
Proteína C reactiva como factor pronóstico a corto plazo en el infarto cerebral.

C - reactive protein as short term prognosis factor in cerebral infarction.

MEJOR TESIS DE GRADUACIÓN XLII PROMOCIÓN DE MÉDICOS, 2008 – 2009, FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS, UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL.

García Santibáñez Rocío *
Cruz Pareja Eduardo *
Santibáñez Vásquez Rocío **

RESUMEN

Tipo de estudio: cohorte prospectivo. **Objetivos:** determinar la asociación entre los niveles de proteína C reactiva (PCR) y el puntaje en la escala de Rankin modificada al alta así como los días de estancia hospitalaria. **Lugar:** servicio de Neurología del hospital regional “Dr. Teodoro Maldonado Carbo”, Guayaquil-Ecuador. **Población:** 35 pacientes ingresados con diagnóstico de ictus isquémico entre el 1 de junio y el 30 de noviembre de 2008. **Mediciones principales:** al alta médica se determinó el grado de discapacidad mediante la escala de Rankin modificada y se cuantificaron los días de estancia hospitalaria. **Resultados:** se estudiaron 20 pacientes con niveles elevados de PCR y 15 con niveles normales de PCR. No se hallaron diferencias al comparar el territorio vascular ($p=0.79$) y el puntaje de la escala de NIHSS ($p=0.98$) entre los grupos. Se analizó el puntaje de Rankin modificado al alta entre los dos grupos sin encontrarse diferencia ($p=0.77$). El post hoc análisis demostró diferencia significativa al comparar el puntaje de Rankin modificado entre los niveles de PCR dividido en cuartiles ($p=0,044$), pero no se observó una tendencia ascendente en el referido puntaje con respecto a los niveles de PCR. No se observó diferencia en los días de estancia hospitalaria entre los dos grupos ($p=0,14$). **Conclusiones:** este estudio no pudo demostrar si existe una asociación entre los niveles de proteína C reactiva y el pronóstico a corto plazo de los pacientes con ictus isquémico.

Palabras clave: Proteína C-Reactiva. Accidente cerebrovascular. Pronóstico. Infarto cerebral.

SUMMARY

Type of study: prospective cohort. **Objective:** to establish the connection between the C-reactive protein (CRP) and the score of the modified Rankin Scale at discharge and hospitalization days. **Place:** neurology Service at “Dr. Teodoro Maldonado Carbo” Regional Hospital, in Guayaquil-Ecuador. **Population:** 35 patients were admitted with ischemic stroke diagnosis from June 1st to November 30th 2008. **Major measurements:** at discharge, disability degree was determined through the modified Rankin Scale and the hospitalization days were calculated. **Results:** 20 patients with high levels of CRP and 15 patients with normal levels were observed. Differences between groups comparing the vascular area ($p=0.79$) and the score of NIHSS -National Institute of Health Stroke Study- ($p=0.98$) were not found. The modified Rankin scale score was analyzed at discharge, but no differences were found ($p=0.77$). The post hoc analysis presented significant differences when comparing the modified Rankin scale score among the CRP levels divided in quartiles ($p=0,044$); but there was no rising upward tendency in the Ranking score related to CRP levels. There was no difference in hospitalization days between the groups ($p=0,14$). **Conclusions:** this study could not demonstrate, did not illustrate a connection between C-reactive protein levels and the short term prognosis in patients with ischemic stroke.

Key words: C-reactive protein. Cerebrovascular accident. Prognosis. Cerebral infarction.

* Médico, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Ecuador.

** Médico Tratante del Servicio de Neurología, hospital regional “Dr. Teodoro Maldonado Carbo”, Guayaquil, Ecuador.

Introducción

La proteína C reactiva (PCR) es un marcador de inflamación y daño tisular ampliamente utilizado¹⁰. Su síntesis hepática aumenta rápidamente horas después de la destrucción o infección de los tejidos³. Esta elevación de proteína C reactiva luego de la injuria tisular ha llevado a que se realicen varios estudios con el objetivo de encontrar la relación entre sus niveles y el riesgo o pronóstico en lesiones isquémicas, como en el infarto de miocardio, ictus cerebral y enfermedad arterial periférica¹⁴.

