

TRABAJO DE FIN DE GRADO

INFLUENCIA DE LA REPERFUSIÓN ENDOVASCULAR SOBRE LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA DESENCADENADA POR ICTUS ISQUÉMICO

Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid

Curso 2022-2023



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

Autora: María Martín Díez

Director: Juan Francisco Arenillas Lara

Hospital Clínico Universitario de Valladolid

Servicio de Neurología

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| 1. RESUMEN..... | 1 |
| 2. INTRODUCCIÓN..... | 2 |
| 3. PACIENTES Y MÉTODOS..... | 3 |
| 1. Diseño del estudio..... | 3 |
| 2. Aspectos ético-legales..... | 4 |
| 3. Selección de pacientes..... | 4 |
| 4. Protocolo clínico..... | 5 |
| 5. Protocolo de neuroimagen..... | 6 |
| 6. Variables basales..... | 6 |
| 7. Variables pronósticas e intermedias..... | 7 |
| 8. Análisis estadístico..... | 7 |
| 4. RESULTADOS..... | 8 |
| 1. Análisis descriptivo de las variables basales..... | 8 |
| 2. Análisis de las variables basales asociadas a los valores de la ratio neutrófilo linfocito..... | 9 |
| 3. Análisis de las variables predictoras pronósticas a largo plazo..... | 9 |
| 4. Análisis de las variables predictoras de infección intrahospitalaria..... | 10 |
| 5. DISCUSIÓN..... | 10 |
| 6. CONCLUSIONES..... | 12 |
| 7. TABLAS..... | 14 |
| 8. BIBLIOGRAFÍA..... | 19 |
| 9. ANEXO..... | 20 |

1. RESUMEN:

Objetivos: Identificar factores determinantes de la evolución de la respuesta inmunológica durante las primeras 24 horas del ictus isquémico sometido a reperfusión endovascular y estudiar su impacto pronóstico, mediante el riesgo de infección y el pronóstico funcional.

Métodos: Estudio de cohortes basado en el análisis retrospectivo de un registro prospectivo de reperfusión cerebral. Se incluyeron pacientes consecutivos con ictus isquémico y oclusión arterial de circulación anterior sometidos a tratamiento endovascular. La respuesta inmunológica tras el ictus se evaluó mediante la ratio neutrófilo/linfocito (NL) basal y a las 24 horas. A su llegada los pacientes se estudiaron con neuroimagen avanzada: volúmenes de Core de infarto, tejido hipoperfundido y circulación colateral. Como variable pronóstica principal se definió el grado de autonomía funcional al tercer mes, evaluado mediante la escala de Rankin (independencia = Rankin 0-2). Como variables intermedias se estudiaron: el volumen de infarto en la TC de 24 horas y las infecciones detectadas durante el ingreso.

Resultados: Se incluyeron 170 pacientes. Se observaron asociaciones independientes entre la ratio NL urgencias y la gravedad clínica basal y entre la ratio NL 24h y el volumen de infarto a las 24 horas. La infección intrahospitalaria es un predictor de mal pronóstico funcional [OR 6,667 (2,551-17,421), $p < 0.001$], junto con el tiempo inicio-ingle, el volumen de hipodensidad, NIHSS, Rankin previo y edad. A su vez, la ratio NL a las 24h emergió como un predictor de infección intrahospitalaria [OR 1,060 (1,005-1,119), $p = 0,034$], junto con el volumen de hipodensidad, NIHSS y Rankin previo.

Conclusiones: Un mayor volumen de infarto a las 24 horas se asocia con una peor respuesta inmunológica (mayor ratio NL) a las 24 horas tras el inicio del ictus. A su vez, una mayor ratio NL a las 24h se comporta como un predictor de infección durante el ingreso. Finalmente, la infección intrahospitalaria, junto con la gravedad clínica inicial, entre otras variables, es un predictor de peor pronóstico a largo plazo de los pacientes con ictus isquémico sometidos a TEV. Estos resultados sugieren que la respuesta terapéutica al TEV del ictus (volumen de cerebro que acaba infartándose) influye en la respuesta inmunológica desencadenada tras la isquemia cerebral, lo que a su vez predispone al paciente a infecciones, empeorando así su pronóstico vital y funcional.

2. INTRODUCCIÓN

El ictus se define como un déficit neurológico focal que aparece de forma brusca a causa de una alteración del aporte de oxígeno y nutrientes a través de la sangre [1,2]. Este defecto puede tener dos orígenes isquémico o hemorrágico, siendo el primero (80%) mucho más prevalente que el segundo (20%) [3]. El tratamiento consiste en medidas de neuro protección y en caso de tratarse de un ictus isquémico se podría proceder a trombectomía mecánica o trombólisis farmacológica [1,2].

Los ictus presentan una gravedad inicial variable que depende entre otras causas del vaso lesionado, siendo de peor pronóstico en caso de afectar a una gran área de irrigación [2]. También cabe destacar la relevancia en el pronóstico del tiempo que permanezca el déficit, de la irrigación colateral que presentase el paciente previamente y de las comorbilidades [1,2]. Podemos estandarizar la medida de la gravedad empleando escalas como la National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)[4].

A parte de la presentación inicial del cuadro, hay factores que actúan posteriormente que pueden ensombrecer el pronóstico de estos pacientes. Uno de ellos son las infecciones de origen respiratorio [5].

El cerebro es un órgano inmunoprotegido y al producirse una agresión, los procesos inflamatorios que se activarían podrían afectar al parénquima aumentando el daño [6]. Sin embargo, esto no sucede así ya que, tras el ictus, se produce una inmunosupresión “fisiológica” para evitarlo [7]. Los dos mecanismos mayormente implicados son: la vía de las catecolaminas y la vía del cortisol – que promueve cambios en las poblaciones leucocitarias- [8].

Todo esto provoca que tras un ictus los pacientes sufran una inmunosupresión lo cual, como ya se ha mencionado, predispone a una mayor tasa de infecciones entre las que destacan las neumonías [9]. Estas neumonías suelen aparecer antes de los 7 días y la mitad de ellas aparecen entre el 2º-3º día. Los gérmenes más frecuentemente implicados son: *Staphylococcus aureus* de la cavidad nasal y bacilos aeróbicos gram negativos como *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* [10]. Estos cuadros son preocupantes ya que se ha visto que aumentan la mortalidad y el tiempo de hospitalización[5,11].

Por otro lado, el tratamiento con trombectomía mecánica a pesar de tener evidentes efectos beneficiosos también aumenta el riesgo de aspiración. Este además aumenta con las intervenciones y desplazamientos largos [12]. Otros factores de riesgo de infección serían la edad, el sexo (masculino), la presencia de disfagia, la fibrilación

auricular, uso de ventilación mecánica, los signos precoces de isquemia en pruebas de imagen y la gravedad del ictus[11,13,14].

Para el diagnóstico de esta complicación se suele emplear la radiografía de tórax, teniendo muy poca precisión en el diagnóstico. En algunos estudios se ha planteado el uso de la TC como método diagnóstico [12], pero no está muy implementado. Esto se traduce en retrasos diagnósticos que empeoran el pronóstico. También se ha ensayado a tratar preventivamente con antibióticos a todos los pacientes con ictus [15–17].

Varios estudios han buscado marcadores de inflamación que fuesen válidos para predecir qué pacientes padecerían una infección. Entre ellos se encuentran la ratio neutrófilo/ linfocito (NL) [18], la ratio porcentaje de neutrófilos/albúmina (NPAR) [19], la VSG... Estos estudios no han llegado todavía a un consenso claro sobre algoritmos útiles para la predicción de pacientes con mayor riesgo de infectarse.

