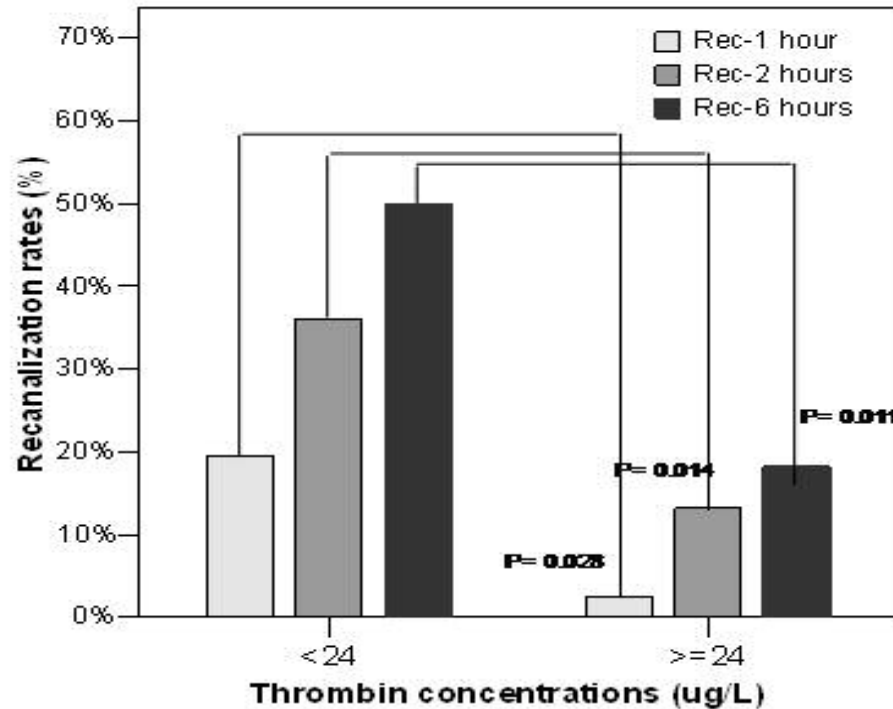
Tratamiento Métodos

89 Ictus isquémico con oclusión de la ACM y tto con rt-PA <3h



Complejo Trombina-Antitrombina (TAT)

Tratamiento Resultados



	Rec 1h YES	OR (95% CI)	p-Value	Rec 2h YES	OR (95% CI)	p-Value	Rec 6h YES	OR (95% CI)	p-Value
TAT<24 µg/L n (%) Logistic regression	8 (19.5%)	24.8 (1.4-434.8)	<0.05	13 (36.1%)	6.3 (1.5-27)	<0.05	16 (50%)	6.4(1.5-26.5)	<0.05
TAT<24 µg/L n (%) Univariate	8 (19.5%)	8 (1-61.1)	<0.05	13 (36.1%)	2.7 (1.1-6.9)	<0.05	16 (50%)	2.7 (1.2-6.1)	<0.05

ARTÍCULO 5.

“ENDOGENOUS ACTIVATED PROTEIN C (APC) PREDICTS HEMORRHAGIC TRANSFORMATION AND MORTALITY AFTER t-PA TREATMENT IN STROKE PATIENTS”

Cerebrovascular Diseases

Original Paper

Cerebrovasc Dis 2009;28:143-150
DOI: 10.1159/000271067

Received August 22, 2008
Accepted March 2, 2009
Published online June 18, 2009

Endogenous Activated Protein C Predicts Hemorrhagic Transformation and Mortality after Tissue Plasminogen Activator Treatment in Stroke Patients

Maitte Mendioroz Israel Fernández-Cadenas José Álvarez-Sabín Anna Rosell
Dorita Quiroga Eloy Cuadrado Pilar Delgado Marta Rubiera Marc Ribó
Carlos Molina Joan Montaner

Neurovascular Research Laboratory, Neurovascular Unit, Neurology Department, Internal Medicine Department, Vall d'Hebron Hospital, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

Key Words

Activated protein C · Coagulation · Stroke · Plasmin · Thrombolysis

Abstract

Background: Activated protein C (APC) is a plasma serine protease with systemic anticoagulant and a wide spectrum of cytoprotective activities that has been proposed as a promising therapy for acute stroke. Therefore, we sought to investigate the role of endogenous APC in human ischemic stroke. **Methods:** Our target were 119 consecutive patients with an ischemic stroke involving the middle cerebral artery territory who received tissue plasminogen activator (t-PA) within 3 h of symptom onset. APC was measured before, as well as 1 and 2 h after t-PA administration, and again at 12 and 24 h after stroke onset. Cranial tomography scan was obtained at admission and repeated at 24–48 h or when a neurological worsening occurred to rule-out the presence of hemorrhagic complications. The functional outcome was evaluated by 3-month modified Rankin Scale. **Results:** A to-

tal of 117 t-PA-treated patients were finally included in the analyses. APC peaked at 1 h after t-PA administration (pre-treatment APC = 132.44 ± 36.39%, 1-hour APC = 194.20 ± 34.20%, 2-hour APC = 146.50 ± 35.23%; p < 0.0001). Interestingly, a high 2-hour APC level was associated with parenchymal hemorrhages (OR = 25.19; 95% CI = 4.26–133.92; p = 0.0001) and mortality (OR = 13.8; 95% CI = 2.58–73.63; p = 0.001), in a logistic regression model. Our results remained significant after Bonferroni correction for multiple testing. **Conclusions:** A high endogenous APC level 2 h after t-PA administration is independently associated with hemorrhagic transformation and mortality in our cohort of stroke patients. Establishing any causal link for these relationships needs further research.