La relación entre niveles altos de PCR y la mortalidad por infarto agudo de miocardio ha sido demostrada así como también la relación con el riesgo de sufrir un primer infarto agudo de miocardio^{6,19}. Esta proteína es considerada también un marcador de aterosclerosis y su medición es útil al evaluar el riesgo cardiovascular^{1,7,14}.

Varios estudios han encontrado que existe una relación entre los niveles de PCR elevada y el riesgo de desarrollar un ictus isquémico futuro^{4,5,16,17,18,22}. Sin embargo, la relación entre los niveles de PCR y el pronóstico en pacientes con ictus isquémico aún no ha sido claramente demostrada^{11,13,21}. Dos de los principales obstáculos que se han encontrado son: el tiempo en el que se debe tomar la muestra luego del evento vascular y la existencia de múltiples condiciones que pueden elevar la proteína C reactiva; estas condiciones dificultan la interpretación de resultados.

Con el propósito de determinar si los niveles elevados de PCR se asocian con un mal pronóstico a corto plazo, se realizó un estudio en pacientes con infarto cerebral agudo en quienes se obtuvieron niveles de proteína C reactiva, los cuales fueron ajustados al tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la toma de muestra; además se excluyeron a los pacientes con patologías que pudieran elevar de forma independiente, la PCR.

De demostrar la utilidad de la PCR para determinar el pronóstico a corto plazo, se podría contar con un marcador precoz de pronóstico, de fácil medición y bajo costo, que permitiría identificar a pacientes que podrían beneficiarse de un tratamiento más intensivo.

Materiales y métodos

Diseño

Se realizó un estudio cohorte prospectivo en pacientes con infarto cerebral agudo, internados en el servicio de Neurología del hospital regional "Dr. Teodoro Maldonado Carbo".

El objetivo primario fue determinar la asociación entre los niveles normales o elevados de la PCR y el puntaje de discapacidad al alta determinado por la escala de Rankin modificada⁹.

El objetivo secundario fue determinar la diferencia en la estancia hospitalaria dependiendo del valor normal o elevado de la PCR. El estudio fue aprobado por el servicio de Neurología de dicho hospital y por la Comisión Científica de la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

Población

Se incluyeron a pacientes que ingresaron al servicio de Neurología del hospital regional "Dr. Teodoro Maldonado Carbo", entre el 1 de junio y el 30 de noviembre de 2008, con diagnóstico de evento cerebrovascular isquémico agudo y que contaban con el consentimiento informado. Se definió evento isquémico agudo como un síndrome neurológico súbito y focal¹⁵, con persistencia de los síntomas por más de veinticuatro horas, en donde se confirmó la etiología isquémica del evento con un estudio de neuroimagen (tomografía simple de cerebro o resonancia magnética).

Los criterios de exclusión fueron: antecedente de evento cerebrovascular, ictus isquémico de más de 72 horas de evolución, historia de infección reciente (en las dos semanas previas al ingreso mediante entrevista y revisión de historial clínico), signos y síntomas de infección al momento de la evaluación, enfermedad renal avanzada, enfermedad hepática, cirugía o trauma mayor en el mes previo.

Recolección de datos y mediciones

Todos los pacientes, como parte del protocolo de manejo por parte del área de Neurología, fueron sometidos a su ingreso a un perfil de evaluación cerebrovascular que incluyó una historia clínica completa, examen neurológico completo,

determinación de la severidad al ingreso mediante la escala de ictus del Instituto Nacional de Salud (NIHSS por sus siglas en inglés National Institutes of Health Stroke Scale)⁹, biometría hemática completa, bioquímica sanguínea, por lo menos una tomografía simple de cerebro y/o resonancia magnética, electrocardiograma estándar de doce derivaciones, eco-doppler de vasos de cuello y/o ecocardiograma.

Se midieron las siguientes características: edad, sexo, antecedente hipertensión arterial o diabetes mellitus (mediante interrogatorio y revisión de historial clínico), historia de tabaquismo (medida como: nunca, previa o actual), historia de consumo de alcohol (medida como: nunca, previa o actual).

