

## CASO CLÍNICO: Biomarcadores para identificar la etiología del ictus.

En la actualidad disponemos de varias clasificaciones para definir los subtipos etiológicos de ictus, siendo el TOAST la más utilizada. El sistema de clasificación TOAST determina cinco principales subtipos de ictus isquémico: ictus cardioembólico, ictus aterotrombótico de gran vaso, enfermedad de pequeño vaso, ictus de causa inusual y el ictus de causa no determinada.

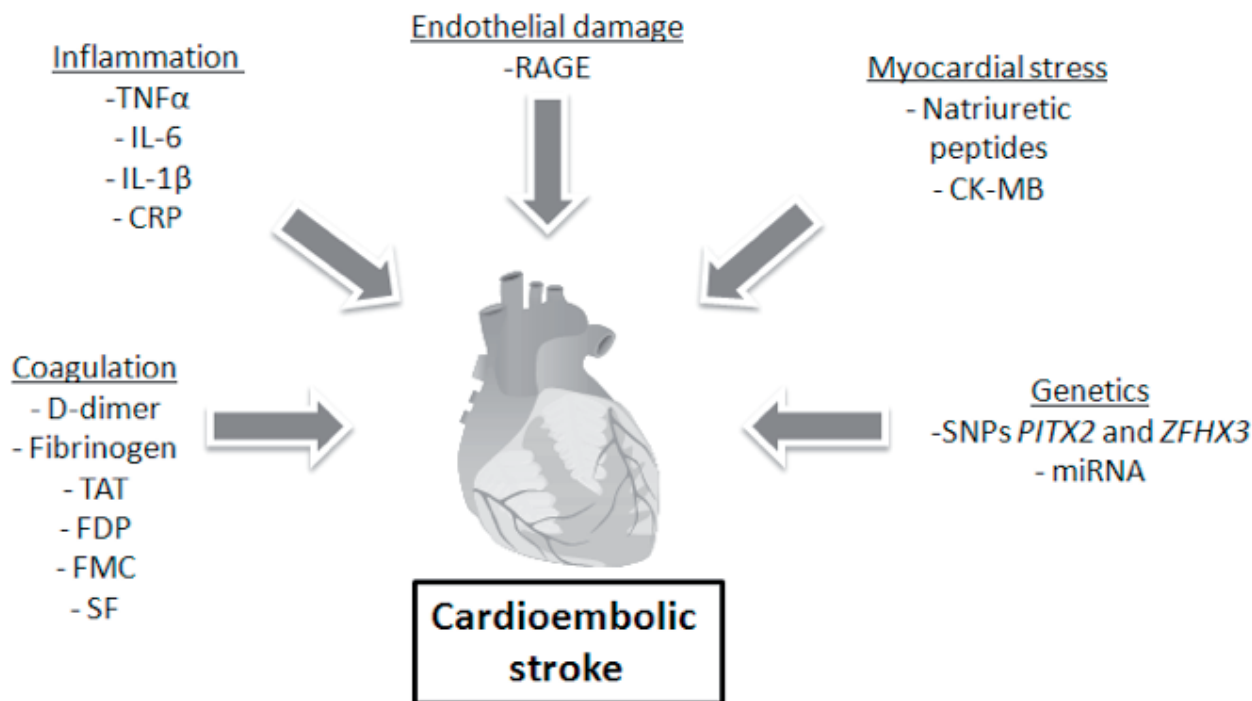
En cuanto a la terapia de prevención secundaria, los pacientes recibirán un tratamiento diferente dependiendo de la etiología: los cardioembólicos suelen tratarse con fármacos anticoagulantes, mientras que los ictus ateromatosos siguen un tratamiento antiagregante o incluso la cirugía (por ejemplo, la endarterectomía carotídea). Del mismo modo los agentes antiplaquetarios son el tratamiento de elección para los ictus lacunares, junto con los fármacos antihipertensivos.