En este estudio nos propusimos (1) identificar factores determinantes de la evolución de la respuesta inmunológica durante las primeras 24 horas de evolución del ictus isquémico sometido a reperusión endovascular y (2) estudiar su impacto pronóstico, tanto sobre el riesgo de infección intrahospitalaria, como sobre el pronóstico funcional de los pacientes. En definitiva, se pretende analizar la influencia del ictus y su tratamiento sobre la respuesta inmunológica desencadenada por la isquemia cerebral.

3. PACIENTES Y MÉTODOS

3.1. Diseño del estudio

Este es un estudio de cohortes basado en el análisis retrospectivo de un registro prospectivo de pacientes con ictus isquémico, tratados con terapias de reperusión cerebral, unicéntrico y observacional. Se realiza en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Se incluyeron aquellos pacientes que padecieron un ictus isquémico tratado con reperusión en el periodo de tiempo entre 1/05/2020 y 30/06/2022 y que cumplieron los criterios de inclusión.

Los datos clínicos, analíticos y radiológicos fueron introducidos prospectivamente en un registro online de reperusión cerebral, completamente anonimizados. Posteriormente, los datos se descargaron manteniendo la anonimización, en una base de datos SPSS, para su análisis.

3.2 Aspectos ético - legales

Este estudio obtuvo la aprobación por parte del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) del HCUV Código CEIm PI: 23-3089 TFG (ANEXO).

Este proyecto se realizó siguiendo las pautas de la Ley 14/2007 de 3 de Julio de Investigación Biomédica, la Ley Orgánica 3/2018 de 5 de diciembre de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, y la Ley14/2011 de 1 de junio de la Ciencia Tecnología e investigación.

Los investigadores se comprometieron a seguir la Declaración de Helsinki y las directrices del convenio de Oviedo para investigación biomédica.

Se pasó un consentimiento informado en el que se solicita la recogida y el procesamiento de todo tipo de muestras biológicas (ANEXO). Debido a que los pacientes no se encuentran en disposición de poder firmar el consentimiento informado a causa de los síntomas del periodo agudo de esta patología el consentimiento se entrega a las familias.

3.3 Selección de los pacientes

Los criterios de inclusión empleados son:

- Pacientes con ictus isquémico de gran vaso entre 07/05/2020 hasta 30/06/2022: porción terminal de la arteria carótida interna (TICA), segmentos M1 o M2 dominante de la arteria cerebral media (con gran afectación, NIHSS urgencias >10)
- De menos de 24 horas de evolución
- Que hayan sido sometidos a tratamiento de reperfusión con trombectomía mecánica
- A los que se les haya realizado neuroimagen tipo TC perfusión con procesamiento RAPID
- Obtención de consentimiento informado para terapia de reperfusión endovascular, inclusión en el registro de reperfusión cerebral y participación en el estudio.
- Con estado premórbido Rankin <2
- Sin enfermedad inmunológica previa
- Sin encontrarse en tratamiento con inmunomoduladores o antiinflamatorios
- Sin cáncer conocido.

- Sin infección activa. Para definir infección activa en el momento de diagnóstico del ictus se aceptarán aquellas que hayan sido identificadas como tal en el informe de alta de urgencias y con PCR COVID-19 negativa

3.4 Protocolo clínico

Aquellos pacientes incluidos en el estudio fueron atendidos siguiendo las guías internacionales de recomendación para el manejo de ictus[1]. Estas se encuentran integradas en el protocolo “código ictus” del HCUV.

Cuando un paciente acude al Servicio de Urgencias Hospitalario con sospecha de ictus, se activa el protocolo. Se les realiza una anamnesis y exploración física dirigidas empleando escalas como la NIHSS para evaluar gravedad y la escala Rankin modificada (mRS)[20] para estudiar el estado de incapacidad previo. En la anamnesis se incluyen antecedentes personales (cáncer activo o no, tratamiento actual, infección en el momento del diagnóstico, factores de riesgo cardiovascular...). Desde el primer contacto se aplican medidas de neuro-protección y estabilización[1,2]. En urgencias se extrae una analítica con hemograma y bioquímica y se le realiza un PCR para SARS-CoV2[21].

Si es un ictus de tipo isquémico y en caso de cumplir criterios, se lleva al paciente a las salas de radiología intervencionista para tratamiento con trombectomía. Durante este procedimiento se puede sedar ligeramente al paciente o anestesiario de manera general. Se canaliza una arteria periférica y se accede a la arteria cerebral afectada. Con un Stent Striever se realizan tantos pases como haga falta a través del trombo para eliminarlo. Posteriormente se evalúa el grado de reperfusión alcanzado mediante la escala TIC1. Una vez finalizado el procedimiento, el paciente es llevado a la sala de REA si ha sido anestesiado, sino se traslada directamente a la Unidad de Ictus.

En la Unidad de Ictus se realiza un cuidado intensivo del enfermo controlando estrictamente las constantes. A las 24 horas se extrae una analítica de control con hemograma y bioquímica. En caso de presentar clínica infecciosa se procede a la realización de un estudio del foco infeccioso mediante placa de tórax y cultivo de orina. Durante su estancia en la unidad se somete al paciente a pruebas diarias de disfagia en caso de que se sospeche un posible control de la deglución[14,22].

En cuanto el paciente ha pasado la etapa de mayor riesgo de recurrencia y complicaciones del ictus se pasa a planta o se deriva a su centro de referencia.

Se analizaron las siguientes variables de laboratorio en analítica de urgencias y 24 horas: leucocitos, linfocitos y neutrófilos. Además, se emplearon otras variables

complejas que se calcularon a raíz de estas: ratio neutrófilo-linfocito (NL), diferencias entre valores de leucocitos, linfocitos y neutrófilos, diferencias entre valores de la ratio NL.

3.5 Protocolo de neuroimagen

A la llegada de los pacientes con sospecha de Ictus a urgencias se les realizan las siguientes pruebas de neuroimagen avanzada: TC simple con y sin contraste en el que se valora el ASPECTS[23], TC perfusión procesado con protocolo RAPID. El ASPECTS mide la afectación del infarto mediante la cuantificación del número de regiones afectas. Nos da valores entre 0-10, significando 0 la no afectación radiológica y 10 una afectación masiva. El procesado con protocolo RAPID nos aporta información avanzada sobre el tamaño del Core (infarto establecido), la penumbra (región infartada potencialmente reversible) y del volumen total de infarto y el coeficiente de colaterales o Hypoperfusion Intensity Ratio (HIR).

A las 24 horas se realiza un TC de control en el que se evalúa el volumen de hipodensidad (volumen de infarto).

3.6 Variables basales

CLÍNICAS: medidas demográficas (sexo y edad), factores de riesgo vascular (hipertensión arterial, tabaquismo, diabetes, dislipemia), antecedente de ictus, puntuación en la escala modificada de Rankin previa al ictus. Gravedad clínica del ictus medida con la escala NIHSS.

LABORATORIO: Valores de poblaciones leucocitarias (leucocitos, linfocitos y neutrófilos) en analítica de urgencias y 24 horas (se tomaron aquellas obtenidas entre las 18 y 30h posteriores al diagnóstico del ictus). Se calculó la ratio Neutrófilo/Linfocito (NL) en urgencias y a las 24 horas. También se hallaron las diferencias entre los valores de leucocitos, neutrófilos, linfocitos y entre la ratio NL, entre el momento basal y las 24 horas.