Se registró la presencia de fibrilación auricular (mediante el electrocardiograma). Se hizo una subdivisión de acuerdo a la extensión del territorio cerebral afectado en: territorio carotideo de grandes vasos, territorio carotideo de pequeños vasos y territorio vertebrobasilar. La extensión se determinó mediante un estudio de neuroimagen donde la afección de grandes vasos correspondió al territorio cortical, la afección de los pequeños vasos correspondió al territorio subcortical y la afección vertebrobasilar al territorio del cerebelo y tallo encefálico.

A los pacientes se les hizo una medición de PCR al ingreso, mediante turbidimetría de Roche en el autoanalizador modular P el cual mide los niveles de PCR de manera altamente sensible⁸ usando rangos normales de 0-5mg/l, por lo que se tomó el valor de 5mg/l como punto de corte entre nivel normal y elevado. El tiempo de la toma de muestra se determinó dependiendo del inicio de síntomas y se cuantificó en: dentro de las primeras 24 horas, entre las 24 y 48 horas y entre las 48 y 72 horas.

Seguimiento

Se siguieron a los pacientes durante su estancia hospitalaria y al momento del alta se determinó el grado de discapacidad mediante la escala de Rankin modificada⁹. Se cuantificaron los días de estancia hospitalaria.

Los criterios para el alta hospitalaria fueron la estabilización de los síntomas que aseguren que

no exista empeoramiento del déficit neurológico, parámetros hemodinámicos dentro de los rangos normales (presión arterial controlada, no evidencia de arritmias, función respiratoria normal, función renal normal), control de eventos vasculares nuevos (ataque isquémico transitorio, ictus recurrente, angina inestable, infarto agudo de miocardio) y de eventos no vasculares nuevos. Los médicos tratantes encargados del manejo de los pacientes, no tuvieron conocimiento de los resultados de la PCR con el fin de evitar el sesgo de conocimiento sobre los resultados. El ataque isquémico transitorio se definió como un episodio focal neurológico breve de hasta una hora de duración y reversible sin dejar signos permanentes¹⁵.

El ictus recurrente se definió como un evento focal neurológico nuevo, isquémico o hemorrágico, con un nuevo déficit neurológico o con empeoramiento del déficit previo y con una duración de más de 24 horas¹⁵.

Angina inestable se definió como dolor retroesternal de características isquémicas de reciente inicio, empeoramiento de síntomas previos o desarrollo de angina 24 horas o más, luego de un infarto agudo de miocardio^{2,20}. Infarto agudo de miocardio se definió como un cuadro con características clínicas de angina inestable acompañado de alteraciones en los marcadores bioquímicos de daño miocárdico y cambios característicos en el EKG^{2,20}.

Tamaño de Muestra

La muestra fue definida mediante revisión de los ingresos por infarto cerebral del año 2007 en el servicio de Neurología del hospital regional "Dr. Teodoro Maldonado Carbo". Durante este año el mínimo de pacientes ingresados al mes fue de siete y el máximo de veinte. El promedio de pacientes ingresados al mes fue de doce pacientes. Mediante la fórmula $N = [(1/q_1 + 1/q_2) S_2^2 (Z_\alpha + Z_\beta)^2] \div E^2$ se pudo determinar que con 42 pacientes se podía encontrar una diferencia entre los dos grupos. Donde $q_1 = 25\%$, $q_2 = 75\%$, $S_2 = 0.13$, $Z_\alpha = 1.96$ y $Z_\beta = 0.84$. El número 42 se obtuvo como valor mínimo de pacientes de acuerdo al mes del 2007 que menos pacientes tuvo. La distribución de los datos del año 2007 se encontraba sesgada por lo que fueron transformadas a logaritmos para poder hacer los cálculos.

Análisis estadístico

Se describen las características de la población mediante media, mediana, desviación estándar, primer cuartil (1C) y tercer cuartil (3C) para las variables cuantitativas, y porcentaje para las variables cualitativas.

Se analizan las características basales, territorio vascular y el puntaje del NIHSS de los pacientes con isquemia cerebral aguda, dependiendo de si sus niveles de PCR son normales o elevados; para estos análisis se utilizaron la prueba T de Student a dos colas con varianzas iguales o desiguales, la prueba de Mann-Whitney U o la prueba Chi cuadrado según fuese apropiado.