Copyright © 2009 S. Karger AG, Basel

This work was carried out at the Neurovascular Research Laboratory, Neurovascular Unit, Neurology Department, Internal Medicine Department, Vall d'Hebron Hospital, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain.

KARGER

Fax +41 0 76 12 14
E-Mail karger@karger.ch
www.karger.com

© 2009 S. Karger AG, Basel
ISSN 1079-5623, 1549-2622/09
A smaller version at
www.karger.com/abstract

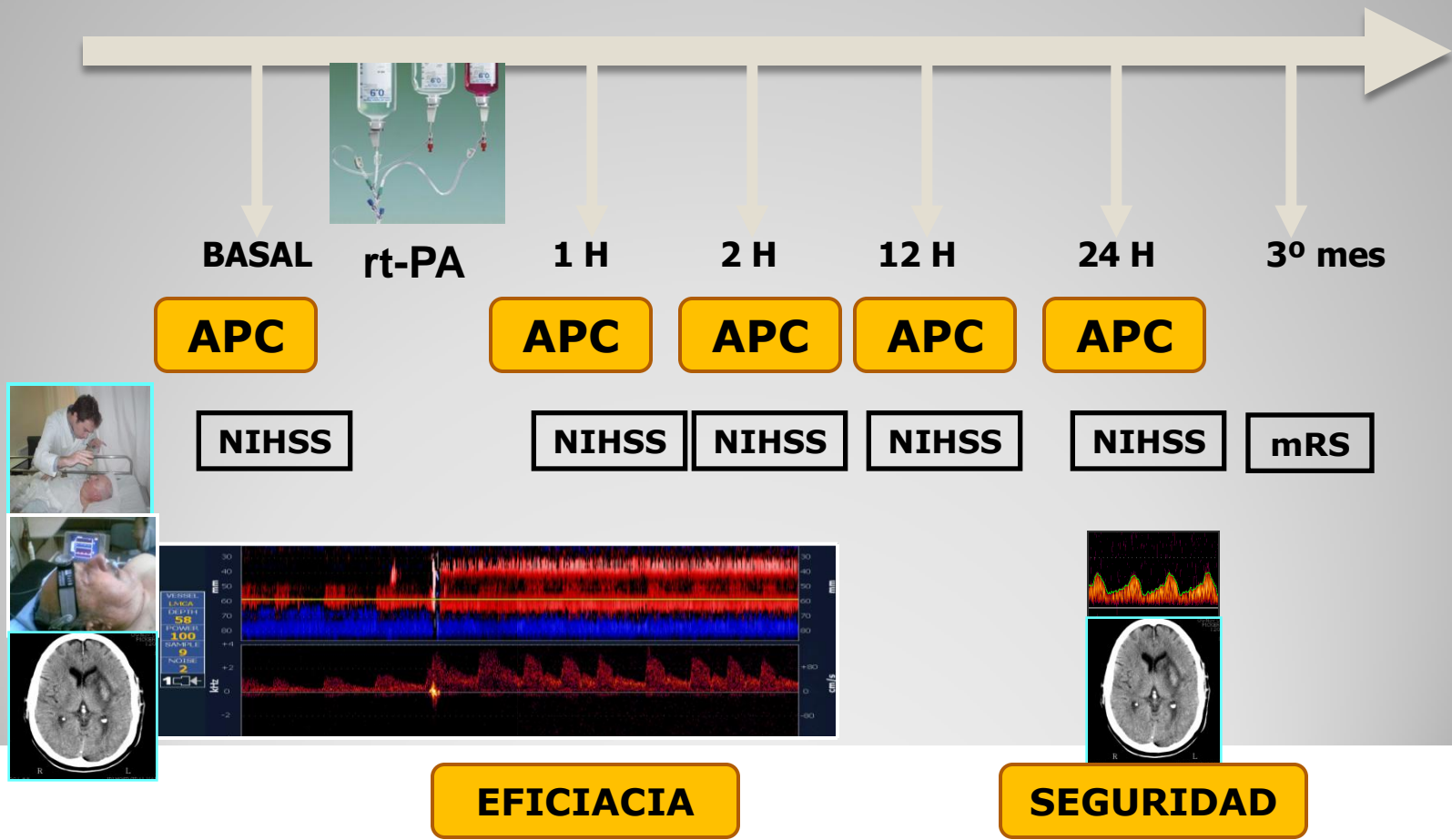
Dr. Joan Montaner
Neurovascular Research Laboratory, Neurovascular Unit
Hospital de Santoma Hospital Vall d'Hebron
Pg Vall d'Hebron 119, 08035, Barcelona (Spain)
Tel.: +34 93 489 6276, Fax: +34 93 489 6012, E-Mail jmontaner@vhebron.net

Cerebrovasc Dis. 2009;28:143-50.