TIEMPOS: se empleó la variable temporal tiempo inicio-ingle definida como el tiempo entre el debut de los síntomas y el comienzo del procedimiento de tratamiento con trombectomía.

NEUROIMAGEN: valor obtenido en ASPECTS de neuroimagen en urgencias, parámetros volumétricos derivados del procesamiento con protocolo RAPID (Core, penumbra, Tmax6s o volumen total infartado, hypoperfusion intensity ratio o HIR). Volumen de hipodensidad en TC de 24 horas. El grado de reperfusión cerebral

alcanzado tras la TEV se evaluó mediante la escala TICI, definiéndose reperusión cerebral completa para grados TICI 2b-3.

3.7 Variables pronósticas e intermedias.

El pronóstico a largo plazo fue evaluado mediante la escala modificada de Rankin (mRs) a los 3 meses. Se definió como mal pronóstico una puntuación superior a 2.

Como variable intermedia se tomó la cantidad de infecciones totales y respiratorias diagnosticadas durante el ingreso. Los datos se recogieron según los diagnósticos en los informes de alta e historias clínicas. El diagnóstico de infección activa a la llegada del paciente fue considerado criterio de exclusión.

3.8 Análisis estadístico

El procesado analítico de la muestra se hizo empleando el paquete IBM SPSS Statistics versión 26.

En el análisis descriptivo las variables cualitativas dicotómicas se expresaron como n (%) mediante un test de frecuencias. Las variables cuantitativas se expresaron como media desviación estándar o bien como mediana (rango IQ) en función de si su distribución era normal o no.

Los análisis bivariados se realizaron mediante test de chi cuadrado en caso de variables categóricas y test T-student o U-Mann Whitney para variables continuas con o sin distribución normal, respectivamente. La correlación entre variables continuas se estudió mediante correlaciones de Pearson o Spearman., en función de la distribución de las variables. Para estudiar si una variable seguía o no una distribución normal se empleó la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

El resultado de los modelos de regresión logística se expresó mediante la razón de probabilidades (Odds Ratio, OR), seguida de su intervalo de confianza (IC) al 95%). Los valores obtenidos en los modelos de regresión lineal se expresaron mediante el coeficiente beta seguido de su intervalo de confianza. Se aceptó significación estadística para un valor $p < 0,05$.

El plan definido para el análisis estadístico del estudio fue el siguiente. Primero, análisis de las variables asociadas a NL basal y a las 24 horas, empleando correlaciones y modelo de regresión lineal para identificar variables asociadas de forma independiente a una mayor ratio N/L. En segundo lugar, análisis bivariados y modelo de regresión

logística para detectar predictores de mal pronóstico a largo plazo. Finalmente, análisis bivariados y modelo de regresión logística para identificar predictores de infección intrahospitalaria. Se incluyeron en los modelos las variables significativas en los respectivos análisis bivariados, respetando el número límite de variables a ser incluidas en el modelo, definido como el número de eventos de la variable pronóstica dividido por 10.

4. RESULTADOS

Desde el 7-05-2020 hasta 30-06-2022, 421 pacientes fueron tratados con trombectomía mecánica en el HCUV. De ellos 370 presentaron oclusión proximal de circulación anterior, 357 tenían un Rankin previo menor o igual a 1 y 351 eran COVID negativo. De estos 277 tenían el protocolo de neuroimagen completo (TC simple sin/con contraste y TC perfusión con protocolo RAPIS) y 275 presentaba mRS a los 3 meses disponible.

Se excluyeron 16 pacientes por tener cáncer activo en el momento del diagnóstico, 6 por padecer el ictus en el contexto de una infección previa, 2 por estar siendo tratados con terapias moduladoras del sistema inmune y 88 por no presentar protocolo de analíticas completo (en urgencias y a las 24 horas). Finalmente contamos con una muestra de 170 pacientes (ANEXO 1).

El criterio de exclusión que más pacientes retiró del estudio fue la falta de analítica a las 24 horas (n=79). Por ello, se realizó un análisis de sensibilidad para conocer si había diferencias significativas entre la muestra seleccionada y los pacientes excluidos por protocolo incompleto de laboratorio, sin apreciarse diferencias significativas en ninguna de las variables basales relevantes (datos no mostrados).

4.1. Análisis descriptivo de las variables basales.

Las características basales de la cohorte se encuentran sintetizadas en la Tabla 1. La media de edad de los pacientes incluidos fue de 73.94 años siendo el 51.8% mujeres. Un 14.1% de los pacientes era fumador activo en el momento del ictus. El 64.1% de los pacientes había sido diagnosticado previamente de HTA, el 18.2% de Diabetes Mellitus, un 51,8% padecían dislipemia y 20,3% tenían fibrilación auricular previamente conocida. La mediana de la gravedad clínica del ictus medida con la escala NIHSS fue 10.

En las variables de neuroimagen avanzada el volumen T. máx. 6s tuvo de media 126,6 ml, el Core 17.71 ml, la penumbra 109,3 ml, HIR 0,40. El valor de mediana del ASPECTS

fue de 8. En la neuroimagen de control a las 24 horas se obtuvo un valor de volumen de hipodensidad 43,39 ml.

En cuanto al procedimiento, el 41,2% de los pacientes tuvo que ser anestesiado. El procedimiento fue exitoso tras un único pase en el 48,1% de los pacientes y se consiguió una reperfusión completa en el 95,1% de los casos. El tiempo desde el inicio hasta el fin del procedimiento fue 366.76 minutos de media.

4.2 Análisis de las variables basales asociadas a los valores de la ratio neutrófilo linfocito.

La Tabla 4 muestra las relaciones entre las ratios NL de urgencias y 24 horas con las variables basales, de neuroimagen y el tiempo. Las variables que presentan un coeficiente de correlación rho de Spearman más fuerte con la ratio NL a las 24 horas son la gravedad del ictus (NIHSS), el volumen T. máx. 6s y Core y el volumen de hipodensidad a las 24 horas.

En el caso de la ratio NL de urgencias las variables con correlación Rho de Spearman más fuerte fueron la gravedad clínica (NIHSS) y el inicio ictus. La ratio NL presentó diferencias estadísticamente significativas para aquellos pacientes con y sin dislipemia.

Se realizaron regresiones lineales para NL urgencias y NL 24 horas. En el caso de la ratio NL urgencias, el modelo de regresión lineal ajustado identificó a la NIHSS basal como predictora de una mayor ratio, con un coeficiente Beta 0,137 (0,008-0,266), $p=0,037$. Para el NL 24H la variable asociada independientemente a una mayor ratio fue el volumen de hipodensidad a las 24 horas, con coeficiente Beta 0,022 (0,009-0,035), $p=0,001$ (ajustada por NIHSS y volumen de core).

4.3 Análisis de las variables predictoras pronósticas a largo plazo.

La Tabla 2 muestra el resultado de los análisis bivariados entre las variables basales y el pronóstico a largo plazo. Como variables asociadas significativamente a un peor pronóstico, se encontraron la edad, el antecedente de ictus y el Rankin previo.

En el caso de las variables de neuroimagen, las que se relacionaron de manera estadísticamente significativa con el pronóstico fueron el volumen de hipodensidad ($p<0.001$) y el ASPECTS ($p<0.001$). En cuanto a las variables de laboratorio, tanto la ratio NL en urgencias ($p=0.002$) como los valores de linfocitos ($p=0.002$), neutrófilos ($p=0.024$) y ratio NL ($p=0.001$) a las 24 horas se relacionaron de manera estadísticamente significativa.