Se realizó la prueba de Mann-Whitney para determinar la diferencia en el puntaje de Rankin modificado al alta dependiendo de los niveles normales o elevados de PCR. Mediante post hoc análisis se realizó la prueba Kruskal-Wallis H para determinar diferencia del puntaje de Rankin al alta dependiendo de los niveles de PCR estratificados en cuartiles.

Se realizó la prueba Mann-Whitney para determinar diferencia en los días de hospitalización entre los niveles normales y elevados de la PCR; y, mediante post hoc análisis se realizó Kaplan Meier y Log Rank test para determinar diferencia en los tiempos de hospitalización.

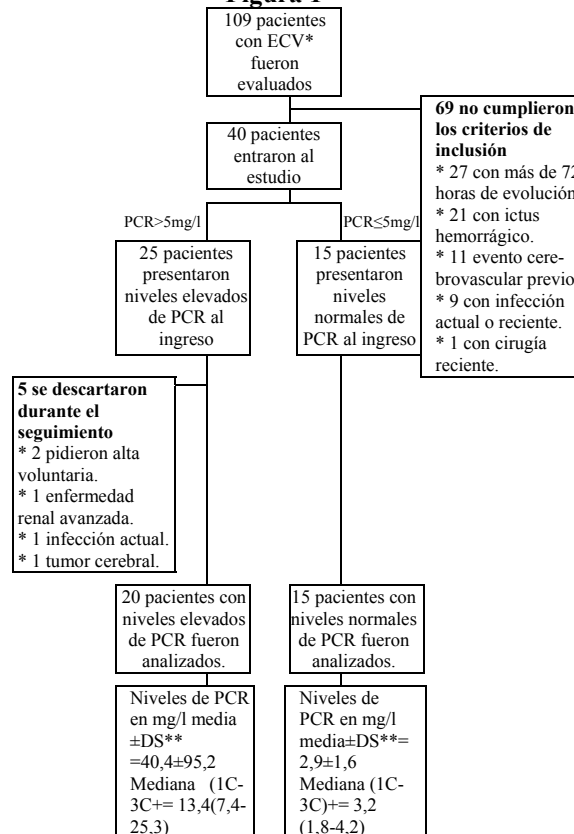
Se realizó regresión lineal múltiple para determinar la influencia, en el puntaje de Rankin modificado al alta, del tiempo entre el inicio de los síntomas y la toma de la muestra de la PCR, dependiendo si esta muestra fue tomada dentro de las primeras 24, entre las 24 y 48 o entre las 48 y 72 horas.

Resultados

Entre el 1 de junio y el 30 de noviembre de 2008 fueron ingresados 109 pacientes con diagnóstico de evento cerebrovascular, de los cuales 74 fueron descartados por no cumplir con los criterios del estudio, figura 1.

Para el análisis final se incluyeron 35 pacientes, 20 con niveles elevados de PCR y 15 con niveles normales de PCR, figura 1.

Figura 1



*Enfermedad cerebrovascular (ECV).

** Desviación estándar (DS).

† Primer cuartil y tercer cuartil (1C-3C).

Fuente: hospital regional "Dr. Teodoro Maldonado Carbo".

Las características basales de los pacientes con evento cerebrovascular isquémico agudo, divididos según su nivel normal o elevado de PCR, se describen en la tabla 1. No se observaron diferencias entre estos grupos en la edad y género, pero se encontró mayor cantidad de pacientes con niveles anormales de PCR con antecedentes de hipertensión arterial ($p=0,04$), diabetes mellitus ($p=0,001$) o con presencia de fibrilación auricular en el electrocardiograma ($p<0,001$). Además se encontró una mayor cantidad de pacientes con niveles normales de PCR que negaban el consumo de alcohol ($p=0,006$) o tabaco ($p=0,01$). Se comparó el territorio vascular del evento isquémico y el puntaje en la escala de NIHSS entre los pacientes con niveles normales y elevados de la PCR y en ninguna se hallaron diferencias, tabla 1. Ningún paciente presentó eventos vasculares nuevos durante su estancia hospitalaria. Se analizó el puntaje de Rankin modificado al alta entre los pacientes con niveles normales o elevados de PCR y no se encontraron diferencias, tabla 2.