RECOGIDA MUESTRAS PROTOCOLO 2

Tratamiento Métodos

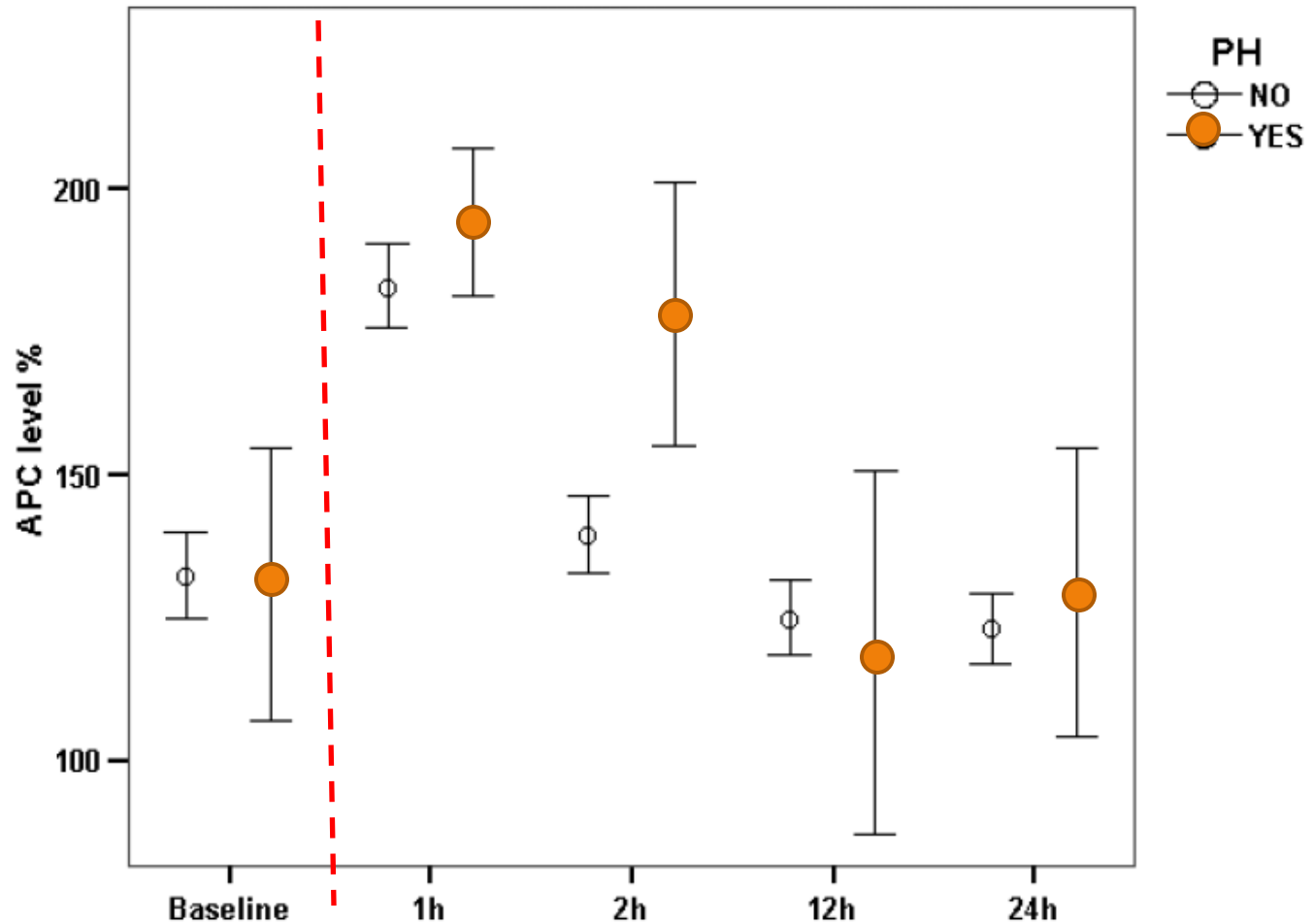
Ictus isquémico con oclusión de la ACM y tto con rt-PA <3h



Activated Protein C (APC)

Tratamiento Resultados

APC level %



ARTÍCULO 6

“OSTEOPONTIN (OPN) PREDICTS LONG-TERM FUNCTIONAL OUTCOME AMONG ISCHEMIC STROKE PATIENTS”

J Neurol (2011) 258:486–493
DOI 10.1007/s00415-010-0785-z

ORIGINAL COMMUNICATION

Osteopontin predicts long-term functional outcome among ischemic stroke patients

M. Mendioroz · I. Fernández-Cadenas · A. Rosell · F. Delgado · S. Domínguez-Montanari · M. Ribó · A. Prados · M. Quintana · J. Álvarez-Sabido · J. Montaner

Received: 9 April 2010 / Accepted: 1 October 2010 / Published online: 22 October 2010
© Springer-Verlag 2010