La Tabla 5 representa los resultados del análisis de un modelo de regresión logística binaria en el que se introdujeron las variables edad, NL 24h, NIHSS, Rankin previo, infección total, volumen de hipodensidad y el tiempo inicio-ingle. Como puede apreciarse en la tabla la infección total presenta una OR 6,667 (2,551-17,421), $p < 0.001$, junto con las variables tiempo inicio-ingle, volumen de hipodensidad, NIHSS, Rankin previo y edad se comportaron como predictoras independientes de peor pronóstico al tercer mes.

4.4 Análisis de las variables predictoras de infección intrahospitalaria.

La Tabla 3 presenta los resultados del análisis bivariado entre las variables basales y la infección intrahospitalaria. De ella, se deduce que las variables relacionadas estadísticamente significativas fueron el Rankin previo, el HIR, los leucocitos, los linfocitos, los neutrófilos y la ratio NL de 24 horas.

Se introducen en un modelo de regresión logística con método avanzar por pasos las variables volumen de hipodensidad, NIHSS, Rankin previo, ratio NL 24 horas, se muestra los resultados en la Tabla 6. La ratio NL a las 24 horas emergió como un predictor independiente de infección intrahospitalaria con una OR de 1.060 (1,005--1,119), $p = 0.034$.

5. DISCUSIÓN

El ictus produce unos cambios a nivel del sistema nervioso central que a su vez pueden influir sobre el funcionamiento de otros sistemas, entre ellos el sistema inmune. En los pacientes con ictus se produce una inmunosupresión lo cual podría ser causa de complicaciones como las infecciones [9, 12, 24]. En este estudio se ha observado que los pacientes con ictus en los que se produce mayor linfopenia y neutrofilia en la analítica de 24 horas es en aquellos con peor pronóstico y con mayores infecciones totales. Sin embargo, estos cambios cobran más importancia si se evalúan mediante la relación entre ambas poblaciones leucocitarias con la ratio neutrófilo-linfocito. Este valor se relaciona en el caso de la ratio NL 24 horas con un mayor riesgo de infecciones totales. Revisando qué parámetros modifican la distribución de la ratio NL hallamos la gravedad del ictus (NIHSS) [25] para la ratio NL de urgencias y 24 horas. El tiempo de evolución hasta que se inicia el tratamiento influye sobre la ratio NL de urgencias. El volumen de hipodensidad se relaciona con la ratio NL 24 horas. A su vez las infecciones totales se asocian a peor pronóstico [5, 9, 16, 25, 26], como se describe en estudios previos. En este estudio se ha encontrado una tasa de infección nosocomial del 32,4%, similar a la

referida en otros estudios [5,9,12,16,24,26]. En otros estudios se relacionó la edad con las infecciones, pero en este caso no se mostró estadísticamente significativo [25]. Por lo tanto, se puede deducir que la respuesta inmunológica desencadenada por la isquemia cerebral parece condicionada por el volumen de infarto tras la trombectomía mecánica. A su vez, la intensidad de la inmunosupresión determina el riesgo de infección y los pacientes que se infectan tienen peor pronóstico. Se podría plantear que la relación entre el ictus y el sistema inmune puede seguir el siguiente esquema: una mayor gravedad clínica basal o peor evolución radiológica a las 24 horas se suceden de unas alteraciones en los valores analíticos en las ratios NL que a su vez se relacionan con una mayor tasa de infecciones totales y estas con un peor pronóstico a largo plazo.

Lo novedoso de este estudio es la introducción de la neuroimagen avanzada. Esto permite valorar la influencia que tienen los diferentes volúmenes (penumbra, Core y volumen total de infarto o T. máx. 6s) además de ayudar a analizar las colaterales. En el caso de la ratio NL 24 horas se observa que se relaciona con el volumen de hipodensidad del TC de 24 horas. Si se evalúa la ratio NL urgencias, no se observan relaciones significativas con estas variables. El hecho de que el riesgo de infección venga determinado por la ratio NL a las 24 horas y no por la ratio NL en urgencias, sugiere que la inmunosupresión mediada por el ictus depende del resultado de lo que le suceda al paciente en la fase hiperaguda de la enfermedad (primeras 24 horas), y por tanto es potencialmente reversible. Es decir, si tratamos precozmente al paciente y con éxito técnico, conseguiremos una reperfusión cerebral rápida y eficaz, lo que evitará el crecimiento del infarto cerebral, variable que parece determinar el nivel de inmunosupresión a las 24 horas.

Viendo las consecuencias que tienen las infecciones en el pronóstico, se plantea como necesario promover medidas que las eviten. Empezando por la reducción del tiempo de isquemia potenciando la sensibilización entre el personal de urgencias para la detección precoz del ictus y por ende la reducción en los tiempos de tratamiento y el tamaño final del infarto[1,27]. Por otra parte, impulsar medidas que reduzcan la contaminación en las Unidades de Ictus. Entre ellas se podrían impulsar campañas de concienciación entre el personal de Unidad de Ictus para el lavado de manos[28], favoreciendo la higiene bucal de los pacientes[29], llevar un estricto control de la disfagia [14,22], uso obligado de mascarilla en la unidad, restringir la entrada y salida de gente de la sala, evitar el hacinamiento de los pacientes procurando habitaciones con menor número de personas... Otras opciones que se pueden plantear sería el uso profiláctico de antibióticos. Algunos estudios plantean la opción de administrar moxifloxacino o ceftriaxona a los pacientes, sin embargo no hay un consenso claro en si consiguen una

reducción efectiva del riesgo de infección ni mejora del pronóstico[12,15–17,30]. Hace falta una revisión sistemática en la que se evalúe la eficacia de estas medidas. Otras opciones terapéuticas contempladas son el uso de β -bloqueantes para los que tampoco se ha visto una clara efectividad [12]. Finalmente, proponemos que la ratio NL a las 24 horas, podría emplearse para individualizar el riesgo de infección intrahospitalaria en los pacientes sometidos a TEV, de manera que aquellos pacientes que elevan la ratio a las 24 horas podrían beneficiarse de una mayor vigilancia clínica y monitorización de la aparición de infecciones, para iniciar cuanto antes su tratamiento.

Este estudio es un estudio retrospectivo por lo que no se cuidó la adquisición de las analíticas en los horarios precisados, lo cual deriva en una limitación en la selección de los pacientes. No obstante, se ha realizado un análisis de sensibilidad en el que no se hallaron diferencias estadísticamente significativas (datos no mostrados). Al incluir solo aquellos pacientes con oclusión en una topografía concreta, no se puede generalizar a todos los pacientes con ictus en otras localizaciones. Por otro lado, el tamaño muestral ha restado poder estadístico y capacidad de poder incluir un mayor número de variables en los modelos de regresión logística. Además, las variables de laboratorio empleadas no son las más específicas. Un análisis que emplee marcadores más sofisticados y avanzados para estudiar las poblaciones linfocitarias, las variaciones en las citocinas y otros parámetros inmunológicos de manera más precisa permitiría conocer mejor la interacción entre el sistema inmune y el nervioso[24].

Son precisos más estudios en los que se usen métodos más refinados como el citómetro de flujo y en los que se analicen otras variables como las topográficas para poder analizar más en profundidad qué factores condicionan la respuesta inmunológica tras el ictus, así como su potencial modulación terapéutica.