Tabla 1
Características basales de los 35 pacientes con isquemia cerebral aguda clasificado según los niveles de proteína C reactiva

	PCR normal	PCR elevada	Valor p*
Características basales	n = 15	n = 20	
Demográficas			
Edad en años			
Media ± DS **	67,9 ± 15,1	70,1 ± 11,8	0,82
Mediana (1C - 3C)†	73 (54,5-79)	70 (64-77)	
Género			
Hombres (%)	10 (66%)	15 (60%)	0,12
Antecedentes			
Hipertensión arterial (%)	8 (53%)	15 (60%)	0,04
Diabetes mellitus (%)	3 (20%)	10 (40%)	0,001
Alcohol			
Nunca (%)	7 (50%)	6 (30%)	0,006
Previo (%)	3 (21%)	7 (35%)	
Actual (%)	4 (28%)	7 (35%)	
Tabaco			
Nunca (%)	8 (57%)	9 (36%)	0,01
Previo (%)	4 (28%)	7 (28%)	
Actual (%)	2 (14%)	4 (16%)	
EKG de FA (%) §	1 (6%)	4 (16%)	<0,001
Características de la isquemia cerebral			
Territorio Vascular			0,79
Grandes vasos carotídeos (%)	9 (60%)	10 (56%)	
Pequeños vasos carotídeos (%)	4 (27%)	4 (22%)	
Vertebrobasilar (%)	2 (13%)	4 (22%)	
NIHSS ¶			
Media ± DS **	9,8±5,1	9,3±5,6	0,98
Mediana (1C-3C)†	10 (8-11,5)	10 (4-15)	

Fuente: hospital regional "Dr. Teodoro Maldonado Carbo".

Tabla 2
Características al alta de los 35 pacientes con isquemia cerebral aguda

	PCR normal	PCR elevada	Valor p*
Características al alta	n = 15	n = 20	
Rankin modificado			
Media ± DS **	3,7 ± 0,9	3,9 ± 1	0,77
Mediana (1C - 3C) †	4 (3,5 - 4)	4 (3,75-5)	
1 (%)	1 (7%)	0 (0%)	
2 (%)	0 (0%)	3 (15%)	
3 (%)	3 (20%)	2 (10%)	
4 (%)	9 (60%)	9 (45%)	
5 (%)	2 (13%)	5 (25%)	
6 (%)	0 (0%)	1 (5%)	
Días de estancia intrahospitalaria			
Media ± DS **	11,3 ± 2,3	14,4 ± 10,3	0,14
Mediana (1C - 3C) †	11 (9,5 - 13)	11 (9,75 - 13,5)	

* El valor p se obtuvo mediante la prueba de t de Student o U Mann-Whitney según fuese apropiado.
** DS es desviación estándar.
† C1 es primer cuartil y C2 es segundo cuartil.

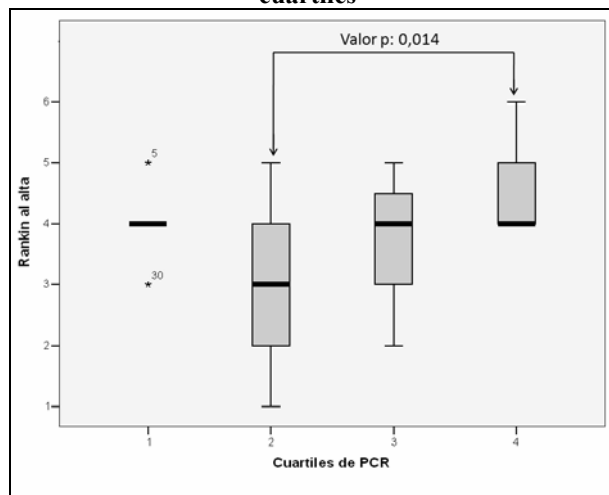
Fuente: hospital regional "Dr. Teodoro Maldonado Carbo".

En el Post hoc análisis se encontró diferencia significativa al comparar el puntaje de Rankin modificado entre los niveles de PCR dividido en cuartiles (p=0,044); sin embargo, no se observó una tendencia ascendente en el puntaje de Rankin modificado al aumentar los niveles de PCR. Además, al analizar los diferentes cuartiles entre sí, solo se encontró diferencia entre el 2do y 4to cuartil (p= 0,014), figura 2.