Abstract Osteopontin (OPN) is a multifunctional protein which has shown neuroprotective properties in animal models of cerebral ischemia. Nevertheless, its role in acute human stroke has not yet been established. Therefore, we aimed to determine human serum OPN level during acute ischemic stroke and its relation ship with patient outcome. We measured OPN levels in 178 consecutive patients with a middle cerebral artery (MCA) occlusion who received fibrinolytic therapy and in 40 control subjects. OPN level was determined by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Bad functional outcome was defined by modified Rankin Scale (mRS) score ≥ 2 at 3 months after stroke onset. A logistic regression analysis was performed to determine factors that could be independently associated with poor prognosis. OPN levels among stroke patients did not differ from the controls' OPN levels (1,665 vs. 1733 ng/ml, $p = 0.404$). Interestingly, OPN level was increased among those patients who showed worse prognosis at 3 months (1,996 vs. 15.48 ng/ml, $p = 0.040$). In a logistic regression model, an OPN level >27.22 ng/ml was found to be an independent factor for a bad outcome (OR 5.01, 95% CI 1.60–15.72, $p = 0.006$) after adjusting for potential confounders. Those patients showing higher OPN levels before tPA administration displayed a worse

prognosis compared to those with lower OPN levels. Further research is necessary to elucidate the role of OPN in ischemic stroke pathophysiology and validate OPN as a useful tool to predict long-term stroke outcome.

Keywords Stroke · Ischemic stroke · Prognosis · Biomarker · Osteopontin · OPN

Introduction

Stroke is a leading cause of serious, long-term disability in western countries, and it has been estimated to account for approximately one of every 17 deaths in the United States in 2005 [21]. Stroke is a highly disabling disease [3, 7], and despite declining mortality rate in the last few decades, stroke remains a major cause of disease burden worldwide.

Osteopontin (OPN) is a secreted extracellular matrix protein that also acts as a potent inhibitor of soft tissue mineralization and, thus, it is able to block osteopetrotic calcification of the vasculature *in vivo* [14, 16, 20, 29]. OPN is also a soluble cytokine involved in inflammation and tissue remodeling [20]. During acute and chronic inflammatory responses OPN is highly expressed by both macrophages and CD4⁺ lymphocytes and plays a functional role in early Th1 response [15, 25]. Because of all these properties, OPN is thought to exacerbate inflammation in several chronic diseases, including atherosclerosis [20]. Indeed, OPN expression has been observed in smooth muscle cells in human atherosclerotic lesions, as well as in angiogenic endothelial cells and macrophages [14], and recently, the carotid plaque OPN level has been found to be a predictor for cardiovascular events in humans [8].

On the other hand, OPN seems to play a role after brain injury [12, 18] and a potential neuroprotective effect of

M. Mendioroz · I. Fernández-Cadenas · A. Rosell · F. Delgado · S. Domínguez-Montanari · A. Prados · J. Montaner (✉)
Neurovascular Research Laboratory, Institut de Recerca, Hospital Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Pg Vall d'Hebron 119–125, 08035 Barcelona, Spain
e-mail: j1193@vhebron.cat

M. Ribó · M. Quintana · J. Álvarez-Sabido · J. Montaner
Neurovascular Unit, Neurology Department, Hospital Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