6. CONCLUSIONES

Un mayor volumen de infarto a las 24 horas tras la trombectomía se asocia con una peor respuesta inmunológica (mayor ratio NL) a las 24 horas tras el inicio del ictus. Al mismo tiempo, una mayor ratio NL a las 24 horas se comporta como un predictor de infección durante el ingreso. Finalmente, la infección intrahospitalaria, junto con la gravedad clínica inicial, el tiempo inicio-ingle, el Rankin previo, edad y el volumen de hipodensidad son predictores de mal pronóstico a largo plazo de los pacientes con ictus. Estos resultados apuntan a que la respuesta terapéutica al tratamiento endovascular del ictus, fundamentalmente a través del volumen de cerebro infartado, influye en la respuesta inmune desencadenada tras la isquemia cerebral, que a su vez predispone al paciente a infecciones, empeorando así su pronóstico vital y funcional.

7. TABLAS

Tabla 1. Descripción de la distribución de las variables basales, de neuroimagen, laboratorio y procedimiento en la muestra.

| CARACTERÍSTICAS BASALES | |
|---|---------------------|
| Edad (años), media \pm DS | 73,94 \pm 11,80 |
| Sexo (mujer), n (%) | 88 (51,8%) |
| Tabaquismo (activo), n (%) | 24 (14,1%) |
| Hipertensión arterial, n (%) | 109 (64,1%) |
| Diabetes Mellitus, n (%) | 31 (18,2%) |
| Dislipemia, n (%) | 88 (51,8%) |
| Fibrilación Auricular, n (%) | 40 (23,5%) |
| Rankin previo (2), n (%) | 12 (7,6%) |
| Ictus previo, n (%) | 15 (8,8%) |
| NIHSS, mediana (RIC) | 10 (16-20) |
| NEUROIMAGEN AVANZADA (ml) | |
| Penumbra, media \pm DS | 109,3 \pm 88,1 |
| T. máx. 6s, media \pm DS | 126,6 \pm 93,9 |
| Core, media \pm DS | 17,71 \pm 27,07 |
| HIR, media \pm DS | 0,40 \pm 0,22 |
| Volumen de hipodensidad, media \pm DS | 43,39 \pm 78,28 |
| ASPECTS, mediana (RIC) | 8 (7-10) |
| PROCEDIMIENTO | |
| Efecto del primer pase, n (%) | 82 (48,2%) |
| Anestesia (sí), n (%) | 70 (41,2 %) |
| Reperusión completa (TICI 2B-3), n (%) | 154 (95,1%) |
| Tiempo inicio ingle (minutos), media \pm DS | 339,51 \pm 276,18 |
| LABORATORIO | |
| Leucocitos urgencias ($\times 10^6/\mu\text{L}$), media \pm DS | 9,46 \pm 3,19 |
| Linfocitos urgencia ($\times 10^6/\mu\text{L}$), media \pm DS | 1,78 \pm 1,95 |
| Neutrófilos urgencias ($\times 10^6/\mu\text{L}$), media \pm DS | 7,24 \pm 3,32 |
| Ratio NL urgencias ($\times 10^6/\mu\text{L}$), media \pm DS | 6,81 \pm 6,08 |
| Leucocitos 24h ($\times 10^6/\mu\text{L}$), media \pm DS | 10,09 \pm 3,61 |
| Linfocitos 24h ($\times 10^6/\mu\text{L}$), media \pm DS | 1,28 \pm 0,88 |
| Neutrófilos 24h ($\times 10^6/\mu\text{L}$), media \pm DS | 8,16 \pm 3,60 |
| Ratio NL 24h ($\times 10^6/\mu\text{L}$), media \pm DS | 8,81 \pm 6,92 |

Tabla 2. Variables asociadas a mal pronóstico a largo plazo.

| | Buen pronóstico (n= 86) | Mal pronóstico (n=84) | P |
|--|----------------------------|--------------------------|--------|
| VARIABLES BASALES | | | |
| Edad (años), media ± DS | 70,92 ± 11,30 | 77,04 ± 11,56 | 0,001 |
| Sexo (mujer), n (%) | 42 (48,8%) | 46 (54,8%) | 0,597 |
| Tabaquismo (activo), n (%) | 15 (17,4%) | 9 (10,7%) | 0,392 |
| Hipertensión arterial, n (%) | 52 (60,5%) | 57 (67,9%) | 0,315 |
| Diabetes Mellitus, n (%) | 16 (18,6%) | 15 (17,9%) | 0,9 |
| Dislipemia, n (%) | 48 (55,8%) | 40 (47,6%) | 0,285 |
| Fibrilación Auricular, n (%) | 20 (23,3%) | 20 (23,8%) | 0,802 |
| Rankin previo (2), n (%) | 1 (1,2%) | 12 (14,3%) | <0,001 |
| Ictus previo, n (%) | 3 (3,5%) | 12 (14,3%) | 0,013 |
| NIHSS, mediana (RIC) | 13 (9-18) | 17 (14-23) | <0,001 |
| NEUROIMAGEN AVANZADA (ml) | | | |
| Penumbra, media ± DS | 110,9 ± 101,87 | 107,73 ± 72,07 | 0,816 |
| T. máx. 6s, media ± DS | 124,08 ± 107,01 | 129,21 ± 78,81 | 0,723 |
| Core, media ± DS | 124,08 ± 107,01 | 129 ± 78,81 | 0,074 |
| HIR, media ± DS | 0,37 ± 0,22 | 0,43 ± 0,21 | 0,108 |
| Volumen de hipodensidad, media ± DS | 20.96 ± 40.07 | 66.93 ± 99.28 | <0,001 |
| ASPECTS, mediana (RIC) | 9 (7-10) | 8 (7-9) | <0,001 |
| PROCEDIMIENTO | | | |
| Efecto del primer pase, n (%) | 46 (54,1%) | 36 (44,4%) | 0,499 |
| Anestesia (sí), n (%) | 29 (33,7%) | 41 (48,8%) | 0,046 |
| Reperusión completa (TICI 2B-3), n (%) | 81 (97,6%) | 73 (92,4%) | 0,128 |
| Tiempo inicio ingle, media ± DS | 285,87 ± 225,02 | 394,42 ± 312,13 | 0,01 |
| LABORATORIO | | | |
| Leucocitos urgencias (x10 ³ /μL), media ± DS | 9,19 ± 2,93 | 9,73 ± 3,44 | 0,28 |
| Linfocitos urgencias (x10 ³ /μL), media ± DS | 1,82 ± 0,89 | 1,74 ± 2,63 | 0,783 |
| Neutrófilos urgencias (x10 ³ /μL), media ± DS | 6,74 ± 3,05 | 7,74 ± 3,50 | 0,052 |
| Ratio NL urgencias, media ± DS | 5,34 ± 5,25 | 8,28 ± 6,53 | 0,002 |
| Leucocitos 24h (x10 ³ /μL), media ± DS | 9,69 ± 2,74 | 10,49 ± 4,31 | 0,151 |
| Linfocitos 24h (x10 ³ /μL), media ± DS | 1,49 ± 1,01 | 1,08 ± 0,66 | 0,002 |
| Neutrófilos 24h (x10 ³ /μL), media ± DS | 7,54 ± 2,77 | 8,79 ± 4,20 | 0,024 |
| Ratio NL 24h, media ± DS | 7,11 ± 5,72 | 10,53 ± 7,60 | 0,001 |
| Diferencia leucocitos (x10 ³ /μL), media ± DS | 0,09 ± 0,27 | 0,09 ± 0,30 | 0,962 |
| Diferencia neutrófilos(x10 ³ /μL), media ± DS | 0,24 ± 0,52 | 0,21 ± 0,51 | 0,721 |
| Diferencia linfocitos (x10 ³ /μL), media ± DS | 0,08 ± 1,53 | -0,03 ± 0,67 | 0,534 |
| Diferencia ratio NL (x10 ³ /μL), media ± DS | 1,15 ± 2,14 | 1,23 ± 2,67 | 0,834 |
| INFECCIÓN | | | |
| Infección total | 12 (14%) | 43 (51,2%) | <0,001 |
| Infección respiratoria | 8 (9,3%) | 35 (41,7%) | <0,001 |