A pesar de la importancia de la clasificación exacta del subtipo de evento cerebrovascular, la etiología de aproximadamente el 30 % de todos los casos sigue siendo desconocida incluso después de llevar a cabo un estudio diagnóstico preciso.

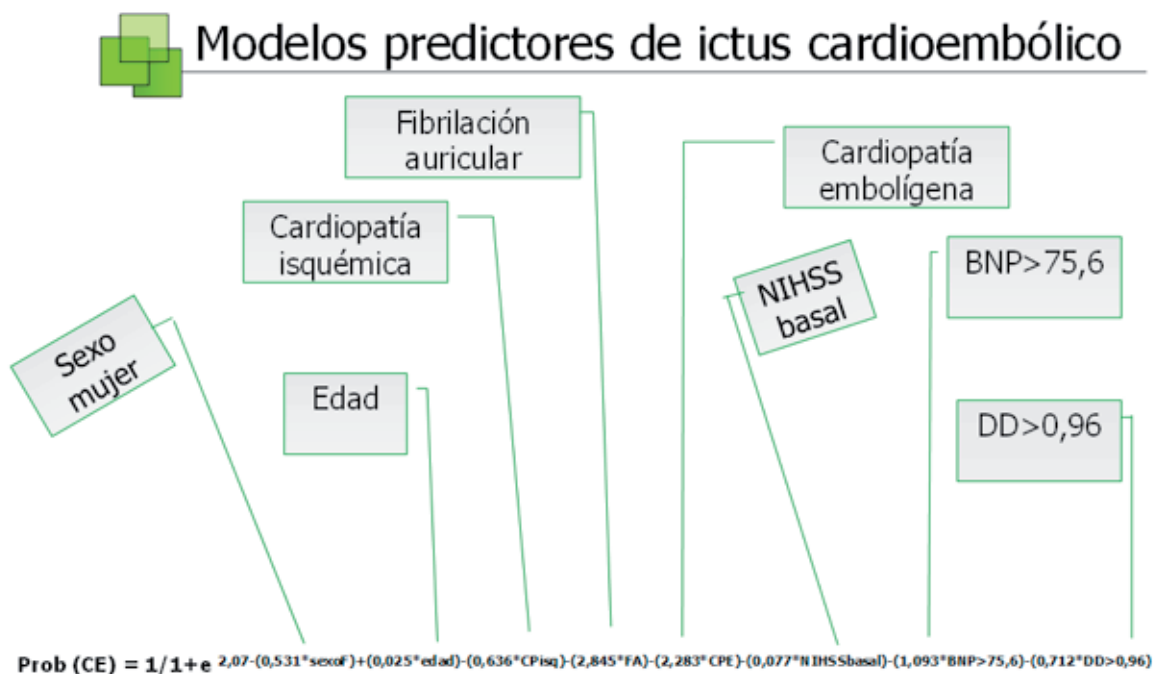
Es muy posible que el uso de biomarcadores ayude a reducir la tasa de ictus de causa indeterminada y también pueda contribuir a acelerar el proceso de indicar pruebas diagnósticas para iniciar lo antes posible la prescripción de los tratamientos primario y secundario más apropiados con el fin de minimizar los riesgos terapéuticos y evitar recurrencias.

Varios biomarcadores se han asociado con los distintos subtipos etiológicos como se muestra en la Figura 1; posiblemente los biomarcadores más avanzados en este tipo de indicaciones son los péptidos natriuréticos muy relacionados con el ictus cardioembólico. De hecho, Montaner et al. mostraron una asociación entre los altos niveles de BNP y dímero D con el ictus cardioembólico. Las concentraciones plasmáticas de ambas proteínas se determinaron en una cohorte de 707 pacientes. Niveles de BNP superiores a 76 pg/mL (OR:2,3, IC 95 %:1,4-3,7, p=0,001), junto con D-dímero superior a 0,96 g/mL (OR:2,2, IC 95 %: 2,4 a 18,9, p=0,001) fueron predictores independientes de ictus cardioembólico. Todo ello combinado con variables clínicas permitió crear un modelo de predicción de probabilidad de ictus cardioembólico, como se muestra en la Figura 2:

$$1/1+e^{2,07-(0,531*\text{sexoF})+(0,025*\text{edad})-(0,636*\text{CPisq})-(2,845*\text{FA})-(2,283*\text{CPE})-(0,077*\text{NIHSSbasal})-(1,093*\text{BNP}>75,6)-(0,712*\text{DD}>0,96)}$$



**Figura 1:** Biomarcadores candidatos para identificar ictus cardioembólicos (tomado de Llombart V, et al. Cardioembolic stroke diagnosis using blood biomarkers. Curr Cardiol Rev. 2013;9(4):340-52).



**Figura 2:** Variables clínico-biológicas que se asocian con la predicción de ictus cardioembólico, que pueden ser integradas en modelos y dan porcentajes de probabilidad de que el diagnóstico etiológico sea ictus cardioembólico (tomado de Montaner J, et al. Etiologic diagnosis of ischemic stroke subtypes with plasma biomarkers. Stroke. 2008 Aug;39(8):2280-7).

## Caso clínico

Mujer de 79 años, con antecedentes de HTA y que acude al Hospital por un episodio de alteración del lenguaje con pérdida de fuerza en hemicuerpo derecho. A la exploración neurológica de urgencias se evidencia una puntuación en la escala de la NIHSS de 15 puntos. Se realiza tratamiento trombolítico en la Unidad de Ictus y la paciente mejora quedando como única secuela una hemihipoestesia que le permitirá llevar a cabo una vida independiente (escala Rankin modificada 1). El doppler carotideo y transcraneal realizado tras el tratamiento resultó normal, y en el ECG se aprecia ritmo sinusal y por tanto se trata por el momento de un ictus de etiología indeterminada (sin causa). Se decide valorar el primer día en la unidad de ictus los valores de BNP y de D-dímero. Los resultados muestran BNP=103,06 pg/mL y DD 2,15 g/mL; aplicados estos resultados al modelo predictivo obtenemos que el riesgo de que el ictus sea de etiología cardioembólica es del 36 % [Prob (CE)=  $1/1+e^{2,07-(0,531)+(0,025*79)-(0,077*15)-(1,093)-(0,712)}$  = 36 %]. Dado que este es un riesgo elevado se decide realizar un ecocardiograma y un Holter y se identifica una fibrilación auricular paroxística y se inicia tratamiento con anti-coagulantes orales. En caso de que los biomarcadores hubieran mostrado niveles muy reducidos el riesgo de cardioembolismo habría sido muy bajo [Prob (CE)=  $1/1+e^{2,07-(0,531)+(0,025*79)-(0,077*15)}$  = 8 %] y el rendimiento de estas pruebas tan escaso, que podríamos haberlas evitado y pautar antiagregantes y dar de alta a la paciente sin esperar a la realización de estas pruebas.

## Referencias

**Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ et al.** Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35–41.

**Llombart V, Garcia-Berrocso T, Bustamante A, Fernandez-Cadenas I, Montaner J.** Cardioembolic stroke diagnosis using blood biomarkers. *Curr Cardiol Rev*. 2013;9(4):340-52.

**Montaner J, Perea-Gainza M, Delgado P, Ribó M, Chacón P, Rosell A, Quintana M, Palacios ME, Molina CA, Alvarez-Sabín J.** Etiologic diagnosis of ischemic stroke subtypes with plasma biomarkers. *Stroke*. 2008;39(8):2280-7.

**Wolf ME, Sauer T, Alonso A, Hennerici MG.** Comparison of the new ASCO classification with the TOAST classification in a population with acute ischemic stroke. *J Neurol*. 2012;259(7):1284–9.