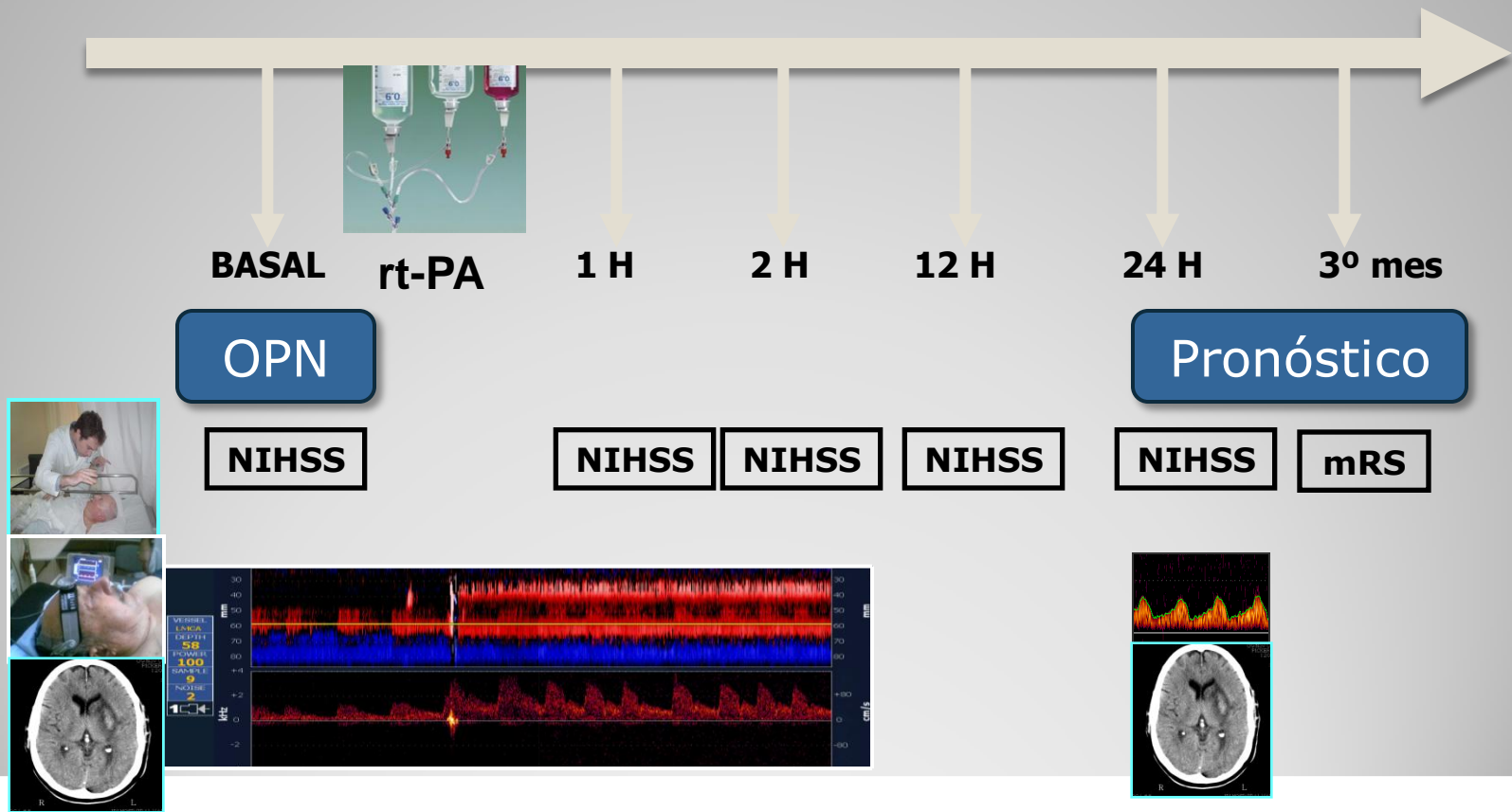
Springer

J Neurol (2011) 258:486–493

RECOGIDA MUESTRAS PROTOCOLO 2

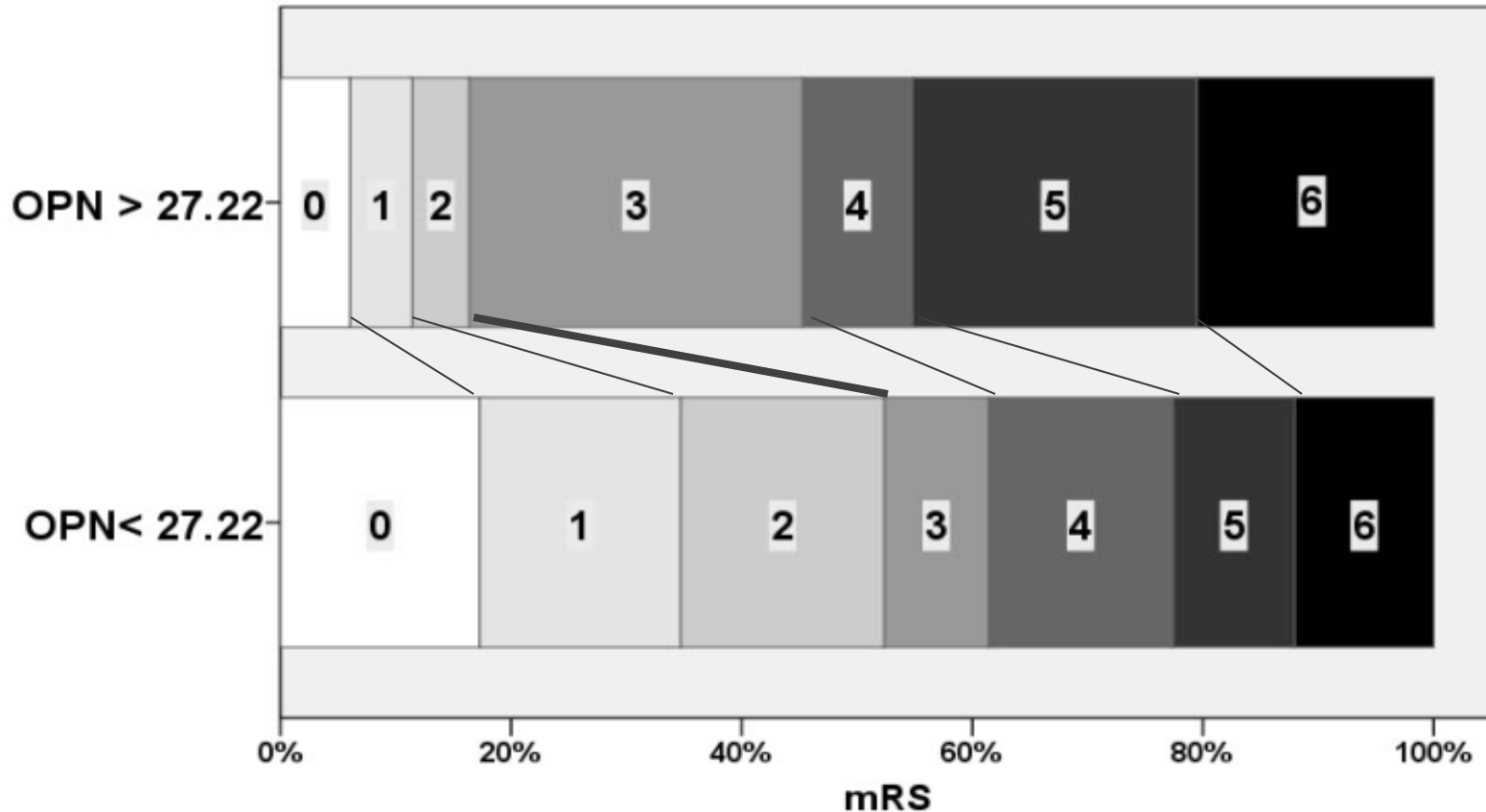
Pronóstico Métodos

Ictus isquémico con oclusión de la ACM y tto con rt-PA <3h



Osteopontina (OPN)

Pronóstico Resultados



•OR 5,01 IC95% 1,60-15,72, $p=0,006$

•OPN se encontró elevada en el caso de los ictus aterotrombóticos (19,31 vs. 14,86 ng/mL; $p=0,061$)

ARTÍCULO 7.

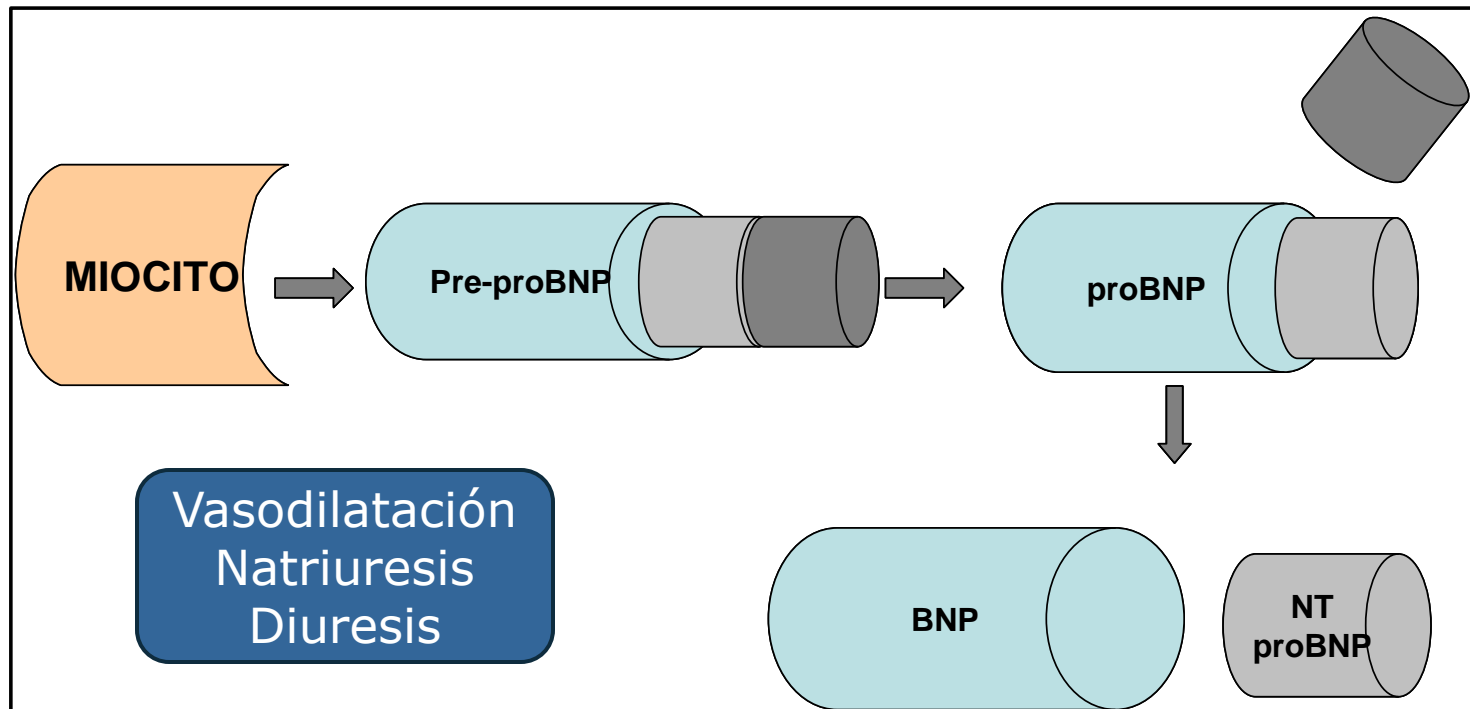
**“BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE (BNP)
PREDICTS WORSENING
AND MORTALITY IN ACUTE STROKE
PATIENTS”**

Artículo en revision

Caremos de pruebas para el pronóstico individual de un paciente tras el inicio del ictus

Pronóstico Introducción

Brain Natriuretic Peptide (BNP)



RECOGIDA MUESTRAS
PROTOCOLO 1

Pronóstico
Métodos

886 Pacientes Consecutivos
ICTUS



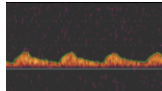
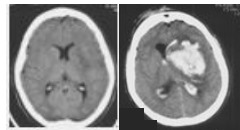
BASAL