Tabla 3. Variables asociadas a mayor riesgo de infección intrahospitalaria.

| | No infección (n=115) | Infección sí (n=55) | P valor |
|--|-------------------------|------------------------|---------|
| VARIABLES BASALES | | | |
| Edad (años), media ± DS | 72,94 ± 12,52 | 76,04 ± 9,92 | 0,083 |
| Sexo (mujer), n (%) | 62 (53,9%) | 26 (47,3%) | 0,418 |
| Tabaquismo (activo), n (%) | 18 (15,7%) | 6 (10,9%) | 0,329 |
| Hipertensión arterial, n (%) | 73 (63,5%) | 36 (65,5%) | 0,802 |
| Diabetes Mellitus, n (%) | 18 (15,7%) | 13 (23,6%) | 0,207 |
| Dislipemia, n (%) | 58 (50,4%) | 30 (54,5%) | 0,616 |
| Fibrilación Auricular, n (%) | 29 (25,2 %) | 11 (20,0%) | 0,327 |
| Rankin previo (2), n (%) | 5 (4,3%) | 8 (14,5%) | 0,049 |
| Ictus previo, n (%) | 6 (10,9 %) | 9 (7,8%) | 0,507 |
| NIHSS, mediana (RIC) | 14 (9-19) | 17 (14-22) | 0,001 |
| NEUROIMAGEN AVANZADA (ml) | | | |
| Penumbra | 102,60 ± 87,85 | 123,41 ± 87,96 | 0,152 |
| T. máx. 6s | 117,40 ± 94,52 | 145,87 ± 90,41 | 0,061 |
| Core | 15,44 ± 27,94 | 22,47 ± 27,73 | 0,099 |
| HIR | 0,36 ± 0,22 | 0,46 ± 0,20 | 0,008 |
| Volumen de hipodensidad | 30.50 ± 61.81 | 70.87 ± 100.40 | <0.001 |
| ASPECTS | 8 (7-10) | 8 (7-9) | 0,073 |
| PROCEDIMIENTO | | | |
| Efecto del primer pase, n (%) | 55 (67,1%) | 27 (32,9%) | 0,303 |
| Anestesia (sí), n (%) | 42 (36,5%) | 28 (50,9%) | 0,075 |
| Reperusión completa (TICI 2B-3), n (%) | 103 (95,4%) | 51 (94,4%) | 0,798 |
| Tiempo inicio inгле | 355,94 ± 293,79 | 305,15 ± 233,93 | 0,226 |
| LABORATORIO | | | |
| Leucocitos urgencias | 9,35 ± 3,29 | 9,68 ± 2,99 | 0,522 |
| Linfocitos urgencias | 1,92 ± 2,29 | 1,47 ± 0,80 | 0,062 |
| Neutrófilos urgencias | 7,10 ± 3,44 | 7,53 ± 3,05 | 0,413 |
| Ratio NL urgencias | 6,72 ± 6,51 | 7,00 ± 5,15 | 0,769 |
| Leucocitos 24h | 9,57 ± 3,38 | 11,17 ± 3,87 | 0,01 |
| Linfocitos 24h | 1,38 ± 0,93 | 1,09 ± 0,72 | 0,028 |
| Neutrófilos 24h | 7,53 ± 3,33 | 9,46 ± 3,80 | 0,002 |
| Ratio NL 24h | 7,53 ± 6,21 | 11,48 ± 7,51 | <0,001 |
| Diferencia leucocitos | 0,06 ± 0,27 | 0,06 ± 0,27 | 0,01 |
| Diferencia neutrófilos | 0,17 ± 0,51 | 0,34 ± 0,52 | 0,048 |
| Diferencia linfocitos | 0,08 ± 1,37 | -0,08 ± 0,68 | 0,317 |
| Diferencia ratio NL | 1,02 ± 2,35 | 1,54 ± 2,53 | 0,204 |

Tabla 4. Variables basales asociadas a las ratios NL urgencias y NL 24 horas.

| | Ratio NL urgencias | Ratio NL 24 H |
|---|---------------------------|----------------------------|
| Edad, Rho de Spearman | 0,044 | 0,047 |
| Sexo (mujer), media \pm DS | 6,57 \pm 5,96 (p=0,596) | 7,94 \pm 7,12 (p=0,090) |
| Tabaquismo (activo), media \pm DS | 6,39 \pm 7,46 (p=0,738) | 10.46 \pm 9.75 (p=0.214) |
| Hipertensión arterial, media \pm DS | 6,87 \pm 6,26 (p=0,878) | 9.06 \pm 6.47 (p=0.528) |
| Diabetes Mellitus, media \pm DS | 6,23 \pm 4,27 (p=0,462) | 9.10 \pm 6.50 (p=0.797) |
| Dislipemia, media \pm DS | 5,74 \pm ,96 (p=0,020) | 8.59 \pm 6.31 (p=0.664) |
| Fibrilación Auricular, media \pm DS | 6,84 \pm 5,79 (p=0,961) | 7.72 \pm 5.64 (p= 0.266) |
| Rankin previo (2), media \pm DS | 7,89 \pm 5,93 (p=0,362) | 9.33 \pm 6.83 (p=0.648) |
| Ictus previo, media \pm DS | 7,99 \pm 6,85 (p=0,508) | 9.92 \pm 10.06 (p=0.514) |
| NIHSS, Rho de Spearman | 0,162 | 0,26 |
| NEUROIMAGEN AVANZADA | | |
| Penumbra, Rho de Spearman | 0,018 | 0,108 |
| T. máx. 6s, Rho de Spearman | 0,037 | 0,162 |
| Core, Rho de Spearman | -0,024 | 0,185 |
| HIR, Rho de Spearman | -0,133 | 0,135 |
| Volumen de hipodensidad, Rho de Spearman | 0,185 | 0,287 |
| ASPECTS, Rho de Spearman | -0,111 | -0.095 |
| PROCEDIMIENTO | | |
| Efecto del primer pase, media \pm DS | 5,50 \pm 4,98 (p=0,847) | 8,41 \pm 6,82 (p=0,357) |
| Anestesia (sí), media \pm DS | 7,80 \pm 7,40 (p=0,080) | 9,79 \pm 7,43 (p=0,132) |
| Reperusión completa (TICI 2B-3), media \pm DS | 6,57 \pm 5,91 (p=0,942) | 8,59 \pm 6,83 (p=0,183) |
| Tiempo inicio inгле, media \pm DS | 0,286 | 0,025 |

Se realizó una correlación para las variables cuantitativas y se expresó mediante el coeficiente Rho de Spearman. Para las variables cualitativas se empleó un test de T de Student y se expresó como la media \pm desviación estándar (p valor) para las ratios. HIR (Hypoperfusion Intensity Ratio).