Tampoco se encontró asociación entre los niveles de PCR y el puntaje de Rankin modificado ajustado para el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la toma de la muestra (p=0,196) al realizar regresión lineal múltiple, tabla 3.

Con respecto a los días de estancia hospitalaria no se encontró diferencia (p=0,14) entre los pacientes con niveles normales y elevados de PCR, tabla 2. Las curvas de Kaplan-Meier muestran que los pacientes con niveles elevados de PCR tienen una mayor estancia hospitalaria, figura 3, pero no se obtuvo diferencia estadística significativa al realizar la prueba de Log Rank (p=0,13).

Figura 2
Puntaje del Rankin modificado al alta de los 35 pacientes con isquemia cerebral aguda dependiendo de los valores de proteína C reactiva estratificado en cuartiles



Se dividió a los 35 pacientes con isquemia cerebral aguda en cuatro grupos iguales (cuartiles) de acuerdo a sus niveles de PCR. El primer grupo comprende a los pacientes con niveles de PCR menores de 3,5 mg/l. El segundo grupo comprende a los pacientes con niveles de PCR entre 3,6 y 6,4mg/l. El tercer grupo comprende a los pacientes con niveles de PCR de 6,5 y 14,4mg/l. El cuarto grupo comprende a los pacientes con niveles de PCR mayores de 14.5mg/l. Al realizar la prueba de Kruskal-Wallis entre el puntaje de Rankin modificado dividido en los cuartiles se encontró un valor p 0,044. Se compararon a los cuartiles entre sí con la prueba de Mann-Whitney U y sólo se obtuvo diferencia estadísticamente significativa entre el segundo y cuarto cuartil (valor p 0,014).

Fuente: hospital regional "Dr. Teodoro Maldonado Carbo".

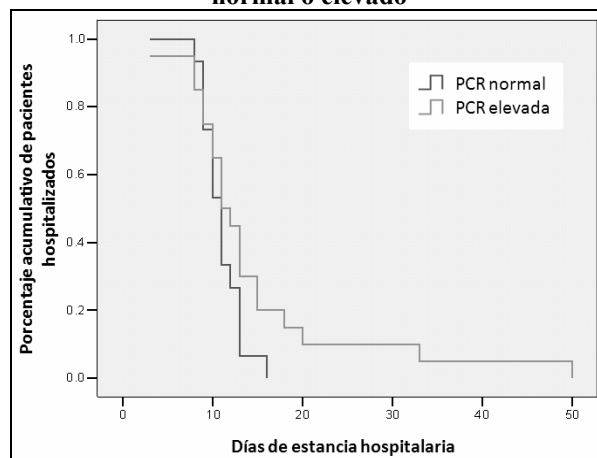
Tabla 3
Regresión lineal múltiple de la influencia de la proteína C reactiva ajustada al tiempo de la toma de la muestra en el puntaje de Rankin modificado al alta en 34 pacientes con isquemia cerebral aguda

Nivel de proteína C reactiva	Número de Pacientes	Coefficiente β de regresión	Error estándar	Valor p
Dentro de las 24 horas	4	-0,079	0,113	0,49
Entre las 24 y 48 horas	17	0,025	0,016	0,121
Entre las 48 y 72 horas	13	0,015	0,011	0,172
Constante		3,6	0,217	

Se realizó ANOVA para valorar el modelo y se obtuvo valor p 0.196. Para este análisis se excluyó a un paciente por presentar PCR de 436,5mg/l.

Fuente: hospital regional "Dr. Teodoro Maldonado Carbo".

Figura 3
Kaplan-Meier de los 35 pacientes con isquemia cerebral aguda dependiendo de su nivel de PCR normal o elevada



Se realizó la prueba de Long Rank entre los pacientes con niveles normales y elevados de PCR la cual dio un valor p=0,13.

Fuente: hospital regional "Dr. Teodoro Maldonado Carbo".