24 horas

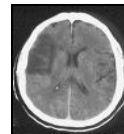
alta



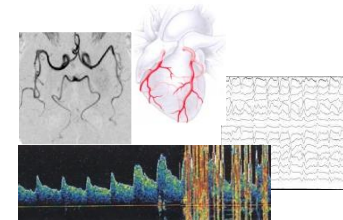
NIHSS



URGENCIAS



NIHSS



UNIDAD ICTUS

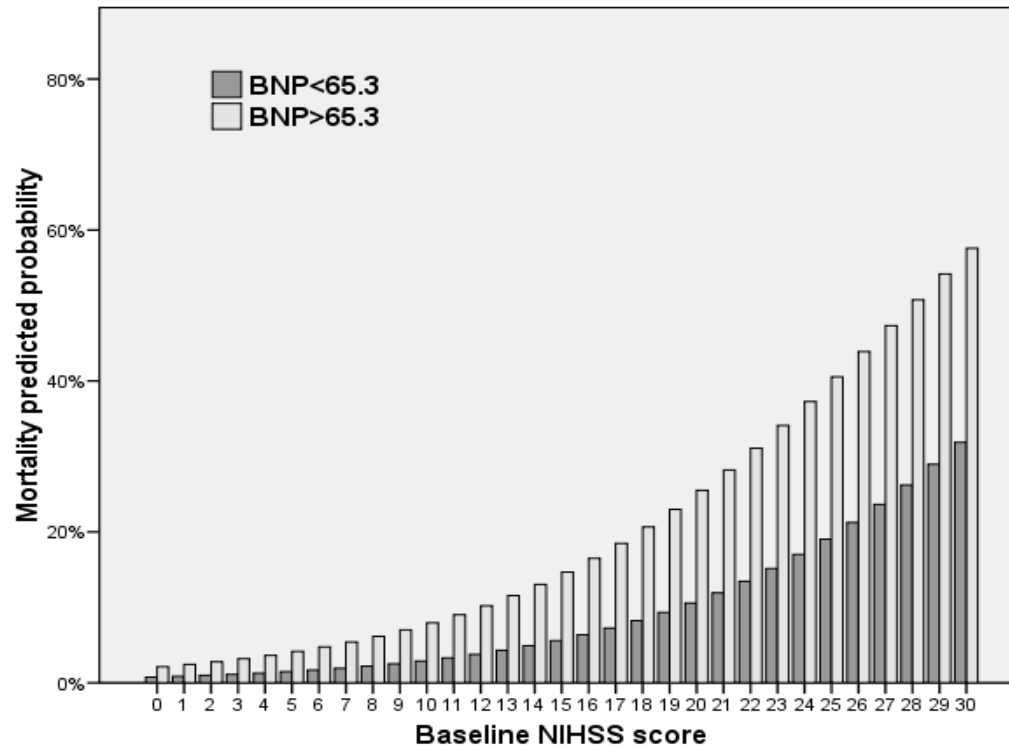
mRS

NIHSS



BNP >65,35 ng/mL

Mortalidad



BNP predice mortalidad (OR= 2,27; IC95% 1,19-4,35)



RESUMEN DE RESULTADOS

Biomarcadores en el Diagnóstico, Tratamiento y Pronóstico del Ictus

DIAGNÓSTICO ICTUS- MIMICS

BIOMARCADOR CANDIDATO	ASOCIACIÓN	MEDIDA DE ASOCIACIÓN (regresión logística)	MEDIDA DE PREDICCIÓN (área bajo la curva)
Panel biomarcadores <24h; <6h; <3h Caspase 3 D-Dímer	ICTUS <24h	Caspasa-3 >1,96 ng/mL OR 3,32 (IC95% 1,88-5,88) p=0,001	AUC 0,759 (IC95% 0,699-0,820)
		DD >0,27 ug/ml OR 2,97(IC95% 1,72-5,16) p=0,0001	
	ICTUS <6h		AUC 0,810 (IC95%0,757-0,863)
	ICTUS <3h		AUC=0,797 (IC95%0,736-0,857)

DIAGNÓSTICO ICTUS ISQUÉMICO-HEMORRÁGICO

BIOMARCADOR CANDIDATO	ASOCIACIÓN	MEDIDA DE ASOCIACIÓN (regresión logística)	MEDIDA DE PREDICCIÓN (área bajo la curva)
Panel biomarcadores <24h; <6h; <3h S100B/RAGE	ICTUS HEMORRÁGICO <3h	S100B > 96 pg/mL OR 5,02 (IC95% 1,88-13,42) p< 0,001 RAGE < 0,97 ng/mL OR 0,11 (IC95% 0,03-0,36) p<0,001	AUC 0,807 (IC95% 0,725-0,881)
	ICTUS HEMORRÁGICO <6h	S100B > 96 pg/mL OR 3,97 (IC95% 1,82-8,68) p<0,001 RAGE < 0,97 ng/mL OR 0,22 (IC95% 0,10-0,52) p<0,001	AUC 0,839 (IC95% 0,781-0,896)
	ICTUS HEMORRÁGICO <24h	S100B > 96 pg/mL OR 2,89 (IC95% 1,8-4,65) p<0,001 RAGE < 0,97 ng/mL OR 0,46 (IC95% 0,29-0,74) p< 0,001	AUC 0,767 (IC95% 0,719-0,8)

SEGURIDAD TRATAMIENTO DEL ICTUS

BIOMARCADOR CANDIDATO	ASOCIACIÓN	MEDIDA DE ASOCIACIÓN (regresión logística)	FACTORES CLÍNICOS ASOCIADOS
APC basal; 1h-2h-12h-24h	Transformación Hemorrágica (PH) (11,1%)	APC-2h >176% OR 25,19 (IC95% 4,76-133,19) p=0,01	
	Mortalidad (16,2%)	APC-2h >157% OR 13,8 (IC95% 2,58-73,63) P=0,001	Edad>77a OR 1,13 (IC95% 1,02-1,26) p=0,017

EFICACIA TRATAMIENTO DEL ICTUS

BIOMARCADOR CANDIDATO	ASOCIACIÓN	MEDIDA DE ASOCIACIÓN (regresión logística)	FACTORES CLÍNICOS ASOCIADOS
TAT basal	Recanalización completa 1h (11%)	TAT <24 µg/L OR 24,8 (IC95% 1,4-434,8) p=0,028	
	Recanalización completa 2h (24,3%)	TAT <24 µg/L OR 6,3 (IC95% 1,5-27,0) p=0,014	HTA OR 0,19 (IC95% 0,044-0,84) p=0,028 Sexo masculino OR 7,9 (IC95% 1,54-40,3) p=0,013
	Recanalización completa 6 h (33,8%)	TAT <24 µg/L OR 6,4 (IC95% 1,5-26,5) p=0,011	

PRONÓSTICO DEL ICTUS

BIOMARCADOR CANDIDATO	ASOCIACIÓN	MEDIDA DE ASOCIACIÓN (regresión logística)	FACTORES CLÍNICOS ASOCIADOS
OPN basal	mRS>2 al tercer mes (55,3%)	OPN >27,22 ng/mL OR 5,01 (IC95% 1,60-15,72) p=0,006	Ictus aterotrombótico OR 4,68 (IC95% 1,25-17,54) P=0,022
			Edad OR 1,04 (IC95% 1,00-1,08) p=0,051
			Oclusión proximal OR 5,53 (IC95% 2,12-14,43) p=0,0004

PRONÓSTICO DEL ICTUS

BIOMARCADOR CANDIDATO	ASOCIACIÓN	MEDIDA DE ASOCIACIÓN (regresión logística)	FACTORES CLÍNICOS ASOCIADOS
BNP basal	Empeoramiento o neurológico (12,6%)	BNP > 56,7 ng/L OR: 1,81 (IC95% 1,14-2,90)	
	Mortalidad (9,3%)	BNP > 65,35 ng/L OR: 2,28 (IC95% 1,19-4,35)	Ictus previo, NIHSS basal, ictus hemorrágico, DM, ACFA



CONCLUSIONES

Biomarcadores en el Diagnóstico, Tratamiento y Pronóstico del Ictus

1. Diferentes moléculas implicadas en procesos que subyacen a la isquemia cerebral, como las relacionadas con la cascada de la coagulación, la inflamación, la apoptosis o el estrés oxidativo, se asocian con el diagnóstico del ictus, la respuesta al tratamiento fibrinolítico y el pronóstico. Sin embargo, todavía no se ha validado el uso de estas moléculas en la práctica clínica como biomarcadores del ictus.

CONCLUSIONES

2. La utilización de un panel de biomarcadores que incluya caspasa 3 y dímero D es una prueba útil en el diagnóstico de la enfermedad cerebrovascular y su diferenciación de otras entidades que simulan un ictus en las primeras 24 horas tras el inicio de los síntomas.
3. La utilización de un panel de biomarcadores que incluya S100B y sRAGE es una prueba útil en la diferenciación de la naturaleza isquémica o hemorrágica del ictus en las primeras 24 horas y, especialmente, en las primeras 6 horas tras el inicio de los síntomas.

CONCLUSIONES

4. La determinación plasmática del complejo trombina-antitrombina (TAT) es una prueba útil para valorar la eficacia del tratamiento fibrinolítico, puesto que el nivel basal elevado de TAT se asocia de forma independiente con un mayor grado de recanalización arterial.
5. La determinación plasmática de la proteína C activada (APC) es una prueba útil para valorar la seguridad del tratamiento fibrinolítico, puesto que el nivel elevado de APC a las 2 horas tras el inicio del tratamiento se asocia de forma independiente con la aparición de hematomas parenquimatosos y la mortalidad.

CONCLUSIONES

6. La determinación plasmática de la osteopontina (OPN) y del péptido natriurético cerebral (BNP) es útil para valorar el pronóstico del ictus. El nivel basal elevado de OPN se asocia de forma independiente con el mal pronóstico, determinado por una puntuación en la escala mRS >2 y el nivel basal elevado de BNP se asocia de forma independiente con la mortalidad y el empeoramiento neurológico del enfermo durante el ingreso.

CONCLUSIONES