Tabla 5. Modelo de Regresión Logística. Predictores de mal pronóstico en la cohorte.

| | OR (IC 95%) | P valor |
|-------------------------|----------------------|----------------|
| Infección total | 6,667 (2,551-17,421) | <0,001 |
| Tiempo inicio-ingle | 1,003 (1,001-1,005) | 0,002 |
| Volumen de hipodensidad | 1,011 (1,002-1,020) | 0,012 |
| NIHSS | 1,150 (1,060-1,247) | 0,001 |
| Rankin previo | 2,854 (1,174-6,939) | 0,021 |
| Edad | 1,062 (1,015-1,110) | 0,009 |
| NL 24 horas | x | x |

Tabla 6. Modelo de Regresión logística. Predictores de Infección total en la muestra.

| | Coefficiente Beta | P valor |
|-------------------------|--------------------------|----------------|
| Volumen de hipodensidad | 1,005 (1,000-1,010) | 0,052 |
| NIHSS | 1,061 (1,006-1,118) | 0,029 |
| NL 24 horas | 1,060 (1,005--1,119) | 0,034 |
| Rankin previo | x | x |

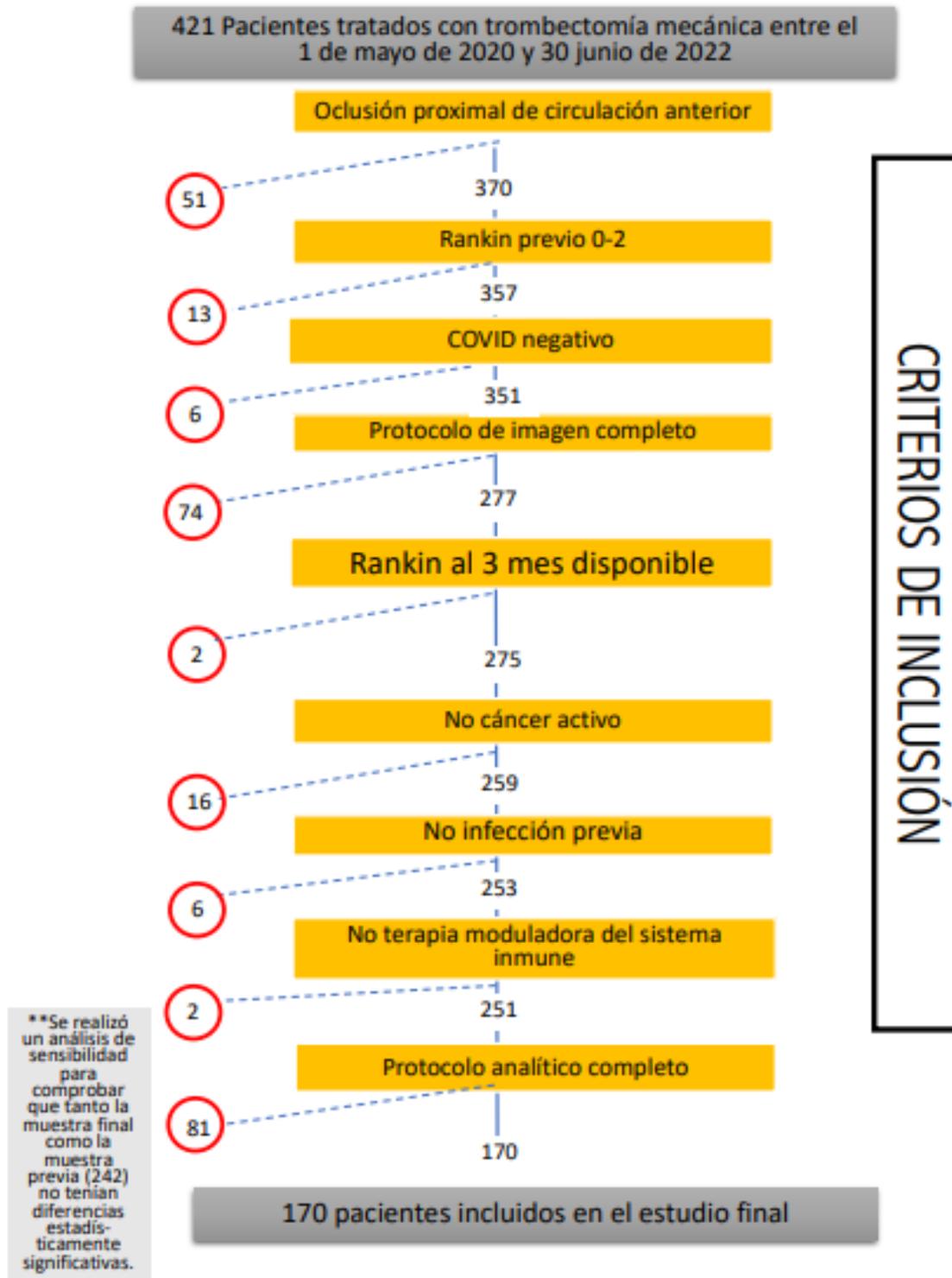
8. BIBLIOGRAFÍA

1. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2019;50:e344-418.
2. Hurford R, Sekhar A, Hughes TAT, Muir KW. Diagnosis and management of acute ischaemic stroke. *Pract Neurol* 2020;20:304-16.
3. Unnithan AKA, M Das J, Mehta P. Hemorrhagic Stroke [Internet]. En: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado 2023 may 23]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559173/>
4. NIHSS [Internet]. Available from: <https://www.nihstrokescale.org/>
5. Hilker R, Poetter C, Findeisen N, Sobesky J, Jacobs A, Neveling M, et al. Nosocomial pneumonia after acute stroke: implications for neurological intensive care medicine. *Stroke* 2003;34:975-81.
6. Veltkamp R, Gill D. Clinical Trials of Immunomodulation in Ischemic Stroke. *Neurotherapeutics* 2016;13:791-800.
7. Vogelgesang A, Dressel A. Immunological consequences of ischemic stroke: Immunosuppression and autoimmunity. *Journal of Neuroimmunology* 2011;231:105-10.
8. Zierath D, Tanzi P, Shibata D, Becker KJ. Cortisol is More Important than Metanephrines in Driving Changes in Leukocyte Counts after Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2018;27:555-62.
9. Shim R, Wong CHY. Ischemia, Immunosuppression and Infection--Tackling the Predicaments of Post-Stroke Complications. *Int J Mol Sci* 2016;17:E64.
10. Hannawi Y, Hannawi B, Rao CPV, Suarez JI, Bershada EM. Stroke-associated pneumonia: major advances and obstacles. *Cerebrovasc Dis* 2013;35:430-43.
11. Muhl H, Roth C, Schröter A, Politi M, Alexandrou M, Dahl J, et al. Pneumonia in Acute Ischemic Stroke Patients with Proximal Occlusions within the Anterior Circulation after Endovascular Therapy or Systemic Thrombolysis. *J Clin Med* 2022;11:482.
12. Faura J, Bustamante A, Miró-Mur F, Montaner J. Stroke-induced immunosuppression: implications for the prevention and prediction of post-stroke infections. *J Neuroinflammation* 2021;18:127.
13. Urra X, Cervera A, Villamor N, Planas AM, Chamorro A. Harms and benefits of lymphocyte subpopulations in patients with acute stroke. *Neuroscience* 2009;158:1174-83.
14. Arnold M, Liesirova K, Broeg-Morvay A, Meisterernst J, Schlager M, Mono ML, et al. Dysphagia in Acute Stroke: Incidence, Burden and Impact on Clinical Outcome. *PLoS One* 2016;11:e0148424.
15. Vermeij JD, Westendorp WF, Dippel DW, Beek D van de, Nederkoorn PJ. Antibiotic therapy for preventing infections in people with acute stroke. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet] 2018 [citado 2023 may 22];2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6491314/>
16. 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.