Discusión

El objetivo de este estudio fue encontrar si existe una relación entre los niveles de PCR y el pronóstico a corto plazo en el ictus isquémico agudo. Existe evidencia fisiopatológica que explicaría esta relación. En el ictus se produce primero una reacción inflamatoria, lo que desencadena una cascada de liberación de citoquinas, moléculas de adhesión, proteínas de fase aguda como la PCR, macrófagos y leucocitos¹⁸ y la fuerza de esta reacción está relacionada con el pronóstico del paciente. Los resultados de este estudio no mostraron que existe una relación entre los niveles de PCR, el pronóstico dado por el puntaje de Rankin al alta y los días de hospitalización.

La limitación de este estudio es el tamaño de la muestra, la cual resultó muy pequeña para encontrar una diferencia significativa si la hubiese. La principal razón del tamaño de muestra fue la gran cantidad de pacientes que llegó al hospital luego de las 72 horas de inicio del cuadro clínico. Se encontró una diferencia significativa entre los niveles de PCR divididos en cuartiles y el puntaje de Rankin al alta, pero fue mediante un análisis post hoc, por lo que es posible que se deba al azar. Además, falta la tendencia ascendente que se esperaría encontrar en el caso de que existiera realmente una asociación.

La principal desventaja que suelen presentar este tipo de estudios intrahospitalarios es la presencia de gran cantidad de comorbilidades que pueden elevar, de forma independiente, los niveles de PCR y dificultar la interpretación de los mismos. Este estudio presentó criterios de exclusión e inclusión muy estrictos lo que permitió disminuir este riesgo, ya que altas concentraciones de PCR pueden deberse a injuria cerebral, infección sistémica o enfermedad inflamatoria.

Otro problema que ocurre en muchos estudios es el tiempo de toma de la muestra, que aún no está definido. Por tal motivo, en este estudio se ajustó su toma al tiempo de inicio de síntomas para que los resultados sean más confiables. En este caso no se encontró una influencia, esto pudo deberse a la escasa muestra.

Se necesitan más estudios que permitan determinar si realmente existe una asociación entre los niveles de PCR y el pronóstico en el ictus isquémico. Si se aceptasen pacientes con más de 72 horas de evolución se podría aumentar el tamaño de la muestra; además, la bibliografía reporta que los niveles de PCR se mantienen relativamente constantes durante la primera semana después del evento¹⁴.

Otras variables que también pueden tener interés son la presión arterial al ingreso, nivel de glicemia, creatinina, lípidos, otros reactantes de fase aguda (Fibrinógeno, Dímero D, Activador del Plasminógeno Tisular)^{12,22} y tipo de tratamiento recibido (estatinas, antiplaquetarios, antihipertensivos).

También sería útil determinar de qué manera afecta a los niveles de PCR la etiología aterosclerótica del ictus ya que como se mencionó la PCR es considerada un marcador de aterosclerosis^{1,7,14}.

Además se podrían seguir a los pacientes luego de su alta hospitalaria para determinar si los niveles de Proteína C reactiva se relacionan con el pronóstico a moderado o largo plazo.

Hasta el momento los estudios han encontrado resultados diferentes en relación a los niveles de PCR y pronóstico. Aún queda por demostrar si existe esta relación, así como también determinar si un tratamiento intensivo en pacientes con PCR elevada mejoraría su pronóstico.

Referencias bibliográficas

1. Aguilar D, Fisher M, O'Connor C, Dunne M, Muhlestein J, Yao L, et al. Metabolic syndrome, C-reactive protein, and prognosis in patients with established coronary artery disease. *Am Heart J.*; 152:298-304. 2006.
2. Anderson J. ST Segment Elevation Acute Myocardial Infarction and Complications of Myocardial Infarction. En: Goldman: Cecil Medicine. 23ª edición. Filadelfia. Saunders; p.500-517, 2008.
3. Black S, Kushner I, Samols D. C - reactive protein. *JBC*; 279:48487-48490. 2004.
4. Cao J, Thach C, Manolio T, Psaty B, Kuller L, Chaves Paulo, et al. C-Reactive Protein, Carotid Intima-Media Thickness, and Incidence of Ischemic Stroke in the Elderly. *Circulation*; 108:166-170. 2003.
5. Curb D, Abbott R, Rodriguez B, Sakkinen P, Popper J, Yano K, et al. C-Reactive Protein and the Future Risk of Thromboembolic Stroke in Healthy Men. *Circulation*; 107:2016-2020. 2003.
6. Danesh J, Wheeler J, Hirschfield G, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, et al. C - reactive protein and Other Circulating Markers of Inflammation in the Prediction of Coronary Heart Disease. *N Engl J Med*; 350:1387-1397. 2004.
7. Dhingra R, Gona P, Nam B, D'Agostino R, Wilson P, Benjamin E, et al. C-Reactive Protein, Inflammatory Conditions, and Cardiovascular Disease Risk. *Am J Med.*; 120:1052-1062. 2007.
8. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Productos Diagnósticos Roche. Autoanalizador Modular P. División diagnóstica. Suiza.
9. Kasner S. Clinical Interpretation and use of Stroke Scales. *Lancet Neurol*; 5:603-612. 2006.
10. Levinson S. Inflammatory and Long-term Risk Markers. *Clin Lab Med.*:553-570. 2006.