17. Kalra L, Irshad S, Hodsoll J, Simpson M, Gulliford M, Smithard D, et al. Prophylactic antibiotics after acute stroke for reducing pneumonia in patients with dysphagia (STROKE-INF): a prospective, cluster-randomised, open-label, masked endpoint, controlled clinical trial. *Lancet* 2015;386:1835-44.
18. Nam KW, Kim TJ, Lee JS, Kwon HM, Lee YS, Ko SB, et al. High Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Stroke-Associated Pneumonia. *Stroke* 2018;49:1886-92.
19. Zhang H, Wu T, Tian X, Lyu P, Wang J, Cao Y. High Neutrophil Percentage-To-Albumin Ratio Can Predict Occurrence of Stroke-Associated Infection. *Front Neurol* 2021;12:705790.
20. Haggag H, Hodgson C. Clinimetrics: Modified Rankin Scale (mRS). *Journal of Physiotherapy* 2022;68:281.
21. Ma A, Kase CS, Shoamanesh A, Abdalkader M, Pikula A, Sathya A, et al. Stroke and Thromboprophylaxis in the Era of COVID-19. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases [Internet]* 2021; 30. Available from: [https://www.strokejournal.org/article/S1052-3057\(20\)30810-7/fulltext](https://www.strokejournal.org/article/S1052-3057(20)30810-7/fulltext)
22. Banda KJ, Chu H, Kang XL, Liu D, Pien LC, Jen HJ, et al. Prevalence of dysphagia and risk of pneumonia and mortality in acute stroke patients: a meta-analysis. *BMC Geriatr* 2022;22:420.
23. Wolff L, Berkhemer OA, van Es ACGM, van Zwam WH, Dippel DWJ, Majoie CBLM, et al. Validation of automated Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) software for detection of early ischemic changes on non-contrast brain CT scans. *Neuroradiology* 2021;63:491-8.
24. 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.
25. Huang GQ, Lin YT, Wu YM, Cheng QQ, Cheng HR, Wang Z. Individualized Prediction Of Stroke-Associated Pneumonia For Patients With Acute Ischemic Stroke. *Clin Interv Aging* 2019;14:1951-62.
26. Koennecke HC, Belz W, Berfelde D, Endres M, Fitzek S, Hamilton F, et al. Factors influencing in-hospital mortality and morbidity in patients treated on a stroke unit. *Neurology* 2011;77:965-72.
27. Sanjuan E, Pancorbo O, Santana K, Miñarro O, Sala V, Muchada M, et al. Manejo del ictus agudo. Tratamientos y cuidados específicos de enfermería en la Unidad de Ictus. *Neurología [Internet]*; Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-avance-resumen-manejo-del-ictus-agudo-tratamientos-S0213485320302917>
28. Chou DTS, Achan P, Ramachandran M. The World Health Organization «5 moments of hand hygiene»: the scientific foundation. *J Bone Joint Surg Br* 2012;94:441-5.
29. Liu C, Cao Y, Lin J, Ng L, Needleman I, Walsh T, et al. Oral care measures for preventing nursing home-acquired pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;9:CD012416.
30. Preventive ceftriaxone in patients at high risk of stroke-associated pneumonia. A post-hoc analysis of the PASS trial | *Cochrane Library [Internet]*. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/es/central/doi/10.1002/central/CN-02510470/full?highlightAbstract=pneumonia%7Cpost%7Cpneumoni%7Cstroke%7Cstrok>

10. ANEXO

ANEXO 1. Flow-chart de los criterios de inclusión.



INFLUENCIA DE LA REPERFUSIÓN ENDOVASCULAR SOBRE LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA DESENCADENADA POR ICTUS ISQUÉMICO



Universidad de Valladolid
Facultad de Medicina

Autora: María Martín Díez. Tutor: Juan Francisco Arenillas Lara
Servicio de Neurología de Hospital Clínico Universitario Valladolid



INTRODUCCIÓN

El ictus es un déficit neurológico focal que aparece de forma brusca a causa de una alteración del aporte de oxígeno y nutrientes a través de la sangre. La isquemia cerebral produce una alteración en la respuesta inmune. Se desconocen en gran parte los factores implicados en esta respuesta inmunológica, así como su impacto pronóstico.

OBJETIVOS

Identificar determinantes del desarrollo de la respuesta inmunológica durante las primeras 24 horas de evolución del ictus isquémico sometido a reperusión endovascular.

Estudiar su impacto pronóstico, tanto sobre el riesgo de infección intrahospitalaria, como sobre el pronóstico funcional de los pacientes.

PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio de cohortes basado en el análisis retrospectivo de un registro prospectivo de reperusión cerebral. La respuesta inmunológica tras el ictus se estudió mediante la ratio neutrófilo/linfocito (NL) basal y a las 24 horas. Se incluyeron 170 pacientes con ictus isquémico de circulación anterior.

CRITERIOS INCLUSIÓN

NO cáncer

NO infección activa al ingreso

NO enfermedades inmunológicas

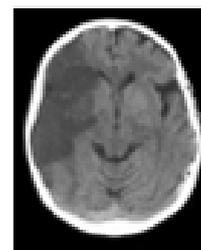
NO terapia inmunomoduladora

CRONOGRAMA



RESULTADOS

Se observó que la ratio NL 24h se correlaciona con un mayor volumen de hipodensidad a las 24h.



La infección total es un predictor de **MAL PRONÓSTICO** con una OR 8,667 (2,551-17,421), $p < 0,001$, junto con el tiempo inicio-ingle, el volumen de hipodensidad, NIHSS, Rankin previo y edad.

| | OR (IC 95%) | P |
|-------------------------|----------------------|--------|
| Infección total | 6,667 (2,551-17,421) | <0,001 |
| Tiempo inicio-ingle | 1,003 (1,001-1,005) | 0,002 |
| Volumen de hipodensidad | 1,011 (1,002-1,020) | 0,012 |
| NIHSS | 1,150 (1,060-1,247) | 0,001 |
| Rankin previo | 2,854 (1,174-6,939) | 0,021 |
| Edad | 1,062 (1,015-1,110) | 0,009 |

La ratio NL 24h se comportó como un predictor de las **INFECCIONES** con una OR 1,080 (1,005--1,119), $p = 0,034$ así como el volumen de hipodensidad, NIHSS y Rankin previo.

CONCLUSIONES

Un mayor volumen de infarto a las 24 horas se asocia con una peor respuesta inmunológica (mayor ratio NL) a las 24 horas tras el inicio del ictus. A su vez, una mayor ratio NL a las 24h se comporta como un predictor de infección durante el ingreso. Finalmente, la infección intrahospitalaria, junto con la gravedad clínica inicial, entre otras variables, es un predictor de peor pronóstico a largo plazo de los pacientes con ictus isquémico sometidos a TEV. Estos resultados sugieren que la respuesta terapéutica al TEV del ictus (volumen de cerebro que acaba infartándose) influye en la respuesta inmunológica desencadenada tras la isquemia cerebral, lo que a su vez predispone al paciente a infecciones, empeorando así su pronóstico vital y funcional.

BIBLIOGRAFÍA