11. Napoli M, Papa F, Bocola V. C-Reactive Protein in Ischemic Stroke. *Stroke*; 32:917-924. 2001.
12. Napoli M, Papa F. Inflammation, Hemostatic Markers, and Antithrombotic Agents in Relation to Long-Term Risk of New Cardiovascular. *Stroke*; 33:1763-1771, 2002.
13. Napoli M, Schwaninger M, Cappelli R, Ceccarelli E, Gianfilippo G, Donati C, et al. Evaluation of C-Reactive Protein Measurement for Assessing Risk and Prognosis in Ischemic Stroke. *Stroke*; 1316-1329. 2005.
14. Ridker P, Libby P. Risk Factors for Atherothrombotic Disease. En: Libby: Braunwald's Heart Disease. 8ª edición. Filadelfia. Saunders; p. 1013-1016. 2007.
15. Ropper A, Brown R. Cerebrovascular Diseases. En: Adams and Victor Principles of Neurology. 8ª Edición. Estados Unidos. Mc Graw Hill; p. 660-746, 2005.
16. Rost N, Wolf P, Kase C, Kelly-Hayes M, Silbershatz H, Massaro J, et al. Plasma Concentration of C-Reactive Protein and Risk of Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack. *Stroke*; 32:2575-2579. 2001.
17. Tanne D, Benderly M, Goldbourt U, Haim M, Tenenbaum A, Fisman E, et al. C-Reactive Protein as a Predictor of Incident Ischemic Stroke Among Patients with Preexisting Cardiovascular Disease. *Stroke*; 37:1720-1724. 2006.
18. Wakugawa Y, Kiyohara Y, Tanizaki Y, Kubo M, Ninomiya T, Hata J. C-Reactive Protein and Risk of First-Ever Ischemic and Hemorrhagic Stroke in a General Japanese Population. *Stroke*; 37:27-32. 2006.
19. Wang T, Gona P, Larson M, Tofler G, Levy D, Newton-Cheh C, et al. Multiple Biomarkers for the Prediction of First Major Cardiovascular Events and Death. *N Engl J Med*; 355:2631-2639. 2006.
20. Waters D. Acute Coronary Syndrome: Unstable Angina and Non-ST Segment Elevation Myocardial Infarction. En: Goldman: Cecil Medicine. 23ª edición. Filadelfia. Saunders; p.491-500, 2008.
21. Winbeck K, Poppert H, Etgen T, Conrad B, Sander D. Prognostic Relevance of Early Serial C-Reactive Protein Measurements After First Ischemic Stroke. *Stroke*; 33:2459-2464. 2002.
22. Woodward M, Lowe G, Campbell D, Colman S, Rumley A, Chalmers J, et al. Associations of Inflammatory and Hemostatic Variables With the Risk of Recurrent Stroke. *Stroke*; 36:2143-2147. 2005.

Md. Rocío García Santibañez

Teléfono: 593-04-2398663; 099985599

Fecha de presentación: 14 de septiembre de 2009

Fecha de publicación: 25 de febrero de 2010

Traducido por: Estudiantes de la Carrera de Lengua Inglesa, Mención Traducción, Facultad de Artes y Humanidades. Responsable: Sra. Diana Aldeán Luzón.



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL