Departamento de Medicina
Facultad de Medicina y Cirugía

ESTADO NUTRICIONAL COMO FACTOR PRONÓSTICO EN EL ICTUS ISQUÉMICO

Javier Montero

Tesis Doctoral
Santiago de Compostela, Noviembre de 2013

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Estado nutricional como factor pronóstico en el ictus isquémico

Tesis doctoral presentada por Javier Montero para optar al
título de Doctor en Medicina y Cirugía
por la Universidad de Santiago de Compostela

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

AGRADECIMIENTOS

Una fría mañana de febrero de 2011 tuve un breve encuentro concertado con el Profesor Dr. José Castillo para solicitarle me permita una rotación de 90 días por su prestigiosa Unidad de Neurovascular del Hospital Clínico de Santiago. Mi intención inicial era aprender y conocer el funcionamiento y modalidad de trabajo que llevaban acabo, como así también valorar la posibilidad de realizar algún proyecto de investigación (en ese momento, no contaba con la realización de un proyecto de tesis). Su amable respuesta fue "*Estaríamos encantados con que rotes por nuestra Unidad, pero tres meses es poco tiempo para realizar cualquier trabajo de investigación…*" Ese fue el comienzo de una historia que se extendió finalmente por 24 meses, la primera mitad del período yendo cotidianamente a la Unidad, en tren desde Vigo, y la otra, relacionándonos a distancia desde mi ciudad de origen, Rosario (Argentina). Luego de estos apasionantes dos años y poco más, mi tesis doctoral está finalizada, y es el momento en que me toca la placentera labor de recordar a todos aquellos que, de una manera u otra, me ayudaron en este camino.

Primeramente, quisiera agradecer al Prof. José Castillo, quien con una humildad y generosidad inusuales, me abrió las puertas de su Unidad, dándome la posibilidad de desarrollarme como médico y de conocer a excelentes profesionales que allí trabajaban diariamente. Como si esto fuese poco, aceptó erigirse como uno de los directores de mi trabajo de doctorado. A Ud. Profesor, mi más sincero agradecimiento.

En segundo lugar, mi reconocimiento es para Miguel Blanco, ejemplo de médico y por sobre todas las cosas, de persona, quien supo escuchar mis inquietudes y apostó profundamente por el proyecto brindándome su conocimiento, tiempo y paciencia. Su apoyo y confianza en mi tarea al aceptar ser el otro director de mi tesis, y su brillante capacidad para guiarme en este arduo camino tuvieron, y tendrán por siempre, un aporte invalorable para mi. A ti Miguel, mi reconocimiento eterno.

Quiero expresar también mi más franca gratitud a los doctores Manuel Rodríguez-Yáñez y Susana Arias-Rivas, quienes más allá de aportarme sus conocimientos en la materia, me hicieron sentir un miembro más de la Unidad, siempre predispuestos a brindarme una mano y una sonrisa

(lo que muchas veces ha sido lo que me ha impulsado a seguir adelante). Hago extensión de este reconocimiento a Isabel Jiménez, María Rosa Romero, Rogelio Leira, María Santamaría y al resto de residentes de Neurología que pasaron por la Unidad mientras concurrí a la misma, quienes siempre me demostraron su cálida humanidad.

Así mismo, quiero recordar y agradecer a mis maestros del Hospital Centenario de Rosario, Alcides Greca, Roderto Parodi, Damián Carlson, Juan Carlos Pendino, Sebastián Maturín y a todos mis compañeros de residencia que, en mayor o menor medida, parte son responsables de mis actos médicos y humanos; a Sole Rodríguez con quien compartí una ilusión y siete preciosos años de mi vida (y la mayoría de mis días en Vigo); y a mis compañeros de Medicina Interna y Cuidados Críticos del Hospital Povisa de Vigo, en especial a José Paz, Ana Sanjurjo, Paula Sánchez, Alberto Pintos y Víctor del Río quienes, algunos junto a sus familias, fueron el soporte emocional de mi estancia en España. Eso es algo que nunca olvidaré.

En el plano personal, quiero dedicar la tesis a mi familia. A mi Madre, quien me enseñó en silencio la cultura del esfuerzo y la tenacidad; a mi Padre, quien me hizo creer que lo imposible era posible y que el mundo es de las personas que quieren cumplir sus sueños; a mi hermano Emiliano, por mostrarme el camino desde muy pequeño y porque me hizo entender, sin quererlo, que “vencerlo” fue “vencerme”; a mi noble hermano del alma, Luciano, por brindarme su sabiduría en cada pequeña cosa de la vida y por estar siempre pendiente de mi, incluso estando al otro lado del extenso océano atlántico; y a María Elena, por apoyarme siempre y saber aconsejarme. Finalmente, a Xiana… por elegirme, por amarme tan profundamente, por acompañarme en la recta final, y por darme la felicidad más inmensa que la vida puede dar, y que lleva el nombre de Matías.

A todos ellos, mi imperecedero agradecimiento.

INDICE GENERAL

I. INTRODUCCIÓN 13

1. LA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR 17
1.1. Epidemiología 17
1.1.1. Incidencia 17
1.1.2. Prevalencia 18
1.1.3. Mortalidad 19
1.1.4. Discapacidad, calidad de vida y costes económicos. 20
1.1.5. Situación del ictus en Galicia 21
1.2. Factores de riesgo de la enfermedad cerebrovascular 22
1.2.1. Marcadores de riesgo (factores no modificables) 23
1.2.1.1. Edad 23
1.2.1.2. Sexo 24
1.2.1.3. Raza 25
1.2.1.4. Talla 25
1.2.1.5. Herencia y genética 25
1.2.2. Factores de riesgo modificables 26
1.2.2.1. Hipertensión arterial 26
1.2.2.2. Diabetes Mellitus 28
1.2.2.3. Dislipidemia 29
1.2.2.4. Tabaco 30
1.2.2.5. Alcohol 30
1.2.2.6. Enfermedades Cardíacas 30
1.2.2.7 Otros factores de riesgo 33
1.2.2.8. Factores de riesgo en estudio 34
1.3. Clasificación del ictus isquémico 36
1.3.1. Zona del encéfalo afectado 36
1.3.1.1. Focal: la isquemia afecta tan solo a una parte del encéfalo 36
1.3.1.2. Global: la isquemia afecta a la totalidad del encéfalo. 36
1.3.2. Duración 36
1.3.2.1. Ataque isquémico transitorio (AIT) 36
1.3.2.2. Infarto cerebral 36
1.3.3. Evolución 36
1.3.3.1 Estable 36
1.3.3.2 Progresivo 37
1.3.4. Características de imagen o patológicas 37
1.3.4.1 Infarto cerebral isquémico pálido o blanco 37
1.3.4.2 Infarto cerebral hemorrágico 37
1.3.4.3. Infarto cerebral silente 37
1.3.4.4. Leucoaraiosis. 37
1.3.5 Territorio vascular afectado 38
1.3.5.1 Infarto cerebral de origen arterial 38
1.3.5.2 Infarto cerebral en territorio frontera 38
1.3.5.3 Infarto cerebral de origen venoso 38
1.3.6. Tamaño de la arteria del infarto 38
1.3.6.1 Infarto secundario a afectación de vaso grande 38
1.3.6.2 Infarto secundario a afectación de pequeño vaso 38
1.3.7. Tamaño del infarto 38
1.3.7.1 Pequeño 38

1.3.7.2 Mediano 38
1.3.7.3 Grande 38
1.3.8. Mecanismo de producción 38
1.3.8.1. Aterotrombótico 39
1.3.8.2. Embólico 39
1.3.8.3. Hemodinámico 39
1.3.9. Clasificación clínica 39
1.3.10. Clasificaciones etiopatogénicas 40
1.4. Fisiopatología de la isquemia cerebral 42
1.4.1. Mecanismos apoptóticos de lesión neuronal 45
1.4.1.1. El aumento de la concentración de calcio intracelular 45
1.4.1.2. Mecanismos apoptóticos/antiapoptóticos endógenos 49
1.4.1.3. Especies reactivas de oxígeno 51
1.4.1.4. Daño genético 51
1.4.1.5. Vías de apoptosis desencadenada por los receptores de superficie de TNF 52
1.4.2. La glia en la isquemia cerebral 52
1.4.3. La inflamación y la microcirculación en la isquemia cerebral 54
1.4.4. Protección vascular en la isquemia cerebral 56
1.4.5. Otros mecanismos de progresión del ictus isquémico 59
2. ESTADO NUTRICIONAL Y MALNUTRICIÓN 62
2.1. Terminología y definiciones 62
2.1.1. Malnutrición 63
2.1.2. Desnutrición 63
2.1.3. Riesgo Nutricional Severo 64
2.1.4. Caquexia 64
2.1.5. Sarcopenia relacionada con la edad 65
2.2. Epidemiología de la desnutrición 68
2.2.1. Desnutrición en países desarrollados 68
2.2.2. Desnutrición en España 69
2.3. Consecuencias de la desnutrición 71
2.4. Evaluación del Estado Nutricional 72
2.4.1. Métodos de Cribado 74
2.4.1.1. Mini nutricional Assessment y Mini nutricional Assessment-Short Form 75
2.4.1.2. Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) 76
2.4.1.3. Nutritional Risk Screening (NRS 2002) 77
2.4.1.4. Valoración Global Subjetiva (VSG) y VGS generada por el paciente (VSG-GP) 77
2.4.1.5. Estudios comparativos entre los métodos de cribado 78
2.4.2. Valoración Nutricional 80
2.4.2.1. Evaluación de la Ingesta Dietética 81
2.4.2.2. Evaluación Antropométrica 82
2.4.2.2.1. Peso 82
2.4.2.2.2. Talla 83
2.4.2.2.3. Índice de Masa Corporal (IMC) 84
2.4.2.2.4. Espesor de los Pliegues Cutáneos (EPC) 85
2.4.2.2.5. Circunferencia o perímetros de miembros 86
2.4.2.3. Evaluación de Parámetros Bioquímicos 87
2.4.2.3.1. Proteínas viscerales 87
2.4.2.3.1.1. Albúmina 87
2.4.2.3.1.2. Transferrina 88
2.4.2.3.1.3. Prealbúmina 88
2.4.2.3.1.4. Proteína ligada al retinol 89
2.4.2.3.2. Proteínas somáticas: creatinina urinaria 89

2.4.2.3.3. Función inmunitaria ... 90
2.4.2.3.4. Colesterol plasmático ... 90
2.4.2.3.5. Leptina ... 91
3. ESTADO NUTRICIONAL EN PACIENTES CON ICTUS ... 93
3.1 Prevalencia ... 93
3.2. Influencia del estado nutricional en los pacientes con ictus isquémico ... 94
3.3. Estudios que evaluaron la influencia pronóstica del estado nutricional preexistente en el ictus ... 99
4. LEPTINA: MARCADOR DE MALNUTRICIÓN Y PAPEL FISIOPATOGÉNICO EN EL ICTUS ... 110
4.1 Biología de la Leptina ... 110
4.2. Funciones de la leptina ... 112
4.2.1. Leptina y homeostasis energética ... 112
4.2.2. Regulación neuroendócrina y metabolismo ... 114
4.2.3. Efectos sobre la función, proliferación y protección neuronal ... 115
4.2.4. Leptina e inmunidad ... 115
4.3. Leptinemia y malnutrición ... 118
4.4. Leptina y enfermedad cerebrovascular ... 121
4.4.1. Leptina como factor de riesgo de ictus ... 121
4.4.2. Leptina en el período agudo del ictus ... 122

II. JUSTIFICACIÓN ... 125

III. HIPÓTESIS ... 129

IV. OBJETIVOS ... 133

V. PACIENTES Y MÉTODOS ... 137
5.1. Criterios de selección ... 139
5.1.1. Criterios de inclusión ... 139
5.1.2. Criterios de exclusión ... 139
5.2. Descripción de parámetros analizados y técnicas ... 141
5.2.1. Evaluación inicial y manejo del ictus isquémico. ... 143
5.2.1.1. Clasificación etiológica ... 143
5.2.1.2. Evaluación clínica durante la hospitalización ... 144
5.2.1.3. Evaluación pronóstica ... 144
5.2.2. Evaluación del estado nutricional ... 144
5.2.2.1. Métodos de Criado: Mini Nutricional Assessment, Mini Nutritional Assessment Short Form y NRS 2002 ... 144
5.2.2.2. Parámetros antropométricos ... 148
5.2.2.2.1. Circunferencias o perímetros: ... 148
5.2.2.2.2. Pliegue cutáneo ... 149
5.2.2.3. Parámetros bioquímicos ... 150
5.3. Análisis estadístico ... 150

VI. RESULTADOS ... 153
6.1. Análisis descriptivo ... 155
6.1.1. Características epidemiológicas de la población estudiada ... 155
6.1.2. Características nutricionales basales ... 156
6.1.3. Características del evento cerebrovascular ... 158
6.1.4. Evolución clínica y complicaciones ... 159
6.2. Resultados del análisis estadístico de variables ... 160
6.2.1. Estudio estadístico del pronóstico a 3 meses ... 160
6.2.1.1 Análisis univariado. Variable dependiente: Mal pronóstico a 3 meses ... 160

6.2.1.1.1. Datos epidemiológicas y antecedentes personales 160
6.2.1.1.2. Estado nutricional basal 161
6.2.1.1.3. Características clínicas del ictus isquémico 163
6.2.1.1.4. Complicaciones intrahospitalarias 163
6.2.1.2. Modelo multivariado: regresión lineal múltiple. Variable dependiente: Mal pronóstico a 3 meses 164
6.2.2. Estudio estadístico de Mortalidad a 3 meses 164
6.2.2.1. Análisis univariado. Variable dependiente: Mortalidad a 3 meses. 164
6.2.2.1.1. Datos epidemiológicas y antecedentes personales. 164
6.2.2.1.2. Estado nutricional basal 165
6.2.2.1.3. Características clínicas del ictus isquémico 166
6.2.2.1.4. Complicaciones durante el ingreso 167
6.2.2.2. Modelo de regresión logística. Variable dependiente: mortalidad a 3 meses 167
6.2.3. Estudio estadístico del estado nutricional en los pacientes con ictus isquémico 168
6.2.3.1. Análisis de la variable “Malnutrición” 169
6.2.3.2. Análisis de la variable “Desnutrición” 170
6.2.3.3. Análisis de los parámetros bioquímicos y antropométricos en relación al estado nutricional por MNA 172
6.2.3.4. Análisis univariado y multivariado del estado nutricional por el SF-MNA 174
6.2.3.5. Análisis de la relación de las distintas variables nutricionales y el pronóstico a 3 meses 175
6.2.4. Complicaciones intrahospitalarias 177
6.2.4.1. Análisis estadístico sobre la variable dependiente “Temperatura mayor a 37,8ºC en las primeras 24 horas” 177
6.2.4.2. Análisis estadístico sobre la variable dependiente “Disfagia” 179
6.2.4.3. Análisis estadístico sobre la variable dependiente “Deterioro Neurológico Precoz” 180
6.2.4.4. Análisis estadístico sobre la variable dependiente “Hipertensión arterial durante las primeras 24 horas” 182
6.2.4.5. Análisis estadístico sobre la variable dependiente “Hiperglucemia en las primeras 24 horas” 183
6.2.4.6. Análisis estadístico sobre la variable dependiente “Infecciones intrahospitalarias” 184

VII. DISCUSIÓN 187

VIII. CONCLUSIONES 203

IX. ANEXO 207

X.BIBLIOGRAFIA 223

ABREVIATURAS

ASPEN: Sociedad Americana de Nutrición Parenteral y Enteral

CBM: Circunferencia braquial media

CP: Circunferencia de la pantorrilla

DN: Desnutrición

EN: Estado Nutricional

EPC: Espesor de los pliegues cutáneos

IGF-I: Factor de Crecimiento simil-insulina

IMC: Índice de masa corporal

MNA: Mini Nutritional Assessment

MUST: Malnutrition Universal Screening Tool

NRS 2002: Nutritional Risk Screening

OMS: Organización Mundial de la Salud

PCB: Pliegue cutáneo bicipital

PCE: Pliegue cutáneo subescapular

PCS: Pliegue cutáneo suprailíaco

PCT: Pliegue cutáneo tricipital

PSE: Pliegue subescapular

SEEDO: Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad

SEGG: Sociedad Española de Geriatría y Gerontología

SENPE: Sociedad Española de Nutrición Parental y Enteral

SF-MNA: Short Form- Mini Nutritional Assessment

VGS: Valoración Global Subjetiva

VGS-GP: Valoración Global Subjetiva Generada por el Paciente

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

I. INTRODUCCIÓN

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Las enfermedades cerebrales vasculares (ECV) son alteraciones, transitorias (AIT) o definitivas (ictus), del funcionamiento de una o varias zonas del encéfalo (cerebro, cerebelo, tronco) que aparecen como consecuencia de un trastorno de la circulación sanguínea cerebral.[1]

El ictus constituye la tercera causa de muerte en los países desarrollados luego de la enfermedad cardiovascular y el cáncer, y es la principal entidad responsable de discapacidad de origen neurológico en adultos.[2,3] Los factores pronóstico de morbimortalidad más importantes asociados a esta enfermedad son la gravedad inicial del déficit neurológico y la edad avanzada[4,5], si bien otros parecen condicionar su curso evolutivo[5,6] entre los que cabe destacar las variaciones de la presión arterial en las primeras 24 horas[7-9], el desarrollo de hipertermia[10], hiperglucemia[11], dislipidemia[12], infecciones intrahospitalarias[13], y el aumento séricos de marcadores inflamatorios y hemostáticos[14].

La desnutrición es un problema común en ancianos y en pacientes con enfermedades crónicas.[15] Se estima que su prevalencia en individuos que viven en la comunidad se encuentra entre un 5 y 10%, siendo en pacientes institucionalizados y hospitalizados del 20 al 50%[16,17]. La presencia de desnutrición constituye un factor predictor de morbimortalidad ampliamente reconocido en múltiples escenarios clínicos.[18-21] En pacientes que viven en la comunidad, la presencia del déficit nutricional se asocia a mayor dependencia para realizar las actividades de la vida diaria y aumenta el riesgo de institucionalización.[22-24] Por su parte, en enfermos hospitalizados, existe una clara asociación entre los parámetros antropométricos y bioquímicos de desnutrición y la tasa de complicaciones (infecciones, descompensación de enfermedades crónicas preexistentes, retraso en la cicatrización de heridas, etc.), prolongación de la estancia hospitalaria y mortalidad[20,24,25], al mismo tiempo que aumenta considerablemente los costos sanitarios[15,26].

Varios trabajos han investigado sobre la importancia de las variaciones del estado nutricional en los pacientes con ictus.[27-39] La desnutrición es comúnmente detectada en esta población, sobre todo después del evento neurovascular. Según una revisión reciente, la prevalencia de desnutrición en estos pacientes se encuentra entre 6,1% y 62%, siendo los principales responsables de esta amplia variación el método utilizado para definir la presencia de desnutrición y el momento en que se determina el estado nutricional (al momento de la hospitalización, durante la misma o en fase de rehabilitación ambulatoria).[40]

Al parecer, las alteraciones del estado nutricional tienen un impacto negativo en el curso clínico de los pacientes con ictus, si bien no todos los estudios obtienen los mismos resultados. Los pacientes con ictus valorados como desnutridos al momento del ingreso tienen estancias hospitalarias más prolongadas y mayor tasa de complicaciones que aquellos considerados como bien nutridos.[27-32] En términos de mortalidad, los resultados son discordantes: mientras algunos autores señalan a la desnutrición, previa y posterior al evento cerebrovascular, como un factor capaz de predecir mortalidad[28,29], estudios más recientes no encuentran dicha asociación al ajustar sus variables a otras no menos importantes (edad, severidad del ictus, etc.)[30, 32, 39].

1. LA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

Las enfermedades cerebrales vasculares (ECV) son alteraciones, transitorias o definitivas, del funcionamiento de una o varias zonas del encéfalo (cerebro, cerebelo, tronco) secundarias a un trastorno de la circulación sanguínea cerebral.[1] La enfermedad neurovascular definitiva, o ictus, se divide según su naturaleza en dos grandes grupos: ictus isquémico y hemorrágico.

1.1. Epidemiología

1.1.1. Incidencia

La Organización Mundial de la Salud (OMS) sitúa la incidencia promedio mundial de la enfermedad en alrededor de 200 casos nuevos por cada 100.000 habitantes[41] si bien existen amplias diferencias entre los diversos estudios publicados hasta la fecha realizados en Europa, Asia, Australia y Norteamérica, probablemente influido por factores genéticos, demográficos y variabilidad en la coexistencia de factores de riesgo asociados. En una revisión de los estudios realizados desde el año 1.990 hasta el 2.000, las tasas de incidencia de ictus ajustadas por edad en adultos mayores de 54 años oscilaron entre 420 y 650 por 100.000 habitantes/año, excepto en Japón, Ucrania y Rusia, donde las cifras fueron mayores.[42] En Europa existen diferencias entre las poblaciones del norte y sur, siendo las cifras más elevadas en países nórdicos como Finlandia (270 por 100.000 en hombres), y menos en otros como Italia y Portugal (100 por 100.000 en hombres).

En España, el principal estudio que arrojó resultados epidemiológicos concretos fue IBERICTUS[43], un trabajo prospectivo de incidencia de ictus y AIT de base poblacional en el que se identificó a todos los casos incidentes de primer episodio de enfermedad cerebrovascular aguda diagnosticado entre los residentes mayores de 17 años, sin techo de edad, censados en las áreas de estudio (Lugo, Segovia, Talavera de la Reina, Mallorca y Almería con un total denominador 1.440.997 habitantes; mínimo denominador

por área, 100.000 habitantes), entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2006.[43] Los investigadores detectaron un total de 2.971 casos de ECV. La edad media global a la que ocurría el primer ictus fue de 74,3 ± 13,2 años. Las tasas crudas de ictus fueron para hombres 181,3 cada 100.000 hab/año, para mujeres 152,81 cada 100.000 hab/año, y de modo global, 166,9 cada 100.000 hab/año. De la misma manera, las tasas crudas de AIT fueron 37,1, 36,4 y 36,7, respectivamente. La tasa global de todos las ECV estandarizada a la población española fue de 186,9 cada 100.000 hab/año (IC: 180,2-193,7), y estandarizada a la población Europea de 190,3 (IC: 183,3 ,197,3). Según su naturaleza, el 84% fueron isquémicos y el 16% hemorrágicos. La incidencia de ECV aumentó exponencialmente con la edad (figura 1).[43]

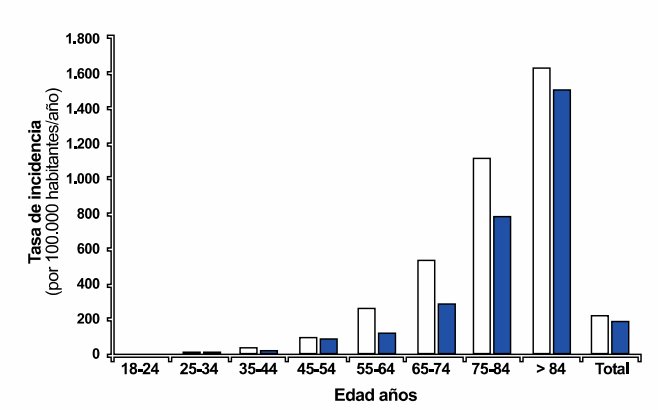


Figura 1. Incidencia (tasa cruda) de enfermedad cerebrovascular (ictus y AIT) en España (estudio IBERICTUS), 2006.[43]

Las tasas observadas son similares a las de la mayoría de los países occidentales.[44]

1.1.2. Prevalencia

En los países desarrollados la prevalencia de ictus ajustado por edad, en población mayor de 64 años, oscila entre el 4,6% y el 7,3%. Es mayor en los hombres (5,9% a 9,3%) que en las mujeres (3,2% a 6,1%), y aumenta con la edad.[42] En España el estudio

de prevalencia más importante fue NEDICES, estudio clásico de cohortes, prospectivo, limitado a la población mayor de 65 años, de tres zonas del centro de España, dos urbanas y una rural.[45,46] La cohorte consto de 5.278 ancianos y detectaron un total de 257 sujetos que habían sobrevivido a un evento cerebrovascular (ECV); el 45,5% eran hombres. De ellos, 186 (72,4%) habían sufrido un ictus (el resto un AIT). La tasa cruda de prevalencia edad-específica (en tanto por ciento poblacional) fue de 4,9 para todo EVC (intervalos de confianza [IC] del 95%: 4,3-5,5), de 3,5 para el ictus (IC: 3,1-4,1). Las tasas de prevalencia ajustadas con el estándar de la población europea fueron del 4,9% para todo EVC (IC: 4,3-5,4) y del 3,4% para el ictus (IC: 2,9-3,9).[45]

1.1.3. Mortalidad

El ictus representa la segunda causa de mortalidad en todo el mundo según las estadísticas de la Organización Mundial de la Salud (OMS)[47], tras la cardiopatía isquémica (figura 2). Se ha estimado que en el año 2.001 fallecieron 5.454.000 personas de ictus, lo que supone cerca del 10% de la mortalidad global. Dos tercios de las muertes por ictus ocurren en los países menos desarrollados.

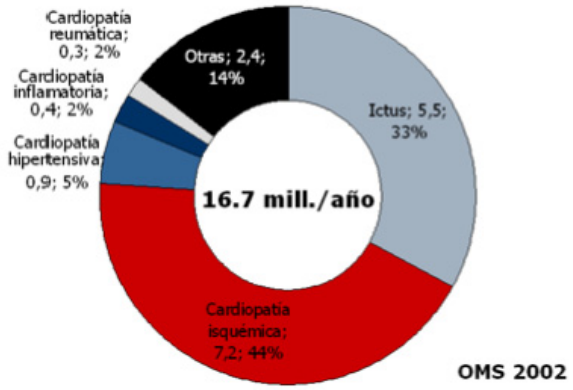


Figura 2. Causas de muerte vascular en el mundo según la OMS (2002)[47]

En España las enfermedades cerebrovasculares son la segunda causa (la primera en mujeres) de mortalidad específica, por detrás del infarto de miocardio.[48] En el estudio IBERICTUS, la mortalidad hospitalaria global alcanzó el 11,3%.[43] Existen diferencias provinciales, de modo tal que en el sureste español se registran las tasas más elevadas y en las provincias del centro las tasas más bajas. Con respecto a otros países, España se encuentra dentro del grupo con tasas más bajas por detrás de Canadá, Estados Unidos, Francia, Suiza, Holanda y Reino Unido, mientras que los países del este de Europa, Portugal y la Federación Rusa presentan las tasas más elevadas.[47]

Las tasas de mortalidad aumentan de forma exponencial con la edad, son menores en mujeres en todos los grupos de edad excepto entre los 25 y 29 años y en mayores de 85 años, y en España llevan más de 25 años descendiendo prácticamente de forma paralela en ambos sexos.

1.1.4. Discapacidad, calidad de vida y costes económicos.

Después de un ictus el 48% de los pacientes presentan hemiparesia, el 22% están incapacitados para caminar, entre el 22 y el 53% tienen dependencia parcial o completa para la realización de actividades de la vida diaria, un 12 a 18% están afásicos y un 32% sufren depresión.[49,50] Según datos del Instituto Nacional de Estadística en la Encuesta Nacional de discapacidades, deficiencias y estado de salud realizada en 1999, el número de personas con discapacidad que tenían el diagnóstico de ECV fue de 41.383 menores de 65 años, 80.467 de entre 65 y 79 años, y de 53.432 mayores de 80 años.[51]

Existen pocos estudios que hayan analizado el coste económico de la ECV. Algunos de ellos han cuantificado un coste que varía desde los 5.684 euros por paciente sólo debido a hospitalización[52] hasta los 5.328 euros por paciente en el primer año (54% en fase aguda).[53]

1.1.5. Situación del ictus en Galicia

Las enfermedades del aparato circulatorio (EAC) constituyen la primera causa de muerte en Galicia en la población mayor de 75 años siendo responsables del 41% de las muertes, siendo el 56% de sexo femenino (año 2004, último disponible).[54] En la población menor de 75 años, las EAC ocupan el segundo escalón por debajo de las enfermedades oncológicas.

Según datos del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD), que recoge la actividad de todos los hospitales del Sergas y de varios hospitales privados, las ECV supusieron en Galicia la primera causa de muerte en el año 2.004 (3.001 fallecimientos, 109,09/100.000 hab., 10,5% de las muertes totales), a expensas sobre todo de una elevada mortalidad femenina (62% de los fallecidos por esta causa fueron mujeres, 1.861 fallecimientos, 154,6/100.000).[54] La tasa bruta de mortalidad por ECV es similar en ambos sexos, salvo en mayores de 75 años que predomina claramente en mujeres (ver tabla 1).[54]

Tabla 1 . Tasa bruta de mortalidad por ECV en Galicia (1992-2004).[54]

	1992	1994	2000	2004
Total	135.3	140.9	125.5	109.09
Hombres	107	108.04	94.01	88.04
Mujeres	161.9	171	154.88	130.51

Desde 1992 se observa un descenso de la mortalidad por ECV de forma global, mucho más evidente en cuanto a la tasa bruta de mortalidad. En términos relativos supuso un descenso global en la década 1994-2004 del 22% (24 % en mujeres y 21% en hombres).[54] El número de fallecimientos es mayor en los grupos de mayor edad, y esta tendencia se mantuvo en los últimos 8 años. La proporción de hombres menores de 74 años fallecidos por ECV es mayor que el de mujeres, que fallecen sobre todo con más de 84 años.

Temporalmente se observa una tendencia descendente tanto en el número global de fallecimientos (salvo en las mujeres mayores de 84 años) como en la tasa bruta de mortalidad global para ambos sexos y la tasa ajustada. Comparando este descenso con el experimentado en el resto de España en el periodo 2000-2004 observamos como el porcentaje en Galicia de descenso de la mortalidad es ligeramente superior, a expensas del descenso experimentado por las mujeres (ver tabla 2).[54]

Tabla 2 . Tasas ajustadas por edad de mortalidad por ECV en Galicia y España. 2000- 2004. Población estándar España 2001[54]

	2000		2004		Galicia 2000-2004		España 2000-2004	
	Galicia	España	Galicia	España	Dif.	%variación	Dif.	%variación
Total	99.32	90.77	78.49	73.57	-20.83	-20.96%	-17.20	-18.95%
Hombres	99.69	99.35	82.7	80.87	-16.99	-16.87%	-18.48	-18.60
Mujeres	96.61	83.56	73.69	67.09	-23.11	-23.88%	-16.48	-19.72

1.2. Factores de riesgo de la enfermedad cerebrovascular

El ictus constituye una entidad nosológica con gran repercusión sociosanitaria sobre la que se debe llevar a cabo una adecuada prevención.[55] Para ello es necesario conocer los factores de riesgo implicados y actuar sobre los potencialmente modificables. En la tabla 3 se exponen los diferentes factores de riesgo de ECV y en la tabla 4 su prevalencia y riesgo relativo.

Tabla 3. Factores de riesgo de enfermedad vascular cerebral.

Bien documentados	**Menos documentados**
Modificables:	**Posiblemente modificables:**
Hipertensión arterial	Cardiopatías:
Cardiopatía	Miocardiopatía
Fibrilación auricular	Discinesia de la pared ventricular
Endocarditis infecciosa	Endocarditis no bacteriana
Estenosis mitral	Calcificación del anillo mitral
Infarto de miocardio reciente	Estenosis aórtica
Tabaquismo	Prolapso mitral
Anemia de célula falciformes	Foramen oval permable
Enfermedad vascular cerebral previa	Aneurisma del septo
Estenosis carotidea sintomática	Contraste ecocardiográfico espontaneo
	Uso de anticonceptivos orales
	Consumo de drogas
Posiblemente modificables:	Inactividad física
Hiperhomocistinemia	Obesidad
Estados protrombóticos	Hematocrito elevado
Hipertrofia ventricular izquierda	Factores dietéticos
	Hiperinsulinemia y resistencia a la insulina
	Desencadenantes agudos (estrés)
No modificables:	Infecciones
Edad	Migraña
Sexo	
Factores hereditarios	
Raza/etnia	**No modificables:**
Localización geográfica	Estación y clima
Nivel sociocultural	

Tabla 4. Prevalencia y riesgo relativo de los factores de riesgo para ECV.

Factor de riesgo de ictus	**Prevalencia (%)**	**Riesgo relativo**
Hipertensión arterial	25 a 40	X 3 a 5
Fibrilación auricular	1 a 2	X 5 a 18
Diabetes mellitus	4 a 20	X 1.6 a 3
Dislipemia	8 a 40	X 1 a 2
Tabaquismo	20 a 40	X 1.5 a 2.5
Alcoholismo	5 a 30	X 1 a 3
Inactividad física	20 a 40	X 2.7

1.2.1. Marcadores de riesgo (factores no modificables)

La edad, el sexo, la talla y la raza o etnia son marcadores de riesgo. Son inherentes al propio individuo y no existe la posibilidad de modificarlos.

1.2.1.1. Edad

La edad constituye el principal factor de riesgo para el desarrollo de ictus. Desde el clásico estudio de Rochester[56] se afirma que la mayor parte de los ictus suceden en

pacientes mayores de 55 años. Entre los 55 y los 64 años su incidencia es de 277 nuevos casos por 100.000 habitantes, llegando a 1.786 casos en mayores de 75 años. En los adultos mayores de 55 años, por cada década de vida, el riesgo de padecer un ictus se duplica.

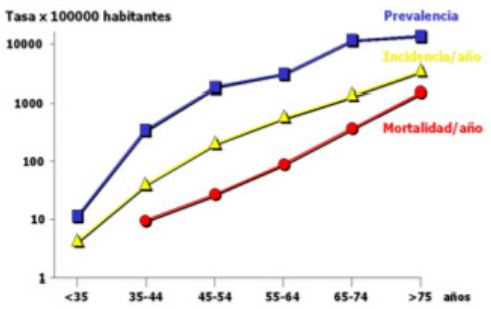


Figura 3. Prevalencia, incidencia y mortalidad por ictus en relación con la edad.

1.2.1.2. Sexo

La incidencia de ictus es de 1,5:1 del hombre respecto a la mujer,[57] aunque a partir de la séptica década las incidencias se igualan.[58] Las mujeres tienen una edad de inicio más precoz y un perfil diferente en los factores de riesgo.[59]

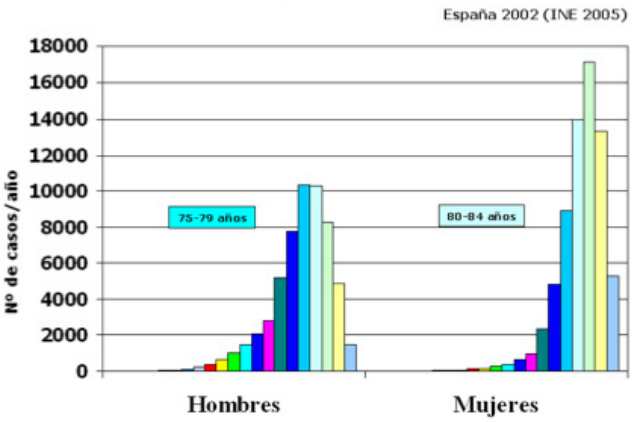


Figura 4. Incidencia de enfermedad cerebrovascular en relación al sexo.

1.2.1.3. Raza

Hay diferencias importantes en la epidemiología de las ECV según la raza. Las personas de raza negra tienen una mayor riesgo de presentar una ECV con respecto a la raza blanca.[60] Entre los americanos de raza negra, las hemorragias cerebrales son una importante causa de morbimortalidad, y el rasgo genético de la anemia de células falciformes, también más frecuente entre los afroamericanos, es un factor predisponente para el desarrollo de ictus isquémico. La ateromatosis de grandes vasos afecta con mayor frecuencia a los individuos de raza caucásica, mientras que la patología de pequeño vaso es más frecuente en africanos y raza blanca.[61] En Europa, y concretamente en España, no hay establecidas diferencias significativas en la epidemiología de las ECV por razones raciales.

1.2.1.4. Talla

La talla o estatura de las personas es una variable determinada por factores genéticos, nutricionales y otros no conocidos. Se ha señalado como un factor inversamente asociado con el desarrollo de ECV, pero se desconoce claramente porqué ocurre dicha asociación.[62]

1.2.1.5. Herencia y genética

Existe una predisposición familiar a presentar ictus. Al parecer, la razón fundamental de esta tendencia sea el agrupamiento familiar de los tres factores de riesgo predisponentes principales de la enfermedad cerebrovascular: hipertensión arterial, diabetes e hipercolesterolemia. Además hay diversas enfermedades de las arterias o hematológicas que se heredan con un patrón autosómico dominante o recesivo y que predisponen al ictus; entre ellas cabe mencionar a la enfermedad de Fabry, citopatías mitocondriales, CADASIL y síndrome de Sneddon, entre otras.

El ser portador del alelo E4 de la apolipoproteína E incrementa el riesgo de enfermedad vascular isquémica y coronaria, aunque esa predisposición desaparece en las personas ancianas.[63]

1.2.2. Factores de riesgo modificables

Los factores de riesgo modificables más importantes para el desarrollo de enfermedad cerebrovascular son la hipertensión arterial, dislipidemia, tabaquismo y diabetes (tabla 5).[64]

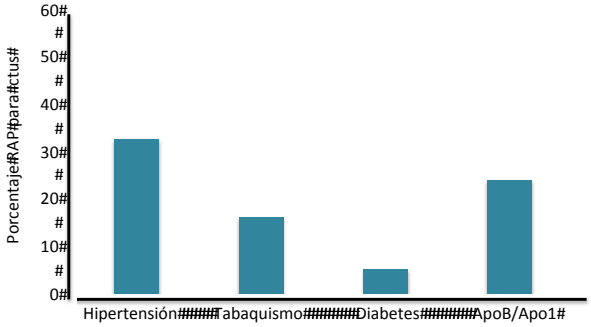


Figura 5. Porcentaje de riesgo poblacional atribuible (RAP) de los principales factores de riesgo de ictus[65]

1.2.2.1. Hipertensión arterial

La hipertensión arterial (HTA) es el factor de riesgo más importante de la ECV. De hecho, se estima que los valores elevados de presión arterial (PA) son responsables de las 2/3 partes de los ictus isquémicos y hemorrágicos.[66,67] Esta enfermedad se define como la presencia en más de dos ocasiones, de una pensión arterial sistólica (PAS) superior a 140 mmHg o diastólica (PAD) superior a 90 mmHg.[68] La ECV es 3,1 y 2,9 veces más frecuente en los hombres y mujeres hipertensos respectivamente, en comparación con los individuos normotensos.

La relación entre la PA y el riesgo de padecer un ictus es continua, lineal y se da incluso a partir de unos valores tan bajos como 115 mmHg de presión arterial sistólica

(PAS) o 70 mmHg de diastólica (PAD).[69,70] En el estudio Framingham se demostró que cuando se añade algún otro factor de riesgo (tabaquismo, diabetes, dislipemia, cardiopatía, soplo carotideo asintomático, obesidad o consumo excesivo de alcohol) se produce una potenciación exponencial del riesgo de sufrir un ictus a 10 años, pudiendo llegar hasta el 80% de la población hipertensa cuando se asocian tres o mas de ellos.[66]

El impacto que tiene la reducción de la PA sobre el riesgo de ictus isquémico es muy importante. Gorelick[54] estimó que tratando la hipertensión arterial pueden prevenirse casi el 70% de los ictus. La reducción de 10-12 mmHg en la PAS y de 5-6 mmHg en la PAD consigue una disminución en la incidencia de ictus del 35-40%.[69,71]

La reciente revisión de la guía Europea de manejo de hipertensión, propone bajar la PAS/PAD a valores en el rango de 130-139/80-85 mmHg, y posiblemente alrededor de valores en este rango en todos los hipertensos y expresa que la recomendación de guías previas de bajar el objetivo de PAS (<130 mmHg) en diabéticos y en pacientes de muy alto riesgo cardiovascular es amplia pero no está apoyada por estudios consistentes.[68] A pesar de sus limitaciones obvias, algunos análisis post hoc de datos de diversos estudios indican una progresiva reducción de incidencia de eventos cardiovasculares con progresivos descensos de la PAS por debajo de 120 mmHg y de PAD de 75 mmHg, si bien los beneficios adicional de bajar los valores de PA por debajo de estos niveles son bastante pequeños.[68]

Entre las medidas no farmacológicas, la restricción de la sal es la más efectiva[72,73] sobre todo cuanto mayores son las cifras tensionales y la edad del paciente.[74] Por su parte el tratamiento farmacológico combinado ha demostrado ser mejor que la monoterapia.[68]

1.2.2.2. Diabetes Mellitus

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad metabólica caracterizada por la presencia de hiperglucemia (glucemia > 125 mg/dl) secundaria a un defecto en la secreción de insulina, su acción periférica o ambas. Es un factor de riesgo independiente para el ixctus isquémico pero incierto para otros tipos de infarto.[72] El porcentaje de pacientes con ECV y DM varía del 5 al 30% según las series. Martí-Vilalta y cols. encontraron que la DM estaba presente en el 21% de los pacientes con un ictus isquémico infarto cerebral y en el 14% de aquellos con hemorragia cerebral.[75]

La relación entre los disturbios de la glucemia y el ictus es bidireccional.[76] Por una parte, los pacientes con DM tienen más del doble de riesgo de desarrollar un ictus isquémico luego de la corrección por otros factores de riesgo.[77] Por otro lado, en la fase aguda del ictus puede ocurrir alteraciones en el metabolismo de la glucosa, lo cual podría afectar los resultados clínicos.[78] A su vez, la DM también se asocia con una mayor incidencia de daño isquémico insidioso de pequeño vaso y mayor riesgo de deterioro cognitivo y demencia.[79]

El porcentaje de pacientes con ECV y DM varía del 5 al 30% según las series. Martí-Vilalta y cols. encontraron que la DM estaba presente en el 21% de los pacientes con un ictus isquémico infarto cerebral y en el 14% de aquellos con hemorragia cerebral.[75]

Los estudios de prevención de ictus en pacientes con DM sugieren que un rigurosa valoración a tiempo y un control estricto de todos los factores de riesgo de ictus, incluido la hiperglucemia, se asocia con una reducción sustancial del riesgo en estos enfermos.[76] Finalmente, si bien la hiperglucemia aguda en momento agudo del ictus es un marcador de riesgo de mala evolución, aún no existe la certeza de que el tratamiento intensivo tenga beneficios clínicos reales.[80]

1.2.2.3. Dislipidemia

Se denomina dislipidemia a las anomalías de los lípidos sanguíneos: colesterol total (CT), lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de alta densidad (HDL) y triglicéridos (TGC). Si bien esta entidad es el principal factor de riesgo de enfermedad coronaria, el rol en la fisiopatogenia del ictus isquémico es menor.[81,82]

Los niveles de CT constituyen un factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular, si bien su asociación con la enfermedad cerebrovascular es menos clara.[81,83] Pocos estudios han demostrado una asociación entre los valores elevados de LDL y el ictus isquémico, aunque sus resultados no son francamente consistentes.[82,84] En cambio, los niveles elevados de HDL se asocian con una reducción del riesgo de ictus y viceversa, los valores bajos de HDL aumentan dicho riesgo.[85] Así mismo, la relación LDL/HDL y ApoB/ApoA1 han demostrado ser predictores de eventos cerebrovasculares.[86] La influencia de los niveles de TGC sobre el riesgo de ictus también es poco clara. Algunos estudios y meta-análisis reportaron una asociación significativa, mientras muchos otros estudios no encontraron dicha relación.[87] En cambio, los niveles de TGC determinado fuera del ayuno (non-fasting triglyceride) parece un mejor predictor de ictus isquémico, al menos en mujeres.[88]

A pesar de que la asociación entre ictus y dislipemia es menos clara que en la enfermedad cardiovascular, los grandes ensayos clínicos con estatinas han demostrado reducir el riesgo relativo de ictus isquémico en pacientes con y sin enfermedad coronaria.[81,89] El efecto protector de las estatinas es más evidente en los infartos aterottrombóticos y lacunares.[12] El estudio SPARCL enseñó que en individuos con ECV previa reciente, las estatinas a dosis altas (atorvastatina 80 mg) reducen el riesgo de ictus isquémico aterotrombótico principalmente junto a otros eventos vasculares, al mismo tiempo que incrementa discretamente el riesgo de ictus hemorrágico.[89]

1.2.2.4. Tabaco

El tabaquismo es un factor predictor independiente de ECV en ambos sexos y en todas las edades.[90] El riesgo de isquemia cerebral se duplica en pacientes con dicho antecedente, siendo mayor en el caso de la hemorragia subaracnoidea. Incluso, el fumador pasivo también está expuesto a dicho riesgo.[91]

El riesgo es proporcional al numero de cigarrillos consumidos diarios y al número total de cigarrillos acumulados (relación paquetes/año). El tabaco actúa favoreciendo la progresión de la placa de ateroma, aumentando la viscosidad sanguínea, el fibrinógeno y la agregación plaquetaria; además disminuye la HDL, daña directamente el endotelio e induce HTA.[92]

1.2.2.5. Alcohol

En varios estudios la curva de relación entre el consumo de alcohol y la incidencia de ictus tiene un perfil en J. Los abstemios totales tienen una incidencia baja de ictus, pero parece bien establecido que un consumo regular y moderado de vino disminuye significativamente la incidencia de infarto cerebral.[93] El consumo crónico de alcohol por encima de 40 g de etanol al día está asociado con un incremento del riesgo relativo de ECV de 1,64, de 1,69 en la isquemia cerebral, 2,18 en la hemorragia cerebral intracraneal y de 5,8 en la hemorragia subaracnoidea.[94] Los mecanismos por los que actúa son la alteración de la coagulación, influencia sobre la hipertensión arterial, producción de arritmias cardiacas y reducción del flujo sanguíneo cerebral.

1.2.2.6. Enfermedades Cardíacas

Las enfermedades cardíacas y la ECV son dos entidades estrechamente relacionadas entre sí. Hasta el 40% de los pacientes una cardiopatía van a presentar un ictus isquémico.[75] Dicha asociación ocurre por dos factores: 1) ambas entidades

comparten sus principales factores de riesgo (hipertensión arterial, la dislipidemia y el tabaquismo); y, 2) las enfermedades cardíacas, principalmente la fibrilación auricular no valvular y la miocardiopatía dilatada, son responsables de uno de los mecanismos más frecuentemente involucrados en el desarrollo del ictus isquémico, el cardioembolismo.[95] Dentro las enfermedades que pueden producir esta condición podemos distinguir a las arritmias, las valvulopatías (principalmente válvulas protésicas) y el infarto de miocardio. En la siguiente tabla se exponen los principales factores de riesgo para presentar un ictus de origen cardioembólico divididos en dos grupos: factores de riesgo alto y factores de riesgo medio.[95]

Tabla 5. Factores de riesgo de cardioembolismo

Factores de riesgo alto	Factores de riesgo medio
• Prótesis valvular mecánica • Estenosis mitral con fibrilación auricular • Fibrilación auricular (no aislada) • Trombo auricular o auricular izquierdo añadido • Enfermedad del seno sinusal • IAM de < 4 semanas • Trombo ventricular izquierdo • Miocardiopatía dilatada • Segmento ventricular izquierdo acinético • Mixoma auricular • Endocarditis infecciosa	• Prolapso de la válvula mitral • Calcificación del anillo mitral • Estenosis mitral sin fibrilación auricular • Turbulencia auricular izquierda (fumadores) • Aneurisma del septo auricular • Persistencia de foramen oval • Flutter auricular • Fibrilación auricular aislada • Valvulopatía cardiaca bioprotésica • Endocarditis trombótica no bacteriana • Insuficiencia cardiaca congestiva • Segmento ventricular izquierdo hipocinético • IAM (> 4 semanas y < 6 meses)

La fibrilación auricular (FA) no valvular es causa del 50% de los infartos de origen cardioembólico, de tal forma que el 14,5% de los pacientes con ictus tiene FA. Su presencia multiplica por cinco el riesgo de presentar un ictus isquémico cardioembólico, y la prevención primaria con antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes reduce el riesgo en un 21% y 68% respectivamente (ilustración 9).[96] En prevención secundaria, la

anticoagulación con INR entre 2 y 3 reduce las recurrencias en un 66% frente a un 15% son ácido acetil salicílico. [97] El fibrilo-flutter tiene el mismo riesgo que la fibrilación auricular aislada, mientras que el flutter auricular aislado presenta un riesgo anual de cardioembolia de 1,6%.[93] La existencia de una enfermedad del seno es un factor de riesgo de ictus, especialmente en los mayores de 65 años con disminución de la fracción de eyección auricular. El riesgo anual de embolia por enfermedad del seno es del 10%.[98]

La estenosis mitral (EM) de origen reumático, constituye la valvulopatía más cardioembóligena. Aumenta el riesgo de ictus hasta un 20% y cuando se asocia a FA, el riesgo aumenta 18 veces. El 35% de los pacientes con estenosis mitral y FA, y el 11% de aquellos con estenosis mitral aislada presentarán una ictus.[1] El prolapso de la válvula mitral sin insuficiencia no se considera un factor de riesgo para ictus, excepto si coexiste FA, insuficiencia mitral o insuficiencia cardiaca, en los mayores de 65 años o infarto cerebral previo.[1] Las prótesis valvulares dan lugar a episodios tromboembólicos con una frecuencia anual de 1 a 5% a pesar de la anticoagulación (de ellos el 85% cerebrales).

La frecuencia de ictus embólico como complicación de un infarto agudo de miocardio (IAM) oscila entre el 2-4% de los pacientes.[1,95] El riesgo de ictus aumenta en el caso de infarto de localización anterior o anteroseptal extensos, hasta alcanzar una frecuencia del 20% en los IAM de cara anterior con evidencia de un trombo mural en el ventrículo izquierdo.[1] Si bien el IAM puede predisponer al ictus hasta los 6 meses, el riesgo principal está presente en las primeras cuatro semanas. El IAM de la pared anterior es el más embolígeno.

La miocardiopatía dilatada (MCPD) es una patología embolígena sobre todo cuando el deterioro de la función ventricular es severa (fracción de eyección < 30%), coexiste FA, evento embólico previo o presencia de trombo intraventricular (hasta en un 20% de los casos de MCPD).[1]

1.2.2.7 Otros factores de riesgo

Las enfermedades hematológicas, la obesidad, el sedentarismo, la dieta, la migraña, diferentes tóxicos y drogas, el uso de anticonceptivos orales y algunas enfermedades de base genética tienen mayor riesgo de presentar ictus que la población general.

Los trastornos hematológicos suelen estar involucrados en los pacientes jóvenes con ictus isquémico. Del 1 al 15% de los enfermos adultos jóvenes con isquemia cerebral pueden presentar un estado protrombótico, como son el déficit de proteína C y proteína S, el déficit de antitrombina III, el síndrome antifosfolípido, la mutación del factor V de Leiden o la mutación 20210 del gen de la protrombina. Otros factores hematológicos determinan un incremento de la viscosidad sanguínea y favorecen la generación de eventos aterotromóticos, como son la policitemia, la hiperfibrinogenemia o la existencia de paraproteinemias. Particularmente la hiperfibrinogenemia se relaciona con la formación de placas de ateroma y de trombos intraarteriales, y numerosos estudios han establecido una relación entre el aumento del fibrinógeno y la incidencia de ictus.

Por su parte, 1994 Verhoef y col midieron la homocisteína en 109 pacientes con ictus y 427 controles y encontraron que la homocisteína está relacionada con un pequeño pero no significativo aumento del riego de ictus isquémico.[99] Por último, la angiopatía amiloide es un factor de riesgo de hemorragia cerebral en edades avanzadas. La tabla 6 muestra diferentes alteraciones hematológicas asociadas a ictus.

Los pacientes obesos tienen el doble de riesgo de padecer un ictus isquémico.[100] En el estudio Framingham se demostró que los hombres con una actividad física moderada o alta tienen un menor riesgo de ECV. Los anticonceptivos orales constituyen un factor de riesgo de infarto cerebral aterotrombótico, en particular de trombosis venosa cerebral, probablemente relacionado con el papel trombogénico de su componente estrogénico. El riesgo es mayor en mujeres mayores de 35 años y en fumadoras; la

mayoría de los estudios no han encontrado un incremento del riesgo relativo de ictus con los estrógenos de segunda generación. La migraña incrementa el riesgo de ictus de forma independiente de otros factores, sobre todo en el caso de la migraña con aura, y más si se asocia a tabaquismo, consumo de anticonceptivos orales o la presencia de otro u otros factores de riesgo cardiovasculares.[101]

Con respecto a las enfermedades vasculares cerebrales genéticas, considerar que son muchas pero raras, y no influyen en la epidemiología global de las ECV, aunque tengan un gran interés individual.

1.2.2.8. Factores de riesgo en estudio

Como ocurre en otras patologías médicas y quirúrgicas, las alteraciones del estado nutricional tienen un impacto negativo en el curso clínico de los pacientes con ictus, si bien no todos los estudios obtienen los mismos resultados.[40]

Los pacientes con ictus valorados como desnutridos al momento del ingreso tienen mayor morbilidad (estancias hospitalarias más prolongadas, derivación a centros de rehabilitación, institucionalización posterior y mayor tasa de complicaciones intrahospitalarias) que aquellos considerados como bien nutridos.[27-32] En términos de mortalidad, los resultados son discordantes: mientras algunos autores señalan a la desnutrición, previa y posterior al evento cerebrovascular, como un factor capaz de predecir mortalidad[28,29], estudios más recientes no encuentran dicha asociación al ajustar sus variables a otras no menos importantes (edad, severidad del ictus, etc.).[30,32,39]

Desde hace unos años se ha estudiado la asociación entre la hipovitaminosis D y el riesgo cardiovascular, incluido el ictus. Varios estudios recientemente publicados en EE.UU. han encontrado que los niveles de vitamina D se asocian de forma inversa con la presencia de HTA, DM, aterosclerosis carotídea, insuficiencia cardíaca congestiva, IAM, ictus, microalbuminuria y deterioro de la función renal.[102-106]

El análisis transversal de la base de datos del estudio NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey) demostró que los pacientes que presentaban enfermedad cardiovascular (angina, IAM, ictus) tenían más frecuentemente deficiencia de Vitamina D definido como unos niveles plasmáticos de 25-hidroxivitamina D (25-[OH]D) < 20 ng/mL, que aquellos que no la presentaban (29,3% vs. 21,4%; p < 0.0001). Al ajustar por todos los factores de riesgo cardiovasculares (12 en total) y otros relacionados con el déficit vitamínico (estación del año, tratamiento con vitamina D), lo pacientes con deficiencia de 25-[OH]D tuvieron un incremento en la prevalencia de enfermedad cardiovascular (incluido ictus).[107]

En el estudio LURIC (LUdwigshafen RIsk and Cardiovascular Health), un trabajo prospectivo que incluyó una cohorte de 3.316 pacientes seguida durante 7,75 años, reclutados inicialmente para la realización de un estudio angiográfico coronario en un hospital de tercer nivel en Alemania, informó que tanto la deficiencia de 25(OH)D como de 1,25(OH)D constituyeron un factor predictor independiente de ictus fatal con un Odds ratio 0,67 [IC95% 0,46 a 0,97; P=0.032] y 0.72 [IC95% 0,52 a 0,99; P=0.047], respectivamente.[108]

No se conocen exactamente los mecanismos por los cuales la hipovitaminosis D puede constituir un factor de riesgo, si bien su deficiencia se ha correlacionado inversamente con la proliferación del musculo liso vascular, efectos inflamatorios en el endotelio vascular[109,110] y con el incremento del grosor intima media.[111-113] A su vez, en estudios experimentales se observó que la vitamina D exalta los efectos antitrombóticos y neuroprotectores[114], al mismo tiempo que atenúa el daño cortical isquémico en ratas.[115]

1.3. Clasificación del ictus isquémico

Son múltiples los aspectos que implican las enfermedades vasculares cerebrales, por lo que determinan una compleja nomenclatura que está en función de la naturaleza de la lesión, su tamaño y forma, instauración, evolución, topografía, mecanismo de producción y etiología. A continuación se describen los diferentes tipos/clasificaciones de la ECV atendiendo a estos y otros aspectos.

1.3.1. Zona del encéfalo afectado

1.3.1.1. Focal: la isquemia afecta tan solo a una parte del encéfalo.

1.3.1.2. Global: la isquemia afecta a la totalidad del encéfalo.

1.3.2. Duración

1.3.2.1. Ataque isquémico transitorio (AIT): trastorno episódico y focal de la circulación encefálica o retiniana de comienzo habitualmente brusco que determina la aparición de alteraciones neurológicas en forma de signos o síntomas de breve duración (generalmente minutos), con recuperación completa en el curso de una hora o menos y sin evidencia de infarto en las pruebas de neuroimagen.[116,117]

1.3.2.2. Infarto cerebral: es el conjunto de manifestaciones clínicas, de imagen o patológicas, que aparecen como consecuencia de la alteración cuantitativa o cualitativa del aporte circulatorio a un territorio encefálico, determinando un déficit neurológico que habitualmente es mayor de 24 horas, expresión de una necrosis del tejido cerebral.[117]

1.3.3. Evolución

1.3.3.1 Estable: cuando el déficit neurológico inicial no se modifica en las horas o días siguientes[117] *(se consideran 24 horas para el territorio carotideo y 72 horas para el territorio vertebrobasilar).*

1.3.3.2 Progresivo: cuando las manifestaciones clínicas iniciales evolucionan hacia el empeoramiento, bien por acentuación del déficit inicial o por la adicción de nuevos síntomas o signos. Puede definirse como el aumento de cuatro o más puntos en la escala NIHSS.

1.3.4. Características de imagen o patológicas

1.3.4.1 Infarto cerebral isquémico pálido o blanco: la zona lesionada presenta tan sólo necrosis tisular.

1.3.4.2 Infarto cerebral hemorrágico: la zona lesionada ó necrótica presenta además sangre extravasada. La transformación hemorrágica puede clasificarse en función de la imagen de la tomografía computarizada (TC) en:

i. Infarto hemorrágico tipo I: pequeñas petequias en los márgenes de la zona del infarto.
ii. Infarto hemorrágico tipo II: petequias más confluentes, dentro de la zona del infarto, sin efecto masa.
iii. Hemorragia parenquimatosa tipo I: existencia de sangre en menos del 30% del área del infarto cerebral, con ligero efecto masa.
iv. Hemorragia parenquimatosa tipo II: existencia de sangre en más del 30% del área del infarto con evidente efecto masa.

1.3.4.3. Infarto cerebral silente: es el infarto, habitualmente de tamaño mediano o pequeño, que cursó sin manifestaciones clínicas aparentes y se demuestra en la TC o en la resonancia magnética (RM). Supone un factor de riesgo de enfermedad vascular cerebral sintomática.

1.3.4.4. Leucoaraiosis: es el término utilizado para señalar las alteraciones de la sustancia blanca, de instauración habitualmente silente, correspondientes a zonas de isquemia, desmielinización o gliosis. En la TC se observa en forma de hipodensidad o baja

atenuación, mientras que en RM aparece en forma de hiperintensidad en las imágenes potenciadas en T2 y FLAIR.

1.3.5 Territorio vascular afectado

1.3.5.1 Infarto cerebral de origen arterial, ya sea anterior (carotideo) o posterior (vertebrobasilar). En función de la extensión en el territorio de una arteria determinada puede ser total (todo el territorio) o parcial, ya sea superficial (cortical) o profundo.

1.3.5.2 Infarto cerebral en territorio frontera: se produce en la zona de tejido situada entre dos territorios arteriales, como la cerebral anterior y la media (infarto frontera anterior), o la cerebral media y posterior (infarto frontera posterior), o entre el territorio superficial y profundo de una misma arteria, como la cerebral media (infarto frontera interno).

1.3.5.3 Infarto cerebral de origen venoso: es el infarto cuya lesión vascular causal es la oclusión de una vena o seno venoso.

1.3.6. Tamaño de la arteria del infarto

1.3.6.1 Infarto secundario a afectación de vaso grande, como la arteria carótida, cerebral anterior, media, posterior, arteria basilar o vertebral.

1.3.6.2 Infarto secundario a afectación de pequeño vaso, como las arterias lenticuloestriadas, talamoperforantes o paramedianas de tronco.

1.3.7. Tamaño del infarto

1.3.7.1 Pequeño: menos de 1 cm (diámetro).

1.3.7.2 Mediano: entre 1 y 3 cm.

1.3.7.3 Grande: más de 3 cm.

1.3.8. Mecanismo de producción

1.3.8.1. Aterotrombótico: es aquel secundario a una estenosis u oclusión de una arteria intracraneal o extracraneal producida por alteración ateromatosa primaria de la pared de la arteria.

1.3.8.2. Embólico: es aquel producido por una oclusión de una arteria por un émbolo originado en otro punto del sistema vascular (cardíaco, pulmonar, venoso por comunicación arteriovenosa).

1.3.8.3. Hemodinámico: es el producido en un territorio arterial cuyo segmento proximal presenta una estenosis u oclusión importante , dando lugar a la isquemia en el curso de un descenso de la presión de perfusión sanguínea (bajo gasto arterial o hipotensión arterial), o durante una inversión de la dirección del flujo sanguíneo por robo.

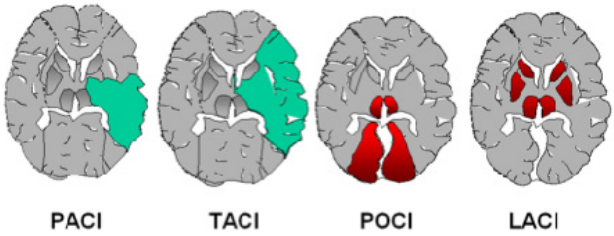
1.3.9. Clasificación clínica

La clasificación descrita por Bramford en 1991, de la Oxforshire Community Stroke Project (OCPS)[118], está basada en criterios exclusivamente clínicos. Los cuatro grupos en los que se clasifica el ictus isquémico muestran diferencias en su historia natural y en los mecanismos fisiopatológicos implicados: infarto cerebral del territorio total anterior, infarto cerebral del territorio parcial anterior, infarto lacunar e infarto del territorio posterior.

Tabla 6. Clasificación OCPS[118]

Infarto total de la circulación anterior o TACI (*Total Anterior Circulation Infarction*) Cuando el déficit neurológico cumple los tres siguientes criterios: 1. Disfunción cerebral superior (por ejemplo afasia, discalculia o alteracion visuespacial) 2. Déficit motor y/o sensitivo en al menos dos de las tres áreas: cara, brazo, pierna. 3. Hemianopsia homónima.
Infarto parcial de la circulación anterior o PACI (*Parcial Anterior Circulation Infarction*) Cuando se cumple alguno de los siguientes criterios: 1. Disfunción cerebral superior o 2. Se cumplen 2 de los 3 criterios de TACI o 3. Déficit motor y/o sensitivo más restringido que el clasificado como LACI (por ejemplo déficit restringido a una sola extremidad o a cara y mano pero sin afectación de brazo).
Infarto lacunar o LACI (*Lacunar Infarction*) Cuando no existe disfunción cerebral superior ni hemianospia y se cumple uno de los siguientes criterios: 1. Hemisíndrome motor puro que afecta al menos dos de cara, brazo y pierna. 2. Hemisíndrome sensitivo puro que afecta al menos dos de cara, brazo y pierna. 3. Hemisíndrome sensitivo-motor puro que afecta al menos dos de cara, brazo y pierna. 4. Hemiparesia-ataxia ipsilateral.
Infarto de la circulación posterior o POCI (*Posterior Circulation Infarction*) Cuando se cumple alguno de los siguientes criterios: 1. Afectación ipsilateral de pares craneales con déficit sensitivo o motor contralateral. 2. Déficit motor y/o sensitivo bilateral. 3. Patología oculomotora. 4. Disfunción cerebelosa sin déficit de vías largas ipsilaterales (por ejemplo hemiparesia-ataxia). 5. Hemianopsia homónima aislada.

Figura 7. Clasificación OCPS[118]



1.3.10. Clasificaciones etiopatogénicas

Es importante conocer el mecanismo fisiopatogénico responsable de la enfermedad cerebrovascular para poder efectuar un adecuado tratamiento y una eficaz prevención secundaria. Para ello se han elaborado diferentes clasificaciones que estratifican el ictus isquémico según el mecanismo etiopatogénico desencadenante. Las más relevantes han sido llevadas a cabo por el National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS), que ha realizado tres, la última del año 1990[119]; la OMS; el DC-10; el Trial of Org 1072 in Acute Stroke (TOAST)[120] (ver anexo); el

Laussane Stroke Registry (1997).[121] En la mayoría de ellas se realiza una subdivisión del origen de los ictus isquémicos en cinco tipos: de origen aterotrombótico, de origen cardioembólico, enfermedad oclusiva de pequeño vaso, de origen poco frecuente y de origen indeterminado.

Para especificar, de acuerdo a los criterios TOAST[120], los ictus isquémicos se dividen en:

1) Infarto aterotrombótico: Presencia de estenosis igual o mayor al 50% del diámetro luminal u oclusión de una arteria extracraneal o intracraneal de gran calibre que supla la región clínicamente afectada, en ausencia de otra etiología.

2) Infarto cardioembólico: Presencia de fuente embolígena inequívoca (trombo o tumor intracardíaco, estenosis mitral reumática, prótesis aórtica o mitral, endocarditis, fibrilación auricular, enfermedad del nodo sinusal, aneurisma ventricular izquierdo, infarto agudo de miocardio de menos de 3 meses de evolución, o presencia de hipocinesia cardíaca global o discinesia) en ausencia de otra etiología.

3) Infarto lacunar: Infarto de menos de 15 mm de diámetro en el territorio de una arteria perforante cerebral, que suele ocasionar clínicamente un síndrome lacunar (síndrome motor, sensitivo, sensitivo-motor, hemiparesia ataxia, disartria-mano torpe), en ausencia de otra etiología.

4) Infarto de origen inhabitual: infarto de pequeño, mediano o gran tamaño, de localización cortical o subcortical, en territorio carotídeo o vertebrobasilar, habiendo descartado origen aterotrombótico, cardioembólico o lacunar. Suele estar producido por enfermedades sistémicas (conectivopatías, infecciones, neoplasias, síndrome mieloproliferativo, alteraciones metabólicas o de la coagulación) o por otras enfermedades como disección arterial, displasia fibromuscular, aneurisma sacular, malformaciones arteriovenosas, trombosis venosa cerebral, vasculitis, migraña, etc.

5) Infarto de origen indeterminado: Infarto cerebral en el que tras un exhaustivo estudio diagnóstico, han sido descartados los subtipos aterotrombótico, cardioembólico, lacunar o inhabitual, o bien coexista más de una posible etiología. En este caso se pueden subdividir en indeterminado por estudio incompleto, por más de una etiología o por causa desconocida.

1.4. Fisiopatología de la isquemia cerebral

En la isquemia cerebral, la disminución e interrupción del flujo sanguíneo puede ocurrir primariamente por un descenso de la presión de perfusión cerebral (PPC), habitualmente hipotensión arterial o trastorno cardíaco transitorio (parada cardíaca recuperada), u ocurrir por una ser oclusión arterial trombótica o embólica.[122]

En condiciones normales en el primer caso, la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral (FSC) mantiene la perfusión cerebral constante mientras las cifras de presión arterial media se mantengan entre 60 y 150 mm Hg (figura 8). En la hipertensión arterial crónica, condición preexistente en muchos pacientes que sufre un ictus, la curva de autorregulación está desviada a la derecha, lo que permite una mejor tolerancia a las cifras tensionales elevadas pero a expensas de una vulnerabilidad mayor a las reducciones bruscas de la presión arterial. Un episodio de hipotensión arterial puede conducir a un déficit de perfusión con la consiguiente isquemia cerebral focal.[122]

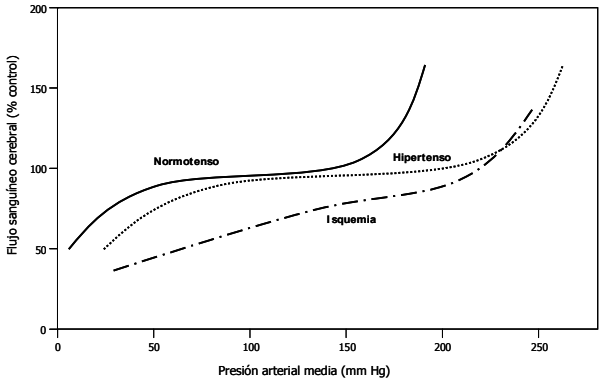


Figura 8. Autorregulación del flujo sanguíneo cerebral normal, en pacientes hipertensos y en el tejido isquémico[122]

Por su parte, en la isquemia focal por obstrucción vascular trombótica o embólica, se produce reducción del flujo sanguíneo de inicio súbito y permanente que lleva a la hipoxemia tisular y estasis sanguíneo distal a la oclusión. A la evento isquémico inicial puede seguirle un daño por reperfusión. El aumento en la PCO_2 local producido por el tejido hipoperfundido tiene un efecto vasodilatador sobre los vasos vecinos, lo que unido a la repermeabilización parcial del vaso, que puede ocurrir por la fragmentación del émbolo por mecanismos fibrinolíticos intrínsecos propios del sistema de la coagulación y migración distal hasta obstruir pequeñas arterias, produce hiperemia y eventual hemorragia. En estos casos existe una patente fisiopatogénica compleja de hipoxia local, hemorragia, alteraciones de la reactividad del endotelio, activación del sistema de coagulación e las interacciones entre células inflamatorias y endoteliales que afectan la integridad de los vasos lo que contribuye a la lesión tisular por isquemia-reperfusión.[122]

La magnitud del daño tisular en cada caso dependerá del grado y de la duración de la reducción del FSC (figura 9).[123] El FSC para el cerebro humano en reposo es en condiciones normales es mayor de 50 ml/100 g/min. Cuando se produce una obstrucción vascular, el tejido afectado presenta tres zonas con flujos cerebrales distintos que condicionan su vitalidad.[124,125] La zona central, que recibe un FSC <10 ml/100g/min, sufre

una rápida muerte celular (zona de necrosis central). Alrededor de este tejido necrótico, existe una zona no funcionante, aunque no necrótica, que recibe un FSC entre 10 y 22 ml/100g/min denominada zona de penumbra.[125,126] La zona de penumbra isquémica corresponde a una parte de tejido cerebral en el cual el FSC ha disminuido al punto de producir silencio electrofisiológico y una pérdida transitoria pero reversible de los potenciales de membrana y del metabolismo energético.[125] En esta zona, el consumo de glucosa es suficiente como para permitir la supervivencia tisular, si bien el metabolismo anaerobio secundario a la hipoxia conduce rápidamente a la acidosis láctica, disminución de ATP y posterior disfunción de las bombas iónicas de las membranas celulares que progresará a la necrosis celular de no restablecerse la perfusión adecuada.[127-129] Por fuera de la zona de penumbra, existe una tercer área que recibe un flujo menor al normal en reposo pero superior al de la zona de penumbra (entre 22 y 50 ml/100g/min), denominada zona oligoémica que no presenta fallo neuronal y no está en riesgo de infarto, salvo condiciones muy adversas (figura 10).[129]

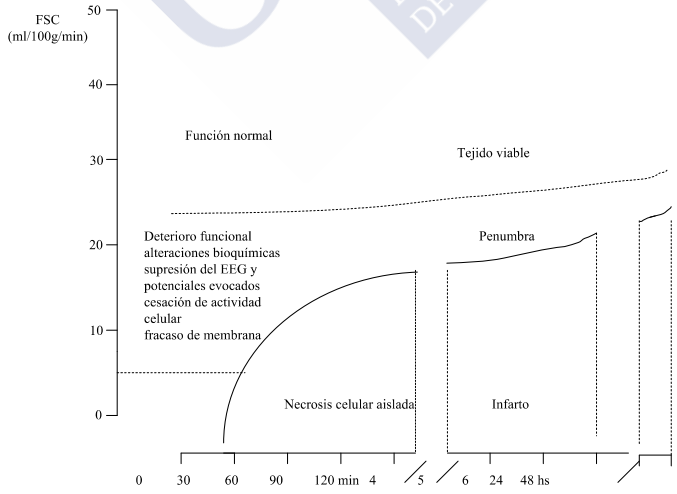


Figura 9. Diagrama de los umbrales de flujo sanguíneo cerebral (FSC) requeridos para la preservación de la función del tejido cerebral[123]

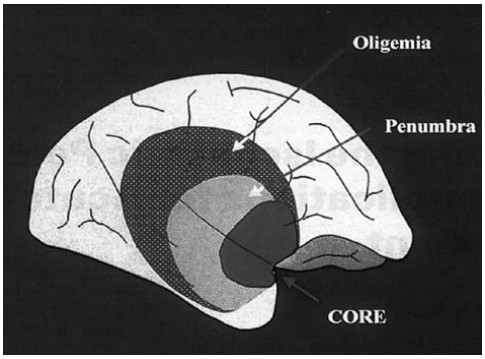


Figura 10. Zonas de necrosis, penumbra y oligoemia consecuentes a la obstrucción arterial[123]

En las fases iniciales de la isquemia, la zona de penumbra compromete hasta la mitad del volumen final total de la lesión. En dicha área se inicia el mecanismo de apoptosis, un proceso relativamente ordenado de muerte celular gatillado por falta de energía (muerte celular energía-dependiente).[124] Este proceso que lleva horas, incluso días según estudios recientes, minimiza el daño de las células vecinas.

Los mecanismos de apoptosis ocurren en todo el tejido cerebral.[130] A los ya clásicos mecanismos descriptos de apoptosis neuronal por las vías intrínseca y extrínseca de las caspasas 3 y 8, en la glia y en el tejido vascular también ocurren otros procesos como la infiltración leucocitaria, la activación de la superfamilia de los receptores del TNF1, la disrupción de la barrera hematoencefálica y la disfunción endotelial, entre otros. A continuación se describen los mecanismos de apoptosis que ocurren luego de la isquemia cerebral.

1.4.1. Mecanismos apoptóticos de lesión neuronal

1.4.1.1. El aumento de la concentración de calcio intracelular

Cuando se produce la isquemia, se restringe la disponibilidad de sustratos, particularmente oxígeno y glucosa al tejido cerebral, lo que induce un fallo en las bombas de sodio (Na^+) y potasio (K^+) ATPasa de la membrana plasmática. La rápida depleción

intracelular del último condiciona la despolarización neuronal y consiguiente apertura de canales de calcio (Ca^{++}) voltaje-dependiente que profundizan el proceso de despolarización.[131] En este contexto, se produce una excesiva liberación extracelular de glutamato y otros aminoácidos neuroexcitadores (glicina, ácido gamma-aminobutírico [GABA], etc.) capaces de inducir ondas de despolarización recurrentes en dicha zona y mayor liberación de aminoácidos (figuras 11).[132]

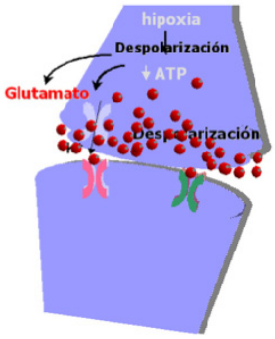


Figura 11. Cuando se obstruye un vaso sanguíneo, se produce una cascada de eventos que conducirá a la muerte neuronal. La falta de oxígeno y glucosa produce una disminución en la síntesis de ATP, lo cual conlleva una interrupción de los procesos dependientes de energía, como la bomba de sodio-potasio. Esto provoca un incremento del potasio extracelular, al igual que un influjo de sodio, cloro y calcio dentro de la célula, desencadenando la despolarización de la misma. La despolarización de la célula provoca una masiva liberación de aminoácidos excitadores, principalmente glutamato.

El glutamato liberado se une a receptores/canales ionotrópicos de la membrana plasmática neuronal, no voltaje-dependientes, como el NMDA (N-methyl-D-aspartate) tipo NR2B y AMPA (amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid), induciendo un flujo masivo de calcio al interior celular lo que activa varias mecanismos de apoptosis neuronal (figura 12). La glicina es coestimulador del receptor NMDA.[133]

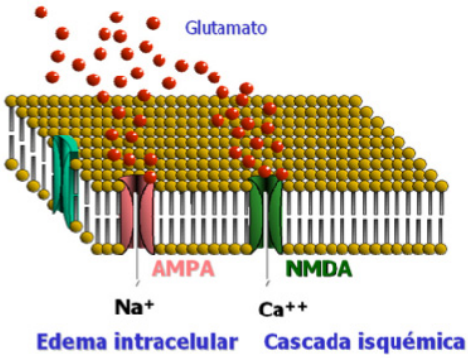


Figura 12. La activación de los receptores AMPA produce la entrada de sodio dentro de la célula, lo cual arrastra agua, siendo responsable del edema intracelular. La activación de los receptores NMDA produce la entrada de calcio intracelular, lo que desencadena la cascada isquémica.

Otros mecanismos recientemente identificados también contribuyen al influjo de calcio. Los canales ASICs (acid-sensing ion channels) son receptores de membrana normalmente permeables al Na^{+} y menos al Ca^{++} que en un entorno de acidosis severa, como ocurre en la isquemia, se vuelcan hacia la translocación intracelular predominantemente de Ca^{++}. [134] Por su parte, los receptores proteicos M2 y M7 de la superfamilia de canales iónicos TRP (Transient Receptor Potential) también parecen estar involucrados en la apoptosis neuronal mediada por calcio.[134]

Una vez que se produce el influjo masivo de calcio y aumenta su concentración intracelular, se disparan varias formas de apoptosis que pueden clasificarse en dependiente o no de las caspasas.[130, 135] La Apoptosis Caspasas-Dependiente se produce por una activación mediada por calcio de enzimas calpains, que escinden el dominio interactivo de la proteína Bid determinando la forma Bid truncada (tBid) que permite su interacción y posterior activación de proteínas proapoptóticas de la pared mitocondrial como la Bax, Bak, Bad y Bcl-XS. Esta activación induce la liberación desde la mitocondria hacia el citosol del Citocromo c (Cytc) que junto al factor Apaf-1 (Apoptotic protein-activating factor-1) se unen a la procaspasa-9 para transformarla caspasa-9, enzima que activa finalmente a la caspasa-3. Esta última daña a las enzimas reparadoras de nDNA,

dentro de las cuales se ubican las polimerasas PARP (poly ADP-ribose polymerase), lo que produce el daño definitivo del nNDA y la muerte celular (figura 13).[136, 137]

Por su parte, existen otras proteínas proapoptóticas que son liberadas desde los poros mitocondriales que rigen los mecanismos de Apoptosis Caspasas-Independiente; estas son el factor AIF (apoptotic inducing factor), la endonucleasa G y la BNIP3 (Bcl-2/adenovirus E1B 19 kDa-interacting protein).[138] Se sabe que el factor AIF se transloca entre las 4 y 24 horas de iniciada la isquemia hacia el núcleo para fragmentar el nDNA e inducir la apoptosis independiente de las caspasas. La endonucleasa G y BNIP3 (un miembro proapoptótico de la familia Bcl-2) también translocan al nucleo junto al factor AIF, favoreciendo la apoptosis si bien no se conocen claramente los mecanismos (figura 13).[138]

Por último, el aumento del calcio intracelular mediado por los receptores NMDA es el principal responsable de la activación de la óxido nítrico sintetasa (NOS) y producción de óxido nítrico (NO) (figura 13). La toxicidad del NO depende de la acumulación de radicales libres (ver a continuación).

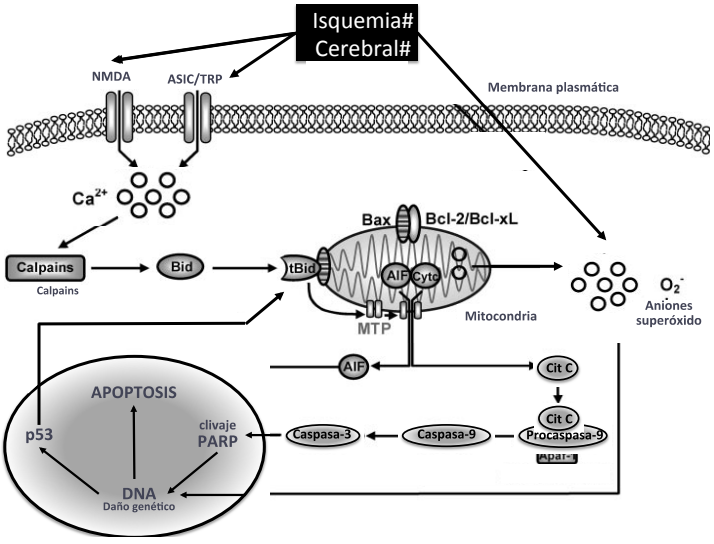


Figura 13. La activación de los receptores AMPA produce la entrada de sodio dentro de la célula, lo cual arrastra agua, siendo responsable del edema intracelular. La activación de los receptores NMDA produce la entrada de calcio intracelular, lo que desencadena la cascada isquémica.[130]

1.4.1.2. Mecanismos apoptóticos/antiapoptóticos endógenos

Existen una variedad de sistemas proteicos intracelulares que median efectos que favorecen o impiden el normal proceso de apoptosis o muerte celular genéticamente programada.

El protooncogen B-cell lymphoma 2, o Bcl-2, es una familia de proteínas que regulan procesos de permeabilización mitocondrial y constituyen un punto clave en las vía intrínsecas de apoptosis celular.[139] Los miembros antiapoptóticos de esta familia se reúnen en una subgrupo llamado subfamilia Bcl-2 compuesta por Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w, MCL-1, BCL2A1 y BCL-B. Por su parte, los miembros proapoptóticos confluyen en dos subfamilias: Bax (incluye Bax, Bak y Bok) y BH3 (Bad, Bim, Bid, Bik, PUMA, NOXA).[140] En estudios experimentales se demostró que las proteínas Bcl-2 y Bcl-xL se encuentran suprimidas en las primeras horas de la isquemia cerebral y que su sobreexpresión se asocia con un menor tamaño final del infarto cerebral.[140] Las proteínas proapoptóticas (Bad, NOXA o PUMA), inactivan a las proteínas Bcl-2 y Bcl-xL al unirse por un proceso de heterodimerización, lo que favorece la apoptosis.

Las células del tejido nervioso constan de algunos mecanismos para inactivar las proteínas proapoptóticas. Por ejemplo, las kinasas Akt, PKA (protein kinasa A) y ERK1/2 (extracellular signal- regulated kinase 1/2) son enzimas que fosforilan e inactivan la proteína Bad, neutralizando sus efectos.[137] Varios agentes como la eritropoyetina[141], la leptina[142] y transforming growth factor-1[137,143] utilizan estos mecanismos para ejercer sus efectos neuroprotectores.

NF-kB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) es un complejo proteico que controla la transcripción de DNA, compuesto por 5 dímeros: p50, RelA (o p65), RelB, c-Rel y p52. La activación del complejo NF-kB puede derivar hacia la apoptosis o la supervivencia neuronal dependiendo del tipo de célula y del momento de activación del complejo.[144] El desbalance hacia la producción de dímeros que contienen el

péptido p50 (p50/RelA, p50/RelB) inducen la transcripción de genes proapoptóticos de la Bim y NOXA y contribuye a la injuria postiquémica[145,146], mientras que los dímeros que contienen el péptido c-Rel promueven la transcripción de gen antiapoptótico Bcl-xL incrementando la resistencia neuronal a la isquemia.[147] La activación de c-Rel es dependiente de su fosforilación por la fosfoinisitol 3-quinasa (enzima que es activa al unirse a Akt actuando en conjunto), MEK (MAP kinasa/ERK kinasa; que fosforila y activar a la ERK1/2) y PKC (Protein Kinasa C).[148] Durante la isquemia cerebral, la leptina mostró ser un importante factor modulador de la actividad del complejo NF-kB favoreciendo la translocación nuclear de dímeros c-Rel (c-Rel/p50, c-Rel/RelA, c-Rel/RelB y c-Rel/p52) y trascripción del gen antiapoptótico Bcl-xL.[149]

Finalmente, la familia de proteínas inhibidoras de la apoptosis IAPs (inhibitors of apoptosis proteins) actúan inhibiendo las caspasas.[150] En la fase aguda del ictus, existe una aumento marcado de la expresión de la proteína XIAP (X chromosome-linked IAP, o IAP3; proteína antipoptótica más potente del grupo) y su sobreexpresión en modelos experimentales redujo el daño cerebral isquémico por inhibición de la caspasa-3.[151,152] En la figura 14 se resumen las vías de transducción que median la apoptosis.

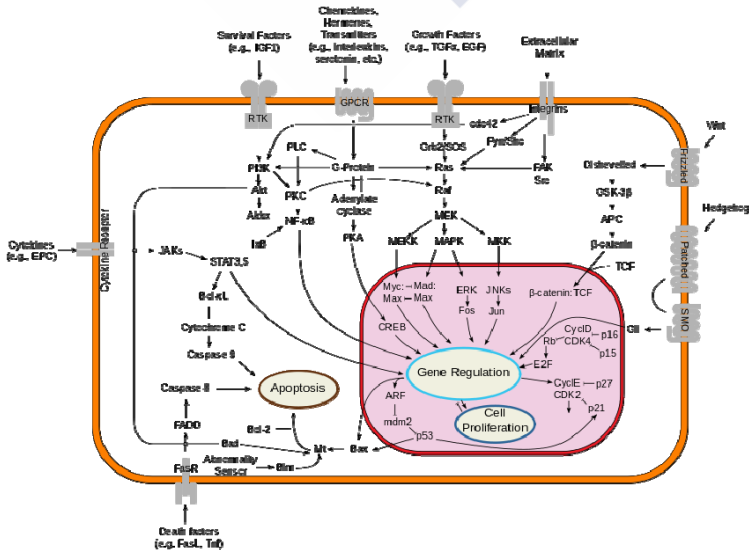


Figura 14. Mecanismos apoptóticos/antiapoptóticos endógenos[153]

1.4.1.3. Especies reactivas de oxígeno

El aumento de calcio intracelular, la propia hipoxia tisular y la liberación el glutamato son los mecanismos responsables del daño mediado por las especies reactivas del oxígeno (ROS por reactive oxygen species). Durante la isquemia cerebral, hay una sobreproducción de ROS (anión superóxido [O_2^-], peróxido de hidrógeno [H_2O_2], hidroxilo [OH^-], peroxinitrito [$ONOO^-$]) moléculas muy pequeñas producidas por la mitocondria altamente reactivas debido a la presencia de una capa de electrones desapareados, que consumen rápidamente los antioxidantes naturales neutralizantes (superóxido dismutasa [SOD], glutatión peroxidasa, glutatión y catalasa), generando un daño directo sobre proteínas, lípidos y DNA, e indirecto al alterar la regulación genética normal.[154] La SOD cobre-zinc tiene un efecto protector destacado en la injuria isquémica al impedir la liberación de citocromo c desde la mitocondria[155,156] (ver luego). Este mecanismo parece ser muy importante en la injuria isquemia-reperfusión[157], principalmente el ROS producido por la NADPH oxidasa.[158]

El influjo de calcio activa proteínas citoplasmáticas que mediante la NOS neuronal y el NO que a su vez incrementan la acumulación de ROS y particularmente de $ONOO^-$ que causa daño genético por alteración de la polimerasa reparadora PARP-1.[159]

1.4.1.4. Daño genético

La propia lesión del acido desoxirribonucleico (DNA) por las endonucleasas o las especies reactivas de oxígeno inicia un complejo mecanismo autodestructivo más de lesión intracelular en el cual se implica una alteración de la expresión génica. [160] En respuesta al daño del DNA, el factor supresor de la transcripción tumoral p53 detiene el ciclo celular y promueve la expresión de proteínas proapoptóticas Bax, Bak, PUMA (p53-upregulated modulator of apoptosis) y NOXA, al mismo tiempo que suprime proteínas

antiapoptóticas (por ejemplo, los miembros de las familias antiapoptótica Bcl-2 y Bcl-xL).[136,161]

1.4.1.5. Vías de apoptosis desencadenada por los receptores de superficie de TNF

Estas vías de la apoptosis están mediados por receptores ubicados en la membrana plasmática neuronal. Uno de los más investigados corresponden a la superfamilia de receptores TNFR (tumor necrosis factor receptor), que incluyen los receptores Fas, TNFR-1 y p75, que empiezan a expresarse en las primeras 12 horas de la isquemia, alcanzando un pico entre las 24 y 48 horas.[162,163] Al activarse el receptor Fas por la proteína extracelular FasL (Fas Ligand), se produce un reclutamiento de proteínas proapoptóticas FADD (Fas-Associated Death Domain) formando el complejo DISC (Death-Inducing Signaling Complex, o complejo Fas-FasL-FADD-procaspasa-8) que activa finalmente la caspasa-8, enzima que escinde la proteína Bid hacia la forma tBid para posteriormente activar los mecanismos mitocondriales previamente descriptos, o directamente activa la caspasa-3.[163]

1.4.2. La glia en la isquemia cerebral

Los astrocitos desempeñan un papel fundamental en el ictus, tanto en la fisiopatogenia de la lesión cerebral por isquemia, tanto en el establecimiento de la lesión definitiva como en su reparación.[164,165] Normalmente, los astrocitos se encargan de controlar la acción neurotransmisora del glutamato al recaptarlo mediante potentes transportadores de glutamato/aspartato (GLAST/GLT) que utilizan el gradiente de membrana de Na^+. Una vez en el interior del astrocito, el glutamato es convertido en glutamina para una posterior síntesis de glutamato y GABA por las neuronas.

Durante la isquemia cerebral, la insuficiencia energética produce la disfunción de la bomba de Na^+-K^+ ATPasa que induce la despolarización de la membrana con el

consiguiente influjo de Na^+ y agua que produce un marcado edema astrocitario, primer cambio morfológico observado en el tejido de sostén.[166] Dicho edema asociado a la disfunción de los transportadores GLT y GLAST, los radicales libres producidos, las altas concentraciones de Óxido Nítrico (NO) y la acidosis láctica marcada serán los factores causantes de la disminución de recaptación de glutamato con las consecuencias ya comentadas (figura15).

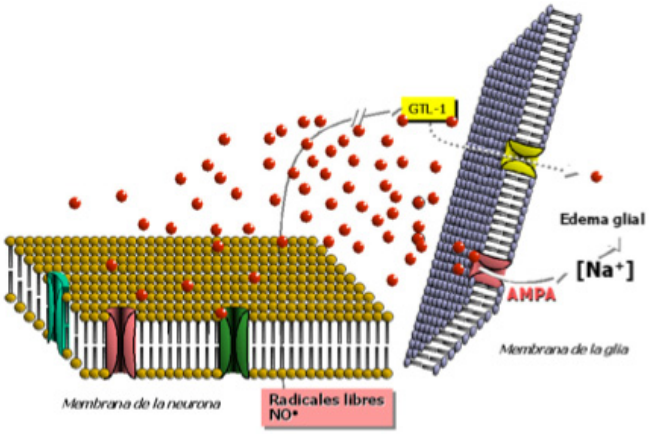


Figura 15. Los mecanismos que se producen durante la isquemia cerebral son distintos en las neuronas que en la glia. En situaciones fisiológicas, el receptor del glutamato GLT-1, localizado en las membranas de la glia, es responsable de la recaptación del 90% del glutamato. Durante la isquemia cerebral se produce un bloqueo del receptor GLT-1 , lo que produce un aumento del glutamato extracelular. El glutamato en exceso activa los receptores AMPA de la glía, lo que provoca una entrada de sodio y agua. Este fenómeno es el responsable del desarrollo de edema astrocítico y la disminución en la recaptación del glutamato.

La oligodendroglía sufre un proceso similar de despolarización y falla de bombas intercambiadoras de Na^+-K^+ y de Na^{++}-Ca^{++}, con la consiguiente acumulación de ambos iones en el interior de la célula y su posterior disfunción.[128] La microglía también contribuye al daño isquémico mediante la producción de citocinas, NO y otros radicales libres.[167] Las células gliales que sobreviven al episodio isquémico, sufren un proceso de hipertrofia y proliferación denominado gliosis reactiva, principalmente mediada por los astrocitos, que se relaciona con mecanismos de neuroprotección y neurorreparación. Estas células constituyen una de las fuentes más importantes de factores de crecimiento, fundamentalmente de factor de crecimiento neural (NGF), factor de crecimiento derivado

del cerebro (BDNF) y factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), que desempeñan un papel muy importante en la tolerancia isquémica.[168]

1.4.3. La inflamación y la microcirculación en la isquemia cerebral

La isquemia y la reperfusión posterior inducen una respuesta inflamatoria iniciada en la microcirculación que contribuye a la destrucción celular. Las células endoteliales, principalmente, y las neuronas, astrocitos y microglía de la periferia de la zona isquémica se activan para iniciar una respuesta inflamatoria por medio de la liberación de citocinas.[169]

La interleucina 1β (IL-1 β) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-□) inician la repuesta inflamatoria[169], posteriormente mediada por la IL-6 e IL-8. Éstas citoquinas desempeñan un papel importante en el desarrollo de la reacción de fase aguda (incluyendo la aparición de fiebre y la síntesis la proteína C reactiva y el fibrinógeno[170]), y en la liberación de adhesinas (selectinas, miembros de la superfamilia de las inmunoglobulinas y las integrinas), que originan la agregación leucocitaria y posterior adherencia a elementos conjuntivos de la pared vascular y obstrucción de los mismos (fenómeno del no reflujo). La IL-6 activa a las selectinas y a la superfamilia de inmunoglobulinas, mientras que la IL-8 activa a las integrinas.[171]

Las selectinas (L, P y E) son glucoproteínas que contribuyen a la interacción inicial de los leucocitos y las células endoteliales en la periferia del infarto, siendo su acción transitoria y reversible. Las principales moléculas de la superfamilia de inmunoglobulinas son las moléculas de adhesión intracelular-1 (ICAM-1), las moléculas de adhesión vascular (VCAM-1) y las moléculas de adhesión plaquetoendotelial-1.[171] Las integrinas también intervienen en la adhesión intracelular, así como en la interacción de estas células con elementos de la matriz extracelular, y su acción es mucho más tardía. La figura 16 resume estos conceptos.



Figura 16. La isquemia cerebral inicia una respuesta inflamatoria en la microcirculación. Las citocinas que inician la inflamación son la interleucina-1 beta y el factor de necrosis tumoral alfa. Estas citoquinas inducen una segunda respuesta inflamatoria más persistente, mediada por la interleucina-6 y la interleucina-8, que juegan un papel importante en el desarrollo de reactantes de fase aguda, como la fiebre, proteína C reactiva y el fibrinógeno. Posteriormente las moléculas miembros de la familia de las inmunoglobulinas (ICAM-1 y VCAM-1), originan la agregación de leucocitos y su adhesión al tejido conjuntivo de la pared vascular, lo que contribuye a la oclusión microvascular.

A su vez, la IL6 y el TNF alfa son citocinas que pueden expresar metaloproteasas de matriz (MMP). Estas enzimas proteolíticas se encargan del remodelado de la matriz extracelular y que en conjunto pueden degradar todos sus constituyentes (figura 17). La MMP-2 y la MMP-9 se han implicado en la isquemia cerebral.[172,173] El gen de la MMP-9 contiene una zona de unión para la proteína activadora-1 (AP-1) y para el factor nuclear κB (NF-κB), grupo de péptidos que se activan en una gran cantidad de estímulos inflamatorios.[173]

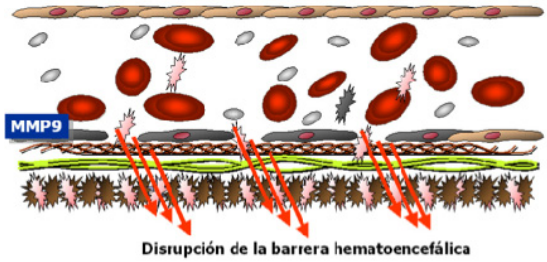


Figura 17. En la lesión tisular tras la isquemia intervienen algunas metaloproteasas de matriz empleadas por los leucocitos para migrar a través del endotelio. La desestructuración de la barrera hematoencefálica resultante induce un aumento de la permeabilidad vascular que favorece la formación de edema vasogénico.

Los leucocitos acumulados y adheridos por acción de las citocinas en la isquemia cerebral, utilizarían la producción de MMP para migrar a través del endotelio, desestructurar la barrera hematoencefálica y contribuir a la producción de edema. El edema vasogénico es uno de los mecanismos que facilita la transformación hemorrágica del infarto.[174]

1.4.4. Protección vascular en la isquemia cerebral

La protección vascular se define como el incremento en la función del endotelio con el objetivo de prevenir la proliferación de células musculares lisas, inflamación, trombosis y apoptosis. Después de un ictus, se inicia un daño en los vasos sanguíneos cerebrales que progresa a lo largo del tiempo. Dicha lesión vascular condiciona un incremento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, consecuente edema y transformación hemorrágica, lo que se relacionado con un peor pronóstico. Dicha cascada de eventos tiene tres etapas relativamente bien diferenciadas: una fase aguda (en las primeras horas), una fase subaguda (de horas a días) y una fase crónica (de días a meses) (tabla 7).

Tabla 7. Mecanismos y tratamiento del daño vascular en el ictus isquémico.

	Mecanismos implicados	Posibles tratamientos
FASE AGUDA	. Formación de anión peróxido . Vasodilatación dependiente de endotelio Incremento de la agregabilidad plaquetaria . Disrupción de la BHE . Edema cerebral . Daño basilar	. Radicales scavengers . Antioxidantes Ácido lipoico Ginkgo biloba Aspirina . Moduladores de la angiotensina . Tienopiridinas
FASE SUBAGUDA	Respuesta inflamatoria . Expresión de moléculas de adhesión . Degradación de la lámina basal . Disrupción integra del endotelio	. Drogas antiinflamatorias Chrysin Chitosan Desferroxamina Minociclina Tiazolidendionas Estatinas
FASE CRÓNICA	. Muerte celular programada . Estimulación de factores de angiogénesis	. Litio . Creatinina . Citicolina . Células progenitoras endoteliales (EPCs)

En la fase aguda, los ROS cumplen un rol fundamental. Diferentes estudios han demostrado que neutralizando los radicales libres con enzimas como la superoxido dismutasa o la catalasa se previene la reactividad anormal del vaso y el incremento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica[175], existiendo evidencia de que la reducción del estrés oxidativo durante la fase aguda del ictus condiciona un mejor pronóstico. En estudios experimentales, la administración de antioxidantes como ácido □-lipoico y extracto de Ginkgo biloba indujo neuroprotección y redujo el volumen del infarto.[176]Un estudio reciente demostró que la aspirina además de su efecto antitrombótico, también produce neuroprotección debido a su efecto antioxidante en tejido cerebral sometido a hipoxia.[177] El NO producido por la NOS endotelial (eNOS) actúa como neuroprotector en la isquemia cerebral.[178,179] Los mecanismos implicados incluyen el mantenimiento del FSC por vasodilatación, la neovascularización y restauración de la neurogénesis. Uno de los mecanismos de activación de la eNOS es mediante su fosforilación por la Ser1177, enzima a través de la cual actúa la leptina en los efectos protectores mediados por NO.[180,181]

Los mediadores inflamatorios y las proteasas desempeñan un papel crucial e n la fase subaguda. La inhibición de la cascada activada por la MAPK (mitogen-activated protein kinase) mediante citokinas y drogas antiinflamatorias (chrysin, chitosan) que bloquean la p38 MAPK y reducen la producción de IL-1 y TNF-□ parece ser útiles y efectivas.[182] Diferentes agonistas del receptor PPAR-γ (peroxisome proliferator-activated receptor) como la 15-dPGJ2 podrían tener un efecto neuroprotector. Esta prostaglandina se ha relacionado con un buen pronóstico y un menor volumen del infarto cerebral[183], pudiendo actuar a través de la PPAR-γ independientemente de otros mecanismos como la inhibición de la señal de NF-κB[183] o su acción sobre algunas cinasas en la cascada del MAPK.[184]

En la fase crónica, la apoptosis contribuye a la progresión del infarto cerebral durante el periodo de recuperación. La inhibición de los diferentes mecanismos de apoptosis podría ejercer un efecto neuroprotector.[185]

Diferentes tratamientos han sido analizados en modelos animales como bloqueantes de la apoptosis. Por ejemplo, la terapia con oxígeno hiperbárico promueve una recuperación funcional y limita el crecimiento del volumen del infarto[186], del mismo modo que el tratamiento crónico con litio a bajas dosis promueve neuroprotección en modelos animales de isquemia cerebral.[187] La administración de creatina oral reduce el volumen del infarto y tiene un efecto neuroprotector, actuando mediante la reducción de la activación de la caspasa-3.[188] Las células progenitoras endoteliales proliferan y se diferencian a células endoteliales en los vasos, constituyendo una opción terapéutica basada en la regeneración vascular. Entre los diferentes agentes terapéuticos que actúan produciendo protección vascular por alguno de estos mecanismos se encuentran las estatinas, moduladores de la angiotensina, eritropoyetina, minociclina, tiazolidindionas, clopidogrel o la citicolina.

1.4.5. Otros mecanismos de progresión del ictus isquémico

En la zona de penumbra isquémica se produce la liberación de grandes cantidades de glutamato y otros aminoácidos neuroexcitadores, capaces de inducir ondas de despolarización recurrentes en la zona de penumbra isquémica.

El glutamato es el más potente predictor de infarto cerebral progresivo. Las concentraciones plasmáticas de glutamato superiores a 200 μM/l en las primeras 24 horas desde el inicio de los síntomas predicen el deterioro neurológico con una probabilidad del 92%.[189] A su vez, las concentraciones plasmáticas elevadas de glicina y bajas de GABA también son importantes predictores de deterioro neurológico en las primeras 48 horas en los infartos lacunares.[190]

Existen otros mecanismo, desvinculados del glutamato, que contribuyen a la mayor y más rápida progresión de la zona de penumbra al infarto definitivo. Experiencias clínicas han demostrado una fuerte relación entre los aumentos de hierro (como fuente de radicales libres) y el deterioro neurológico, de tal forma que concentraciones de ferritina plasmática superiores a 285 μg/ml se asocian con una frecuencia 33 mayor de deterioro neurológico.[191] Así mismo, las concentraciones elevadas de IL-6[192] y de NO, especialmente en las zonas más periféricas de la penumbra isquémica donde la presencia de oxígeno facilita la producción de peroxinitrito, han demostrado ser potentes predictores de deterioro neurológico.[193]

Más aún, en la fase aguda, las concentraciones plasmáticas elevadas de IL-6 y fibronectina-c son capaces de predecir el desarrollo de un infarto maligno de la arteria cerebral media[194], y la expresión de moléculas ICAM-1 y VCAM-1, el TNF alfa, la ferritina, MMP-9 y NO también se asocian a un incremento del volumen del infarto entre el cuarto y séptimo día y un peor pronóstico.[193]

Otros marcadores de infarto cerebral progresivo conocidos son hipertensión arterial (HTA), hiperglucemia, hipertermia, cefalea, crisis comiciales en las primeras 24 horas del ictus, y la presencia precoz de hipodensidad en la TC o hiperseñal en la RM.

La hipertensión arterial emergente durante la fase aguda del ictus en pacientes previamente normotensos se asocia a una respuesta inflamatoria más intensa y condiciona un peor pronóstico.[195] La glucemia elevada durante la fase aguda del ictus isquémico origina un aumento de la concentración de ácido láctico y una excesiva acidosis.[196] Su presencia se asocia con un peor pronóstico clínico, sobre todo en pacientes que previamente no eran diabéticos, infartos corticales y cuando la hiperglucemia es persistente. El efecto de la hipertermia sobre la progresión depende de la neurotoxicidad del glutamato y probablemente de la IL-6 y el TNF-alfa.[197] La cefalea está mediada por el glutamato, el NO y por la IL-6.[198] El empeoramiento clínico asociado a las convulsiones está mediado por un aumento de la concentración de glutamato liberado en esa zona. La hipodensidad precoz en la TC (ilustración 23) y la hiperseñal muy precoz en la RM-DWI se ha asociado con el ictus progresivo, y traduce la presencia de edema.[199] La capacidad del glutamato para inducir edema vasogénico es bien conocida[166], lo mismo que el aumento de la permeabilidad vascular y el edema vasogénico originado por el NO y por los mecanismos de inflamación.[200] La presencia de edema citotóxico y vasogénico justifica la hipodensidad precoz en la TC, y la hiperseñal más precoz todavía en las imágenes de RMDWI. En la TC en fase aguda un ASPECTS menor o igual a 7 condiciona un peor pronóstico e incrementa el riesgo de transformación hemorrágica tras tratamiento con rt-PA i.v., mientras que un ASPECTS mayor de 7 se asocia a una mejor respuesta al fibrinolítico (ilustración 23).[199] Dávalos y cols. demostraron la existencia de un desacoplamiento clínico-radiológico, de tal forma que la presencia en la fase aguda del ictus de una NIHSS mayor o igual a 8 y un volumen del infarto en la RMDWI menor o igual a 25 ml se correlaciona con una alta probabilidad de crecimiento

del infarto y deterioro neurológico.[201] La presencia en la fase aguda de un volumen de infarto en la DWI extenso que se correlaciona con el volumen de oligohemia en la PWI predice un mayor volumen final del infarto con un peor pronóstico y menor grado de recuperación debido a la ausencia de un desacoplamiento DWI/PWI que indique un área de penumbra isquémica potencialmente recuperable (ilustración 24).[202]

Por su parte, varios factores han demostrado su capacidad para predecir el desarrollo de transformación hemorrágica sobre el infarto cerebral. La edad, la presencia de signos precoces de isquemia en la TC y el tamaño de la isquemia, el desarrollo de hipertensión arterial e hiperglucemia, el tratamiento anticoagulante concomitante y los niveles elevados de MMP-9 son factores ligados a la conversión hemorrágica.[193] Por su parte, la microalbuminuria ha demostrado poder predecir no solo la transformación hemorrágica, sino también el deterioro neurológico precoz y un peor pronóstico.[203]

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

2. ESTADO NUTRICIONAL Y MALNUTRICIÓN

El estado nutricional (EN) es el resultado final del balance entre ingesta y requerimiento de nutrientes. Un EN adecuado contribuye a mejorar el estado funcional y cognitivo del individuo y por ende contribuye a mejorar su calidad de vida. Por su parte, el estado de desnutrición se asocia siempre a una peor calidad de vida, una evolución más tórpida de las enfermedades, estancias hospitalarias más prolongadas, mayor número de reingresos hospitalarios y mayor mortalidad.

2.1. Terminología y definiciones

En adultos, y particularmente en ancianos, el espectro de anormalidades metabólicas y nutricionales es muy amplio y suele existir cierta confusión conceptual para definir los trastornos nutricionales. A esto se suma la dificultad que existe para definir concretamente el estado de desnutrición, situación clínica compleja que aún no tiene una definición universalmente aceptada. Es así por ejemplo, que suelen utilizarse los términos "malnutrición" y "desnutrición calorico-proteica" de forma indistinta aunque no sean sinónimos estrictamente.

El término Malnutrición encierra un concepto global. Se lo ha definido como un "balance inadecuado entre la ingesta y requerimiento de nutrientes que determina una alteración del metabolismo, deterioro funcional y pérdida de masa corporal"[204], como un "estado nutricional en el cual deficiencias o el desbalance de calorías, proteínas u otros nutrientes producen efectos deletéreos objetivos en los tejidos y/o en la forma corporal"[205], o simplemente "cualquier trastorno del estado nutricional, incluyendo desórdenes resultantes de la deficiencia de la ingesta de nutrientes, afectación del metabolismo nutricional o sobre nutrición".[206]

En el año 2.006, la ESPEN, siglas del inglés European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (Sociedad Europea de Nutrición Parenteral y Enteral), emitió un

comunicado para unificar terminología y definiciones relacionadas con las alteraciones del EN diferenciando conceptos como malnutrición, desnutrición, riesgo nutricional severo, caquexia y sarcopenia (tabla 8).[205] Recientemente, los últimos dos conceptos fueron actualizados y desarrollados en profundidad por la subgrupo SIG de esta Sociedad (SIG, siglas del Special Interest Group; Grupo de Interés Especial).[207]

Tabla 8. Alteraciones del Estado Nutricional según la ESPEN[205]

Malnutrición
Desnutrición
Riesgo Nutricional Severo
Caquexia
Sarcopenia relacionada por la edad

A continuación se mencionan las definiciones de los distintos términos volcados por dicha Sociedad.

2.1.1. Malnutrición

Se denomina Malnutrición (MN) a todo balance inadecuado del EN. Esta expresión engloba al conjunto de condiciones clínicas provocadas tanto por la carencia de nutrientes (desnutrición calórico-proteica, deficiencia vitamínicas y de minerales), como por su exceso (sobrepeso, obesidad). Los estados de MN no sólo se asocian con variaciones en la proporción de los componentes corporales (masa magra, masa grasa, etc.), sino también son consideradas condiciones clínicas que predisponen al desarrollo de múltiples enfermedades y determinan, a su vez, una respuesta anormal del huésped frente a las mismas.

2.1.2. Desnutrición

Desnutrición (DN) es un expresión primariamente utilizada para hacer referencia a un trastorno de la composición corporal resultante del aporte inadecuado de nutrientes respecto de las necesidades del organismo. Comúnmente el término hace mención a la

"desnutrición calórico-proteica", si bien es frecuente que la DN se acompañe de otras deficiencias de micronutrientes (por ejemplo, vitaminas) y/o minerales.

La DN puede presentarse por disminución del apetito y la ingesta (hiporexia/anorexia), por aumento de las pérdidas o por aumento de los requerimientos de los mismos por enfermedad (caquexia). Se caracteriza clínicamente por pérdida de peso y cambios en la composición corporal que incluye pérdida de la masa grasa, masa magra y aumento relativo del volumen líquido extracelular.

2.1.3. Riesgo Nutricional Severo

Este concepto fue introducido para identificar a aquellos pacientes que tienen posibilidades de presentar un peor pronóstico ante una enfermedad o cirugía. Los individuos que se incluyen en esta denominación cumplen al menos uno de los siguientes criterios: pérdida de peso > 10-15% en los últimos 6 meses, índice de masa corporal (IMC) < 18,5 kg/m^2, grado C en la escala de Valoración Global Subjetiva (VGS) o 3 o más puntos en la escala NRS, albúmina sérica < 3 g/dl sin evidencia de enfermedad hepática o renal.

2.1.4. Caquexia

La caquexia se define como un síndrome multifactorial caracterizado por pérdida severa de peso, grasa y músculo asociado a un aumento del catabolismo proteico secundario a una enfermedad subyacente, entre las que destacan cáncer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca, cirrosis, artritis reumatoide y SIDA. En esta condición, el desbalance entre citokinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral-α [TNF-α], interleuquina-1 [IL-1], interleuquina-6 [IL-6], interferon-δ [IFN-δ]) y antiinflamatorias (IL-4, IL-12, IL-15) juega un rol fisiopatológico preponderante en el trastorno nutricional y permite su identificación. Por

ejemplo, al detectar aumento de proteína C reactiva (PCR) en la caquexia cardíaca por insuficiencia cardíaca avanzada.

La caquexia es el resultado de una compleja interrelación entre la enfermedad subyacente y las alteraciones metabólicas asociadas a esta. En muchos casos, la coexistencia de una reducida disponibilidad de nutrientes secundaria a hiporexia/anorexia, presente en las enfermedades crónicas, aporta un mecanismo patogénico más al escenario inflamatorio.

La pérdida de peso es una condición sine qua non de la caquexia y es debido a un detrimento de masa grasa y magra, y en casos avanzados puede ocurrir retención hídrica como consecuencia de hipoalbuminemia severa. La pérdida de masa muscular esquelética es la principal característica fenotípica de la caquexia, si bien no es específica de esta entidad.

2.1.5. Sarcopenia relacionada con la edad

La sarcopenia es una condición caracterizada por pérdida de masa muscular y fuerza muscular. Esta entidad puede observarse en una variedad de situaciones clínicas como el envejecimiento, inanición, desnutrición calórico-proteica, inactividad física prolongada, caquexia y denervación.

En particular, la sarcopenia relacionada con la edad tiene una fisiopatogenia compleja, siendo los factores influyentes más importantes para su desarrollo la ingesta insuficiente calórico-proteica, la hipovitaminosis D, la reducción de hormonas anabólicas relacionadas con la edad (tetosterona, estrógenos, hormona del crecimiento, factor de crecimiento simil-insulina) y el incremento de citoquinas proinflamatorias (TNF-α, IL-6). La identificación clínica se hace mediante la detección de una reducción de la masa muscular y una reducción en la velocidad de marcha.

Otro término habitualmente utilizado al referirse a los trastornos nutricionales, no reseñado en el consenso previo, es Starvation, que no tiene traducción directa al español pero hace referencia a la "ingesta de calorías inadecuada a sus necesidades". Se produce por una deficiencia pura de ingesta proteico-energética que puede ser reciente (fasting) o de larga duración (desnutrición proteico-energética). En los países desarrollados esta condición es generalmente secundaria a una enfermedad y puede ser debida a un tracto intestinal no funcionante, a problemas de deglución o a anorexia.

A pesar de los múltiples esfuerzos para definir las alteraciones del estado nutricional en general, aún no existen criterios universalmente aceptados para el diagnóstico de desnutrición, lo que en parte explique la amplia variación de los datos epidemiológicos reportados sobre esta condición. Quizás una de las definiciones de desnutrición más reconocidas sea la propuesta por el Dr. Marinos Elia del Instituto de Nutrición Humana de la Universidad de Southampton (Reino Unido), citada por el Grupo de Documentación de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral (SENPE), que la especifica como un "estado de nutrición en el que una deficiencia de energía, proteínas y otros nutrientes causa efectos adversos medibles en la composición y función de los tejidos/órganos y en el resultado clínico".[208]

La SENPE recomienda utilizar las definiciones de desnutrición planteadas en el CIE-9-MC (Clasificación Internacional de Enfermedades - 9ª revisión - Modificación Clínica) para homogeneizar terminologías.[208] Esta codificación diferencia las siguientes situaciones clínicas:

1. Desnutrición calórica (equivalente a Marasmo): desnutrición crónica provocada por falta o pérdida prolongada de energía y nutrientes. Se produce una disminución de peso importante, caracterizada por pérdida de tejido adiposo, en menor cuantía de masa muscular y sin alteración significativa de las proteínas viscerales ni edemas. Los parámetros

antropométricos se hallan alterados. Los valores de albúmina y de proteínas plasmáticas suelen ser normales o poco alterados.

2. Desnutrición proteica o predominantemente proteica (símil Kwashiorkor): desnutrición aguda por estrés que aparece cuando existe disminución del aporte proteico o aumento de los requerimientos en infecciones graves, politraumatismos y cirugía mayor. La pérdida es fundamentalmente proteica, principalmente visceral (el tejido adiposo está conservado). Los parámetros antropométricos pueden estar en los límites normales aunque las proteínas viscerales están bajas.
3. Desnutrición mixta: desnutrición que contiene las características de los dos cuadros anteriores, en el cual disminuye la masa magra, grasa y las proteínas viscerales. Aparece en pacientes con desnutrición crónica previa tipo marasmo (generalmente por enfermedad crónica) que presentan algún tipo de proceso agudo productor de estrés (cirugía, infecciones). Es la forma más frecuente en el medio hospitalario.

Al margen de esas consideraciones terminológicas, debe reseñarse que la malnutrición es un concepto globalizador. Incluye todas las alteraciones del estado nutricional que resultan de una ingesta de nutrientes deficiente, del metabolismo alterado de los nutrientes y del incremento de la ingesta de nutrientes. Es importante diferenciar entre la malnutrición causada por desnutrición (inanición no complicada), malnutrición por sobrenutrición (obesidad) y la malnutrición relacionada con la enfermedad (caquexia).

2.2. Epidemiología de la desnutrición

2.2.1. Desnutrición en países desarrollados

En países desarrollados, la desnutrición en los adultos y ancianos es secundaria a trastornos en la alimentación o a la presencia de enfermedades. Su existencia constituye un problema sanitario de elevada prevalencia, morbimortalidad y costos sanitarios.[15]

La prevalencia de desnutrición depende de la población estudiada (diversos países, grupos etarios, ambulatoria sana o con enfermedades crónicas, hospitalizados en servicios médicos o quirúrgicos, etc.) y de las herramientas utilizadas para su determinación (métodos de cribado, datos antropométricos, analíticos, etc.).[16,17,20,209,210] Estos factores tan influyentes al momento de definir el estado nutricional hacen que los rangos de prevalencia de desnutrición sean muy amplios y dificulta conocer datos reales.

Los estudios más importantes al respecto están realizados en pacientes hospitalizados. Norman y colaboradores revisaron 20 estudios realizados en distintos países de América y Europa, incluyendo más de 20.000 pacientes hospitalizados en servicios médicos y quirúrgicos desde 1.990 hasta 2.008, y detectaron una prevalencia que variaba entre 7% y 50%, con un promedio general de 41,7%, siendo particularmente para los países europeos y Estados Unidos del 31%.[20]

Un metanálisis reciente que incluyó más de 30.000 pacientes ancianos de países occidentales predominantemente desarrollados, rastreados por una misma herramienta diagnóstica, el Mini Nutritional Assessment (MNA), mostró una prevalencia media de pacientes clasificados como “desnutridos” de 2% en individuos que viven en la comunidad (rango 0-8%), 9% en aquellos que acuden a centros de día o residencias (rango 0-30%), 21% en ancianos institucionalizados en centros sociosanitarios (rango 5-71%) y 23% en pacientes hospitalizados (rango 1-74%). Así mismo, la cifras de prevalencia media de los clasificados como “individuos en riesgo de desnutrición” por este método fueron

naturalmente mayores: 24% (rango 8-76%), 45% (rango 8-65%), 46% (rango 8-63%) y 51% (rango 27-70%), para cada grupo respectivamente[16] (figura 18).

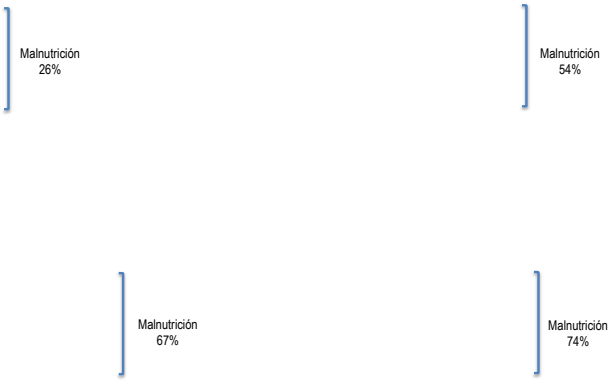


Figura 18. Prevalencia de malnutrición en ámbitos de la salud[16]

2.2.2. Desnutrición en España

Siguiendo la regla general, la prevalencia de desnutrición en adultos españoles depende de la población estudiada, sea en el ámbito de la atención primaria u hospitalizada. En el primer escenario, los estudios más importantes están realizados con ancianos, población predispuesta a sufrir trastornos del estado nutricional por factores fisiológicos, sociales, existencia de enfermedades crónicas, uso de múltiples fármacos y disminución de la movilidad (estudio Euronut-Seneca).[16]

Mediante la herramienta Mini Nutritional Assesment, el estudio transversal del Grupo Español de Investigación en Gerodontología detectó un prevalencia de ancianos "desnutridos" (MNA<17) que vivían en su domicilio e institucionalizados, del 3,3% y 7,7% respectivamente. La desnutrición es más común en mujeres en la mayoría de las comunidades encuestadas, excepto en Galicia y Andalucía (figura 19). El porcentaje de pacientes clasificados como "en riesgo de desnutrición" (MNA<24) por este método fue mayor: 30% para los que vivían en la comunidad y 42% para los institucionalizados.[211]

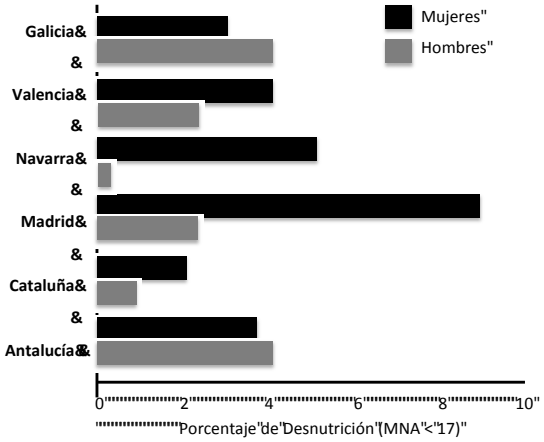


Figura 19. Distribución de los sujetos de la comunidad con mal estado nutricional según comunidad autónoma y sexo[211]

En la esfera hospitalaria, la prevalencia es aún mayor. Los primeros estudios en España fueron llevados a cabo en ámbitos restringidos y arrojaron cifras de desnutrición que variaban entre el 30% y 50%, aumentando a medida que se prolongaba la estancia hospitalaria.[17,212-214]

Recientemente, el estudio PREDyCES (PREvalencia de la Desnutrición hospitalaria y Costes asociados en España) elaborado por la SENPE que incluyó 1.597 pacientes de 31 centros hospitalarios, suministró información que permiten tener una idea más real de la extensión del problema. En este estudio se detectó que el 23% de los pacientes ingresados se encontraban “en riesgo de desnutrición” (determinado por el test de cribado NRS 2002) y que los mayores de 70 años presentaron significativamente más riesgo nutricional que el resto. Cabe resaltar que la prevalencia de desnutrición en ancianos mayores de 85 años alcanzó el 47%.[215]

En los pacientes hospitalizados varios factores se combinan para que la prevalencia de desnutrición sea más elevada que en cualquier otro ámbito. La reducción de la ingesta por la propia enfermedad (hiporexia/anorexia, falta de autonomía para comer, problemas masticatorios y deglutorios), el aumento del estrés metabólico por la

misma o por existir pérdidas de nutrientes en determinadas patologías (sobre todo digestivas), son los principales factores que favorecen su desarrollo. A su vez, es común que la realización de procedimientos diagnósticos y terapéuticos interfiera en la nutrición adecuada, y que a los pacientes no les guste la comida que se les ofrece en el centro hospitalario.

2.3. Consecuencias de la desnutrición

Los efectos que produce la presencia de desnutrición han sido descritos principalmente en pacientes hospitalizados (tabla 9). En términos generales, su presencia se relaciona con mayores tasas de dependencia y deterioro funcional (por debilidad muscular, caídas, etc.)[22,23], desarrollo de intercurrencias médicas ([216-219], prolongación de la estancia hospitalaria[217,220,221], reingresos[222], mortalidad[18,19,223,224], y aumento de los costos hospitalarios[26].

Tabla 9. Consecuencias generales de la Malnutrición

Riesgo de infección aumenta 3 veces
Tiempo de estancia hospitalaria aumenta 3 veces
Mortalidad a largo plazo aumenta 2 veces
Mayor probabilidad de Readmisión hospitalaria
Mayor dependencia para las actividades de la vida diaria
Mayores costos sanitarios

La desnutrición afecta la convalecencia en patologías médicas, cirugía y trauma. En una revisión reciente[20], se señaló que en ambientes quirúrgicos, el grado de desnutrición se correlaciona con el riesgo de desarrollar complicaciones infecciosas (neumonía, infecciones urinarias) y no infecciosas (falla renal aguda, desarrollo de úlceras por presión, insuficiencia respiratoria asociado al detrimento da la función de músculos respiratorios, mayor estancia en UCI, dificultad con la desvinculación de ventilación mecánica).

Se he demostrado que en pacientes mal nutridos existe una alteración de las fases de la inflamación, lo que retrasa la adecuada cicatrización de heridas, hecho confirmado

histológicamente al evidenciarse una lenta proliferación de fibroblastos, un retraso en la síntesis de colágeno y en el desarrollo de angiogénesis.[225]

En pacientes con condiciones agudas, como fractura de cadera o ictus, la detección de un EN deteriorado se asocia con un mayor tiempo de recuperación funcional posterior y con un incremento de infecciones y úlceras por presión.[29,40,226]

En líneas generales, la estancia media hospitalaria está incrementada entre un 40 y 70% en pacientes desnutridos[20], si bien estas cifras varían según la gravedad del deterioro nutricional. En un estudio, los pacientes subclasificados como "severamente desnutridos" por la herramienta NRI, acrónimo del inglés Nutritional Risk Index (Índice de Riesgo Nutricional) presentaron una estancia hospitalaria cinco veces mayor que los pacientes bien nutridos.[227]

Una vasta evidencia disponible soporta el concepto que asocia a la desnutrición con un aumento de la mortalidad, tanto en enfermedades crónicas (insuficiencia cardíaca avanzada[228], alcoholismo y cirrosis[229], insuficiencia renal crónica terminal[230], cáncer[231], enfermedad pulmonar obstructiva crónica[232]), como agudas (ictus[29], fractura de cadera[233], cirugía torácica[234], y trasplante renal y hepático[235]).

La elevada prevalencia, las serias consecuencias en términos de morbilidad, mortalidad y costos, junto a la posibilidad de instaurar un tratamiento precoz dirigido a su corrección, plantea la necesidad imperiosa de detectar rápidamente a los pacientes desnutridos y a aquellos que se encuentran en situación de riesgo de presentarla.

2.4. Evaluación del Estado Nutricional

Si bien no se dispone de un único marcador o indicador que identifique y cuantifique el estado nutricional, puede hacerse un diagnóstico con bastante precisión a partir de la interpretación combinada de diversos elementos[236,237]: medidas

antropométricas de la cual se disponen tablas adaptadas a la población española (incluso anciana); parámetros bioquímicos; pruebas inmunológicas; y, una adecuada historia clínica y dietética para conocer factores de riesgo y hábitos alimenticios del paciente, cuantificar la ingesta de los distintos nutrientes e identificar posibles desequilibrios nutricionales.

En los últimos 25 años, varios autores y sociedades han intentado sintetizar y agrupar esta información dando origen a los Cuestionarios Estructurados de Valoración del Riesgo Nutricional, más conocidos Métodos de Cribado. Estos constituyen el primer eslabón en la aproximación al estado nutricional y han sido diseñados para incluir al paciente en "grupos de riesgo nutricional" con el objetivo de planificar una conducta médica posterior: reevaluación periódica, realizar un proceso de valoración nutricional y/o iniciar un soporte nutricional específico. Actualmente existen varias herramientas disponibles, la mayoría válidas, fiables, reproducibles y sin costo alguno. En pocos minutos, permiten estratificar a los pacientes de diversos escenarios clínicos según el estado nutricional.[238-240]

El segundo eslabón en la determinación del estado nutricional es la Valoración Nutricional, instancia a cargo del especialista en nutrición o profesional entrenado para ello, que consiste en la evaluación exhaustiva de la situación nutricional del paciente a través de la historia clínica y exploración física a la cual se le agregan aspectos específicos como ser la valoración de la ingesta dietética, la medición de parámetros antropométricos y la determinación de parámetros bioquímicos comúnmente afectados por los cambios del estado nutricional [208,240,241]

En este apartado se describe los cuestionarios de rastreo más utilizados, con sus ventajas y limitaciones, y posteriormente se resumen los aspectos clave de la valoración nutricional para comprender el abordaje global del estado nutricional. La tabla 10 enumera las herramientas disponibles para la evaluación del EN.

Tabla 10. Herramientas para la evaluación del Estado Nutricional

Medidas antropométricas
- Peso
- Talla
- Índice de Masa Corporal
- Pliegues Cutáneos
- Perímetro braquial media y pantorrilla

Parámetros bioquímicos
- Proteínas viscerales (albúmina, transferrina, prealbúmina, proteína ligada al retinol,
- Proteínas somáticas (creatinina)
- Linfocitos
- Colesterol
- Micronutrientes (vitamina B12, selenio, vitamina D, ácido fólico)
- Hormonas (factor de crecimiento símil-insulina, leptina)

Métodos de Cribado
- *Malnutrition Universal Screening Tool* (MUST)
- *Mini Nutritional Assessment* (MNA)
- *Short Form-Mini Nutritional Assessment* (SF-MNA)
- *Nutrition Risk Screening* (NRS 2002)
- Valoración Global Subjetiva (VGS)
- Valoración Global Subjetiva Generada por el Paciente (VGS-GP)

Pruebas Inmunológicas
- Prueba de la tuberculina

Métodos de valoración de la ingesta dietética individual
- Métodos prospectivos: Registro Alimentario
- Métodos Retrospectivos: Recuerdo de 24 horas, Recuerdo de tres días, Frecuencia de consumo de alimentos, Historia dietética.

2.4.1. Métodos de Cribado

Las sociedades europea y americana de Nutrición Parenteral y Enteral (ESPEN y ASPEN) definen a las herramientas de rastreo como un método sencillo y reproducible para detectar pacientes desnutridos o en riesgo nutricional susceptibles de realizar una valoración nutricional completa y un tratamiento nutricional complementario.[240,242] El propósito de los métodos de cribado es predecir la probabilidad de una mejor o peor evolución clínica debido a factores nutricionales.[242]

Existen una amplia gama de cuestionarios estructurados para valorar el riesgo nutricional; entre los más utilizados, se hallan el Malnutrition Universal Screening Tool (MUST), el Mini Nutritional Assessment (MNA) y su forma abreviada (MNA Short Form [MNA-SF]), el Nutrition Risk Screening (NRS 2002), la Valoración Subjetiva Global (VSG) y VSG generada por el paciente. La selección del método a utilizar depende de la

población a cribar: adultos, ancianos, en la comunidad, hospitalizados, institucionalizados, etc.

A continuación se describen los métodos de cribado más utilizados para valorar el riesgo nutricional que han demostrado tener capacidad predictiva pronóstica (deterioro funcional, dependencia, institucionalización, complicaciones, ingresos y reingresos hospitalarios, mortalidad). Los cuestionarios estructurados se presentan en el Anexo.

2.4.1.1. Mini nutricional Assessment y Mini nutricional Assessment-Short Form.

El Mini nutricional Assessment (MNA) fue desarrollado específicamente para estratificar riesgo nutricional en ancianos (individuos mayores de 65 años) siendo validado en diversos escenarios como atención primaria, residencias y hospitales, y en múltiples condiciones clínicas, incluido el deterioro cognitivo (demencia)[16].La forma original o "completa", considera factores antropométricos, médicos, de estilo de vida, dietéticos y psicosociales a partir del cual puntúa y subdivide al EN de los pacientes en "normal" cuando la puntuación se encuentra entre 30 y 24, "riesgo de desnutrición" entre 23,5 y 17 puntos, y "desnutrición" cuando el valor es menor a 17.[243] En esta población, la sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo son de 96%, 98%, y 97%, respectivamente[16] y tiene la ventaja de haber sido validado en pacientes con demencia.[16,244] Esto ha llevado a la ESPEN a recomendarlo como la primera herramienta a utilizar en ancianos en todos sus ámbitos.

En pacientes hospitalizados, su aplicabilidad puede verse reducida ya que precisa la determinación del peso, talla (si bien pueden ser estimadas de diversas maneras) y necesita de la colaboración del paciente y/o familiar para su confección (a veces difíciles de obtener en pacientes agudos). Incluso en estas condiciones, se ha demostrado que en pacientes que no pueden colaborar en su confección (demencia, ictus grave), el

asesoramiento de un familiar directo puede soslayar estos inconvenientes[245], aunque un estudio señaló que esta modalidad podría sobreestimar el riesgo nutricional.[246]

La forma abreviada del MNA, Mini nutricional Assessment-Short Form (MNA-SF), fue diseñado para realizar la entrevista en menos tiempo, 3 minutos en lugar del 15 minutos del MNA, sin perder excesiva sensibilidad ni especificidad (85% y 84%, respectivamente)[247]. Incorpora información sobre factores que pueden afectar al estado nutricional en los 3 meses previos (reducción de la ingesta, pérdida de peso, enfermedad aguda o estrés psicológico), y datos clínicos que se asocian indirectamente con alimentación inadecuada (movilidad y problemas neuropsicológicos). Al igual que el MNA, categoriza a los pacientes en "desnutrido", "en riesgo de desnutrición" y "buen estado nutricional o normal". Como ventaja adicional al corto tiempo de realización, incorpora la posibilidad de sustituir el IMC, difícilmente disponible en pacientes agudos hospitalizados, por la circunferencia de la pantorrilla sin perder sensibilidad ni especificidad.[248]

2.4.1.2. Malnutrition Universal Screening Tool (MUST)

Esta herramienta desarrollada por la BAPEN (siglas del inglés Britanic Society of Parenteral and Enteral Nutrition; Sociedad Británica de Nutrición Parenteral y Enteral) fue diseñada para detectar desnutrición y obesidad en adultos de la comunidad[249], siendo posteriormente reproducida y validada para el ambiente hospitalario e instituciones de cuidados prolongados.[250] En base al IMC, pérdida de peso inexplicada en los últimos 3 meses, y la presencia o ausencia de una enfermedad grave, estratifica al paciente en bajo, medio y alto riesgo de desnutrición. A partir de esta estratificación inicial, determina si la intervención nutricional terapéutica es necesaria. Como limitaciones no incorpora ninguna medida de funcionalidad (importante en el anciano) y se centra en exceso sobre la enfermedad aguda.

Al ser una herramienta que demostró tener importancias implicancias pronósticos, en Europa es el método de cribado de elección para adultos de la comunidad, si bien es útil también en otros ámbitos (institucional y hospitalario).[227,250-253]

2.4.1.3. Nutritional Risk Screening (NRS 2002)

Este método, desarrollado para pacientes hospitalizados en unidades de agudos, puntúa la pérdida de peso reciente en un tiempo determinado, presencia de reducción de ingesta alimenticia (y su severidad) y el IMC, combinado con la valoración subjetiva de la severidad de la enfermedad que motivó el ingreso y la edad del paciente (si tiene más o menos de 70 años). Ante un NRS 2002 > 3 se clasifica al paciente como "en riesgo nutricional" y plantea la necesidad de un plan de actuación nutricional.[239]

Este método de rastreo, fácil de realizar en pacientes ingresados, presenta elevada sensibilidad y baja especificidad, principalmente por la relevancia que impone la valoración subjetiva de la enfermedad de ingreso. Sin embargo en el año 2.003, la ESPEN la recomendó como método de screening para pacientes hospitalizados en los que no pueden obtenerse el riesgo nutricional a través del MNA.[239]

2.4.1.4. Valoración Global Subjetiva (VSG) y VGS generada por el paciente (VSG-GP)

La Valoración Global Subjetiva (VGS) fue la primera herramienta de cribado ampliamente difundida por su alta sensibilidad y especificidad y es el método de rastreo con el cual se han comparado algunos métodos posteriormente desarrollados (MUST, MNA, etc.). Recoge aspectos de la historia clínica (patrón de los cambios ponderales, cambios en la ingesta, capacidad funcional y síntomas gastrointestinales que repercuten sobre la nutrición), y hallazgos de exploración física (pérdida de tejido celular subcutáneo, atrofia muscular y presencia de edema) para dividir a los pacientes en "bien nutridos" (A), "leve/moderadamente desnutridos" (B), y "severamente desnutridos" (C).[254] Difiere de

otros métodos de cribado por ser el único que evalúa la capacidad funcional de los enfermos y por ser un buen método para evaluar desnutrición crónica.[255]

Su principal crítica es que su precisión depende en demasía de la experiencia del operador[256-258] y que su sensibilidad para detectar cambios recientes del estado nutricional es baja.[259] A su vez, dicha herramienta no fue desarrollada específicamente para pacientes gerontes.

Debido a la incapacidad de detectar cambios agudos, y por ende no ser útil para un seguimiento clínico una vez instaurado un tratamiento nutricional, algunos autores propusieron algunas modificaciones dando lugar a la VGS generada por el paciente.[260] Esta última se ha utilizado especialmente en pacientes oncológicos e introduce a la VGS aspectos sobre la afectación de hábitos dietéticos, enfermedades o condiciones preexistentes, y cuantificación del estrés metabólico agudo.

Está diseñado para que el propio paciente complete la primera parte correspondiente a la historia médica (peso actual, alimentación en el último mes, síntomas ligados a la alimentación, capacidad funcional), y el profesional valore y puntúe las enfermedades/condiciones existentes, la demanda metabólica actual y el examen físico (segunda parte). La puntuación varía ente 0 y 35, y cuanto más elevado es el valor, mayor es el riesgo de DN. Cuando se comparó con el VGS en pacientes con cáncer, la VGS-GP tuvo una sensibilidad del 98% y especificidad del 82%.[255] Acarrea el inconveniente de la VGS al ser operador-dependiente y requerir la colaboración del paciente para rellenar el minucioso cuestionario inicial.

2.4.1.5. Estudios comparativos entre los métodos de cribado

Algunos estudios han comparado las herramientas de cribado actualmente disponibles. Valero et al. al confrontar el NRS 2002 y la VGS en una muestra de 135 pacientes hospitalizados, encontraron que ambos métodos podían utilizarse para

identificar individuos en riesgo nutricional: los pacientes clasificados como C (severamente desnutridos) por VGS versus aquellos clasificados con una puntuación ≥ 3 por NRS 2002, era 40,7% versus 45,1%, respectivamente. Sin embargo, cuando se incluyeron los pacientes con graduación B (desnutrición leve-moderada) el valor de pacientes en riesgo por la VGS era del 63%, diferencia considerable con el 45,1% del NRS 2002.[261]

Por su parte, Kyle et al. evaluaron el estado nutricional de 995 pacientes al momento del ingreso hospitalario para comparar 3 herramientas (MUST, NRS 2002 y Nutricional Risk Index -NRI-) con la VGS. Los resultados mostraron que la sensibilidad para diagnosticar riesgo de desnutrición fue del 62%, 61% y 43% y su especificidad de 93%, 76% y 89% para el NRS 2002, MUST y NRI, respectivamente; y, a su vez, las 4 herramientas fueron capaces de predecir la prolongación de la estancia hospitalaria. Los autores concluyen finalmente que el estado nutricional en pacientes hospitalizados puede ser valorado tanto con el NRS 2002 y MUST como con la VGS.[227] Stratton et al. llega a las mismas conclusiones en pacientes hospitalizados al comparar el MUST con otras múltiples herramientas de cribado (NRS 2002, MNA, VGS y otros).[251]

Al comparar el MNA, VGS y el NRS 2002 en 121 pacientes ingresados en un hospital geriátrico, Bauer et al. encontraron que, si bien los porcentajes de malnutrición encontrados por las 3 herramientas fueron distintos (70%, 45% y 40,3%, respectivamente), solo los pacientes identificados como “desnutridos” o “en riesgo de desnutrición” por el MNA tuvieron una asociación significativa con una mayor estancia hospitalaria.[261] Así mismo, otros autores señalaron que el MNA fue el único método que demostró presentar mayor capacidad predictora de morbimortalidad en acianos hospitalizados al compararse con el VSG.[262,263]

El objetivo del cribado nutricional es predecir la evolución de los individuos en función de unos parámetros nutricionales. En el año 2.003 la ESPEN sugirió utilizar como métodos de cribado, el MUST en población ambulatoria, el NRS 2002 en pacientes hospitalizados y el MNA en ancianos de todos los ámbitos.[242] El reciente Consenso Multidisciplinar sobre Abordaje de la Desnutrición Hospitalaria de la SENPE publicado en el año 2.011, propuso el mismo método de cribado para los adultos ambulatorios (es decir, el MUST), y aconseja la versión corta del MNA (MNA-SF) para los ancianos ambulatorios.

Debido a la validez que demostraron el MNA y el MUST en los ambientes hospitalarios y en residencias geriátricas, deja a libre elección el método a utilizar para el cribado de desnutrición en estos contextos[264],aunque cita puntualmente que si no se hace ningún método de cribado, al menos se investigue sobre el IMC, cambios involuntarios de peso en los últimos 3-6 meses y modificaciones en la ingesta habitual el último mes (es decir, los tres parámetros iniciales del MUST), para iniciar una valoración nutricional más completa.[264]

En cuanto a la conducta médica posterior, tanto la sociedad europea como la americana sugieren que los pacientes clasificados como portadores de un “estado nutricional normal” o “adecuado” por cualquiera de estos métodos de cribado, deberían ser reevaluados a los 6 meses; aquellos considerados “en riesgo de desnutrición” deberían recibir una valoración nutricional exhaustiva; y, por último, en aquellos clasificados como en “estado de desnutrición” convendría iniciar un soporte nutricional específico junto a la valoración nutricional.[240]

2.4.2. Valoración Nutricional

La Valoración Nutricional (VN) es una aproximación exhaustiva e íntegra de la situación nutricional de un paciente a través de la historia clínica general, que incluye la valoración

de la ingesta dietética, la exploración física global, que contiene la medición de parámetros antropométricos, y la determinación de parámetros analíticos comúnmente afectados por los cambios del estado nutricional.[241,264] Se comentan brevemente los aspectos relevantes de la VN.

2.4.2.1. Evaluación de la Ingesta Dietética

La importancia de la evaluación dietética es crucial porque la ingesta inadecuada es el primer estadio de la depleción nutricional, al que le seguirán indefectiblemente si esto no se corrige, las alteraciones bioquímicas y por último las manifestaciones clínicas.

El objetivo de este punto de la valoración nutricional consiste en determinar la cantidad y calidad de los alimentos que el individuo ingiere, y si esto es adecuado para sus necesidades. Esto se realiza a través de las encuestas o entrevistas dietéticas.[264,265]

Resumidamente, existen varias encuestas prospectivas, como el llamado Régimen dietético (por peso real o estimado, con o sin análisis bioquímico, mixtos), y retrospectivas, ente los que destacan el Recordatorio dietético de 24 horas o 3 días (básico), Historia dietética (información cuali y cuantitativa de un período más prolongado), y Frecuencia de consumo de alimentos (información cualitativa exhaustiva).

Las entrevistas prospectivas son más exactas aunque son más tediosas, requieren de mucho tiempo y es crucial la activa colaboración por parte del individuo. Estos inconvenientes hacen que los métodos retrospectivos sean los más utilizados, siendo la dependencia de la memoria del paciente el principal inconveniente (importante en ancianos u hospitalizados). De los métodos retrospectivos, el “Recordatorio de 24 horas” es la herramienta de elección por su aplicabilidad, fácil confección y bajo sesgo de entrevistador y entrevistado (tabla 11). Este consiste en solicitar al individuo que recuerde el alimento consumido el día previo siguiendo un listado bien estructurado y orden diario por comidas.

Tabla 11. Estructura del Recordatorio de 24 horas.

RECORDATORIO DE 24 HORAS

Trate de recordar todos los alimentos y bebidas que consumió ayer. Antes anotaremos algunos datos que permitirán estimar sus ingestas recomendadas.

- Fecha correspondiente al día de recuerdo:
- Nombre:
- Edad:
- Sexo:
- Peso (kg):
- Talla (m):
- Actividad física (baja, moderada, alta):
- La comida anterior, ¿ha sido diferente por algún motivo?

  SÍ NO
- SÍ, indique por qué:
- Indique si consume suplementos (tipo y cantidad)

RECUERDO DE 24 HORAS

DESAYUNO	HORA:	LUGAR:
		Alimentos (calidad y cantidad): Azúcar:
COMIDA	HORA:	LUGAR:
Menús y proceso culinario		Alimentos (calidad y cantidad): Bebidas: Pan: Aceite (tipo):
MERIENDA	HORA:	LUGAR:
Menús y proceso culinario		Alimentos (calidad y cantidad):
CENA	HORA:	LUGAR:
Menús y proceso culinario		Alimentos (calidad y cantidad): Bebidas: Pan: Aceite (tipo):
ENTRE HORAS	HORA:	LUGAR:
Menús y proceso culinario		Alimentos (calidad y cantidad):

2.4.2.2. Evaluación Antropométrica

A través de las medidas antropométricas puede estimarse indirectamente las reservas de grasas y proteínas somáticas (masa magra). Estas medidas son:

2.4.2.2.1. Peso: es una medida sencilla que solo requiere una báscula, aunque no siempre es fácil su obtención (ej. encamados). Si bien la información del peso como valor aislado es útil al comparase con los percentiles de la población de referencia (tabla 12), su variaciones son un índice más útil en la determinación del EN. Una pérdida de peso involuntaria superior al 5% en 1 mes, al 7,5% a 3 meses y al 10% en los últimos 6 meses se asocia a un aumento del riesgo de

complicaciones por desnutrición, y este riesgo aumenta al incrementarse la pérdida en relación con el tiempo.[266]

Tabla 12. Percentiles del peso en la población y clasificación del estado nutricional por el peso[267]

Grupo de edad	Percentiles (kg)						
	5	10	25	50	75	90	95
Varones							
65-69	55	60	64	70	78	85,5	90
70-74	57	60	64	71,5	77,5	83,75	90
75-79	50	54	60,5	67,25	73	82,5	90,5
80-84	52	56,5	62	66	71,5	78,5	82
≥ 85	48,5	52	54	64,25	67,5	73,5	75,5
Mujeres							
65-69	49,5	52	57,5	66,5	72,5	79	85,5
70-74	45,5	47	54	60	66,5	74,5	78
75-79	43,5	49	54	62	67,5	72	75,5
80-84	40,5	43,5	51	56,25	61,5	68	70
≥ 85	41,5	42	47	51,25	59	67,5	73,5

Percentil	Estado nutricional
< 5	Malnutrición grave
5-10	Malnutrición moderada
10-15	Malnutrición leve
15-85	Normal
> 85	Sobrepeso/Obesidad

2.4.2.2.2. Talla: medida sencilla y útil en combinación con el peso para calcular el Índice de Masa Corporal (ver más adelante). En ancianos y pacientes encamados, y basándose en la premisa de que los huesos largos mantienen su longitud en la madurez, la talla puede estimarse de forma bastante precisa a partir de la longitud talón-rodilla[268], longitud cubital[253], o de la distancia rodilla-maleolar[269] (tabla 13).

Tabla 13. Fórmulas para el cálculo de la talla

Fórmula rodilla – talón de Chumlea
Para la talla del hombre = (2,02 x altura rodilla) - (0,04 x edad) + 64,19
Para la talla de la mujer = (1,83 x altura rodilla) - (0,24 x edad) + 84,88
Fórmula rodilla – maléolo de Arango y Zamora
Para la talla del hombre (cm) = (LRM x 1,121) – (0,117 x edad años) + 119,6
Para la talla de la mujer (cm) = (LRM x 1,263) – (0,159 x edad años) + 107,7

2.4.2.2.3. Índice de Masa Corporal (IMC): es una medida de asociación entre el peso y la talla del sujeto. Constituye un indicador de adiposidad corporal y su principal utilidad se centró en la clasificación de la obesidad. En la esfera del deterioro nutricional no existe un criterio uniforme para delimitar normopeso y peso insuficiente (tabla 14). Para adultos, tanto la Organización Mundial de la Salud (OMS) como la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO), definen como "peso insuficiente" a aquellos valores de IMC <18,5 Kg/m^2. Sin embargo para los ancianos, la SENPE y la Sociedad Española de Geriatría y Gerontología (SEGG) definen en base a los estudios disponibles en esta población, como "peso insuficiente" a valores entre 22 y 18,5 Kg/m^2 y "DN leve", "DN moderada" y "DN severa" cuando el IMC se encuentran entre 17-18,4 Kg/m^2, 16-16,9 Kg/m^2 y <16 Kg/m^2, respectivamente. Cuando no pueden obtenerse el peso y/o la talla, el IMC se puede calcular a partir de la circunferencia braquial media (CBM)[253]: en adultos, una CBM menor de 23,5 cm, se correlaciona con un IMC menor de 20 Kg/m^2 ("peso insuficiente").

Tabla 13. Valoración nutricional mediante el índice de Masa Corporal para adultos según la OMS y SEEDO, y para ancianos según SENPE y SEGG[267].

Valoración nutricional	OMS	SEEDO	Ancianos
Desnutrición severa			< 16 kg/m^2
Desnutrición moderada			16-16,9 kg/m^2
Desnutrición leve			17-18,4 kg/m^2
Peso insuficiente	< 18,5 kg/m^2	< 18,5 kg/m^2	18,5-22 kg/m^2
Normopeso	18,5-24,9 kg/m^2	18,5-21,9 kg/m^2	22 -29,9 kg/m^2
Riesgo de sobrepeso		22-24,9 kg/m^2	
Sobrepeso	25-29,9 kg/m^2	25-26,9 kg/m^2	27-29,9 kg/m^2
Sobrepeso grado II (preobesidad)		27-29,9 kg/m^2	
Obesidad grado I	30-34,9 kg/m^2	30-34,9 kg/m^2	30-34,9 kg/m^2
Obesidad grado II	35-39,9 kg/m^2	35-39,9 kg/m^2	35-39,9 kg/m^2
Obesidad grado III	≥ 40 kg/m^2	40-49,9 kg/m^2	40-40,9 kg/m^2
Obesidad grado IV (extrema)		≥ 50 kg/m^2	≥ 50 kg/m^2

2.4.2.2.4. Espesor de los Pliegues Cutáneos (EPC): la determinación y la suma de los espesores de los pliegues cutáneos tricipital (PCT), bicipital (PCB), suprailíaco (PCS) y subescapular (PCE) mediante un lipocaliper o plicómetro, permite evaluar la distribución de la grasa corporal (figura 20) y clasificar a los sujetos en función de los percentiles de referencia (tabla 14). A partir de los pliegues cutáneos puede calcularse el porcentaje de grasa corporal total (fórmulas de Durin y Rahaman, y de Siri).[270]

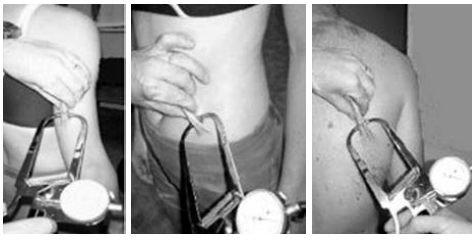


Figura 20. Pliegues tricipital, suprailíaco y subescapular determinados por el plicómetro

Tabla 14. Percentiles de pliegue tricipital[267]

Grupo de edad	Percentiles (mm)						
	5	10	25	50	75	90	95
Varones							
65-69	7,5	8	9,5	11,5	14	17,25	18,5
70-74	7	7,5	9,5	12	14	16,5	19
75-79	6	7	9	11,5	14	17	20,5
80-84	7	8	9,5	12,5	14,5	17	18,5
≥ 85	5	6	8,5	10,75	13	16,5	18
Mujeres							
65-69	14	16	18,5	21	23	25,5	26,5
70-74	11,5	14	16,5	19,5	23	26,5	26,5
75-79	13	14	16	19	22	23,5	25
80-84	10	12	14,5	18	21	23	24
≥ 85	10	10,5	13,25	16,25	18	23,5	24,5

2.4.2.2.5. Circunferencia o perímetros de miembros: la medición del circunferencia braquial media (CBM) con una cinta métrica flexible e inextensible puede dar una aproximación al estado nutricional del paciente al compararse con los percentiles de referencia. A su vez, junto al PCT permite calcular el perímetro muscular braquial (ecuación de Jelliffe) y mediante fórmulas posteriores, determinar las áreas muscular (CAMA) y grasa (MAFA) del brazo, determinaciones que permiten comprobar mejor la masa magra y grasa que los valorados por el PCT y CBM aisladamente.[271] La circunferencia de la pantorrilla (CP) es una medida antropométrica directa, que también guarda relación con la masa libre de grasa. Un estudio realizado con población anciana española demostró que existe un grado de asociación directa entre la CP cuando el valor era menor de 31 cm. y el riesgo de desarrollar desnutrición.[272]

Tabla 15. Percentiles de la circunferencia braquial media[267]

Grupo de edad	Percentiles (cm)						
	5	10	25	50	75	90	95
Varones							
65-69	22,54	23,91	24,94	26,54	28,85	30,66	32
70-74	22,7	23,53	25,23	26,45	28,32	29,51	31
75-79	21,23	22,7	24,41	25,74	27,86	30	31
80-84	20,70	22,88	23,94	25,28	27,07	28,13	28,5
≥ 85	20,23	20,93	22,38	23,62	25,33	26,75	27
Mujeres							
65-69	20,80	21,4	23,25	25,45	27,87	30,34	31,98
70-74	19,97	21,17	22,66	24,4	26,24	29,05	
75-79	19,29	20,34	22,46	24,5	26,5	29,24	31,07
80-84	18,47	19,03	20,94	23,51	25,12	26,5	20
≥ 85	18,95	18,91	20,12	21,73	23,96	25,31	27,59

2.4.2.3. Evaluación de Parámetros Bioquímicos

Existen varios parámetros analíticos que se han utilizado históricamente como marcadores nutricionales, si bien la mayoría pueden verse afectados por factores no nutritivos limitando su utilidad para una valoración precisa. A continuación se comentan la utilidad y limitaciones de los parámetros bioquímicos disponibles.

2.4.2.3.1. Proteínas viscerales

La concentración plasmática de proteínas sintetizadas por el hígado se utilizan como medida indirecta de la masa proteica corporal. Si bien pueden dar cuenta del EN del paciente, sobre todo el clínicamente estable, es decir sin intercurrencias al momento de su determinación, sus variaciones pueden corresponder a otras causas como la masa funcional hepática, índice de utilización metabólica, excreción urinaria, distribución intra y extravascular, y grado de hidratación.[273]

En términos generales de VN, las proteínas con vida media prolongada son más útiles para evaluar cambios crónicos en el estado nutricional, mientras que aquellas de vida media corta son más rentables en un marco agudo y subagudo del deterioro nutricional.[274]

Las proteínas viscerales más utilizadas son:

2.4.2.3.1.1. Albúmina: es una proteína de vida media larga (18 días), con una amplia reserva corporal y su valor plasmático refleja el resultado neto entre la

síntesis hepática (12-15 g/día), la distribución plasmática y las pérdidas.[275] Múltiples situaciones clínicas, más allá de las variaciones del EN pueden afectar sus concentraciones plasmáticas limitando su utilidad en este escenario. A pesar de ello, la albuminemia es un marcador biquímico que predice mortalidad hospitalaria y en la población general, tiempo de estancias y reingresos hospitalarios.[276-278]

Enfermedades crónicas que afectan su síntesis (hepatitis crónica, congestión hepática por insuficiencia cardíaca) y que aumentan su pérdida (síndrome nefrótico y enteropatía perdedora de proteínas) pueden afectar su concentración.[273]

2.4.2.3.1.2. Transferrina: la transferrina es la proteína transportadora de hierro sérico. Al tener una vida media de 8 días y un pool plasmático mucho menor que la albúmina, refleja mejor los cambios agudos del estado nutricional en pacientes estables. Determinaciones menores de 175 mg/dl sugieren desnutrición y por debajo de 100 mg/dl, desnutrición severa. Su síntesis hepática está inversamente regulada por los depósitos de hierro corporal. En condiciones como infecciones, síndrome nefrótico y hepatitis sus valores se ven reducidos.[273,279]

2.4.2.3.1.3. Prealbúmina: también llamada transtiretina, es la proteína transportadora de tiroxina. Al tener una vida media corta, entre 1 y 3 días, y una reserva corporal escasa, la prealbúmina disminuye más rápidamente que a la albúmina y transferrina ante la depleción proteica y retorna rápidamente a valores normales tras el aporte proteico. Por estas características, es considerada un buen marcador de cambios rápidos en el estado nutricional[280], y en el monitoreo de la respuesta a la terapia nutricional.[273,274] Su valor puede verse afectado negativamente en pacientes con enfermedad hepática terminal, inflamación (sepsis, quemados), estrés y deficiencia de hierro.[274]

2.4.2.3.1.4. Proteína ligada al retinol (o transtiretina): es la proteína transportadora de vitamina A. Debido a sus 12 horas de vida media se considera un marcador sensible de cambios agudos del estado nutricional.[265,273] Sus niveles se afectan sensiblemente por las mismas situaciones que la prealbúmina y, al ser filtrada y metabolizada por el riñón, aumenta su concentración en la insuficiencia renal. No suele utilizarse en la clínica cotidiana.[279]

Los niveles plasmáticos de proteínas viscerales sufren amplias variaciones ante las situaciones clínicas de estrés agudo sin estar ello relacionado con el estado nutricional.[281] En respuesta al estrés agudo, las citoquinas liberadas en la respuesta inflamatoria, principalmente IL-2, IL-6 y TNF-α, incrementan la síntesis de reactantes de fase aguda como la Proteína C Reactiva (PCR), fibrinógeno, etc, y suprimen la producción de proteínas viscerales, también denominadas "reactantes de fase aguda negativos". A su vez, las citoquinas son responsables también de aumentar la permeabilidad capilar resultando en una redistribución de las proteínas hepáticas desde el espacio intravascular al extravascular. El resultado final de la respuesta inflamatoria es un descenso marcado de la albúmina, prealbúmina y transferrina sin estar relacionado con el estado nutricional.[273] Por lo tanto, en pacientes con una condición aguda, la determinación sérica de proteínas viscerales no es un parámetro fiable del estado nutricional.[273,281]

2.4.2.3.2. Proteínas somáticas: creatinina urinaria

La creatinina es el producto de degradación de la creatina muscular y su ritmo de producción diario es constante en presencia de una función renal normal e hidratación adecuada. Su excreción en orina de 24 horas, en relación a la talla (índice creatinina/talla), se ha utilizado como herramienta para determinar la masa magra o muscular al existir tablas preestablecidas según sexo y talla para comparar.[282] Valores menores de 80% son considerados como indicadores de depleción proteica,

clasificándose como severa cuando es menor de 60%.[282] Este índice da falsamente bajo en pacientes con falla renal e inadecuadamente alto ante una dieta rica en proteínas. En ancianos, este índice puede ser problemático y no está estandarizado.[274]

2.4.2.3.3. Función inmunitaria

La desnutrición es una causa secundaria de deficiencia inmunitaria y si bien no se conoce con precisión el mecanismo responsable, la disfunción de linfocitos T parecen ser un común denominador del compromiso inmunológico en este escenario. Se ha propuesto que un recuento de linfocitos T menor de 1.800/mm^3 es indicativo de desnutrición, nominándose como desnutrición severa cuando el recuento es menor de 800/mm^3.

Si bien el recuento linfocitario disminuye con la progresión de la DN, su falta de correlación con parámetros nutricionales (medidas antropométricas, otros marcadores bioquímicos y clasificación por métodos de rastreo como el MNA) y la amplia variación en diversos escenarios clínicos (infecciones, cirugía, edad avanzada, cáncer, etc), no se considera un parámetro útil para evaluar el EN.[283]

2.4.2.3.4. Colesterol plasmático

Los niveles de colesterol inferiores a 160 mg/dl han sido considerados una expresión de la concentración plasmática disminuida de apolipoproteínas y, por ende, de proteínas viscerales.[284] La hipocolesterolemia parece ocurrir tardíamente en la evolución de la desnutrición, por lo que no es útil como parámetro de cribado o precoz.[274] En ancianos, existe una asociación inversa entre los niveles de colesterol y mortalidad[285,286], tanto en población general[287], institucionalizados[288,289] como hospitalizados[290].

2.4.2.3.5. Leptina

La Leptina es una hormona producida por los adipocitos blancos que induce una reducción de la ingesta y a un aumento del gasto energético mediante el incremento de la tasa metabólica y de la termogénesis mediado por el hipotálamo.[291] Los niveles plasmáticos de leptina se correlacionan la masa grasa, y en mujeres los valores suelen ser mayores que en hombres, incluso si se ajusta por la grasa corporal total.[292]

Algunos estudios publicados en la última década encontraron una fuerte correlación entre los niveles séricos bajos de leptina y la presencia de desnutrición definida por múltiples parámetros bioquímicos, antropométricos y herramientas de rastreo (MNA), en ancianos de la comunidad y hospitalizados.[293-295]

En el estudio de Bouillanne y colaboradores, al comparar los valores de leptina con los parámetros antropométricos de desnutrición (IMC, espesor del pliegue cutáneo), encontraron que el punto de corte inferior para el diagnóstico de desnutrición con mejor sensibilidad y especificidad (~90% y ~82%, respectivamente) era 4 ug/L para hombres, y 6,48 ug/L para mujeres. [294] Por su parte, el trabajo de Amirkalali et al., encontró que, al compararlo con el MNA, el punto de corte óptimo para diferenciar "bien nutrido" de aquellos que no lo estaban (incluyendo a pacientes en riesgo de malnutrición y desnutridos) se establecía en 4,3 ng/mL en hombres (sensibilidad 66,7% y especificidad 73,1%) y en 25,7 ng/mL en mujeres (sensibilidad 78,9% y especificidad 50%).[296]

Los niveles de leptina plasmática no solo demostraron ser útiles para evaluar el estado nutricional en ancianos, sino también en adultos con enfermedades crónicas estables como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica[297], insuficiencia renal crónica en hemodiálisis[298], pancreatitis crónica estable.[299,300] y alcoholismo crónico.[301] En estos contextos la hipoleptinemia también se asoció de forma significativa con el estado de desnutrición.

Como puede observarse, actualmente no se dispone de un único método “gold standart” universalmente aceptado para determinar con precisión el estado nutricional de los pacientes. Su identificación se basa preferentemente en la evaluación combinada de una adecuada historia clínica, que incluya la valoración precisa de la historia dietética y las variaciones de peso recientes, junto a parámetros antropométricos y datos analíticos. Ningún dato aislado es suficiente para conocer el estado nutricional de un individuo.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

3. ESTADO NUTRICIONAL EN PACIENTES CON ICTUS

3.1 Prevalencia

La desnutrición es común en los pacientes con ictus.[40] Debido a que la enfermedad cerebrovascular es una patología que afecta predominantemente a pacientes mayores de 65 años, población vulnerable al deterioro del estado nutricional por múltiples causas, entre un 9 y 35% de los pacientes que ingresan por un ictus presentan desnutrición como condición preexistente.[27,28,30-32,39]A su vez, en el transcurso del ingreso y posteriormente al alta hospitalaria, al valorarse el estado nutricional en las unidades de rehabilitación, dicha prevalencia se incrementa considerablemente, alcanzando hasta un 50-60%[33,38,302,303], por una combinación de factores entre los que cabe mencionar la presencia de disfagia, déficit neurológicos que imposibilitan la alimentación (postura inadecuada, déficit motor en miembros superiores y déficit visuales)[304,305], retraso al iniciar la alimentación por vía oral/enteral o suspensión de la misma por múltiples causas (realización de estudios complementarios, diarrea, hiporexia y náuseas por polifarmacia, depresión post-ictus y deterioro cognitivo[306,307]).

En un trabajo reciente publicado en la revista Stroke, Foley et al. llevaron a cabo una revisión bibliográfica de los estudios divulgados desde 1.985 hasta 2.008 con el objetivo de determinar la prevalencia de desnutrición en pacientes con ictus y evaluar los métodos de valoración nutricional utilizados para su identificación.[40] Los autores hallaron que el porcentaje de pacientes con ictus identificados como desnutridos en 18 estudios que cumplieron los criterios de selección de la revisión, varió entre 1,3% y 73%. Al intentar explicar la amplia variabilidad de los resultados, exponen algunas hipótesis y remarcan la importancia de la heterogeneidad de los métodos de valoración nutricional utilizados: ningún estudio compartía el método de valoración utilizado y solo 3 herramientas utilizadas estaban validadas para la identificación de desnutrición.[40] Así mismo, aseveran que la mayoría de los estudios no determinan claramente si la desnutrición es una

condición preexistente o una consecuencia posterior al evento cerebrovascular. Finalmente, concluyen que no pueden establecer de forma concreta la prevalencia real de la desnutrición en los pacientes con ictus.[40]

3.2. Influencia del estado nutricional en los pacientes con ictus isquémico

La mayoría de los estudios actualmente disponibles coinciden en que la malnutrición en los pacientes con ictus, como ocurre en otros escenarios clínico y quirúrgicos, se relaciona de forma independiente con el desarrollo de una amplia gama de complicaciones (infecciones intrahospitalarias, ulceras por presión, descompensación de enfermedades crónicas, etc.), deterioro funcional y prolongación de la estancia hospitalaria.[27-33]

A diferencia de este acuerdo en términos de morbilidad entre los estudios, los resultados en relación a la mortalidad son disímiles. Si bien algunos autores señalan a la malnutrición como un factor capaz de incidir en este aspecto[27-29], estudios recientes no encuentran dicha asociación al ajustar sus resultados a otras variables como edad, gravedad del ictus, etc.[30,32].

En el análisis de la cohorte prospectiva de 3.012 pacientes incluidos en el estudio multicéntrico FOOD, se observó que los pacientes considerados como desnutridos por diversos parámetros clínicos en los primeros 7 días del ingreso, tenían un incremento significativo de dependencia y mortalidad a los 6 meses del evento. Estas conclusiones, sin embargo, contrastan en parte con otros resultados recientemente publicados.[30,32,34,39]

Davis et al. evaluaron el impacto de la desnutrición previa en un estudio longitudinal realizado en Australia que incluyó 185 pacientes admitidos por ictus isquémico utilizando como herramienta diagnóstica de desnutrición la VSG en las primeras 24 horas del ingreso. En el análisis inicial hubo una asociación significativa entre la malnutrición previa y el deterioro funcional y mortalidad a 30 días, aunque luego del

ajuste por múltiples factores (escala NIHSS, edad y escala de Rankin modificada), el tamaño del efecto de dichas asociaciones siguió siendo importante pero no estadísticamente representativo.[30]

Así mismo, el análisis retrospectivo de Martineau y colaboradores de una cohorte de 73 pacientes con ictus (no diferencia tipo ni gravedad del mismo) realizado en Francia, detectó que aquellos individuos clasificados como malnutridos por el método VGS generada por el paciente (VGS-GP), presentaban una mayor estancia hospitalaria, complicaciones (infecciones, úlceras por presión, taquicardia), frecuencia de disfagia y necesidad de alimentación enteral, aunque no hacen mención al pronóstico funcional ni a la mortalidad.[31]

Por último, Yoo et al., en su estudio prospectivo de 131 pacientes con ictus isquémico en Corea del Sur, obtiene resultados similares en cuanto complicaciones intrahospitalaria en pacientes diagnosticados como desnutridos en las primeras 24 horas por parámetros antropométricos y analíticos (pérdida de peso reciente y descenso de albúmina, pre-albúmina y transferrina séricas), sin alcanzar significancia estadística al evaluar mortalidad.[32]

Más allá de las diferencias poblacionales que puede haber entre los trabajos, la divergencia de resultados en cuanto al valor pronóstico del estado nutricional en los pacientes con ictus, pueden explicarse principalmente por dos factores: los métodos utilizados para la identificación del estado nutricional y el momento del ingreso en que se realizó dicha valoración. La tabla 1 enseña los estudios que investigaron sobre el pronóstico del estado nutricional en los pacientes con ictus donde figuran los criterios/métodos utilizados para el diagnóstico de desnutrición, cual de ellas han sido validadas para ello y el momento en que se realizó la evaluación nutricional.

Tabla 16. Estudios que evaluaron la prevalencia de desnutrición en pacientes con ictus

Autor/Año/País/ Tipo de Estudio	Criterios utilizados para la detección de Malnutrición	Momento de la evaluación nutricional	Prevalencia de Desnutrición	Validación del método
Axelsson et al. 1988; Suecia Prospectivo observacional	2 parámetros por debajo del límite de referencia: Albúmina (g/L): < 38; Prealbúmina (g/L): 0,18; Transferrina (g/L): 1,7; Pérdida de peso: <80% del peso habitual; EPT:4 niveles s/edad; CBM: 4 niveles s/edad.	Primeros 4 días (100 pacientes). Alta hospitalaria (78 pacientes)	4º día: 16% Alta: 22%	NO
DePippo et al. 1994; EEUU Controlado Randomizado	1 parámetro anormal: Albúmina (mg/dl): < 2,5; Cetonuria sostenida (> 2 semanas) sin glucosuria	Admisión a RHA hasta el alta (promedio 4,6 semanas post-ictus).	6,1%	NO
Unosson et al. 1994; Suecia Prospectivo observacional	3 parámetros por debajo del límite de referencia: Albúmina (g/L): < 36; Prealbúmina (g/L): 0,20; Peso: <80% del peso estiamado; EPT <6 mm en H, y <12 mm M; CBM: 4 niveles s/edad y sexo; Test cutáneo de hipersensibilidad con induración < 10 mm.	Primeros 2 días (50 pacientes).	8%	NO
Finestone et al. 1995; Canadá Prospectivo observacional	3 parámetros por debajo del límite de referencia: Albúmina (g/L): < 35; Transferrina (g/L): 2; Linfocitos totales < 1.800/mm^3; Peso: <90% del peso estimado, < 95% del peso habitual, o IMC <20; Pliegue Cutáneo: suma de 4 pliegues< percentilo 5 de ref.; CBM: < percentilo 5 de ref..	Al momento de la admisión a RHA (entre 14 y 60 días postictus) Seguimiento luego del alta de RHA (2-4 meses)	2-3 sem: 49% (n=49) 4 sem: 34% (n=32) 8 sem: 22% (n=9) 2-4 meses: 19 (n=42)	NO
Davalos et al. 1996; España Prospectivo observacional	1 parámetro por debajo del límite de referencia: Albúmina (g/L): < 35; EPT:< percentilo 10 de ref.; CBM: < percentilo 10 de ref.	Determinación de los 3 parámetros los días 1, 7 y 14.	Día 1: 16,3% (n=104) Día 7: 26,4% (n=91) Día 14: 35% (n=43)	NO
Choi-Kwon et al. 1998; Corea del Sur Corte trasversal	1 parámetro bioquímico y más de 2 medidas antropométricas por debajo del límite de referencia: Albúmina < 35 g/L; Hemoglobina <12 g/dL;Linfocitos Totales < 1500/mm^3 . Masa Magra, EPC abdominal, EPC subcapsular, EPC tricipital: < 80% del valor de referencia; IMC <20 Kg/m^2.	Primeros 7 días de ingreso: 67 Ictus isquémico. 21 Ictus hemorrágico	25% (n=67) 62% (n= 21)	NO
Aquilani et al. 1999; Italia Cohorte prospectiva	1) Pérdida de peso (>10% con peso actual por debajo de la referencia, o >5%) + 2) 1 parámetro por debajo del límite de referencia: Albúmina < 35 g/L;Linfocitos Totales 1.800/mm^3; Área Muscular Braquial < percentilo 5 de ref.	Cualquier momento desde la admisión a rehabilitación hasta el alta (promedio 4,6 semanas).	6,1%	NO
Westergren et al. 2001; Suecia Prospectivo observacional	1) Una medición anormal de peso: IMC <20 Kg/m^2; Peso <80% del peso estiamado; Pérdida de peso >5% durante el ingreso + 2) Albúmina < 36 g/L	Determinación de los parámetros al ingreso, 1 mes y 3 meses	Día 1: 8% (n=24) Día 30: 29% (n=24) Día 90: 33% (n=24)	NO
Hama et al. 2005; Japón Cohorte Prospectiva	1 parámetro por debajo del límite de referencia: Albúmina < 40 g/L IMC < 19 Kg/m^2.	Admisión a RHA (promedio 44 días post-ictus).	22% por albúmina 57% por IMC (n=51)	NO

Poels et al. 2006; Holanda Cohorte prospectiva	Criterio primario: pérdida de peso >5% en 1 mes, pérdida de peso >10% a 6 meses, IMC "bajo" (< 18 Kg/m² para < 65 años; < 22 kg/m² para > 65 años). Criterio secundario (al menos 1 parámetro):Albúmina < 35 g/L; EPC tricipital: < 90% del valor de referencia; CBM < 90% del valor de referencia..	Admisión a RHA (promedio 34 días post-ictus) y a las 4 semanas.	Prevalencia DN con criterio primario: 35% (n=69) al ingreso y 3% a las 4 sem en RHA. Prevalencia DN con criterio secundario: 73% (n=69) al ingreso y 54% a las 4 sem.	NO
Brynningsen et al. 2007; Dinamarca Cohorte prospectiva	2 parámetro por debajo del límite de referencia: Albúmina < 32 g/L; Transferrina <49 umol/L; EPT< percentilo 10 de ref.; CBM < percentilo 10 de ref.	Determinación de los parámetros los días 7, 30, 90 y 180.	Día 7: 35% (n=100) Día 30: 33% (n=100) Día 90: 20% (n=100) Día 180: 22% (n=89)	NO
Yoo et al. 2008; Corea del Sur Cohorte prospectiva	1 parámetro por debajo del límite de referencia: Pérdida de peso > 10% en los últimos 3 mes, pérdida de peso > 6% durante la primera semana de ingreso; índice de peso <80%; Albúmina < 30 g/L; Transferrina <1,5 g/L; Pre-albúmina < 0,10 g/L.	Determinación de los parámetros los días 1 y 7.	Día 1: 12,2% (n=131) Día 7: 19,8% (n=131)	NO
FOOD trial 2003; Reino Unido Controlado Randomizado	Método de valoración informal (60%): desnutridos, bien nutridos, sobrepeso. Otros métodos: registros previos de peso o índice de masa corporal (20%), evaluación por un nutricionista (16%), determinaciones analíticas (11%) o antropométricas (2%).	Determinación dentro de los primeros 7 días del ingreso	9,30% (n=2.955)	SI
Davis et al. 2004; Australia Controlado Randomizado	Valoración Global Subjetiva (VGS) A: bien nutrido B desnutrición leve-moderada C: desnutrición severa Diagnóstico de DN: B o C	Día 1	16% (n=185)	SI
Martineau et al. 2005; Australia Retrospectivo	Valoración Global Subjetiva Generada por el Paciente (VGS-GP). A: bien nutrido B: desnutrición moderada o sospechada C: desnutrición severa. Diagnóstico de DN: B o C	Día 1	19,2% (n=73)	NO
Crary et al. 2006; EEUU Corte transversal	Mini nutritional Assessment (MNA). >24 puntos: bien nutrido 23,5-18 puntos: en riesgo de desnutrición <18 puntos: desnutrición. Diagnóstico de DN: ≤ 23,5 puntos	Día 1 o 2	26,3% (n=76)	SI
Pandian et al. 2011; India Corte transversal	Valoración Global Subjetiva (VGS) A: bien nutrido B desnutrición leve-moderada C: desnutrición severa Diagnóstico de DN: B o C	Día 1	27,2% (n=448)	SI

EPT: espesor del pliegue tricipital; CBM: Circunferencia Braquial Media; IMC: Índice de Masa Corporal; H: hombres; M: Mujeres; RHA: rehabilitación; DN: desnutrición.

Los primeros 12 estudios[27,32,33,35,36,38,302,303,308-311] señalados en la tabla 1 utilizaron 12 marcadores o indicadores diferentes para determinar el estado nutricional que no han sido investigados colectivamente para determinar si tales datos permiten emitir tal juicio de valoración nutricional. Estos trabajos utilizaron combinaciones de variables analíticas y

antropométricas, definiendo el estado de malnutrición cuando se encontraban 2 o más determinaciones alteradas, si bien en 5 de ellos solo se requería una sola variable alterada para hacer tal aseveración.[27,32,308,311] A esto se suma que para algunos parámetros, como por ejemplo la albúmina plasmática, se utilizaron puntos de corte distintos para definirlo como "medición alterada": la mayoría utilizó el punto de corte < 3,5 g/L, mientras que Hama y DePippo optaron por valores < 4 g/L y 2,5 g/L, respectivamente.[308,311]

En los pacientes con ictus, los parámetros bioquímicos y antropométricos pueden alterarse considerablemente. Es ampliamente reconocido que las proteínas viscerales (albúmina, transferrina y prealbúmina) no son sensibles ni específicas para evaluar el estado nutricional en los pacientes con enfermedades agudas, incluido el daño del tejido cerebral por ictus isquémico.[281] En estos casos, la respuesta inflamatoria induce un incremento de las proteínas con función protectora (globulinas, antioxidantes, opsonizantes, inhibidoras de proteasas, etc.) y consecuente reducción de la síntesis de proteínas viscerales a la vez que aumenta la permeabilidad capilar y salida al espacio extravascular de éstas, lo que se traduce en una reducción rápida de los valores plasmáticos de albúmina, prealbúmina y transferrina.[273]

Por su parte, los parámetros antropométricos, el peso y la talla, y por ende el IMC, no suelen ser fáciles de determinar en los pacientes con ictus, excepto que se disponga de una cama basculada para el peso (poco habitual), se estime la talla por la longitud femoral, o se considere a la CBM como un parámetro indirecto del IMC.[253] Así mismo, la circunferencia braquial y el espesor del pliegue cutáneo suelen alterarse en el transcurso del ingreso debido a edema por declive, atrofia muscular por desuso, etc.

Únicamente cinco estudios utilizaron métodos de evaluación nutricional validados para el diagnóstico de malnutrición, y de estos solamente cuatro[29,30,34,39] evaluaron su influencia sobre el pronóstico a largo plazo. Las herramientas fueron la "valoración

nutricional informal" (el 60% de los pacientes incluidos en el estudio FOOD)[29], la VGS[30,39] y MNA[34].

3.3. Estudios que evaluaron la influencia pronóstica del estado nutricional preexistente en el ictus

Debido a que el cribado nutricional no se encuentra sistematizado en el ámbito de la atención primaria suele desconocerse el estado nutricional preexistente de los pacientes cuando ingresan al hospital. A esto se suma, las limitaciones que presentan los parámetros analíticos y antropométricos habitualmente utilizados para valorarlo cuando el paciente es hospitalizado por una patología aguda, como es el caso del ictus.

La mayoría de los trabajos disponibles estudiaron la influencia de la desnutrición diagnosticada o desarrollada en el transcurso de la hospitalización[27,28,35,36,309] o durante el período de rehabilitación[33,38,302,303,308,310,311]; es decir, días, semanas o meses después de ocurrido el evento cerebrovascular. En cambio, muy pocos trabajos han focalizado su investigación en la influencia de la desnutrición como condición preexistente al evento cerebrovascular.

Para investigar sobre dicho aspecto, los estudios disponibles han utilizado dos estrategias para reconocer el estado nutricional basal: la primera consiste en realizar las determinaciones habituales (antropométricas y analíticas) en las primeras 24-48 horas de ingreso; y la segunda, utilizar herramientas de cribado validadas al momento del ingreso (o lo más precozmente posible). En la tabla 2 se enumeran los estudios que utilizaron dichos abordajes.

Tabla 17. Estudios que evaluaron la influencia del estado nutricional en los pacientes con ictus

Autor/Año/País/ Tipo de Estudio	Criterios utilizados para la detección de Malnutrición	Momento de la evaluación nutricional	Prevalencia de Desnutrición	Validación del método
Yoo et al. 2008; Corea del Sur Cohorte prospectiva	1 parámetro por debajo del límite de referencia: Pérdida de peso > 10% en los últimos 3 mes, pérdida de peso > 6% durante la primera semana de ingreso; índice de peso <80%; Albúmina < 30 g/L; Transferrina <1,5 g/L; Pre-albúmina < 0,10 g/L.	Determinación de los parámetros los días 1 y 7.	Día 1: 12,2% (n=131) Día 7: 19,8% (n=131)	NO
FOOD trial 2003; Reino Unido Controlado Randomizado	Método de valoración informal (60%): desnutridos, bien nutridos, sobrepeso. Otros métodos: registros previos de peso o índice de masa corporal (20%), evaluación por un nutricionista (16%), determinaciones analíticas (11%) o antropométricas (2%).	Determinación dentro de los primeros 7 días del ingreso	9,30% (n=2.955)	SI
Davis et al. 2004; Australia Controlado Randomizado	Valoración Global Subjetiva (VGS) A: bien nutrido B desnutrición leve-moderada C: desnutrición severa Diagnóstico de DN: B o C	Día 1	16% (n=185)	SI
Martineau et al. 2005; Australia Retrospectivo	Valoración Global Subjetiva Generada por el Paciente (VGS-GP). A: bien nutrido B: desnutrición moderada o sospechada C: desnutrición severa. Diagnóstico de DN: B o C	Día 1	19,2% (n=73)	NO
Crary et al. 2006; EEUU Corte transversal	Mini nutritional Assessment (MNA). >24 puntos: bien nutrido 23,5-18 puntos: en riesgo de desnutrición <18 puntos: desnutrición. Diagnóstico de DN: ≤ 23,5 puntos	Día 1 o 2	26,3% (n=76)	SI
Pandian et al. 2011; India Corte transversal	Valoración Global Subjetiva (VGS) A: bien nutrido B desnutrición leve-moderada C: desnutrición severa Diagnóstico de DN: B o C	Día 1	27,2% (n=448)	SI

El estudio Feed Or Ordinary Diet (FOOD) fue un gran estudio multicéntrico, randomizado y controlado que investigó la influencia de tres tipos de intervención nutricional en 4.023 pacientes con ictus. Durante el desarrollo del estudio de cohorte prospectivo, en el año 2.003 los investigadores reportaron en la revista Stroke el análisis de la cohorte prospectiva de 3.015 pacientes con la intención de establecer si el estado nutricional evaluado precozmente durante el ingreso se asociaba con la sobrevida y estado funcional a largo plazo. Los criterios de inclusión del estudio fueron muy amplios: cualquier paciente que permanecía ingresado por ictus dentro de los 7 días del evento, isquémico o hemorrágico, con o sin ictus previo.[29]

El diagnóstico del estado nutricional fue realizado de varias formas. El 60% de los pacientes fueron evaluados mediante el método llamado "valoración informal"; el resto, fueron evaluados por una combinación de registros previos de peso o índice de masa corporal (20%), evaluación por un nutricionista (16%), determinaciones analíticas (11%) o antropométricas (2%). El objetivo final fue estado funcional evaluado por el mRS y supervivencia a 6 meses.[29]

El análisis de los resultados demostró que de 2.955 pacientes finales seguidos a 6 meses, aquellos clasificados como desnutridos (n=275) tuvieron el doble de riesgo de ser dependientes o estar muertos que aquellos con estado nutricional normal (figura 21 y 22). Cuando se ajustó por edad, estado funcional previo, y severidad del ictus, si bien la asociación de riesgo disminuyó, fue representativa (OR, 1.82; 95% CI, 1.34 2.47).[29]

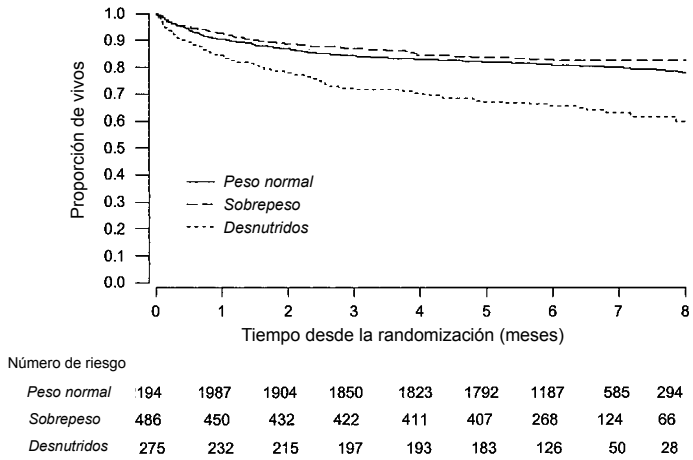
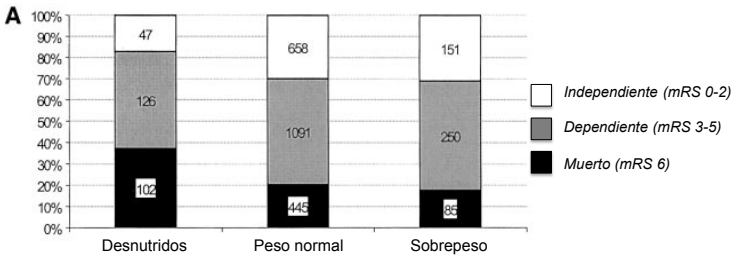


Figura 21. Curvas de Kaplan-Meier para pacientes desnutridos, bien nutridos y con sobrepeso al comienzo del estudio FOOD[29]



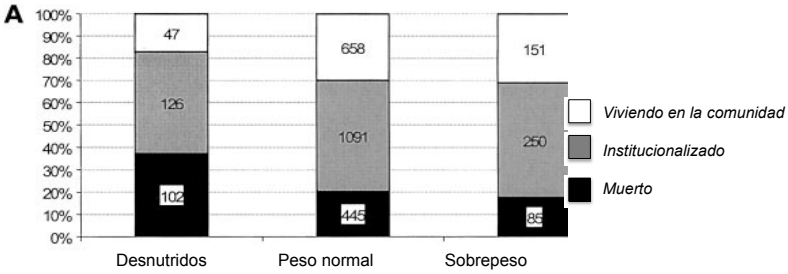


Figura 22. Sobrevida (A) y estado funcional (B) de los pacientes a 6 meses según la valoración nutricional (desnutridos, peso normal, sobrepeso) al comienzo del estudio FOOD[29]

Entre las principales limitaciones del estudio FOOD, se encuentran los diversos métodos de evaluación nutricional aplicados. La valoración nutricional informal, o informal "eyeball" assessment utilizada en el 60% de los enfermos, fue un método desarrollado de identificación específicamente diseñado para el estudio FOOD.[312] La validación de dicho método se realizó evaluando la capacidad de predecir el estado nutricional por parte de 4 observadores (2 estudiantes, un médico y un enfermero) mediante la simple visualización clínica.[312] Los observadores clasificaron a 101 pacientes hospitalizados, 40 de ellos con ictus, según la estimación visual en "sobrepeso", "peso normal" y "por debajo del peso o desnutridos" y posteriormente compararon estas apreciaciones con el IMC, definiendo "sobrepeso", "peso normal", y "por debajo del peso" cuando este era >30 kg/m2, 20-30 Kg/m2 y <20 Kg/m2, respectivamente.[312]

Vale la pena destacar que la sensibilidad del método para detectar desnutrición fue baja (entre 64 y 77%) y que el método comparativo de validación fue únicamente el IMC, parámetro que a su vez tiene dificultades para evaluar desnutrición, sobre todo en pacientes ancianos (la edad promedio de los pacientes del estudio fue de 75 años).[312] Por último, el hecho de que la evaluación nutricional haya sido realizada en los primeros 7 días del ingreso y que hasta un 24% de los pacientes incluidos fueron evaluados solo en base a registros antiguos de peso o IMC, datos analíticos y antropométricos (las últimas

dos, determinaciones que suelen afectarse en pacientes hospitalizados), amerita al menos la crítica de dicho hallazgos.

El trabajo australiano de Davis et al.[30] fue publicado en la revista Stroke en el año 2.004 y se diseñó para establecer la prevalencia de desnutrición preexistente y su influencia en el pronóstico de los pacientes con ictus isquémico. En este estudio prospectivo, se analizó el estado nutricional de 185 pacientes en las primeras 24 horas de la admisión mediante la VGS confeccionada por un mismo operador, y se evaluó el impacto sobre la escala funcional mRS y mortalidad a 1 mes.

El estudio halló una prevalencia de DN (VGS B y C) del 16 % (30 pacientes, 27 de ellos mayores 75 años), y una asociación entre el detrimento nutricional y el deterioro funcional (OR 3.4; IC 95%, 1.3 - 8.7) y la mortalidad (OR, 3.1, IC 95%, 1.3 - 7.7) a 1 mes. Cuando la mortalidad se ajustó por la variable severidad del ictus (escala NIHSS), la asociación siguió existiendo pero no alcanzó la significancia estadística (OR, 3.2; 95% IC, 1.0 - 10.4).[30]

Tabla 18. Riesgo relativo crudo y ajustado de Mortalidad y deterioro funcional (mRS ≥3) según las características nutricionales del estudio (bien nutridos y malnutridos)[30]

		Cruda		Ajustada	
	n/N (%)	OR	(95% CI)	Ajustada OR	(95% CI)
Mortalidad					
Bien nutridos	19/155 (12)	1.0		1.0	
Malnutridos	9/30 (30)	3.1	(1.3, 7.7)	3.2	(1.0, 10.4)
Deterioro Funcional					
Bien nutridos	84/155 (54)	1.0		1.0	
Malnutridos	24/30 (80)	3.4	(1.3, 8.7)	2.4	(0.7, 9.0)

Por su parte, Pandian y col. utilizaron el mismo método (VGS), en este caso confeccionado por dietistas, para evaluar el impacto a 1 mes del estado nutricional previo en pacientes con ictus isquémico y hemorrágico (80 y 20%, respectivamente[281]) de 6 hospitales de la India. Utilizaron como desenlace final la escala funcional Rankin modificada y definieron como “mala evolución” cuando la puntuación fuese >3. Reclutaron

448 pacientes, media de edad 58,1 ± 13,7 años (más de la mitad, menores de 60 años), siendo el 62% hombres. El 27,2% de los pacientes (n=121) presentaron malnutrición (B o C) y su presencia duplicó el riesgo de mala evolución (OR 1.99, IC95% 1.20 - 3.31; p=0.007).[39]

Los trabajos de Davis y Pandian utilizaron la VGS para identificar el estado nutricional en pacientes con ictus isquémico. Esta herramienta fue inicialmente comparada con parámetros antropométricos y bioquímicos para su validación en pacientes adultos, no ancianos, con cirugía gastrointestinal[254], demostrando posteriormente ser útil para predecir el pronóstico en múltiples escenarios clínicos, incluido el hospitalario.[255] El principal inconveniente de la VGS es que requiere de la interacción con el paciente para su confección, lo cual puede ser dificultoso en los pacientes con ictus, y su dependencia del operador para los datos antropométricos que son cualitativos (la pérdida de la grasa subcutánea y masa muscular, y la severidad de los edemas se puntúan como normal, leve, moderada severa). De hecho, los ideólogos del método aconsejaban inicialmente un período de entrenamiento para comprender el uso adecuado de la VGS, y a continuación, ver varios pacientes de las 3 categorías con el fin de lograr un concepto sólido del método.[254] Así mismo, la importancia de la realización del test por médicos adiestrados ha sido demostrada principalmente para valorar pacientes mayores de 70 años.[257]

En el estudio de Davis, el 50% de los pacientes eran ≥ 75 años y, si bien no exponen la desviación estándar de la variable edad, es probable que un porcentaje no menor del 50% restante hayan sido ancianos (mayor de 65 años) por ser el ictus una patología que predomina en esta población. Si bien en el estudio australiano, el hecho de que la mayoría de los pacientes hayan sido ancianos inestabiliza la veracidad de los resultados.

El estudio retrospectivo de Martineau et al. fue confeccionado para determinar el estado nutricional de los pacientes ingresados a la una Unidad de Ictus del hospital The Wesley Research Institute en Brisbane, Australia, y la asociación entre éste y la presencia de complicaciones.[31]

Los investigadores revisaron 118 historias clínicas, de las cuales 73 (62%) tenían una evaluación nutricional mediante el método VGS-GP confeccionado por un dietista en las primeras 48 horas de la hospitalización. El 19,2% de los pacientes fue clasificado como desnutrido (n=14; 12 moderada y 2 severamente) y el deterioro nutricional se asoció al incremento de las complicaciones (taquicardia, caídas, úlceras por presión), frecuencia de disfagia y alimentación enteral y prolongación de la estancia hospitalaria. No encontraron asociación significativa entre el estado nutricional y el desarrollo de infecciones (2% bien nutridos versus 14% desnutridos; p=0.092) y la mortalidad intrahospitalaria (2% bien nutridos versus 14% desnutridos; p=0.092).[214]

Tabla 19. Resultado de 73 pacientes ingresados a una Unidad de Ictus valorados como bien nutridos o malnutridos[31]

Variable	Bien nutridos	Malnutridos	*p*
Edad (años)	71.9 (12.0)	76.5 (16.5)	0.240
Albúmina (g/L)	41.9 (3.8)	39.7 (6.7)	0.144
Peso (Kg)	75.8 (17.5)	59.8 (14.9)	0.004
IMC (Kg/m^2)	26.6 (5.1)	20.5 (3.8)	0.001
Valor de VGS-GP	5 (0–13)	15 (8–29)	<0.001
Días de hospitalización	8 (2–33)	13 (4–55)	<0.001
Complicaciones	14% (8/59)	50% (7/14)	0.003
Disfagia	32% (19/59)	71% (10/14)	0.007
Modificaciones en la dieta	59% (33/59)	93% (13/14)	0.017

La principal limitación de este estudio es su carácter retrospectivo, el escaso número de pacientes, y la falta de ajuste de los resultados por variables como estado funcional previo, severidad del ictus y la edad, entre otros. A su vez, la VSG-GP no ha sido validada en una población distinta a la oncológica[313] y puede tener limitaciones en pacientes con ictus debido a que su primera parte depende de datos subjetivos. Por

último, esta escala no está validada en ancianos (la edad promedio de los pacientes del estudio es 72 ± 12,9 años).

Utilizando el MNA, Crary et al. realizaron un estudio de corte transversal en el Shands Jacksonville Medical Center, en Florida (EEUU), para evaluar la potencial asociación entre el estado nutricional previo de pacientes ingresados por ictus isquémico determinado por MNA y el desarrollo de disfagia y severidad del evento cerebrovascular al ingreso. Reclutaron 76 pacientes, edad promedio 66,2 ± 11,8 años y un NIHSS de 7,3 ± 5,9. El 26,3% de los enfermos (n=20) presentó una puntuación de MNA < 24 siendo clasificados como de "estado nutricional pobre" (media 24,9 ± 3,8; el valor más bajo hallado fue de 17), mientras que solo el 1,3% presentaron un IMC <18 Kg/m^2. Al analizar los resultados, no se encontró correlación entre las medidas nutricionales y la severidad del ictus.[34]

El MNA, previamente reseñado, es un método que fue desarrollado para la valoración del estado nutricional en ancianos[243] y ha demostrado buena correlación pronóstica en múltiples escenarios clínicos (ambulatorio, instituciones geriátricas y hospitales) e incluso con pacientes con trastornos neuropsiquiátricos (enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, etc.).[16] En ancianos, la sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo son de 96%, 98%, y 97%, respectivamente.[16] El principal inconveniente de esta herramienta es que en un porcentaje no despreciable de pacientes hospitalizados, en general con síndrome confusional, demencia avanzada, afasia o apraxia tras accidente cerebrovascular o enfermedades severas, no puede confeccionarse directamente las variables subjetivas (preguntas de autopercepción).[261] En estos casos, suele considerarse el aporte del familiar/cuidador principal, aunque suele existir una sobrestimación del riesgo nutricional.[246] Por último, si bien algunos estudios que validaron el uso del MNA en el ámbito hospitalario incluyeron pacientes con ictus, este no ha sido evaluado exclusivamente en esta población.

A las limitaciones del MNA, se suma que en el estudio americano, si bien un 26,3% de los pacientes tenían un valor de MNA < 24 (n=20), como se puede analizar de la tabla descriptiva (ver abajo) es probable que la mayoría de estos se hayan encontrado en un estado de "riesgo de desnutrición" y no de "desnutrición" ya que la media de MNA fue 24,9 con un desvío estándar de 3,8 (IC 95% de 24-25,8); incluso solo el 1,3% (1 paciente) tenía un IMC < 18 Kg/m^2. Al ser un estudio de corte transversal no se pudo evaluar la morbimortalidad a un plazo determinado y con un tamaño muestral pequeño no es posible sacar conclusiones comparativas.

Por su parte, Sung-Hee Yoo y colaboradores[32] llevaron a cabo un estudio prospectivo observacional en un hospital universitario de tercer nivel en Seúl, Corea del Sur, con el objetivo de determinar si el estado nutricional en pacientes con ictus isquémico evaluado en las primeras 24 horas y al día 7 de hospitalización, se relacionaba con el desarrollo de complicaciones postictus y el estado funcional a los 3 meses. Para el diagnóstico de desnutrición fue necesario al menos uno de los 5 parámetros que se enumeran a continuación: pérdida de peso $\geq$ 10% durante los últimos 3 meses o $\geq$ 16% durante la semana del ingreso, índice de peso (peso actual/peso de referencia) < 80%, albúmina plasmática < 3 g/dl, transferrina plasmática < 150 mg/dl, prealbumina < 10 mg/dl. De los 131 pacientes incluidos, el 65% eran hombres, y la puntuación promedio de NIHSS era de 4 (el 83% tenía NIHSS entre 0-7). La incidencia de desnutrición fue del 12,2% (n=16) y 19,8% (n=26) al ingreso y al día 7, respectivamente. En el análisis multivariado, la desnutrición al ingreso se asoció con el desarrollo de complicaciones postictus (neumonía, infarto de miocardio, hemorragia extracraneal, trombosis venosa profunda, y úlcera por presión) (OR, 6.72; IC 95%, 1.09-41.56; p < 0.04). A los 3 meses, solo la desnutrición al 7º día fue un factor de riesgo independiente de mala evolución.[32]

Tabla 20. Predictores pronóstico independientes en pacientes con ictus isquémico[32]

	Complicaciones Post-Ictus		Mal Pronóstico a 3 meses	
Variable predictra	OR (IC 95%)	*p*	OR (IC 95%)	*p*
Edad	1.09 (0.99-1.20)	.07		
Sexo masculino			0.37 (0.14-1.01)	.05
Cardioembolismo	2.08 (0.28-15.76)	.49		
NIHSS basal	1.21 (1.01-1.45)	.03	0.90 (0.75-1.08)	.25
Desnutrición basal	6.67 (1.08-41.35)	.04		
Alimentació enteral	4.89 (0.43-55.27)	.20		
Dieta insuficiente			2.13 (0.64-7.04)	.22
NIHSS al día 7			1.76 (1.31-2.37)	<.001
Desnutrición al día 7			4.49 (1.07-18.94)	.04

Dávalos et al.[27] y Gariballa et al.[28] diseñaron estudios similares al de Yoo en la década de los 90, aunque sus objetivos fueron dirigidos a evaluar el impacto de la desnutrición diagnosticada en el transcurso del ingreso (al día 7[27] y 14[28], respectivamente).

Como comentamos, históricamente las proteínas viscerales sintetizadas por el hígado han sido utilizadas para evaluar el estado nutricional en pacientes ambulatorios o estables, aunque es sabido que, al comportarse como reactantes de fase aguda, éstas no son sensibles ni específicas en pacientes hospitalizados con estados inflamatorios agudos, como ocurre en el daño cerebral agudo por isquemia.[273,314] La principal crítica a estos trabajo es precisamente esta: depender de parámetros analíticos para evaluar el estado nutricional. Es notable remarcar que el estado nutricional que se relacionó con una mal pronóstico a los 3 meses fue la “desnutrición al día 7”, y que 9 de los 10 pacientes diagnosticados como desnutridos en ese momento lo fueron por parámetros analíticos. A esto se suma que en el estudio de Yoo, el diagnóstico de desnutrición sólo requirió una determinación por debajo del límite inferior, lo que incluso puede haber sobrestimado la incidencia real del deterioro nutricional. Estos aspectos limitan sus conclusiones pronósticas.

Para finalizar el análisis de los estudios disponibles, vale la pena remarcar que si bien los diferentes métodos utilizados para la identificación del estado nutricional justifican la diversidad de resultados de prevalencia y morbimortalidad, otros aspectos como la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas (país, edad promedio de los pacientes),

gravedad del ictus al momento del ingreso (no siempre publicada) y su forma de evaluación (NIHSS en los estudios de Davis et al. y Yoo et al.; Martineau no hace mención a esta variable, tampoco el FOOD trial), la ausencia de diferenciación entre subtipos de ictus, la falta de registro de comorbilidades asociadas previas al ictus (que condicionan indefectiblemente el pronóstico global de estos pacientes), y los tiempos en que se evalúa el objetivo primario de morbimortalidad (30 días, 90 días y 6 meses), también pueden influir en los resultados finales. Todas estas variables dificultan aún más la interpretación de los confusos resultados sobre la influencia real de la DN como condición previa al evento cerebrovascular isquémico en la morbimortalidad de estos pacientes.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

4. LEPTINA: MARCADOR DE MALNUTRICIÓN Y PAPEL FISIOPATOGÉNICO EN EL ICTUS

En los últimos años se han investigado nuevos marcadores bioquímicos de malnutrición que no se modifiquen por comorbilidades y estados inflamatorios agudos, como ocurre con las proteínas viscerales de síntesis hepática (albúmina, pre-albúmina, transferrina, transtiretina), proteína C-reactiva, y recuento linfocitario. Entre los nuevos marcadores séricos estudiados destaca la Leptina.

Así mismo, el papel de esta hormona en el accidente cerebrovascular isquémico ha sido intensamente investigado en los últimos 5 años reconociéndose claros efectos neuroprotector y antiapoptótico neuronal en el período agudo del ictus.

A continuación se desarrollan aspectos generales (biológicos y fisiológicos), posteriormente su relación con el estado nutricional y por último, su papel fisiopatogénico en la enfermedad cerebrovascular aguda.

4.1 Biología de la Leptina

La leptina (del latín leptos, delgado) es una proteína de 16-kDA codificada por el gen de la leptina humana (Ob). Es el prototipo de proteína-citokina sintetizada y volcada a la circulación por los adipocitos blancos y sus niveles circulantes se encuentran directamente relacionados con la cantidad de masa grasa (figura 21).[315,316]

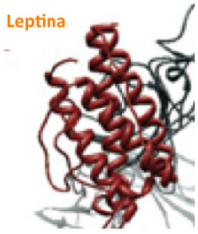


Figura 21. Estructura molecular de la Leptina

Al igual que otras hormonas, tiene una secreción pulsátil, presentando sus niveles más elevados a medianoche y primeras horas de la mañana. Los niveles plasmáticos de leptina reflejan primariamente la cantidad de energía almacenada en la grasa y en segundo lugar los cambios agudos de la ingesta calórica.[291,317-321] Las mujeres suelen tener niveles más elevados de leptina plasmática que los hombres, si bien estas experimentan una declinación de estos valores después de la menopausia. Estas disidencias son independientes del IMC y son, en parte, secundarias a diferencias en las hormonas sexuales, masa grasa y su distribución corporal entre ambos sexos.[322]

La leptina ejerce sus efectos uniéndose a receptores específicos (ObRs) expresados en el cerebro y en los tejidos periféricos (figura 22). El ObRa es el receptor más pequeño y se cree que juega un papel importante en el transporte de leptina al cerebro a través de la barrera hematoencefálica, mientras que la isoforma más grande, el ObRb, es el mediador de transducción de señales fuertemente expresado en el hipotálamo, desde donde ejerce sus funciones de homeóstasis energética y neuroendócrina.[323]

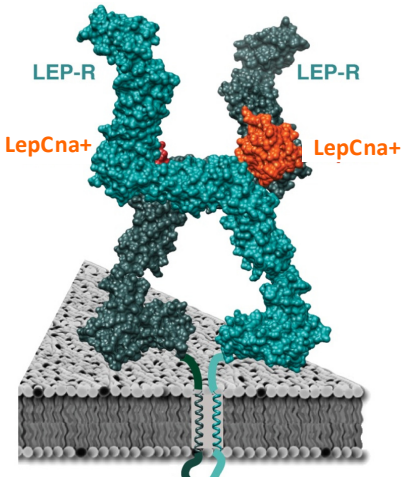


Figura 23. Fotografía por microscopía electrónica de la interacción entre la leptina y el receptor ObRs (LEP-R). Al unirse la leptina (naranja), los dos brazos del receptor (verdes) se vuelven rígidos y desencadena la activación de vías intracelulares.[324]

4.2. Funciones de la leptina

Las principales funciones de la leptina son la regulación de la homeostasis energética, la función neuroendócrina y el metabolismo. A su vez, ejerce efectos reguladores sobre la función neuronal y el sistema inmunológico (figura 24).

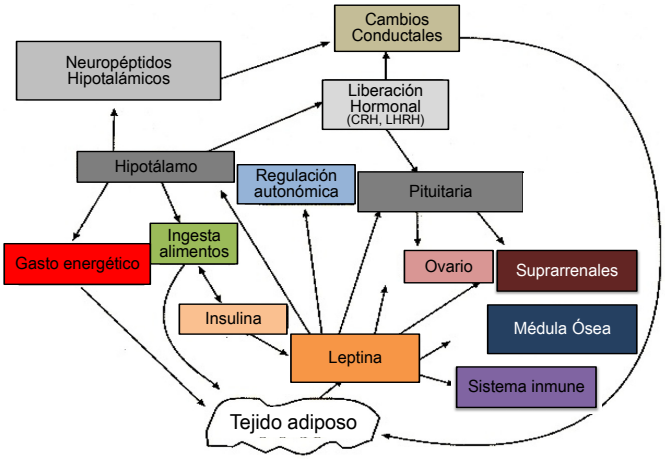


Figura 24. Funciones reguladoras de la leptina

4.2.1. Leptina y homeostasis energética

El nivel de leptina circulante es un indicador de las reservas energéticas del organismo. Esta hormona mantiene la homeóstasis energética, principalmente en estado de deficiencia calórica, al regular el apetito e ingesta de comida, y el gasto energético (o tasa metabólica) (figura 25).[325]

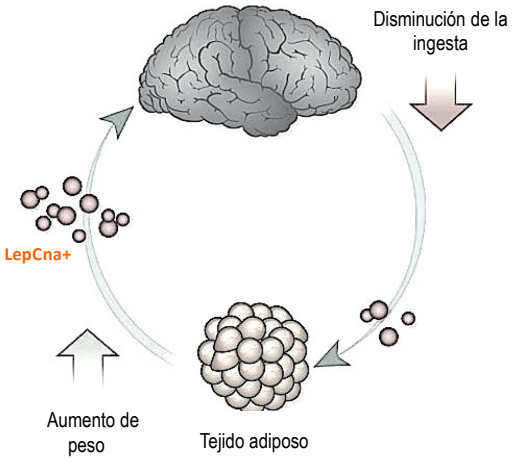


Figura 25. Regulación del apetito e ingesta de comida mediado por la leptina

Si bien el sitio crítico de acción de la leptina a nivel central es el núcleo arcuato, esta hormona interactúa con una amplia gama de vías neuronales dentro y fuera del hipotálamo para regular la ingesta calórica mediante neuropéptidos orexígenos y anorexígenos.[326] Los pacientes con deficiencia congénita de leptina causada por mutaciones del gen, son obesos debido a hiperfagia.[327] En estos individuos, la administración exógena de leptina a dosis sustitutivas reduce la ingesta de alimentos mejorando la respuesta a las señales de saciedad y normalizando el peso.[327,328] En obesos que tienen valores elevados de leptina y resistencia a esta por mutaciones en el gen que codifica su receptor, el suministro hormonal no resulta en cambios ponderales[329] lo que evidencia en términos fisiopatogénicos, que la leptina es más importante como indicador de deficiencia energética.

Así mismo, la leptina influye en los aspectos placenteros de la alimentación al interactuar con el sistema dopaminérgico mesolímbico, reconocida zona reguladora de la excitación, el humor, y la gratificación[330], y con la corteza (cognición asocia a la alimentación).[331]

A parte de este efecto regulador de energía mediante la vía hipotalámica de apetito/saciedad, la leptina regula el gasto energético por activación del sistema adrenérgico[332] y dependiente de melanocortina[333].

4.2.2. Regulación neuroendócrina y metabolismo

El ayuno produce modificaciones rápidas, sin correlación lineal con los depósitos de masa grasa, responsables de disparar las respuestas neuroendócrinas secundarias a la privación aguda de calorías.[320] Luego de 2 o 3 días de ayuno, la concentración plasmática de leptina cae entre un 10 y 30% del valor basal en adultos sanos.[320] Esto acarrea un descenso de los niveles de hormonas reproductivas, para evitar el embarazo actuando por vías independientes del eje hipotálamo gondal[334]; induce una reducción de la función tiroidea mediante la estimulación directa de las neuronas del núcleo hipotalámico paraventricular productoras de hormona liberadora de tirotropina[335] y por vías indirectas[336] con el objetivo de reducir la tasa metabólica; produce un incremento en los niveles de hormona del crecimiento que moviliza los depósitos energéticos (este efecto es más representativo en animales que en humanos)[337]; y por último, disminuye la concentración el factor de crecimiento insulina-like que quizás ralentice los procesos de crecimiento.[338]

En estados deficientes de leptina, expresado clínicamente por obesidad, dislipidemia e insulinorresistencia, su administración exógena mejora el metabolismo de la glucosa mediante la reducción del depósito ectópico de grasa y reducción de peso, además de activar el metabolismo de tejidos sensibles a la insulina, como el hígado y el tejido adiposo.[339]

4.2.3. Efectos sobre la función, proliferación y protección neuronal

Si bien los receptores de leptina están altamente concentrados en las áreas medias del hipotálamo, estos se expresan en muchas otras regiones del cerebro incluidas la corteza y el hipocampo, áreas relacionadas con la memoria y la cognición.[340,341] La leptina regula de forma directa las señales y la actividad sináptica interneuronal entre el hipocampo, la corteza y el cerebelo, lo cual puede contribuir a los efectos cognitivos y de comportamiento asignados a la leptina.[342]

Por su parte, la leptina ejerce fuertes influencias en el desarrollo y mantenimiento de la estructura neuronal. Su presencia aumenta la complejidad neurítica, favorecer el desarrollo axonal e induce el crecimiento neuronal.[20,343] Incluso los niveles de leptina en ayuno en seres humanos normales se han correlacionado con el volumen de materia gris en varias áreas cerebrales, evidenciado por RM.[344]

El efecto neuroprotector y antiapoptótico neuronal ha sido ampliamente demostrado.[345] En presencia de isquemia, la leptina evita la muerte celular al proteger contra la toxicidad glutamatérgica y el estrés oxidativo[346,347], y además promueve la proliferación de células progenitoras del hipocampo[348]. Estudios experimentales in vivo demostraron que ratones hipoleptinémicos son más sensibles a la oclusión de la arteria cerebral media y que el tratamiento con leptina redujo el volumen del infarto y mejoró la recuperación funcional en estos casos.[142,149] Estos efectos provienen de la activación, mediada por la leptina, de señales intracelulares como Stat3, PI3K/Akt and ERK/MAPK[142,347], y vía NF-KappaB/c-Rel[149,166,349].

4.2.4. Leptina e inmunidad

La leptina es un factor modulador importante de la respuesta inmune e inflamatoria[350], si bien aún no están del todo claro los mecanismos a través del cual ejerce sus acciones (figura 26).[351]

Diversos estudios han demostrado que la leptina realza la capacidad fagocítica de los macrófagos y promueve la síntesis de citoquinas inflamatorias como la IL-6, IL-12 y TNF-α favoreciendo a su vez la quimiotaxis de células polimorfonucleares.[352] La leptina tiene efectos directos sobre los linfocitos T (LT), mejorando la respuesta proliferativa de LT-helper (LTh) y su diferenciación hacia el fenotipo LTh1.[353] A su vez, una gran variedad de estímulos inflamatorios, incluyendo IL-1, Il-6, TNF-α, lipopolisacárido, regulan positivamente la expresión de ARNm y las concentraciones plasmáticas de leptina. En función de estos hallazgos, no es sorprendente comprender que los estados Hipoletinémicos se asocian con un aumento en el riesgo de infecciones[354] y a mayor mortalidad que aquellos pacientes con niveles más elevados. A diferencia de los cuadros de deficiencia crónica, durante la reducción aguda de leptina plasmática por ayuno, por ejemplo, solo ocurren mínimos cambios en la función inmune.[355]

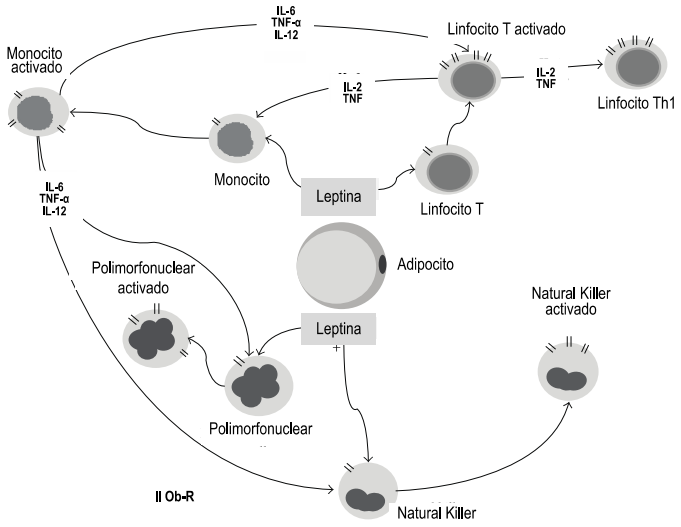


Figura 26. Efectos moduladores de la leptina sobre la respuesta inmune. La leptina influye en la activación de monocitos, macrófagos y células natural killer lo que realza su capacidad fagocítica. A su vez, favorece la diferenciación de linfocitos T.

En situaciones clínicas asociadas al desarrollo de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS, sepsis y shock séptico, pancreatitis, etc.), los niveles de leptina pueden sufrir variaciones, aunque los estudios exponen conclusiones encontradas.

Pequeñas series de casos con pacientes críticos han demostrado que los niveles de leptina se encuentran elevados (hasta 2 a 4 veces más altos que los casos control) en las primeras 24 horas de la detectada la sepsis severa y shock séptico.[356-358] Algo similar se halló en estudios experimentales[359] y en humanos[360] con pancreatitis aguda, aunque en dos pequeñas series de 52 y 20 pacientes, los niveles de leptina no se correlacionaron con la severidad de la pancreatitis[361,362] y sus valores no variaron a las 48-96 horas[362].

En contraposición a estos resultados, estudios experimentales iniciales habían demostrado que la inyección intravenosa de endotoxina en adultos sanos no producía variaciones de los niveles de leptina, al menos hasta 24 horas de dicha exposición, mientras que entre las 2 y 4 horas se produce un aumento marcado de IL-1, IL-6 y TNF-α circulantes. Apoyando estos hallazgos, Koch et al. demostró que los niveles séricos de leptina en 137 pacientes críticos ingresados a una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) (95 con sepsis y 42 sin sepsis) fueron similares a los 26 casos-control.[363] Incluso, Langouche et al. comunicaron que los pacientes críticos con sepsis por patología médica y quirúrgica presentaron niveles reducidos de leptina al compararlo con sujetos sanos y con pacientes estrés agudo no crítico.[364]

A pesar de estas discrepancias en los niveles de leptina encontrados en los pacientes con SIRS pueden estar atribuidos a diferencias poblacionales (sexo, edad, comorbilidades, starvation previa, IMC, etc.) y a mecanismos aún no dilucidados, los estudios clínicos coinciden en que los pacientes con niveles más bajos de leptina tienen mayor mortalidad.

4.3. Leptinemia y malnutrición

Debido a que la leptina es un indicador de las reservas energéticas del organismo y que sus niveles circulantes se encuentran directamente relacionados con la cantidad de masa grasa, en la última década algunos estudios han investigado sobre su potencial capacidad para valorar el estado nutricional de los pacientes ancianos[293-296] y con enfermedades crónicas estables.[297-301] Los trabajos más relevantes realizados hasta el momento encontraron una buena correlación entre los valores plasmáticos bajos de leptina y el diagnóstico de desnutrición determinado por múltiples parámetros (bioquímicos, antropométricos y métodos de rastreo nutricional [MNA]).[293-296]

En Francia, Bouillanne et al. realizaron un estudio transversal cuyo propósito fue determinar que parámetro biológico se relacionaba mejor con determinaciones antropométricas para el diagnóstico de desnutrición en pacientes mayores de 70 años, hospitalizados y comunitarios.[294] Debido a la ausencia de un consenso universal para definir el estado de desnutrición en esta población, escogieron el cuartilo inferior del IMC y EPC de tablas realizadas en ancianos sanos comunitarios de 65 a 97 años, para definir como "desnutrición probable". Los autores reclutaron 116 y 76 pacientes hospitalizados y ambulatorios (n=192), respectivamente, con una edad promedio de 85±7 años (75,5% mujeres). Los parámetros biológicos obtenidos fueron: leptina, factor de crecimiento simil-insulina tipo 1 (IGF-1) y proteína transportadora de IGF-1 (IGP-PB) tipo 1 y 3, proteína C reactiva (PCR) y orosomucoid (OSM).[294]

La prevalencia de desnutrición fue de 36,9% (n=71). Los investigadores hallaron una fuerte correlación entre las concentraciones plasmáticas de leptina y el IMC ($p < 0.0001$) y la suma de la medición de 4 pliegues cutáneos ($p < 0.01$) para todos los grupos (normal/sobrepeso, estado nutricional intermedio, y probable desnutrición) (tabla 21). La relación entre el estado nutricional y los niveles de leptina fueron significativamente distintas en ambos sexos ($p<0.001$ para hombres y $p<0.0001$ para mujeres): cuanto más

desnutrido estaban los pacientes por IMC y EPC, más bajos eran las concentraciones de leptinemia, en ambos sexos (figura 27). A su vez, en pacientes hospitalizados no hubo correlación entre los valores de leptinemia y los niveles plasmáticos de albúmina y prealbúmina (determinaciones que descendieron), ni de PCR y OSM (que presentaron sendos ascensos), ambas situaciones expresión de estados inflamatorios e infecciosos en estos pacientes que no influyeron en la capacidad predictiva de la leptinemia. Por último, realizaron cálculos de sensibilidad y especificidad de los niveles séricos de leptina para diagnosticar desnutrición y posteriormente determinaron puntos de corte en curvas ROC, hallando que el punto de corte óptimo para hombres era de 4 µg/L (sensibilidad 89%, especificidad 82%) y en mujeres 6,48 µg/L (sensibilidad 90%, especificidad 83%).[294]

Tabla 21. Características clínicas y bioquímicas de los pacientes acorde al estado nutricional del estudio de Bouillanne et al[294]

	Estado nutricional			*p*
	1	2	3	
Edad	84.987 6.49[c]	84.547 7.64	82.507 6.55	NS
Sexo (relación H/M)	18/53	13/50	16/42	NS
Índice de Masa Corporal (kg/m²)	19.97 1.9	24.77 1.7	30.07 3.7	o 0.0001
Suma de 4 pliegue cutáneo	24.07 6.6	38.57 11.6	55.77 20.9	o 0.0001
Albúmina (g/L)	34.27 6.0	34.17 5.5	35.37 5.3	NS
Transtiretina (mg/L)	1967 66	2067 70	2097 59	NS
Proteína C Reactiva	20.67 36.2	12.57 19.6	12.07 16.0	NS
Leptina (ug/L)	3.267 2.35	10.207 8.32	17.527 11.83	o 0.0001

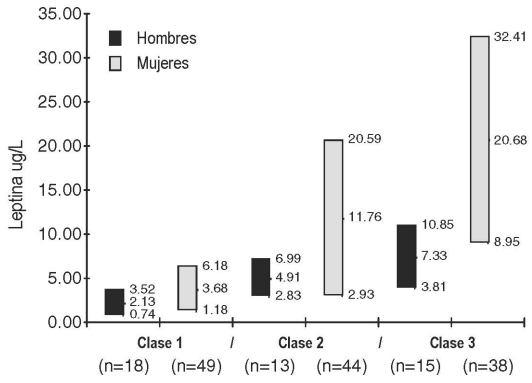


Figura 27. Concentraciones de leptina por sexo y por estado nutricional (clase 1 desnutridos, clase 2 desnutridos intermedio y clase 3 peso normal/sobrepeso). Cuanto mayor es el deterioro nutricional por IMC y EPC, más bajas son las concentraciones de leptinemia en ambos sexos

Resultados similares hallaron Amirkalali y colaboradores al intentar determinar que parámetro bioquímico nutricional tenía mejor correlación con ciertas medidas antropométricas (CBM, circunferencia de la pantorrilla, peso, talla, IMC) y con el Mini Nutritional Assessment, en 179 pacientes (75,8±9,8 años; 56% mujeres) consecutivamente ingresados en un asilo de ancianos en Irán (Kahrizak Charity Foundation, Tehran). En base al MNA, 3,4% (n=6) fueron clasificados como desnutridos, 41,3% (n=74) en riesgo de desnutrición y 55,3% (n=99) bien nutridos. La leptinemia fue el único marcador analítico que se asoció con los parámetros antropométricos y hallaron una relación lineal entre los niveles de leptina y las categorías de Mini Nutritional Assessment. Así mismo, no encontraron diferencias significativas entre las tres categorías nutricionales y PCR. Los autores hallaron como puntos de corte para diferenciar bien nutridos de aquellos en riesgo/desnutridos fue 4,3 ng/ml en hombres (sensibilidad 67%, especificidad 73%) y 25,7 ng/ml en mujeres (sensibilidad 78%, especificidad 50%).[296]

Tabla 21. Características clínicas y parámetros séricos de los pacientes divididos en 3 grupos nutricionales según el Mini Nutritional Assessment [365]

Parámetros	Estado Nutricional por MNA			*p*
	Malnutrición (6)	Riesgo de Malnutrición (74)	Bien Nutrido (99)	
Edad	75 ± 8.9	78 ± 9.9	74.2 ± 9.5	.52
Peso (Kg)	42.75 ± 6.9	54.01 ± 13.12	65.05 ± 13	<.001 *
Índice de Masa Corporal (kg/m²)	19.16 ± 1.3	22.67 ± 5.55	26.25 ± 4.5	<.001 *
MAC (cm)	20.5 ± 2.3	24.8 ± 3.5	27.1 ± 4.44	<.001 *
CC (cm)	27 ± 1.7	31.26 ± 4.44	34.19 ± 3.26	<.001 *
Globulos blancos	7.5 ± 1.7	99.5 ± 769.6	7.1 ± 2.1	.5
Insulina (ug/mL)	4.6 ± 3.02	5.5 ± 5.7	6.5 ± 5.8	.416
Creatinina (mg/dL)	1.03 ± 0.05	1.18 ± 0.35	1.18 ± 0.34	.669
Proteínas totales (mg/dl)	7.1 ± 1.07	7.5 ± 0.7	7.4 ± 0.69	.67
Proteína C Reactiva (mg/L)	4.3 ± 0.28	4.7 ± 0.45	4.8 ± 0.47	.064
Leptina (ng/dl)	7.3 ± 6.4	3.9 ± 5	3.6 ± 3.9	.178
LDL-colesterol (mg/dl)	8.82 ± 5.8	25.8 ± 33.7	34.2 ± 34.6	.001 *
Colesterol Total (mg/dl)	90.8 ± 34.9	119.4 ± 39.3	111.11 ± 26.89	.069
Triglicéridos (mg/dl)	153 ± 41.7	198 ± 52.6	184 ± 44.5	.034 *
Nitrógeno ureico (mg/dl)	115.2 ± 31.9	132.59 ± 68.43	143.5 ± 75.07	.289
	18.3 ± 4.7	19.3 ± 7.1	19.9 ± 10.36	.84

Es oportuno señalar que este marcador no sólo demostró ser útil para evaluar el estado nutricional en ancianos sino también en adultos con enfermedades crónicas estables, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica[297], insuficiencia renal crónica

en hemodiálisis[298], pancreatitis crónica[299] y alcoholismo crónico[301]; en estos casos, la hipoleptinemia también se asoció de forma estadísticamente significativa con el estado de MN.

4.4. Leptina y enfermedad cerebrovascular

4.4.1. Leptina como factor de riesgo de ictus

Debido a que la obesidad constituye un factor de riesgo de ictus isquémico[366] y a que la leptina parece tener efectos cardiovasculares deletéreos mediando directamente la disfunción endotelial y la activación simpática[367], algunos estudios recientes han investigado sobre el rol fisiopatológico de la leptina en el binomio obesidad/riesgo cardiovascular, si bien la información disponible en la enfermedad cerebrovascular exclusivamente es escasa.[368-370]

De los datos obtenidos de la cohorte sueca del proyecto MONICA (Northern Sweden Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases), Soberberg et al. concluyeron que la leptinemia se asociaba de forma independiente con un aumento del riesgo de presentar un primer evento cerebrovascular hemorrágico.[371] En una publicación posterior, los autores afirmaron que los niveles de leptinemia también constituían un factor de riesgo independiente de ictus isquémico, aunque solo en hombres (OR 2.46; CI 95% 1.08–5.62). Así mismo, detectaron una relación lineal entre los niveles de leptina y la precocidad de la ocurrencia del evento cerebrovascular (cuanto más altos los valores de leptinemia, más tempranamente se presentaba el ictus).[368] Por su parte, en el estudio de corte transversal dentro del National Health And Nutrition Examination Survey III (NAHANES III; Rochester, EEUU), la leptinemia elevada se asoció con un incremento del riesgo de desarrollar ictus isquémico en mujeres (OR, 3.20; IC 95% 1.04-10.54), pero no en hombres.[369] En contraposición a estos hallazgos, el Hormones and

Biomarkers Predicting Stroke (HaBPS) Study, un estudio de casos y controles anidado de la cohorte Women's Health Initiative Observational Study (WHI-OS), no encontró asociación significativa entre los niveles de leptina plasmática y el ictus isquémico en mujeres postmenopáusicas.[370]

4.4.2. Leptina en el período agudo del ictus

Los estudios que han evaluado el comportamiento de la leptinemia en el momento agudo del ictus y su influencia en el pronóstico son escasos. Dong et al.[372] investigaron los cambios en los niveles de leptina plasmática durante la primera semana (día 1, 2, 3, 5 y 7) en 86 pacientes (65,2±10,9 años, 77% hombres) con ictus hemorrágico de menos de 6 horas de evolución y hallaron que la leptinemia aumentó hasta hacer un pico a las 24 horas, para luego descender gradualmente hasta el día 7, aunque permaneciendo elevados en comparación con los controles sanos. Los niveles elevados se relacionaron directamente con la escala de Glasgow, el volumen del la hemorragia por TC y la presencia de vuelco ventricular; y en el análisis multivariado existió una correlación entre el pico de leptina y la mortalidad a 7 días: al analizar las curvas ROC, 34,1 ng/mL fue el punto de corte de leptinemia que se asoció con la mortalidad a 7 días con una relativa buena sensibilidad y especificidad, 75% y 85% respectivamente. Cabe destacar que en el grupo nonsurvival, que tuvieron valores más elevados de leptina, la proporción de pacientes con diabetes mellitus era significativamente mayor, al igual que el IMC, condiciones que influyen claramente en los valores de leptinemia.[372]

En una comunicación breve, Jalil y colaboradores[373] reportaron los valores de leptina en las primeras 48 horas del ictus isquémico en 40 pacientes (58,02±0,89 años; 52,5% hombres) comparándolos con 40 controles. La media de leptinemia fue de 51,61 ng/ml y 37,76 ng/dl en el grupo ictus y control respectivamente, y los niveles se correlacionaron positivamente con el tamaño del infarto. Esta comunicación no detalla

adecuadamente las características demográficas de ambos grupos (el grupo control era sano o eran pacientes del hospital, la presencia de obesidad se determinó por la relación cintura/cadera sin especificar cuantos pacientes fueron diagnosticados de obesos, no figura la proporción de pacientes diabéticos, etc.) por lo que los resultados son difíciles de interpretar.[373]

Los niveles plasmáticos de leptina luego del ictus fueron relacionados con el desarrollo de depresión posterior al evento cerebrovascular. Jiménez et al.[374] reunieron 134 pacientes luego del primer episodio de ictus isquémico sin historia previa de trastornos afectivos, y rastrearon la presencia de depresión mayor mediante los criterios DSM-IV y la escala de depresión geriátrica de Yesavage (GDS; siglas de Yesavage Geriatric Depression Scale) al momento del alta hospitalaria (media 8 días) y al mes, al mismo tiempo que determinaron leptinemia. Se detectó que los pacientes diagnosticados de depresión mayor presentaron valores más altos de leptina sérica que los que no presentaron el trastorno, al momento del alta [43.4 (23.4–60.2) vs. 6.4 (3.7–16.8) ng/ml, $p<0.001$] y al mes [46.2 (34.0–117.7) v. 6.4 (3.4–12.2) ng/ml, $p<0.001$]. En dicho estudio, los niveles > 20,7 ng/ml se asociaron de forma independiente con el desarrollo de depresión luego del ictus [odds ratio (OR) 16.4, IC 95 % 5.2–51.5, $p<0.0001$]. Los autores concluyen finalmente que existe una clara relación entre los niveles de leptinemia y la presencia de depresión mayor al momento del alta y su desarrollo posterior.[374]

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

II. JUSTIFICACIÓN

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

La desnutrición es un trastorno del estado nutricional secundario a un aporte insuficiente de nutrientes respecto de las necesidades del organismo, que se traduce frecuentemente por disminución del componente graso y proteico, y que interfiere con la respuesta normal del huésped frente a la enfermedad. Su presencia incrementa la morbimortalidad de los pacientes que la padecen.

La desnutrición en pacientes con ictus es una situación clínica relativamente frecuente (entre 6 y 61%). La amplia variación en la prevalencia depende de la heterogeneidad de los estudios para definir su presencia y el momento en cual se determina el estado nutricional (al ingreso, días, semanas o meses luego del evento cerebrovascular agudo). El desarrollo de desnutrición luego del ictus se asocia con un peor pronóstico funcional y con mortalidad.

Existen pocos estudios y con serias limitaciones metodológicas en relación al método de valoración del estado nutricional (la mayoría no validados para esta finalidad), que hayan investigado sobre la influencia del estado nutricional preexistente como factor pronóstico en el ictus isquémico. Por lo expuesto, se desconoce claramente si la desnutrición previa influye o no en la morbimortalidad de los pacientes con ictus isquémico a largo plazo.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

III. HIPÓTESIS

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

La desnutrición basal, es decir, previa al establecimiento de un ictus isquémico, se asocia con un peor pronóstico funcional y mayor morbilidad a los tres meses.

La leptinemia basal al momento del ingreso del ictus puede considerarse un marcador válido desnutrición en pacientes con ictus isquémico.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

IV. OBJETIVOS

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Este estudio tiene como objetivo principal determinar si existe una correlación entre la desnutrición preexistente al ictus determinada por MNA y el pronóstico funcional y mortalidad a 90 días.

Como objetivos secundarios planteamos:

1. Determinar la prevalencia de malnutrición previa en pacientes que ingresan por ictus isquémico mediante el MNA.
2. Evaluar la relación entre los valores basales de leptina en la las primeras 24 horas y el pronóstico funcional a 90 días.
3. Investigar la relación entre leptinemia basal (primeras 24 horas del ictus) y el estado nutricional por MNA.
4. Correlacionar el estado nutricional utilizando la herramienta MNA y parámetros analíticos clásicos de malnutrición (albúmina, transferrina, peralbúmina, linfocitos), vitamina D, vitamina B12 y ácido fólico.
5. Valorar la relación entre el estado nutricional basal y la incidencia de complicaciones intrahospitalarias, alteración de la termorregulación y estancia hospitalaria.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

V. PACIENTES Y MÉTODOS

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Se ha realizado un estudio prospectivo, en el cual se incluyeron pacientes con diagnóstico de ictus isquémico de menos de 24 horas de evolución desde el inicio de la sintomatología neurológica. Las variables clínicas y analíticas se recogieron en una base de datos, diseñada para el estudio.

5.1. Criterios de selección

Se seleccionaron pacientes con ictus isquémicos que cumplían los criterios de inclusión y no presentaban ninguno de los criterios de exclusión, que se exponen a continuación.

5.1.1. Criterios de inclusión

1. Pacientes ingresados con ictus isquémico de menos de 24 horas de evolución desde el inicio de los síntomas neurológicos.
2. Edad mayor de 18 años.
3. Firma de consentimiento informado por parte del paciente o la familia.

5.1.2. Criterios de exclusión

Se excluyeron a todos los pacientes a los que no se les pudo confeccionar el método de cribado nutricional por diversas causas (por ejemplo, ausencia de familiares/cuidadores que pudieran aportar los datos requeridos por la herramienta MNA) y aquellos pacientes que presentaban por situaciones clínicas capaces de alterar los resultados de leptina plasmática (tabla 22); en cuanto al propio ictus isquémico, se eligió una ventana de 24 horas desde el momento del ingreso como límite para su determinación.

Tabla 21. Causas de variaciones de leptinemia

Procesos inflamatorios agudos y crónicos Infección Eventos ateroscleróticos recientes (infarto de miocardio, angina inestable, ictus, accidente isquémico transitorio, etc.)

Los criterios de exclusión, entonces, fueron los siguientes:

1. Pacientes sin cuidadores/familiares convivientes o que no puedan aportar los datos requeridos para la confección del método de rastreo nutricional (cuando el paciente no fuese capaz de responder las preguntas requeridas).
2. Pacientes a los que se les realizó la toma de muestra de sangre para la determinación de leptina y otros marcadores bioquímicos de nutrición luego de las 24 horas del ingreso.
3. Pacientes que hayan sufrido un proceso inflamatorio, infeccioso o cardiovascular en los últimos 90 días.
4. Infecciones activas al momento de la evaluación inicial (dos o más de los siguientes): fiebre (temperatura corporal ≥ 37,5ºC), cifras de leucocitos > 15.000/µL o < 4.000/µL, tos productiva, síndrome miccional, diarrea, signos clínicos de endocarditis bacteriana, síndrome meníngeo.
5. Fiebre de origen no filiado.
6. Enfermedades inflamatorias/autoinmunes crónicas.
7. Procesos linfoproliferativos o mieloproliferativos agudos o crónicos.
8. Cáncer o enfermedad sistémica grave que condicione una esperanza de vida inferior a seis meses.
9. Pacientes con un grado de dependencia previa (Escala de Rankin modificada previa >2).

5.2. Descripción de parámetros analizados y técnicas

Los datos iniciales que se recogieron fueron:

1. Edad.
2. Sexo.
3. Tiempo de latencia, definido como el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la llegada al hospital.
4. Antecedentes Personales: Hipertensión Arterial (diagnóstico médico previo o uso de tratamiento antihipertensivo), Diabetes Mellitus (diagnóstico médico previo, al menos dos mediciones de glucemia basal superiores a 126 mg/dl, uso de medicación antidiabética), Dislipemia (concentración de colesterol total superior a 220 mg/dl, concentración de triglicéridos superior a 200 mg/dl, diagnóstico médico previo o uso de mediación hipolipemiante), Fibrilación Auricular (previa o detectada durante el ingreso), Enfermedad Coronaria establecida (síndrome coronario agudo previo, angina de pecho estable, cirugía de revascularización miocárdica), Insuficiencia Cardíaca (fracción de eyección < 55%), Enfermedad aterosclerótica no coronaria (enfermedad arterial periférica previamente diagnosticada, aneurisma de aorta abdominal, enfermedad arterial carotídea previa o diagnosticada durante el ingreso), Insuficiencia Renal Crónica, Enfermedad Cerebrovascular previa, tabaquismo actual, alcoholismo (consumo de alcohol superior a 60 g/día).
5. Índice de Comorbilidades de Charlson.
6. Estado funcional previo a través de la Escala de Rankin modificada (mRS).

La Escala de Rankin modificada (mRS) valora la discapacidad en diferentes grados, con una puntuación comprendida entre 0 y 6 puntos (tabla 22).[375]

Tabla 22. Escala de Rankin modificada[375]

0 – Asintomático.
1 – Discapacidad no significativa a pesar de los síntomas; capaz de llevar a cabo todas las tareas y actividades habituales.
2 – Discapacidad ligera; incapaz de llevar a cabo todas sus actividades anteriores, pero capaz de cuidar de sus propios asuntos sin ayuda.
3 – Discapacidad moderada; requiere alguna asistencia, pero es capaz de andar sin ayuda.
4 – Discapacidad moderadamente severa; incapaz de andar y atender satisfactoriamente sus necesidades corporales sin ayuda.
5 – Discapacidad severa; confinamiento en la cama, incontinencia y requerimiento de cuidados y atenciones constantes.
6 – Muerte.

El índice de comorbilidad de Charlson predice la mortalidad a un año a partir de la asignación de puntos a 19 condiciones clínicas.[376]

Tabla 23. Índice de comorbilidades de Charlson[376]

Comorbilidades+	
1	Infarto de miocardio Insuficiencia cardiaca congestiva
	Enfermedad vascular periférica
	Demencia
	Enfermedad pulmonar crónica
	Úlcera gastrointestinal
	Diabetes mellitus
	Accidente cerebrovascular
	Enfermedad del tejido conectivo
	Enfermedad hepática
2	Hemiplejía
	Insuficiencia renal moderada o severa Diabetes con alguna afectación orgánica
	Cualquier tumor Leucemia Linfoma
3	Enfermedad hepática moderada o severa
6	VIH Tumor metastásico

5.2.1. Evaluación inicial y manejo del ictus isquémico.

Siguiendo el Protocolo de Ictus del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela[377] a todos los pacientes se les realizó al ingreso: un estudio bioquímico (incluidos los parámetros analíticos de nutrición [ver abajo]), hemograma y pruebas de coagulación, electrocardiograma de 12 derivaciones, radiografía de tórax, ecocardiograma transtorácico (ETT) y una TC cerebral para descartar la presencia de una hemorragia intracraneal (HIC). Se individualizó cada caso para la realización de otras pruebas diagnósticas como ecocardiograma transesofágico (ETE), holterelectrocardiograma, serologías, estudios de coagulación, estudio inmunológico, etc. A todos los pacientes se les realizó una nueva TC cerebral o estudio de RM en la primera semana para evaluar la localización y extensión del infarto cerebral.

A todos los pacientes que cumplían criterios de fibrinólisis según los criterios del SIST-MOST, se les administró tratamiento fibrinolítico. Durante las primeras 24-48 horas, y dependiendo de la estabilidad del paciente, aquellos que presentaron cifras de tensión arterial sistólica mayor de 185 mmHg o diastólica mayor de 105 mmHg fueron tratados con fármacos intravenosos (labetalol, enalapril). Para el control de las cifras altas de glucemia se utilizo insulina rápida subcutánea y para la hipertermia (>37.5 oC de temperatura axilar) se utilizo metamizol 2 gramos intravenosos. Para la prevención secundaria de nuevos eventos vasculares cerebrales se utilizaron antiagregantes (acido acetil salicilico o clopidogrel) en infartos aterotrombóticos y lacunares, y anticoagulantes (heparina sódica intravenosa y dicumarínicos) en infartos cardioembólicos.

5.2.1.1. Clasificación etiológica

Los ictus se clasificaron etiológicamente según los criterios TOAST[120] en 4 grupos:

1. Aterotrombóticos.
2. Cardioembólicos.

3. Lacunares.
4. Indeterminados.

A su vez, se clasificaron según la localización topográfica en:

1. Circulación anterior
2. Circulación posterior.
3. Limítrofe.

5.2.1.2. Evaluación clínica durante la hospitalización

Para cuantificar el grado de afectación neurológica se empleó la escala de ictus de la National Institutes of Health (NIHSS) (ver Anexo) realizada al ingreso y en el momento del alta. Para evaluar la situación funcional se empleó la mRS previa al ingreso, 24 horas, 48 horas y al momento del alta.

5.2.1.3. Evaluación pronóstica

En la valoración final a los 3 meses (±15 días) de los pacientes con ictus isquémico incluidos en el estudio se emplearon las siguientes variables:

1. Puntuación en mRS al año (una puntuación igual o superior a 2 puntos se asocia a evolución desfavorable).
2. Puntuación en la escala NIHSS.

5.2.2. Evaluación del estado nutricional

A todos los pacientes se les realizó la valoración nutricional mediante métodos de cribado (MNA y NRS 2002), parámetros antropométricos y bioquímicos.

5.2.2.1. Métodos de Criado: Mini Nutricional Assessment, Mini Nutritional Assessment Short Form y NRS 2002

Un único investigador entrenado realizó las dos herramientas de cribado nutricional en las primeras 24-48 horas de la admisión en la habitación del enfermo. En los pacientes incapaces de responder adecuadamente se recurrió al cuidador/familiar directo conviviente. Los métodos utilizados fueron:

- Mini Nutritional Assessment. Se utilizó la versión en idioma castellano del MNA traducido de la versión original francesa.[378]

  Se llevaron a cabo los dos pasos del método de cribado. En primera instancia, se realizaron las 6 preguntas del MNA-SF sobre: A. Pérdida de apetito (0-2 puntos); B. Pérdida de peso (0-3 puntos); C. Movilidad (0-2 puntos); D. Enfermedad aguda (0 o 2 puntos); F. Depresión/Demencia (0-2 puntos); F1. IMC (0-3 puntos) o F2. Circunferencia de la pantorrilla (0 o 3 puntos). En este último punto, la opción F2 (circunferencia de la pantorrilla) se utilizó cuando no se pudo obtener fehacientemente los datos de peso y talla al momento del ingreso, hecho que se ha demostrado proveer alta sensibilidad y especificidad.[248]

  Posteriormente se concretó la segunda parte del MNA (MNA completo), recabando los parámetros "globales" (G. Autonomía [0-1]; H. Polifarmacia [0-1]; I. Lesiones cutáneas [0-1]), hábitos dietéticos (J. Número de comidas diarias [0-2]; K y L. tipo de alimentos [0-1 y 0-1]; M. Ingesta hídrica [0-1]; N. Independencia para alimentarse [0-2]), autopercepción (O. Estado nutricional [0-2]; P. Estado de salud [0-2]), y medidas antropométricas (Q. Circunferencia braquial media [0-1]; R. Circunferencia de la pantorrilla [0-1]).

  Primero se sumaron los puntos de los ítems del MNA-SF y se clasificaron a los pacientes en "estado nutricional normal" si la puntuación fue entre 14 y 12 puntos, "estado de riesgo de desnutrición" cuando se hallaba entre 11 y 8 puntos, y "desnutrición" cuando el valor recogido fue entre 0 y 7.

Posteriormente, se sumó la puntuación global (18 ítems) y se clasificó a los pacientes en “estado nutricional normal” cuando la puntuación global se encontraba entre 30 y 24 puntos, “estado de riesgo de desnutrición” cuando se hallaba entre 23,5 y 17 puntos, y “desnutrición” cuando el valor recogido fue entre 17 y 0 puntos.

Tabla 24. *Mini Nutritional Assessment* (MNA) y su forma abreviada (SF-MNA)

Apellidos: Nombre:

Sexo: Edad: Peso, kg: Altura, cm: Fecha:

Responda a la primera parte del cuestionario indicando la puntuación adecuada para cada pregunta. Sume los puntos correspondientes al cribaje y si la suma es igual o inferior a 11, complete el cuestionario para obtener una apreciación precisa del estado nutritional.

Cribaje

A **Ha perdido el apetito? Ha comido menos por faltade apetito, problemas digestivos, dificultades de masticacióno deglución en los últimos 3 meses?**
0 = ha comido mucho menos
1 = ha comido menos
2 = ha comido igual ☐

B **Pérdida reciente de peso (<3 meses)**
0 = pérdida de peso > 3 kg
1 = no lo sabe
2 = pérdida de peso entre 1 y 3 kg
3 = no ha habido pérdida de peso ☐

C **Movilidad**
0 = de la cama al sillón
1 = autonomía en el interior
2 = sale del domicilio ☐

D **Ha tenido una enfermedad aguda o situación de estrés psicológico en los últimos 3 meses?**
0 = sí 2 = no ☐

E **Problemas neuropsicológicos**
0 = demencia o depresión grave
1 = demencia moderada
2 = sin problemas psicológicos ☐

F **Índice de masa corporal (IMC = peso / (talla)² en kg/m²**
0 = IMC <19
1 = 19 ≤ IMC < 21
2 = 21 ≤ IMC < 23.
3 = IMC ≥ 23. ☐

Evaluación del cribaje ☐☐
(subtotal máx. 14 puntos)

12-14 puntos: estado nutricional normal
8-11 puntos: riesgo de malnutrición
0-7 puntos: malnutrición

Para una evaluación más detallada, continúe con las preguntas G-R

Evaluación

G **El paciente vive independiente en su domicilio?**
1 = sí 0 = no ☐

H **Toma más de 3 medicamentos al día?**
0 = sí 1 = no ☐

I **Úlceras o lesiones cutáneas?**
0 = sí 1 = no ☐

J. **Cuántas comidas completas toma al día?**
0 = 1 comida
1 = 2 comidas
2 = 3 comidas ☐

K **Consume el patiente**
- productos lácteos al menos una vez al día? sí ☐ no ☐
- huevos o legumbres 1 o 2 veces a la semana? sí ☐ no ☐
- carne, pescado o aves, diariamente? sí ☐ no ☐

0.0 = 0 o 1 síes
0.5 = 2 síes
1.0 = 3 síes ☐.☐

L **Consume frutas o verduras al menos 2 veces al día?**
0 = no 1 = sí ☐

M **Cuántos vasos de agua u otros líquidos toma al día? (agua, zumo, café, té, leche, vino, cerveza)**
0.0 = menos de 3 vasos
0.5 = de 3 a 5 vasos
1.0 = más de 5 vasos ☐.☐

N **Forma de alimentarse**
0 = necesita ayuda
1 = se alimenta solo con dificultad
2 = se alimenta solo sin dificultad ☐

O **Se considera el paciente que está bien nutrido?**
0 = malnutrición grave
1 = no lo sabe o malnutrición moderada
2 = sin problemas de nutrición ☐

P **En comparación con las personas de su edad, cómo encuentra el paciente su estado de salud?**
0.0 = peor
0.5 = no lo sabe
1.0 = igual
2.0 = mejor ☐.☐

Q **Circunferencia braquial (CB en cm)**
0.0 = CB < 21
0.5 = 21 ≤ CB ≤ 22
1.0 = CB > 22 ☐.☐

R **Circunferencia de la pantorrilla (CP en cm)**
0 = CP < 31
1 = CP ≥ 31 ☐

- Nutritional Risk Screening (NRS 2002) (tabla 25): se utilizó la versión traducida al castellano del método inicialmente diseñado por grupo de trabajo danés ad hoc de la ESPEN y recomendado por esta sociedad para el screening nutricional en hospitales de agudos.[239] La valoración consiste en analizar las posibles Alteraciones del Estado Nutricional y la Severidad de la Enfermedad Aguda. La primera instancia se evalúa cuantificando las siguientes variables: 1. Reducción de la ingesta en la última semana (entre 75-50%, 50-25%, o <25%), 2. Pérdida de peso > 5% (en los últimos 3, 2 y 1 mes) y, 3) IMC (entre 20,5-18,5 Kg/m^2 o <18,5 Kg/m^2). La segunda etapa consiste en puntuar la gravedad de la enfermedad aguda que motivó el ingreso; en el caso de ictus (nuestros pacientes), se le otorga un valor de 2 puntos. Como expone el método, cuando la puntuación fue mayor o igual a 3 se consideró "en riesgo de desnutrición".

Tabla 25. *Nutritional Risk Screening* (NRS 2002)

Screening inicial o pre-screening	sí	no
¿Es el índice de masa corporal (IMC) < 20,5?		
¿Ha perdido el paciente peso en los últimos tres meses?		
¿Ha reducido el paciente su ingesta en la última semana?		
¿Está el paciente gravemente enfermo? (por ejemplo en cuidados intensivos)		

• Si la respuesta es SÍ a cualquiera de las preguntas, se realizará el screening final
• Si la respiesta es NO a todas las preguntas, el paciente será reevaluado semanalmente

Screening final

Alteración del estado nutricional		**Severidad de la enfermedad**	
Ausente Puntos = 0	Estado nutricional normal	Ausente Punto = 0	Requerimientos nutricionales normales
Leve Puntos = 1	Pérdida de peso > 5 % en 3 meses o Ingesta < 50-75 % de requerimientos en la semana previa	Leve Puntos = 1	Fractura de cadera Pacientes crónicos con complicaciones agudas (cirrosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hemodiálisis, diabetes, oncología)
Moderada Puntos = 2	Pérdida de peso > 5 % en 2 meses o IMC 18,5-20,5 con alteración del estado general o Ingesta 25-50 % de requerimientos en la semana previa	Moderada Puntos = 2	Cirugía mayor abdominal Ictus Neumonía grave Tumor hematológico
Grave Puntos = 3	Pérdida de peso > 5 % en 1 mes o IMC < 18,5 con alteración del estado general o Ingesta 0-25 % de requerimientos en la semana previa	Grave Puntos = 3	Lesión craneal Trasplante de médula ósea Pacientes en UCI (APACHE > 10)

Puntos + Puntos

Puntuación final:

·Elegir la puntuación de la alteración del estado nutricional (sólo una; ha de elegirse la variable con la puntuación más alta) y de severidad de la enfermedad.

·Sumar las dos puntuaciones.

·Si la edad es ≥ 70 años: añadir 1 punto al valor final para corregir por la fragilidad del anciano.

·Si el total es ≥ 3: iniciar un plan nutricional.

5.2.2.2. Parámetros antropométricos

Los parámetros antropométricos fueron realizados por un único investigador en las primeras 24-48 horas de la admisión, junto a la aplicación del método de cribado. Las medidas realizadas fueron:

5.2.2.2.1. Circunferencias o perímetros:

Se utilizó una cinta métrica flexible e inextensible para realizar las dos mediciones; estas fueron: la Circunferencia Braquial (CMB) y la Circunferencia de la Pantorrilla (CP).

Para realizar las mediciones se conservó el ángulo recto con respecto al eje del hueso y se pasó pasamos la cinta alrededor de la zona, sin comprimir los tejidos blandos y detectamos la medición en el lugar en que la cinta se yuxtapone sobre sí misma. La medición se realizó sobre el miembro no dominante.

- Circunferencia Media del Brazo (CMB) o Perímetro Braquial: se realizó la técnica propuesta por la SENPE.[264] Con el paciente sentado (o semisentado) y el brazo desnudo, se localizó el extremo superior del hombro (acromion) y el punto medio del codo (olécranon); se midió la distancia entre los dos puntos con la cinta métrica inextensible identificando el punto medio y se realizó una marca en el brazo. Al nivel de este punto medio, se hizo la medición. Los Percentiles del CBM se exponen en la siguiente tabla.
- Circunferencia de la Pantorrilla (CP): constituye un indicador del tejido muscular y graso. Su determinación se realizó la técnica propuesta por la SENPE. [264] La medida se llevó a cabo con una cinta métrica inextensible al nivel de la sección más ancha de la distancia entre tobillo y rodilla (zona de los gemelos).

5.2.2.2.2. Pliegue cutáneo

El espesor del Pliegue Tricipital (PT) se utilizó como medida para estimar la distribución de la grasa corporal. La medición se realizó según la técnica propuesta por la SENPE.[264] El espesor del pliegue de la piel se midió con un compás de pliegues o lipocaliper (plicómetro), tomando firmemente con el dedo índice y el pulgar de la mano izquierda las dos capas de piel y tejido adiposo subcutáneo y manteniendo el plicómetro con la mano derecha perpendicular al pliegue, observando el sentido del pliegue en cada punto anatómico. La cantidad de tejido pellizcado fue suficiente como para formar un pliegue de lados paralelos sin que se atrape músculo.

Figura 28. Determinación del grosor del pliegue tricipital



5.2.2.3. Parámetros bioquímicos

Al momento del ingreso en la Unidad de Neurovascular del Hospital Clínico de Santiago de Compostella, se determinaron los parámetros bioquímicos nutricionales. Se incluyeron: proteínas totales, albúmina, transferrina, colesterol total, recuento linfocitario, ácido fólico, vitamina B12, calcitriol (1,25-hidroxivitamina D), 25-hidroxivitamina D3, leptina (ver kits de ELISA o radioinmunoensayo).

5.3. Análisis estadístico

El análisis estadístico fue realizado con el software SPSS 20.0 para Mac.

- Para la expresión de variables categóricas se utilizo el porcentaje (%).
- Para la expresión de variables continuas con distribución normal se utilizo la media (desviación estándar).
- Para la expresión de variables continuas sin distribución normal se utilizo la mediana [p25, p75].

Los diferentes test estadísticos utilizados fueron los siguientes:

- El test de Kolmogorov-Smirnov fue utilizado para comprobar si una variable tiene una distribución normal.
- Para comprobar variables categóricas dicotomicas fue utilizada la prueba Chi-cuadrado de Pearson (tanto para variables de distribución normal como no normal).
- Para comparar dos variables continuas se utilizo el test de la T de Student (distribuciones normales) y la U de Man-Witney (distribuciones no normales).
- Para comparar el comportamiento de una variable continua en diferentes situaciones (>2) utilizamos el test de ANOVA (distribuciones normales) y el test de Kruskal-Wallis (distribuciones no normales)
- Para establecer la relación entre dos variables continuas utilizamos el test de correlación lineal de Pearson.

Para ver la influencia de las diferentes variables sobre la variable dicotómica definida como “mal pronóstico” (Rankin a los tres meses >2) utilizamos diferentes modelos de regresión logística en los que se incluyeron aquellas variables que en el estudio univariado demostraron significación estadística (variable dependiente: “mal pronóstico”). En todo el análisis estadístico se utilizó un nivel de significación para probabilidades menores de 0,05.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

VI. RESULTADOS

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

6.1. Análisis descriptivo

El estudio de evaluación sobre la influencia del estado nutricional en el pronóstico de los pacientes con ictus isquémico se llevó a cabo en la Unidad de Neurovascular del Hospital Clínico de Santiago de Compostela, durante el período comprendido entre julio de 2011 y marzo de 2012, con un seguimiento de los pacientes durante 3 meses.

Se valoraron inicialmente 434 pacientes que ingresaron con diagnóstico de ictus isquémico, de los cuales se excluyeron 361 en base a los criterios de exclusión preestablecidos: 124 presentaban síntomas de más de 24 horas previas al ingreso, 56 determinación analítica luego del plazo de 24 horas de ingresado, 45 presentaban un mRS previo mayor de 2, 44 habían ingresado en los últimos 3 meses por eventos cardiovasculares, infecciones o cirugía, 37 no fueron candidatos para la realización del MNA por diversos motivos, y 7 por otras causas (enfermedades hematológicas, diagnóstico y/o sospecha de enfermedad tumoral, etc.). De forma definitiva, la muestra final quedó constituida por 101 pacientes.

6.1.1. Características epidemiológicas de la población estudiada

De los 102 pacientes, 50 (48%) fueron hombres y 52 (52%) mujeres. La edad promedio fue de 76,35 con una desviación estándar de 11,07 años.

Al realizar el análisis descriptivo de los antecedentes personales hallamos que el 72% presentaban historia de hipertensión arterial, el 35,3% fibrilación auricular (previa o detectada durante el ingreso), el 32,5% cardiopatía isquémica y/o equivalentes de riesgo (principalmente, enfermedad carotídea), y el 29,2% diabetes mellitus tipo 2.

El 52,9% de los pacientes presentó un mRS basal de 0 y en el 47,1% fue menor o igual a 2 (26,5% mRS 1 y 20,6% mRS 2). El promedio de la escala de comorbilidades de Charlson fue de 1,95$\pm$1,49; el 75,5% presentaba 2 o menos condiciones comórbidas.

En la tabla 26 se enumeran los antecedentes con sus respectivos porcentajes.

Tabla 26. Características epidemiológicas de la población estudiada

Datos demográficos	
Sexo masculino (%)	50 (49%)
Edad (de)	76,35 ±11,07

Antecedentes personales	
Hipertensión Arterial	72%
Enfermedad coronaria y ERCV	32,5%
Cardiopatía isquémica	14%
Equivalentes de riesgo	18,5%
Diabetes Mellitus tipo 2	28,4%
Tabaquismo	8,8%
Alcoholismo	8,8%
Insuficiencia Cardíaca	1%
Ictus previo	7,8%
Fibrilación Auricular	35%
mRS basal	0 [0-1]
Comorbilidad de Charlson	2 [1-3]

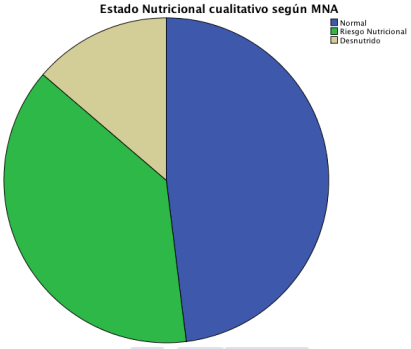
ERCV: Equivalentes de Riesgo Cardiovascular; mRS: Escaal de Rankin Modificada; DE: desvío estándar.

6.1.2. Características nutricionales basales

Utilizando la herramienta MNA para valorar el estado nutricional detectamos que el 48% de los pacientes presentó un estado Nutricional Normal (puntuación ≥ 24), mientras que el 52% de los pacientes presentó estado de Malnutrición: 38,3% en estado de Riesgo de Desnutrición (MNA 23,5-17) y 13,7% en estado de Desnutrición (puntuación ≤16) (tabla 27).

Tabla 27. Estado nutricional de los pacientes incluidos con ictus isquémico por MNA

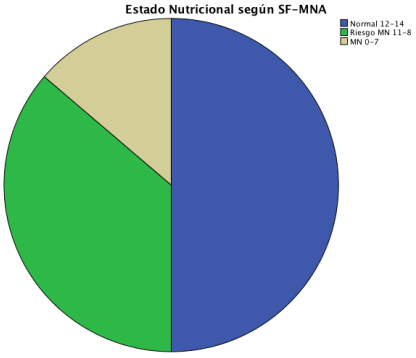
Estado Nutricional según MNA	n (%)
Estado Nutricional Normal (MNA > 24)	49 (48%)
Riesgo de Desnutrición (MNA 23,5 – 17)	39 (38,3%)
Desnutrición (MNA < 17)	14 (13,7%)



Mediante la forma abreviada de MNA (SF-MNA), la proporción de pacientes con estado nutricional normal, en Riesgo Nutricional y Desnutridos fue similar: 50%, 36,3% y 13,7%, respectivamente (tabla 28)

Tabla 28. Estado nutricional de los pacientes incluidos con ictus isquémico por MNA

Estado Nutricional según SF-MNA	n (%)
Estado Nutricional Normal (SF-MNA ≥12)	46 (48,9%)
Riesgo de Desnutrición (MNA 11 – 8)	34 (36,2%)
Desnutrición (MNA ≤ 7)	14 (14,9)



Utilizando la herramienta NRS 2002, el 73% fue clasificado como en estado de Riesgo Nutricional. Los parámetros bioquímicos nutricionales y antropométricos realizados en las primeras 24 horas del ingreso se enumeran en la tabla 29.

6.1.3. Características del evento cerebrovascular

En base a la clasificación fisiopatogénica TOAST del ictus isquémico, el origen cardioembólico fue el más frecuente (43,1%), seguido de las causas indeterminada (31,4%) y aterotrombótica (19,7%). El 76,5% se ubicaron en la circulación cerebral anterior. La mediana de puntuación en la escala NIHSS en la primera evaluación clínica fue de 12 puntos. El 29,3% recibieron tratamiento fibrinolítico con rt-PA intravenosa. Dicha información se resume en la tabla 30.

Tabla 30. Características del evento cerebrovascular de los pacientes incluidos en el estudio

Diagnóstico TOAST	
Cardioembólico	44,6%
Indeterminado	30,4%
Aterotrombótico	18,5%
Lacunar	5,4%
Causa rara	1,1%
Territorio cerebral	
Circulación anterior	78,5%
Circulación posterior	20,4%
Limítrofe	1,1%
NIHSS	
Ingreso	12 [5 – 18]
Tratamiento rt-PA	
Recibió rt-PA	29,3%
No recibió rt-PA	70,7%

6.1.4. Evolución clínica y complicaciones

La duración media del tiempo de hospitalización ha sido de 9,16 ± 6,99 días. El 55,9% de los pacientes presentó una o más complicaciones durante el ingreso (tabla 31). La mortalidad intrahospitalaria fue del 13,2%. El 61,6% presentó un mal pronóstico a 3 meses

Tabla 31. Evolución y complicaciones detectadas durante el ingreso

Complicaciones durante el ingreso	**55,9%**
Infecciones	**29,4%**
Infección respiratoria	20,6%
Infección del tracto urinario	5,9%
Otras	3%
Fiebre en las primeras 24 hs	**20,8%**
Disfagia	**19,6%**
Hiperglucemia (<24 hs)	**16,7%**
Deterioro neurológico precoz (<24 hs)	**14,7%**
Ictus maligno/Progresión del ictus	8,8%
Transformación hemorrágica	5,9%
Hipertensión arterial (<24 hs)	**13%**
Hipernatremia	**2%**
Mortalidad Intrahospitalaria	**12,7%**
Mortalidad a 3 meses	**19,6%**
Mal pronóstico a 3 meses	**61,6%**

(referido como mRS > 2), y la mortalidad a 3 meses fue del 19,6%.

6.2. Resultados del análisis estadístico de variables

Una vez determinadas las características basales de nuestra población, planificamos realizar el análisis de las variables mal pronóstico a 3 meses (mRS $\geq$ 3) y mortalidad a 3 meses (mRS 6) detectamos. Posteriormente estudiamos el estado nutricional de nuestros pacientes y, por último, analizamos las complicaciones detectadas durante la hospitalización.

6.2.1. Estudio estadístico del pronóstico a 3 meses

Para el análisis del pronóstico a 3 meses, dividimos la variable dependiente en dos grupos: pacientes con mal pronóstico (aquellos con mRS $\geq$ 3) y pacientes con buen pronóstico (mRS $\leq$ 2). Investigamos inicialmente que variables independientes se asociaban con "mal pronóstico a tres meses" en un análisis univariado y luego las confrontamos en el análisis de regresión logística para detectar cuales se asociaron independientemente con dicho desenlace clínico.

6.2.1.1 Análisis univariado. Variable dependiente: Mal pronóstico a 3 meses

6.2.1.1.1. Datos epidemiológicas y antecedentes personales

La población con "mal pronóstico a 3 meses" fue más longeva que aquella que presentó buen pronóstico (82 [74-87] años y 76 [57-81] años, respectivamente; p <0.0001) y más frecuentemente presentó fibrilación auricular (41,9% frente 14,8%, respectivamente; p <0.018). Así mismo, las puntuaciones en las escalas mRS y comorbilidades fueron mayores (p >0.0001 y p 0.021, respectivamente).

El sexo y los antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, alcoholismo, cardiopatía isquémica y equivalentes de riesgo de coronariopatía, insuficiencia cardíaca e ictus previo, no se asociaron a un peor pronóstico a 3 meses. El

tabaquismo fue más frecuente en los pacientes con mejor pronóstico (22,2% frente a 2,2% en el grupo de mal pronóstico) (tabla 32).

Tabla 32. Análisis univariado de los datos epidemiológicos y antecedentes personales. Variable dependiente: Mal pronóstico a 3 meses

Característica	**Pronóstico a 3 meses**		***p***
	Bueno (n=38)	**Malo** (n=61)	
Sexo			0,057
Hombre	55,6%	32,6%	
Mujer	44,4%	67,4%	
Edad (años)	76 [57-81]	82 [74-87]	< **0,0001**
Antecedentes			
Hipertensión arterial	77,8%	79,1%	0,898
Diabetes Mellitus tipo 2	25,9%	34,9%	0,618
Tabaquismo	22,2%	2,3%	0,007
Alcoholismo	11,1%	2,3%	0,123
Cardiopatía isquémica	7,4%	20,9%	0,130
Equivalentes de riesgo	22,2%	16,3%	0,534
Insuficiencia cardíaca	3,7%	0,0%	0,204
Fibrilación auricular	14,8%	41,9%	0,018
Enfermedad cerebrovascular	0,0%	9,3%	0,103
mRS	0 [0-0]	1 [0-2]	< **0,0001**
Escala de Comorbilidades	1 [1-2]	2 [1-3]	**0,021**

6.2.1.1.2. Estado nutricional basal

La malnutrición (puntuación MNA <24) fue más prevalente en el grupo "mal pronóstico a 3 meses". El 65,1% de los pacientes de este grupo presentó deterioro nutricional al momento del ingreso, mientras que en el grupo de mejor pronóstico, este porcentaje fue del 29,6% (p=0.004). Sólo en el grupo con peor pronóstico hubo pacientes clasificados como Desnutridos (puntuación MNA <17 [25.6% frente a 0%; p=0.004]). Estos resultados fueron similares al analizar el estado nutricional determinado por el SF-MNA y por NRS 2002 (ver tabla 33). A su vez, las puntuaciones más bajas en el estado nutricional por la herramienta MNA y SF-MNA se asociaron de forma significativa con el objetivo primario estudiado (p<0.0001 y p<0.0001, respectivamente).

Entre los parámetros de laboratorio, los niveles de albúmina fueron significativamente menores en el grupo de "mal pronóstico a 3 meses" (3.9 [3.5-4.1] mg/dl frente a 4.1 [3.8-4.4] mg/dl; p=0.005), al igual los valores de leptina plasmática en los

pacientes mayores de 70 años (10,17 ± 9,24 mg/dl frente a 16,70 ±15,26 mg/dl; p=0,034) y el recuento linfocitario (1200 [900-1800] frente a 1600 [1400-1900] linfocitos/mm3; p=0.032). La hipoalbuminemia (<3,5 mg/dl) también fue más común en los pacientes con mal pronóstico (p=0.001).

Al analizar los parámetros antropométricos, detectamos que los valores de circunferencia braquial media (CBM) y circunferencia de la pantorrilla (CP) fueron menores en el grupo con peor pronóstico (CBM 28 [27-33] cm frente a 28 [25-31] cm.; p=0.021), (CP 31,5 [29-35] cm frente a 35 [34-37] cm.; p<0.0001). Al dividir la variable CP tomando como punto de corte 31 cm, detectamos que el porcentaje de pacientes con CP < 31 cm fue mayor en el grupo de peor pronóstico (39.3% frente a 5.3% en el grupo de buen pronóstico; p<0.0001). No hubo diferencias significativas en el resto de las determinaciones nutricionales (tabla 33).

Tabla 33. Análisis univariado de las variables nutricionales basales.
Variable dependiente: Mal pronóstico a 3 meses

Característica	**Pronóstico a 3 meses**		***p***
	Bueno (n=38)	Malo (n=61)	
Variables nutricionales al ingreso			
MNA < 24 (riesgo/desnutrición)	29,6%	65,1%	**0,004**
MNA <17 (desnutrición)	0,0%	25,6%	**0,004**
SF-MNA < 12 (riesgo/desnutrición)	31,6%	60,7%	**0,005**
SF-MNA <7 (desnutrición)	2,6%	23,0%	**0,006**
NRS 2002 ≥ 3 (riesgo de desnutrición)	52,6%	75,4%	**0,019**
MNA cuantitativo	25,40 ± 3,46	21,22 ± 4,73	**< 0,0001**
SF-MNA cuantitativo	12,55 ±1,91	10,36 ± 3,03	**< 0,0001**
Proteínas totales (mg/dl)	6,5 [6,3-6,9]	6,4 [6,0-6,7]	**0,046**
Albúmina (mg/dl)	4,1 [3,8-4,4]	3,9 [3,5-4,1]	**0,005**
Hipoalbuminemia (<3,5 mg/dl)	0,0%	25,0%	**0,001**
Colesterol total (mg/dl)	186 [162-208]	167 [153-209]	0,266
Linfocitos (1000 linfocitos/mm3)	1,6 [1,4-1,9]	1,2 [0,9-1,8]	**0,032**
Ácido fólico (mg/dl)	6,65 [5,30-9,60]	7 [4,8-10,0]	0,653
Vitamina B12 (mg/dl)	376 [290-484]	354 [299-478]	0,578
Vitamina D 1-25 (mg/dl)	40 [31-50]	31 [23-42]	0,099
Vitamina D 25 (mg/dl)	16,5 [13,5-20,5]	13 [8,50-22,50]	0,534
Leptina plasmática (ng/dl)	14,38 ±11,24	10,52 ± 10,52	0,100
Leptina pl. en > 70 años (ng/dl)	16,70 ±15,26	10,17 ± 9,24	**0,034**
Circunferencia Braquial Media (cm)	28 [27-33]	28 [25-31]	**0,021**
Circunferencia Pantorrilla (cm)	35 [34-37]	31,5 [29-35]	**< 0,0001**
Circunferencia Pantorrilla < 31 cm	5,30%	38,3%	**< 0,0001**
Pliegue cutáneo tricipital	10 [9-15]	10 [8,4-15,5]	0,865

6.2.1.1.3. Características clínicas del ictus isquémico

Al momento del ingreso, la situación neurológica inicialmente fue peor en el grupo que presentó "mal pronóstico a 3 meses" (NIHSS 17 [13-20] frente a 5 [3-9]; p <0.0001), lo mismo que al momento del alta hospitalaria (NIHSS 14 [7-18] frente a 1 [0-2], respectivamente; p <0.0001).

No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en los distintos tipos de ictus definidos etiopatogénicamente por la clasificación TOAST (incluso al dicotomizar la variable TOAST en cardioembólicos y no cardioembólicos), ni en relación al recibimiento de terapia fibrinolítica (tabla 34).

Tabla 34. Análisis univariado de las características del ictus isquémico.
Variable dependiente: Mal pronóstico a 3 meses

Característica	**Pronóstico a 3 meses**		***p***
	Bueno (n=38)	Malo (n=61)	
Características del Ictus			
Diagnóstico TOAST			0,147
Cardioembólico	25,9%	48,8%	
Indeterminado	48,1%	23,3%	
Aterotrombótico	18,5%	20,9%	
Lacunar	7,4%	7,0%	
Causa rara	0,0%	2,2%	
NIH ingreso	5 [3-9]	17 [13-20]	**< 0,0001**
NIH alta	1 [0-2]	14 [7-18]	**< 0,0001**
mRS alta	2 [1-3]	5 [4-6]	**< 0,0001**
Tratamiento fibrinolítico	32,0%	15,8%	0,163

6.2.1.1.4. Complicaciones intrahospitalarias

Los pacientes correspondientes al grupo "mal pronóstico a 3 meses" presentó más frecuentemente hipertermia en las primeras 24 horas (p=0.010), disfagia (p=0.002), deterioro neurológico precoz (p=0.004) e infecciones (p=0.001), al compararlo con el grupo que presentó buen pronóstico (ver tabla 35).

Tabla 35. Análisis univariado de las complicaciones hospitalarias
Variable dependiente: Mal pronóstico a 3 meses

Característica	Pronóstico a 3 meses		*p*
	Bueno (n=38)	Malo (n=61)	
Complicaciones intrahospitalarias			
Fiebre primeras 24 horas	3,7%	28,6%	**0,010**
Disfagia	3,7%	34,9%	**0,002**
Deterioro neurológico precoz	0,0%	25,6%	**0,004**
HTA primeras 24 horas	7,4%	9,3%	0,694
Hiperglucemia 24 horas	11,1%	23,2%	0,203
Infecciones intrahospitalaria	3,7%	37,2%	**0,001**

6.2.1.2. Modelo multivariado: regresión lineal múltiple. Variable dependiente: Mal pronóstico a 3 meses

En el análisis multivariado encontramos que la edad (OR= 1.081 [1.005-1.164]; p= 0.036), la severidad del ictus valorada por la escala NIHSS al ingreso (OR= 1.267 [1.114-1.441]; p= <0,0001) y el deterioro del estado nutricional diagnosticado por MNA (puntuación <24) (OR= 5.609 [1.033-30.452]; p= 0.046) fueron factores independientes de mal pronóstico a 3 meses (tabla 36).

Tabla 36. Modelo de regresión logística. Pronóstico a 3 meses.

	OR	IC 95%	p
Edad	**1.081**	**1.005 – 1.164**	**0.036**
NIHSS ingreso	**1.267**	**1.114 – 1.441**	**<0.0001**
Fibrilación auricular	0.771	0.110 – 5.382	0.793
MNA<24 (riesgo/desnutrición)	**5.609**	**1.033 – 30.452**	**0.046**
Albuminemia	0.352	0.040 – 3.096	0.346

6.2.2. Estudio estadístico de Mortalidad a 3 meses

Luego de evaluar a los factores que influyeron en el pronóstico a tres meses, focalizamos el análisis sobre la variable dependiente “mortalidad a 3 meses” (o mRS 6).

6.2.2.1. Análisis univariado. Variable dependiente: Mortalidad a 3 meses.

6.2.2.1.1. Datos epidemiológicas y antecedentes personales.

Al analizar la influencia individual de las distintas variables sobre la “mortalidad a 3 meses” detectamos que la edad y el estado funcional previo fueron los factores que

influyeron significativamente sobre el objetivo final. Los pacientes que fallecieron en ese plazo fueron de mayor edad (85 [82-89] años frente a 77 [66-83] años, respectivamente; p<0.0001) y presentaron valores más altos de mRS (1 [0-2] frente a 0 [0-0]; p=0.005). El resto de antecedentes no condicionó la mortalidad a 3 meses (tabla 37).

Tabla 37. Análisis univariado de los datos epidemiológicos y antecedentes personales. Variable dependiente: Mortalidad a 3 meses.

Característica	**Mortalidad a 3 meses**		***p***
	No (n=82)	Si (n=20)	
Sexo			0,123
Hombre	48,5%	68,4%	
Mujer	51,3%	31,6%	
Edad (años)	77 [66-83]	85 [82-89]	**< 0,0001**
Antecedentes			
Hipertensión arterial	68,9%	84,2%	0,185
Diabetes Mellitus tipo 2	29,7%	26,3%	0,770
Tabaquismo	10,8%	0,0%	0,134
Alcoholismo	10,8%	0,0%	0,134
Cardiopatía isquémica	13,5%	15,8%	0,799
Equivalentes de riesgo	20,5%	10,5%	0,316
Insuficiencia cardíaca	1,4%	0,0%	0,610
Fibrilación auricular	33,8%	47,4%	0,273
Enfermedad cerebrovascular	6,8%	5 ,3%	0,813
mRS	0 [0-0]	1 [0-2]	**0,005**
Escala de Comorbilidades	2 [1-2]	2 [1-3]	0,420

6.2.2.1.2. Estado nutricional basal

La malnutrición (MNA<24) fue más prevalente en el grupo de pacientes que fallecieron a 3 meses (63.2%) que en el grupo que no presentó el desenlace fatal (48.6%), si bien dicha diferencia no fue representativa (p=0.259). Al analizar sólo a los pacientes catalogados como Desnutridos (MNA<17), detectamos que en el grupo que presentó el evento clínico “muerte a 3 meses” la presencia de desnutrición fue significativamente mayor en este grupo (31.6%) frente a 11.1% en el grupo que sobrevivió (p=0.028). A su vez, las puntuaciones más bajas en el estado nutricional por la herramienta MNA (p=0.006) y SF-MNA (p=0.010), se asociaron de forma significativa con el objetivo primario estudiado.

Dentro del resto de parámetros nutricionales, los valores descendidos de colesterol total y de linfocitos plasmáticos, así como la menor circunferencia braquial media se asociaron de forma significativa con el objetivo primario estudiado (p=0.040, p=0.001 y p=0.040, respectivamente) (tabla 38).

Tabla 38. Análisis univariado de las variables nutricionales basales.
Variable dependiente: Mortalidad a 3 meses

Característica	**Mortalidad a 3 meses**		***p***
	No (n=82)	Si (n=20)	
Variables nutricionales al ingreso			
MNA < 24 (riesgo/desnutrición)	48,6%	63,2%	0,259
MNA <17 (desnutrición)	11,1%	31,6%	**0,028**
SF-MNA < 12 (riesgo/desnutrición)	48,6%	57,9%	0,472
SF-MNA <7 (desnutrición)	12,2%	31,6%	**0,040**
NRS 2002 ≥ 3 (riesgo de desnutrición)	62,2%	90,0%	**0,017**
MNA cuantitativo	23,48 ± 4,43	20,30 ± 5,13	**0,006**
SF-MNA cuantitativo	11,56 ± 2,51	9,75 ± 3,59	**0,010**
Hipoalbuminemia (<3,5 mg/dl)	12,2%	26,3%	0,119
Proteínas totales (mg/dl)	6,4 [6,2-6,7]	6,4 [6,0-6,8]	0,351
Albúmina (mg/dl)	3,9 [3,6-4,2]	3,9 [3,5-4,2]	0,457
Transferrina (mg/dl)	223 [197-252]	221 [153-187]	0,916
Colesterol total (mg/dl)	183,5 [162-218]	163 [153-187]	**0,040**
Linfocitos (1000 linfocitos/mm3)	1,5 [1,2-1,9]	0,9 [0,9-1,8]	**0,001**
Ácido fólico (mg/dl)	7,0 [5,3-9,9]	7,0 [4,8-8,7]	0,347
Vitamina B12 (mg/dl)	354 [278-474]	354 [280-663]	0,359
Vitamina D 1-25 (mg/dl)	37 [27-46]	33 [24-42]	0,124
Vitamina D 25 (mg/dl)	15 [10-20,5]	11,5 [7,5-19,5]	0,245
Leptina plasmática (ng/dl)	12,28 ±11,27	8,70 ± 8,27	0,231
Leptina pl. en > 70 años (ng/dl)	13,06 ±12,01	8,71 ± 9,27	0,176
Circunferencia Braquial Media (cm)	28 [26-31]	26 [22-31]	**0,040**
Circunferencia Pantorrilla (cm)	34 [31-37]	32 [28-35]	0,199
Circunferencia Pantorrilla < 31 cm	23,2%	36,8%	0,219
Pliegue cutáneo tricipital	10 [8-16]	10 [8-15]	0,753

6.2.2.1.3. Características clínicas del ictus isquémico

El grupo de pacientes que fallecieron a los 3 meses presentaron ictus clínicamente más graves que aquellos que no padecieron dicho desenlace (NIHSS 20 [18-22] frente a 10 [4-16]; p<0.0001). A su vez, la situación neurológica al alta hospitalaria también fue peor en el primer grupo (NIHSS alta 18 [14-19] frente a 4 [0-12], p<0.0001; mRS alta 6 [5-6] frente a 3 [2-4], p<0.0001). No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en relación al tipo de ictus TOAST (p=0.712) ni en cuanto al tratamiento fibrinolítico recibido (p=0.163) (tabla 39).

Tabla 39. Análisis univariado de las características del ictus isquémico. Variable dependiente: Mortalidad a 3 meses

Característica	**Mortalidad a 3 meses**		***p***
	No (n=82)	Si (n=20)	
Características del Ictus			
Diagnóstico TOAST			0,712
Cardioembólico	42,5%	52,6%	
Indeterminado	31,5%	26,3%	
Aterotrombótico	17,8%	21,1%	
Lacunar	6,8%	0,0%	
Causa rara	1,4%	0,0%	
NIH ingreso	10 [4-16]	20 [18-22]	**< 0,0001**
NIH alta	4 [0-12]	18 [14-19]	**0,003**
mRS alta	3 [2-4]	6 [5-6]	**< 0,0001**
Tratamiento fibrinolítico	37,0%	25,0%	0,256

6.2.2.1.4. Complicaciones durante el ingreso

El porcentaje de pacientes que presentó hipertermia en las primeras 24 horas, deterioro neurológico precoz y disfagia fue significativamente mayor en el grupo que presentó el desenlace analizado (p=0.001, p=0.014 y p >0.0001, respectivamente). No hubo diferencias en el resto de complicaciones intrahospitalarias (tabla 40).

Tabla 40. Análisis univariado de las complicaciones hospitalarias. Variable dependiente: Mortalidad a 3 meses

Característica	**Mortalidad a 3 meses**		***p***
	No (n=82)	Si (n=20)	
Complicaciones intrahospitalarias			
Fiebre primeras 24 horas	14,9%	50,0%	**0,001**
Disfagia	4,1%	73,7%	**< 0,0001**
Deterioro neurológico precoz	13,5%	26,3%	**0,014**
HTA primeras 24 horas	13,7%	10,5%	0,134
Hiperglucemia 24 horas	13,7%	26,3%	0, 185
Infecciones intrahospitalaria	25,0%	47,4%	0,058

6.2.2.2. Modelo de regresión logística. Variable dependiente: mortalidad a 3 meses

Al realizar el análisis multivariado ∫se demuestra que solo la severidad del ictus al ingreso valorada por la escala NIHSS al ingreso (OR= 1.376 [1.060 – 1.786]; p= 0.017) y la necesidad de nutrición enteral por sonda nasogástrica a causa de disfagia al momento del alta (OR= 87.779 [4.308 – 1788.423]; p= 0.004) fueron los factores independientes de mal pronóstico a 3 meses (tabla 41).

Tabla 41. Modelo de regresión logística. Mortalidad a 3 meses.

	OR	IC 95%	p
Edad	1.003	0.894 – 1.126	0.954
NIHSS ingreso	**1.388**	**1.089 – 1.769**	**0.008**
Desnutrición (MNA<17)	2.905	0.256 – 32.965	0.389
Disfagia	**109.070**	**6.706 – 1773.883**	**0.001**

6.2.3. Estudio estadístico del estado nutricional en los pacientes con ictus isquémico

Para estudiar el estado nutricional de nuestros pacientes con ictus isquémico utilizamos el Mini Nutritional Assessment. Inicialmente los dividimos la variable cuantitativa MNA en dos grupos: 1) Estado Nutricional Normal (puntuación MNA≥24); y, 2) Malnutrición (puntuación MNA<24), englobando en este conjunto a los pacientes clasificados como en situación de Riesgo de Desnutrición (MNA 17-23,5) y aquellos en estado de Desnutrición (MNA<17). En base a estos dos grupos y tomando como variable dependiente "Malnutrición", inicialmente investigamos que características basales, el tipo TOAST y severidad del ictus isquémico al y las complicaciones intrahospitalarias presentó esta población.

En una segunda instancia estudiamos estas mismas relaciones focalizando la atención en los pacientes en estado de "Desnutrición". Para ello, dividimos la variable cuantitativa MNA utilizando como punto de corte la puntuación 17 conformándose dos grupos: 1) "grupo Normal/Riesgo" (MNA≥17); y, 2) "grupo Desnutrición" (MNA <17).

En tercer lugar, analizamos la relación existente entre los parámetros nutricionales bioquímicos y antropométricos, y el estado de Malnutrición. Posteriormente, evaluamos la correlación entre la categorización del estado nutricional por los cuestionarios MNA y SF-MNA en nuestros pacientes con ictus. En última instancia, analizamos que parámetros nutricionales se asocian de manera independiente con el mal pronóstico a 3 meses.

6.2.3.1. Análisis de la variable "Malnutrición" (puntuación MNA < 24)

Comparando las variables epidemiológicas y antecedentes personales, a excepción de la presencia de fibrilación auricular (47,2% MNA<24 frente a 22,4% MNA≥24; p=0.009) y mayor deterioro funcional basal (MNA<24 mRS 1 [0-1] frente a MNA≥24 mRS 0 [0-1]; p=0.006), no encontramos diferencias significativas entre los pacientes malnutridos y bien nutridos. Podríamos destacar que en el grupo Malnutrición la población fue más longeva (82 [70-87] años frente a 78 [66-82] años; p=0.073).

En el grupo Malnutrición, la severidad del ictus al ingreso fue significativamente mayor (NIHSS 13 [8-18] frente a NIHSS 9 [4-16]; p=0.040), siendo así mismo peor su recuperación neurológica al momento del alta, determinada por las escalas NIHSS (p=0.003) y mRS (p=0.001). En relación a esto último, cabe señalar que en este grupo fue más común el deterioro neurológico precoz y que, si bien no hubo diferencias significativas entre los tipos TOAST de ictus isquémico (p=0.285), el origen cardioembólico también fue más frecuente en este grupo.

Al evaluar el desarrollo de complicaciones intrahospitalarias, hubo diferencias estadísticamente considerables en el desarrollo de hipertermia en las primeras 24 horas (30,2% en el grupo malnutrición frente al 10,4% del grupo bien nutrido; p=0.014), disfagia (28,3% en el grupo malnutrición frente al 10,2% del grupo bien nutrido; p=0.021), deterioro neurológico precoz (22,6% en el grupo malnutrición frente al 6,1% del grupo bien nutrido; p=0.019), y en el surgimiento de infecciones intrahospitalarias (39,6% en el grupo malnutrición frente al 18,4% del grupo bien nutrido; p=0.019). Los pacientes con Malnutrición permanecieron más tiempo ingresados (9 días [5-13] frente a 6 días [5-9]), aunque esta diferencia no alcanzó la significancia estadística (p=0.066).

En la tabla 42 se muestran los resultados del análisis considerando el estado nutricional normal o anormal según la clasificación por MNA sea mayor o menor de 24 puntos, como variable dependiente.

Tabla 42. Análisis de la variable Malnutrición (puntuación MNA < 24)

Característica	Estado Nutricional (EN)		*p*
	EN Normal (MNA ≥ 24>) (n=49)	Malnutrición (MNA ≤ 23,5) (n=53)	
Variables epidemiológicas			
Sexo			0,432
Hombre	53,1%	54,7%	
Mujer	46,9%	45,3%	
Edad	78 [66-82]	82 [70-87]	0,073
Antecedentes personales			
Hipertensión arterial	77,6%	67,9%	0,276
Diabetes Mellitus tipo 2	34,7%	24,5%	0,260
Tabaquismo	12,2%	5,7%	0,241
Alcoholismo	8,2%	9,4%	0,821
Cardiopatía isquémica	12,2%	17,0%	0,500
Equivalentes de riesgo	18,4%	18,9%	0,948
Insuficiencia cardíaca	0,0%	1,9%	0,334
Fibrilación auricular	22,4%	47,2%	**0,009**
Enfermedad cerebrovascular	8,2%	7,5%	0,908
Escala de Comorbilidades	2 [1-2]	2 [1-3]	0,065
mRS	0 [0-1]	1 [0-1]	**0,006**
Características del Ictus			
Diagnóstico TOAST			0,285
Cardioembólico	*32,7%*	*52,8%*	
Indeterminado	*36,7%*	*26,4%*	
Aterotrombótico	*22,4%*	*17,0%*	
Lacunar	*6,1%*	*3,8%*	
Causa rara	*2,0%*	*0,0%*	
NIH ingreso	9,0 [4,0-16,0]	13,0 [8,0-18,0]	**0,040**
NIH alta	2 [0-8]	8,5 [2,0-14,5]	**0,003**
mRS alta	3 [1-4]	4 [3-5]	**0,001**
Complicaciones intrahospitalarias			
Fiebre primeras 24 horas	10,4%	30,2%	**0,014**
Disfagia	10,2%	28,3%	**0,021**
Deterioro neurológico precoz	6,1%	22,6%	**0,019**
HTA primeras 24 horas	14,3%	11,3%	0,654
Hiperglucemia 24 horas	12,2%	20,8%	0,249
Infecciones intrahospitalaria	18,4%	39,6%	**0,019**
Días de hospitalización	6 [5-9]	9 [5-13]	0,066

6.2.3.2. Análisis de la variable "Desnutrición" (puntuación MNA <17)

Los pacientes clasificados como en estado de Desnutrición fueron más longevos (85 [82-87] años frente a 78 [66-84] años; p=0,008) y presentaron mayor dependencia funcional basal estimada por mRS (0 [0-1] frente a 2 [1-2] años; p<0.0001). No se encontraron diferencias significativas en el resto de las características basales.

La gravedad del ictus en los pacientes desnutridos fue significativamente mayor (NIHSS 17,5 [13-21] frente a 10,5 [4,5-17,0]; p=0.007), siendo también peor su

recuperación neurológica al momento del alta (valorado por la escala NIHSS, p=0.011; y mRS p=0.011). No hubo diferencias en el tipo TOAST de ictus, ni en la circulación afectada (anterior/posterior).

Entre las complicaciones hospitalarias, sólo las infecciones fueron significativamente más frecuentes en los pacientes desnutridos (71,4% frente al 22,7% del grupo no desnutrido; p<0.0001) (tabla 43).

Tabla 43. Análisis de la variable Desnutrición (puntuación MNA < 17)

Característica	**Estado Nutricional (EN)** EN normal/Riesgo MNA ≥ 17 (n=88)	Desnutrición MNA ≤ 16,5 (n=14)	***p***
Variables epidemiológicas			
Sexo			0,619
Hombre	50,0%	42,9%	
Mujer	50,0%	57,1%	
Edad	78 [66-84]	85 [82-87]	**0,008**
Antecedentes personales			
Hipertensión arterial	72,7%	71,4%	0,919
Diabetes Mellitus tipo 2	29,5,7%	28,6%	0,941
Tabaquismo	10,2%	0,0%	0,221
Alcoholismo	9,1%	7,1%	0,811
Cardiopatía isquémica	14,8%	14,3%	0,962
Equivalentes de riesgo	19,3%	14,3%	0,653
Insuficiencia cardíaca	1,1%	0,0%	0,689
Fibrilación auricular	33,0%	50,0%	0,215
Enfermedad cerebrovascular	8,0%	7,1%	0,916
Escala de Comorbilidades	2 [1-3]	2 [1-2]	0,530
mRS	0 [0-1]	2 [1-2]	**0,008**
Características del Ictus			
Diagnóstico TOAST			0,757
Cardioembólico	*32,7%*	*52,8%*	
Indeterminado	*36,7%*	*26,4%*	
Aterotrombótico	*22,4%*	*17,0%*	
Lacunar	*6,1%*	*3,8%*	
Causa rara	*2,0%*	*0,0%*	
NIH ingreso	10,5 [4,5-17,0]	17,5 [13,0-21,0]	**0,007**
NIH alta	3 [0-12]	9 [7-18]	**0,011**
mRS alta	3 [2-4]	5 [4-5]	**0,002**
Complicaciones intrahospitalarias			
Fiebre primeras 24 horas	18,4%	35,7%	0,138
Disfagia	17,0%	35,7%	0,102
Deterioro neurológico precoz	13,6%	21,4%	0,444
HTA primeras 24 horas	12,5%	14,3%	0,852
Hiperglucemia 24 horas	14,8%	28,6%	0,198
Infecciones intrahospitalaria	22,7%	71,4%	< **0,0001**
Días de hospitalización	7 [5-11,5]	9,5 [6-11]	0,399

6.2.3.3. Análisis de los parámetros bioquímicos y antropométricos en relación al estado nutricional por MNA

Cuando evaluamos los resultados de las distintas variables nutricionales analíticas y antropométricas en relación al estado nutricional diferenciando bien nutridos (MNA ≥24) de malnutridos (MNA <24), encontramos que los últimos tuvieron valores más bajos de albúmina (p=0.003), transferrina (p=0.027), vitamina D 1-25 (p=0.036) y leptina plasmáticas (p=0.024). Entre los parámetros antropométricos, se hallaron cifras menores de circunferencia braquial media (p<0.0001) y de circunferencia de la pantorrilla (p=0.004). Al categorizar la variable CP tomando como punto de corte 31 cm, el valor menor a este punto fue significativamente más frecuente en el grupo Malnutrición (44,2% frente a 6,1%; p<0.0001) (tabla 44).

Tabla 44. Análisis de los parámetros bioquímicos y antropométricos en pacientes bien nutridos y malnutridos

Característica	**Estado Nutricional (EN)**		***p***
	EN Normal MNA ≥ 24 (n=49)	Malnutrición MNA ≤ 23,5 (n=53)	
Variables nutricionales basales			
Proteínas totales (mg/dl)	6,5 [6,3-6,8]	6,4 [6,1-6,7]	0,181
Albúmina (mg/dl)	3,95 [3,80-4,30]	3,80 [3,50-4,00]	**0,003**
Hipoalbuminemia (<3,5 g/dl)	6,20%	22,6%	**0,021**
Transferrina (mg/dl)	236 [209-258]	214 [184-244]	**0,027**
Colesterol total (mg/dl)	181,0 [153,5-209]	170 [150-203]	0,296
Linfocitos (1000 linfocitos/mm3)	1,60 [1,0-1,95]	1,30 [1,10-1,80]	0,405
Ácido fólico (mg/dl)	6,65 [5,10-9,00]	7,05 [5,20-10,00]	0,224
Vitamina B12 (mg/dl)	331 [278-484]	359 [269-462]	0,738
Vitamina D 1-25 (mg/dl)	37,5 [28,0-46,0]	30 [23-38]	**0,036**
Vitamina D 25 (mg/dl)	14 [10-21]	12 [7-17]	0,135
Leptina plasmática (ng/dl)	13,66 ±11,60	8,67 ± 9,15	**0,033**
Leptina pl. en > 70 años (ng/dl)	15,09 ±12,50	9,25 ± 9,90	**0,024**
Circunferencia Braquial Media (cm)	30 [28-32]	26 [24-29]	**< 0,0001**
Circunferencia Pantorrilla (cm)	35 [33-37]	31 [29-35]	**0,004**
Circunferencia Pantorrilla < 31 cm	6,10%	44,2%	**< 0,0001**
Pliegue cutáneo tricipital (cm)	10,00 [8,00-17,00]	10,00 [8,00-13,50]	0,198

Al realizar el modelo de regresión logística sobre la variable dependiente Malnutrición (tabla 45), evidenciamos que solo los valores bajos de transferrina plasmática (OR= 0.981 [0.963 – 0.999]; p=0.024), de circunferencia braquial media (OR= 0.698 [0.507 – 0.963]; p=0.028), y de circunferencia de la pantorrilla (OR= 0.766 [0.592 – 0.990];

p=0.042), fueron variables independiente relacionada con el estado de Malnutrición (MNA<24) en pacientes con ictus isquémico. Los niveles plasmáticos de albúmina, vitamina D 1-25 y leptina plasmáticas, y valores descendidos de la circunferencia de la pantorrilla perdieron poder estadístico asociativo luego del análisis multivariado. A continuación su muestra la tabla que expone los resultados de la regresión logística.

Tabla 45. Modelo de regresión logística. Malnutrición.

	OR	IC 95%	*p*
Albumina	0.296	0.310 – 2.792	0.288
Circunferencia braquial media	**0.698**	**0.507 – 0.963**	**0.028**
Circunferencia de la pantorrilla	**0.766**	**0.592 – 0.990**	**0.042**
Leptina plasmática	1.025	0.937 – 1.122	0.587
Transferrina	**0.981**	**0.963 – 0.999**	**0.042**
Vitamina D 1-25	0.962	0.910 – 1.016	0.161

Cuando introdujimos las variables categóricas hipoalbuminemia y circunferencia pantorrilla baja (<31 cm), en lugar de las cuantitativas albumina y circunferencia de la pantorrilla, los resultados fueron similares (tabla 46).

Tabla 46. Modelo de regresión logística al incorporar las variables categóricas hipoalbuminemia y CP baja.

	OR	IC 95%	*p*
Hipoalbuminemia	2.851	0.459 – 17.721	0.261
Circunferencia braquial media	**0.658**	**0.468 – 0.925**	**0.016**
CP baja (<31 cm)	**9.018**	**1.218 – 66.791**	**0.031**
Leptina plasmática	1.009	0.927 – 1.100	0.829
Transferrina	**0.978**	**0.960 – 0.995**	**0.013**
Vitamina D 1-25	0.971	0.916 – 1.030	0.327

Cuando comparamos sólo los pacientes clasificados como en estado de Desnutrición (MNA<17 puntos), encontramos resultados similares (tabla 47); es decir, diferencias significativas en los niveles séricos de albumina, transferrina, vitamina D 1-25 y leptina, y en los valores de circunferencia braquial media y circunferencia de la pantorrilla (ver tablas). A diferencia del análisis previo, la concentración plasmática de proteínas totales también fue significativamente menor en los pacientes desnutridos (p=0.011).

Tabla 47. Análisis de los parámetros bioquímicos y antropométricos en pacientes "desnutridos" y "no desnutridos" (EN normal y en Riesgo de Desnutrición)

Característica	Estado Nutricional (EN)		*p*
	EN normal/Riesgo MNA ≥ 17 (n=88)	Desnutrición MNA ≤ 16,5 (n=14)	
Variables nutricionales basales			
Proteínas totales (mg/dl)	6,50 [6,20-6,80]	6,10 [5,70-6,40]	**0,011**
Albúmina (mg/dl)	3,90 [3,60-4,20]	3,50 [3,40-4,00]	**0,015**
Hipoalbuminemia (<3,5 g/dl)	6,20%	22,6%	**0,018**
Transferrina (mg/dl)	231 [203-256]	198 [176-215]	**0,016**
Colesterol total (mg/dl)	181,0 [153,5-209]	170 [150-203]	0,637
Linfocitos (1000 linfocitos/mm3)	1,60 [1,0-1,95]	1,30 [1,10-1,80]	0,910
Ácido fólico (mg/dl)	6,95 [5,20-9,30]	7,00 [4,80-11,50]	0,749
Vitamina B12 (mg/dl)	359 [270-477]	341 [290-399]	0,681
Vitamina D 1-25 (mg/dl)	37,0 [27,0-46,0]	24,5 [20,0-33,0]	**0,009**
Vitamina D 25 (mg/dl)	13,5 [9,0-19,0]	12,5 [5-20]	0,860
Leptina plasmática (ng/dl)	12,15 ±10,76	5,31 ± 8,26	**0,026**
Leptina pl. en > 70 años (ng/dl)	13,46 ±11,66	5,65 ± 8,51	**0,026**
Circunferencia Braquial Media (cm)	28 [26-31]	25 [22-26]	**< 0,0001**
Circunferencia Pantorrilla (cm)	34 [31-36]	29 [28-30]	**0,003**
Circunferencia Pantorrilla < 31 cm	17,0%	84,6%	**< 0,0001**
Pliegue cutáneo tricipital (cm)	10,00 [8,00-16,00]	10,00 [8,00-11,50]	0,128

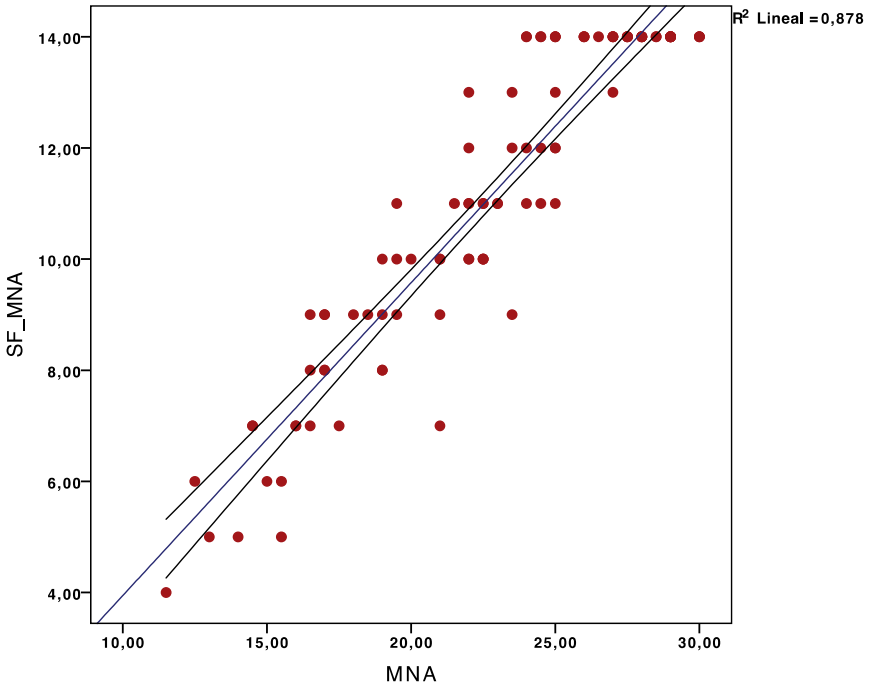
Al realizar el modelo de regresión logística sobre la variable dependiente Desnutrición (MNA<17), encontramos que los valores bajos de transferrina (OR= 0.967 [0.942 – 0.993]; p=0.013), de vitamina D 1-25 (OR= 0.901 [0.824 – 0.986]; p=0.024), y de circunferencia de la pantorrilla (OR= 0.833 [0.698 – 0.995]; p=0.044) fueron variables independiente relacionada con el estado de Desnutrición en pacientes con ictus isquémico (tabla 48).

Tabla 48. Modelo de regresión logística. Desnutrición.

	OR	IC 95%	*p*
Proteínas Totales	0.739	0.067 – 8.096	0.804
Albumina	3.843	0.228 – 64.834	0.350
Circunferencia braquial media	0.761	0.560 – 1.035	0.081
Circunferencia de la pantorrilla	**0.833**	**0.698 – 0.995**	**0.044**
Leptina plasmática	0.947	0.829 – 1.083	0.428
Transferrina	**0.967**	**0.942 – 0.993**	**0.013**
Vitamina D 1-25	**0.901**	**0.824 – 0.986**	**0.024**

6.2.3.4. Análisis univariado y multivariado del estado nutricional por el SF-MNA

Como era de esperar, en nuestro estudio existió una excelente correlación entre las distintas clasificaciones del estado nutricional según SF-MNA y MNA (R2 lineal 0.878; p<0,0001) (Figura 28).



Gráfica 1. Relación entre los valores nutricionales mediante el MNA y al SF-MNA.

La proporción de pacientes con estado Nutricional Normal, en Riesgo de Desnutrición y en estado de Desnutrición según SF-MNA fueron 50%, 36.3% y 13.7%, respectivamente; mientras que estas proporciones con el MNA fueron 48%, 38.3% y 13.7%, respectivamente. Por tanto las prevalencias de malnutrición fueron similares (50% para el SF-MNA y 52% para MNA).

6.2.3.5. Análisis de la relación de las distintas variables nutricionales y el pronóstico a 3 meses

En el análisis univariado inicial entre las distintas variables nutricionales estudiadas y el pronóstico a 3 meses (tabla 49) detectamos que las distintas clasificaciones nutricionales por MNA, SF-MNA y NRS 2002, los niveles plasmáticos de proteínas totales, albúmina, linfocitos y leptina en pacientes $\geq$ 70 años, la hipoalbuminemia <3,5 g/dl, las

circunferencias de miembros (braquial media y pantorrilla) y la circunferencia de la pantorrilla baja (≤31 cm), fueron las variables asociadas al mal pronóstico funcional a 3 meses.

Tabla 49. Análisis de la relación entre las distintas variables nutricionales y el pronóstico a 3 meses

Característica	Pronóstico a 3 meses		*p*
	Bueno (n=38)	Malo (n=61)	
Variables nutricionales al ingreso			
MNA < 24 (riesgo/desnutrición)	29,6%	65,1%	**0,004**
MNA <17 (desnutrición)	0,0%	25,6%	**0,004**
SF-MNA < 12 (riesgo/desnutrición)	31,6%	60,7%	**0,005**
SF-MNA <7 (desnutrición)	2,6%	23,0%	**0,006**
NRS 2002 ≥ 3 (riesgo de desnutrición)	52,6%	75,4%	**0,019**
MNA cuantitativo	25,40 ± 3,46	21,22 ± 4,73	**< 0,0001**
SF-MNA cuantitativo	12,55 ±1,91	10,36 ± 3,03	**< 0,0001**
Proteínas totales (mg/dl)	6,5 [6,3-6,9]	6,4 [6,0-6,7]	**0,046**
Albúmina (mg/dl)	4,1 [3,8-4,4]	3,9 [3,5-4,1]	**0,005**
Hipoalbuminemia (<3,5 mg/dl)	0,0%	25,0%	**0,001**
Colesterol total (mg/dl)	186 [162-208]	167 [153-209]	0,266
Linfocitos (1000 linfocitos/mm3)	1,6 [1,4-1,9]	1,2 [0,9-1,8]	**0,032**
Ácido fólico (mg/dl)	6,65 [5,30-9,60]	7 [4,8-10,0]	0,653
Vitamina B12 (mg/dl)	376 [290-484]	354 [299-478]	0,578
Vitamina D 1-25 (mg/dl)	40 [31-50]	31 [23-42]	0,099
Vitamina D 25 (mg/dl)	16,5 [13,5-20,5]	13 [8,50-22,50]	0,534
Leptina plasmática (ng/dl)	14,38 ±11,24	10,52 ± 10,52	0,100
Leptina pl. en > 70 años (ng/dl)	16,70 ±15,26	10,17 ± 9,24	**0,034**
Circunferencia Braquial Media (cm)	28 [27-33]	28 [25-31]	**0,021**
Circunferencia Pantorrilla (cm)	35 [34-37]	31,5 [29-35]	**< 0,0001**
Circunferencia Pantorrilla < 31 cm	5,30%	38,3%	**< 0,0001**
Pliegue cutáneo tricipital	10 [9-15]	10 [8,4-15,5]	0,865

Para evaluar cual de estos parámetros nutricionales se asocian de manera independiente con el pronóstico a tres meses, realizamos varios análisis de regresión logística incluyendo siempre las variables independientes “edad”, “NIHSS al ingreso” y “antecedente de fibrilación auricular” (variables que inicialmente estuvieron relacionadas con el mal pronóstico a 3 meses), junto a cada determinación nutricional que demostró relación con la variable dependiente en el análisis univariado (MNA < 24, MNA <17, SF-MNA < 12, SF-MNA <7, NRS 2002 > 3, MNA cuantitativo, SF-MNA cuantitativo, proteínas totales, albúmina, hipoalbuminemia, colesterol total, recuento de linfocitos, leptina plasmática en > 70 años, CBM, CP y CP < 31 cm). De dichos análisis resultó que sólo la “Malnutrición” (MNA<24) y la “Circunferencia Pantorrilla < 31 centímetros” se asociaron de forma independiente con el mal pronóstico a 3 meses (tablas 50 y 51).

Tabla 50. Modelo de regresión logística con la variable MNA<24 (Malnutrición). Variable dependiente: Mal pronóstico a 3 meses.

	OR	IC 95%	p
Edad	**1.074**	**1.010 – 1.137**	**0.022**
NIHSS ingreso	**1.211**	**1.096 – 1.337**	**<0.0001**
Fibrilación auricular	2.248	0.512 – 9.877	0.080
MNA<24 (riesgo/desnutrición)	**4.881**	**1.469 – 16.218**	**0.010**

Tabla 51. Modelo de regresión logística con la variable Circunferencia Pantorrilla <31 cm. Variable dependiente: Mal pronóstico a 3 meses.

	OR	IC 95%	p
Edad	1.044	0.987 – 1.104	0.132
NIHSS ingreso	**1.211**	**1.096 – 1.337**	**<0.0001**
Fibrilación auricular	3.874	0.852 – 17.602	0.080
Circunferencia Pantorrilla <31 cm	**8.414**	**1.503 – 47.093**	**0.015**

6.2.4. Complicaciones intrahospitalarias

6.2.4.1. Análisis estadístico sobre la variable dependiente "Temperatura mayor a 37,8ºC en las primeras 24 horas"

Los pacientes que presentaron hipertermia en las primeras 24 horas del ictus isquémico fueron de mayor edad (83 [81-87] años frente a 76 [66-88]; p=0.001), presentaron más frecuentemente malnutrición (75,0% frente a 45,8%; p=0.021), y tuvieron puntuaciones más bajas en los escores MNA (19,5 [17-22,5] puntos frente a 24,5 [21-27,5]; p=0.001) y SF-MNA (10 [9-11] puntos frente a 12,5 [10-14]; p=0.002). A su vez, el promedio de leptina plasmática en mayores de 70 años fueron menores en los pacientes que presentaron la hipertermia (7,27 ± 6,28 ng/dL frente a 13,67 ±12,58 ng/dL; p=0.043). No hubo diferencias en el resto de las características basales.

Entre los que presentaron hipertermia, el origen cardioembólico fue más frecuente (70% frente a 30% no cardioembólico; p=0.010), al igual que la mortalidad intrahospitalaria (61,5% frente 38,5%; p<0.0001). Al momento del alta, la severidad del ictus fue mayor en el grupo que presentó la complicación (NIHSS 12 [8-14] puntos frente a 3 [0-14], p=0.009; y mRS 5 [4-6] puntos frente a 3 [1-4], p=0.010).

A los 90 días, el grupo que desarrolló hipertermia en las primeras 24 horas presentó un peor pronóstico funcional a 90 días que aquellos que no lo presentaron (92,3% frente 53,6%; p=0.010) y una mayor mortalidad (45% frente a 12,5%; p=0.001).

Estos resultados se enseñan en la tabla 52.

Tabla 52. Análisis estadístico sobre la variable dependiente “Temperatura mayor a 37,8ºC en las primeras 24 horas”

Característica	**Temperatura > 37,8 ºC** NO (n=80)	SI (n=21)	***p***
Variables epidemiológicas			
Sexo			0,090
Hombre	51,4%	30,0%	
Mujer	48,6%	70,0%	
Edad	77,00 [66-84]	82,50 [81-86]	**0,023**
Antecedentes personales			
Hipertensión arterial	69,4%	80,0%	0,354
Diabetes Mellitus tipo 2	30,7%	25,0%	0,629
Tabaquismo	11,1%	0,0%	0,119
Alcoholismo	9,7%	5,0%	0,811
Cardiopatía isquémica	15,3%	10,0%	0,549
Equivalentes de riesgo	19,4%	15,0%	0,651
Insuficiencia cardíaca	1,4%	0,0%	0,596
Fibrilación auricular	29,2%	65,0%	**0,003**
Enfermedad cerebrovascular	4,2%	15,0%	0,083
Variables Nutricionales Basales			
Malnutrición por MNA (<24)	45,8%	75,0%	**0,021**
MNA cuantitativo	24,5 [21,0-27,5]	19,5 [17,0-22,5]	**0,001**
SF-MNA cuantitativo	12,5 [10,0-14,0]	10,0 [9,0-11,0]	**0,002**
Proteínas totales (mg/dl)	6,5 [6,25-6,75]	6,25 [6-6,7]	0,128
Albúmina (mg/dl)	3,9 [3,6-4,2]	3,7 [3,5-4,05]	0,127
Hipoalbuminemia	12,5%	25,0%	0,161
Transferrina (mg/dl)	231 [197-255]	215 [201-228]	0,391
Colesterol total (mg/dl)	181 [154-218]	167 [149-181,5]	0,112
Linfocitos (1000 linfocitos/mm3)	1,5 [1,2-1,9]	0,95 [0,75-1,35]	**< 0,0001**
Ácido fólico (mg/dl)	7,0 [5,3-9,6]	5,95 [5,00-9,4]	0,763
Vitamina B12 (mg/dl)	349 [282-477]	358 [220-445]	0,593
Vitamina D 1-25 (mg/dl)	35,5 [26,0-43,0]	31,5 [23,0-42,0]	0,455
Vitamina D 25 (mg/dl)	13 [8-20]	14 [9-19]	0,996
Leptina plasmática (ng/dl)	12,04 ± 11,39	7,27 ± 6,28	0,091
Leptina pl. en > 70 años (ng/dl)	13,67 ± 12,58	7,27 ± 6,28	**0,043**
Circunferencia Braquial Media (cm)	28 [26-31]	27 [23-31]	0,104
Circunferencia Pantorrilla (cm)	34 [31-36]	31 [29-34]	**0,043**
Circunferencia Pantorrilla < 31 cm	22,8%	38,1%	0,155
Pliegue cutáneo tricipital	10 [8-14]	12 [7-16]	0,615
Características del Ictus			
Diagnóstico TOAST			**0,010**
Cardioembólico	*37,5%*	*70,0%*	
No Cardioembólico	*62,5%*	*30,0%*	
NIH ingreso	11,5 [5,0-17,5]	14,5 [8,0-20,0]	0,216
Evolución			
Deterioro neurológico precoz	16,7%	15,0%	0,858
Mortalidad Intrahospitalaria	38,5%	61,5%	**< 0,0001**
NIH al momento del alta	3 [0-14]	12 [8-14]	**0,009**
mRS alta	3 [1-4]	5 [4-6]	**0,010**
Días de hospitalización	7 [5-11,5]	9 [4-11]	0,967
Mal Pronóstico 90 días (mRS ≥3)	53,6%	92,3%	**0,010**
Mortalidad 90 días	12,5%	45,0%	**0,001**

6.2.4.2. Análisis estadístico sobre la variable dependiente "Disfagia"

Los pacientes que presentaron disfagia por lo que requirieron colocación de una sonda nasogástrica para alimentación enteral hasta el momento del alta hospitalaria, fueron más longevos (84,5 [79-88] años frente a 77,5 [66-83]; p=0.002), presentaron más frecuentemente Malnutrición (75% frente a 46,3%; p=0.021) y tuvieron puntuaciones más bajas en los escores nutricionales MNA (p=0.005) y SF-MNA (p=0.017). No hubo diferencias en el resto de las características basales.

Como era de esperar, el desarrollo de disfagia fue más frecuente cuando más grave fue la repercusión clínica del ictus (NIHSS 20 [11,5-22,0] puntos frente a 10 [4-16]; p=0.001). Al momento del alta, los pacientes con disfagia presentaron mayor discapacidad determinada por la escala mRS (p<0.0001). Así mismo, el pronóstico a 90 días de estos enfermos fue peor (p<0.010) y la mortalidad a este plazo, mayor (45% frente a 12,5%; p<0.0001).

Tabla 53. Análisis estadístico sobre la variable dependiente "Disfagia"

Característica	**Disfagia**		***p***
	NO (n=82)	SI (n=20)	
Variables epidemiológicas			
Sexo			0,162
Hombre	*52,4%*	*35,0%*	
Mujer	*47,6%*	*65,0%*	
Edad	77,50 [66-83]	84,50 [79-88]	**0,002**
Antecedentes personales			
Hipertensión arterial	70,7%	80,0%	0,405
Diabetes Mellitus tipo 2	29,3%	30,0%	0,649
Tabaquismo	9,8%	5,0%	0,501
Alcoholismo	11,0%	0,0%	0,121
Cardiopatía isquémica	13,4%	20,0%	0,456
Equivalentes de riesgo	19,5%	15,0%	0,642
Insuficiencia cardíaca	1,2%	0,0%	0,620
Fibrilación auricular	31,7%	50,0%	0,125
Enfermedad cerebrovascular	7,3%	10,0%	0,689
Variables Nutricionales Basales			
Malnutrición por MNA (<24)	46,3%	75,0%	**0,021**
MNA cuantitativo	24,5 [19,5-27,5]	21,0 [16,5-23,25]	**0,005**
SF-MNA cuantitativo	12 [10,0-14,0]	10,0 [6,5-12,5]	**0,017**
Proteínas totales (mg/dl)	6,45 [6,20-6,70]	6,40 [6,00-6,80]	0,754
Albúmina (mg/dl)	3,9 [3,6-4,2]	3,8 [3,4-4,00]	0,125
Hipoalbuminemia	12,2%	26,3%	0,119
Transferrina (mg/dl)	223 [198-254]	227 [197-258]	0,888
Colesterol total (mg/dl)	183 [162-218]	160 [149-167]	**0,002**
Linfocitos (1000 linfocitos/mm3)	1,5 [1,2-1,9]	0,90 [0,80-1,50]	**0,014**

Ácido fólico (mg/dl)	6,3 [5,1-9,6]	8,3 [5,3-9,3]	0,464
Vitamina B12 (mg/dl)	346 [269-477]	360 [309-462]	0,545
Vitamina D 1-25 (mg/dl)	36,0 [26,5-42,5]	33 [23-43]	0,262
Vitamina D 25 (mg/dl)	14 [9-21]	11 [6-15]	0,996
Leptina plasmática (ng/dl)	11,99 ± 10,3 6	7,72 ± 8,92	0,121
Leptina pl. en > 70 años (ng/dl)	13,19 ±11,97	8,33 ± 9,27	**0,041**
Circunferencia Braquial Media (cm)	28 [26-31]	26,5 [24-30]	**0,048**
Circunferencia Pantorrilla (cm)	34 [31-36]	31,25 [29,5-32,5]	**0,011**
Circunferencia Pantorrilla < 31 cm	23,2%	36,8%	0,119
Pliegue cutáneo tricipital	10 [8-15]	10 [8-15]	0,653
Características del Ictus			
Diagnóstico TOAST			0,232
Cardioembólico	*40,5%*	*55,0%*	
No Cardioembólico	*59,8%*	*45,0%*	
NIH ingreso	10,0 [4,0-16,0]	20,0 [11,5-22,0]	**0,001**
Evolución			
Deterioro neurológico precoz	16,7%	15,0%	0,858
Mortalidad Intrahospitalaria	0,0%	65,0%	< **0,0001**
NIH alta	5 [1-12]	18 [1-19]	**0,125**
mRS alta	3 [2-4]	6 [5-6]	< **0,0001**
Días de hospitalización	8 [6-12]	4 [3,5-10,0]	**0,035**
Mal Pronóstico 90 días (mRS ≥3)	53,6%	92,3%	**0,010**
Mortalidad 90 días	12,5%	45,0%	< **0,0001**

6.2.4.3. Análisis estadístico sobre la variable dependiente "Deterioro Neurológico Precoz"

Quince pacientes (14,7%) presentaron deterioro neurológico precoz. En este grupo la mediana de edad fue mayor (86 [73-89] años frente a 78,5 [67-84]; p=0.023), presentaron más frecuentemente Malnutrición basal (80% frente a 46,3%; p=0.016) y naturalmente puntuaciones más bajas en los escores nutricionales MNA y SF-MNA. A su vez, los antecedentes de cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular previa y fibrilación auricular fueron más frecuentes en este grupo.

El deterioro neurológico precoz fue más frecuente entre los pacientes que ingresaron con ictus clínicamente más severos (NIHSS 17 [14-21] puntos frente a 10 [4-17]; p=0.001). La mortalidad intrahospitalaria fue mayor entre los pacientes que presentaron la complicación neurológica (33,3% frente 9,2%; p=0.010).

Por último, el desarrollo del deterioro neurológico precoz se asoció con una peor recuperación neurológica funcional al momento del alta hospitalaria (mRS 5 [4-6] frente a 3 [2-4], p<0.0001) y con mal pronóstico (mRS ≥ 3) a los 90 días (100,0% frente a 54,2%; p=0.004). Estos resultados se grafican en la tabla 54.

Tabla 54. Análisis estadístico sobre la variable dependiente “Deterioro Neurológico Precoz”

Característica	Deterioro Neurológico Precoz NO (n=87)	SI (n=15)	*p*
Variables epidemiológicas			
Sexo			0,956
Hombre	*47,4%*	*46,7%*	
Mujer	*52,6%*	*53,3%*	
Edad	78,50 [67-84]	86 [73-89]	**0,023**
Antecedentes personales			
Hipertensión arterial	71,8%	73,3%	0,903
Diabetes Mellitus tipo 2	26,9%	40,0%	0,307
Tabaquismo	9,0%	6,7%	0,770
Alcoholismo	10,3%	0,0%	0,194
Cardiopatía isquémica	10,3%	33,3%	**0,018**
Equivalentes de riesgo	17,9%	20,0%	0,851
Insuficiencia cardíaca	1,3%	0,0%	0,659
Fibrilación auricular	32,1%	60,0%	**0,040**
Enfermedad cerebrovascular	5,1%	13,3%	**0,041**
Variables Nutricionales Basales			
Malnutrición por MNA (<24)	46,3%	80,0%	**0,016**
MNA cuantitativo	24 [19,5-27,5]	21,0 [18,0-23,50]	**0,041**
SF-MNA cuantitativo	12 [10,0-14,0]	9 [7-13]	**0,001**
Proteínas totales (mg/dl)	6,5 [6,1-6,8]	6,40 [6,20-6,70]	0,759
Albúmina (mg/dl)	3,9 [3,6-4,2]	3,8 [3,5-3,9]	0,123
Hipoalbuminemia	15,1%	13,3%	0,858
Transferrina (mg/dl)	227 [200-258]	199 [178-233]	0,888
Colesterol total (mg/dl)	177 [153-207]	167 [152-226]	0,882
Linfocitos (1000 linfocitos/mm3)	1,45 [1,1-1,8]	1,2 [0,9-1,8]	0,290
Ácido fólico (mg/dl)	6,95 [5,1-9,9]	6,8 [5,3-8,7]	0,550
Vitamina B12 (mg/dl)	346 [269-477]	360 [309-462]	0,392
Vitamina D 1-25 (mg/dl)	36 [26-43]	33 [26-41]	0,806
Vitamina D 25 (mg/dl)	14,0 [8,5-20,0]	10,5 [7,5-16,5]	0,345
Leptina plasmática (ng/dl)	11,44 ±10,79	9,07 ± 10,01	0,461
Leptina pl. en > 70 años (ng/dl)	13,18 ±11,97	8,32 ± 9,26	**0,041**
Circunferencia Braquial Media (cm)	28 [26-31]	25 [24-29]	**0,017**
Circunferencia Pantorrilla (cm)	34 [31-36]	30,5 [28-32]	**0,007**
Circunferencia Pantorrilla < 31 cm	21,8%	50,0%	**0,025**
Pliegue cutáneo tricipital	10 [8-15]	9,0 [8,0-11,5]	0,330
Características del Ictus			
Diagnóstico TOAST			**0,002**
Cardioembólico	*37,2%*	*80,0%*	
No Cardioembólico	*59,8%*	*20,0%*	
NIH ingreso	10,0 [5,0-17,0]	17,0 [14,0-21,0]	**0,001**
Evolución			
Mortalidad Intrahospitalaria	9,0%	33,0%	**0,010**
NIH alta	3 [0-12]	17,5 [10-19]	0,125
mRS alta	3 [2-4]	5 [4-6]	**< 0,0001**
Días de hospitalización	7 [5-11]	10 [4-16]	0,265
Mal Pronóstico 90 días (mRS ≥3)	54,2%	100,0%	**0,004**
Mortalidad 90 días	17,9%	33,3%	0,176

6.2.4.4. Análisis estadístico sobre la variable dependiente "Hipertensión arterial durante las primeras 24 horas"

Solo 13 pacientes (12,7%) presentaron hipertensión arterial en las primeras 24 hasta cifras que requirieron medicación intravenosa según el Protocolo de Ictus del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.[377] A excepción del antecedente de ictus previo, que fue más común entre los que desarrollaron hipertensión (23,5% frente a 5,6% entre los que no presentaron la complicación; p=0.029), no hubo diferencias entre ambos grupos en las características basales, tipo y severidad del ictus al ingreso y otras complicaciones ocurridas. El pronóstico al alta y a los 90 días también fue similar entre ambos grupos (tabla 55).

Tabla 55. Análisis estadístico sobre la variable dependiente "Hipertensión arterial durante las primeras 24 horas"

Característica	**Hipertensión arterial 24 horas** NO (n=89)	SI (n=13)	***p***
Variables epidemiológicas			
Sexo			0,665
Hombre	*50,6%*	*38,5%*	
Mujer	*49,4%*	*61,5%*	
Edad	79,00 [67-84]	81 [75-82]	0,860
Antecedentes personales			
Hipertensión arterial	70,8%	86,4%	0,297
Diabetes Mellitus tipo 2	29,2%	30,8%	0,908
Tabaquismo	10,1%	0,0%	0,230
Alcoholismo	7,9%	15,4%	0,322
Cardiopatía isquémica	14,6%	15,4%	0,941
Equivalentes de riesgo	16,9%	30,8%	0,851
Insuficiencia cardíaca	1,1%	0,0%	0,701
Fibrilación auricular	34,8%	38,5%	0,798
Enfermedad cerebrovascular	5,6%	23,5%	**0,029**
Variables Nutricionales Basales			
Malnutrición por MNA (<24)	52,8%	46,2%	0,654
MNA cuantitativo	23,5 [19,5-27,0]	24,5 [17,5-26,0]	0,640
SF-MNA cuantitativo	11 [9,0-14,0]	12 [9-14]	0,881
Proteínas totales (mg/dl)	6,4 [6,1-6,7]	6,6 [6,3-6,9]	0,090
Albúmina (mg/dl)	3,9 [3,5-4,1]	4,1 [3,9-4,2]	0,071
Hipoalbuminemia	17,0%	0,0%	0,107
Transferrina (mg/dl)	224 [197-254]	219 [209-252]	0,859
Colesterol total (mg/dl)	172 [151-208]	186 [169-207]	0,243
Linfocitos (1000 linfocitos/mm3)	1,40 [1,05-1,85]	1,3 [0,9-1,5]	0,279
Ácido fólico (mg/dl)	7,1 [5,1-9,9]	5,7 [5,5-7,4]	0,294
Vitamina B12 (mg/dl)	354 [280-474]	354 [193-484]	0,447
Vitamina D 1-25 (mg/dl)	33,0 [25,0-45,0]	35,5 [27,5-41,5]	0,743
Vitamina D 25 (mg/dl)	13,0 [8,0-19,0]	15,0 [9,5-22,0]	0,429
Leptina plasmática (ng/dl)	11,20 ±10,91	10,45 ± 9,46	0,829
Leptina pl. en > 70 años (ng/dl)	12,13 ±11,74	11,01 ± 10,08	0,797
Circunferencia Braquial Media (cm)	28 [26-31]	28 [25-32]	0,785
Circunferencia Pantorrilla (cm)	34 [30-36]	32 [31-36]	0,825

Circunferencia Pantorrilla < 31 cm	27,3%	15,4%	0,360
Pliegue cutáneo tricipital	10 [8-15]	9,0 [8,0-11,5]	0,480
Características del Ictus			
Diagnóstico TOAST			0,404
Cardioembólico	*41,6%*	*53,8%*	
No Cardioembólico	*58,4%*	*46,2%*	
NIH ingreso	12 [5-18]	7 [5-12]	0,377
Evolución			
Deterioro neurológico precoz	14,6%	15,4%	0,941
Mortalidad Intrahospitalaria	13,7%	7,7%	0,559
NIH alta	5 [1-14]	5,0 [0,5-12]	0,818
mRS alta	4 [2-5]	3 [3-5]	0,984
Días de hospitalización	7 [5-12]	9 [7-10]	0,546
Mal Pronóstico 90 días (mRS ≥3)	62,8%	53,8%	0,537
Mortalidad 90 días	20,2%	15,4%	0,681

6.2.4.5. Análisis estadístico sobre la variable dependiente "Hiperglucemia en las primeras 24 horas"

Diecisiete pacientes (16,7%) presentaron dos o más determinaciones de glucemia mayor a 150 mg/dl en las primeras 24 horas. Naturalmente, los pacientes con antecedente de diabetes mellitus tipo 2 presentaron más frecuentemente este hallazgo (76,5% frente a 20% entre los que no presentaban dicho antecedente; p<0.0001). No hubo diferencias en las comorbilidades, estado nutricional basal, tipo y severidad del ictus, y evolución a 90 días entre los que desarrollaron hiperglucemia y los que no (tabla 56).

Tabla 56. Análisis estadístico sobre la variable dependiente "Hiperglucemia en las primeras 24 horas"

Característica	**Hiperglucemia 24 horas** NO (n=85)	SI (n=17)	***p***
Variables epidemiológicas			
Sexo			0,723
Hombre	*48,2%*	*52,9%*	
Mujer	*51,8%*	*47,1%*	
Edad	81,00 [67-85]	76 [65-82]	0,306
Antecedentes personales			
Hipertensión arterial	69,4%	88,2%	0,297
Diabetes Mellitus tipo 2	20,0%	76,5%	**< 0,0001**
Tabaquismo	8,2%	11,8%	0,640
Alcoholismo	8,2%	11,8%	0,640
Cardiopatía isquémica	12,9%	23,5%	0,260
Equivalentes de riesgo	16,9%	30,8%	0,570
Insuficiencia cardíaca	1,2%	0,0%	0,653
Fibrilación auricular	38,8%	17,6%	0,095
Enfermedad cerebrovascular	5,6%	23,5%	0,510

Variables Nutricionales Basales			
Malnutrición por MNA (<24)	49,4%	64,7%	0,249
MNA cuantitativo	24 [20-27]	21 [17-26]	0,192
SF-MNA cuantitativo	12 [5-18]	10 [8-14]	0,881
Proteínas totales (mg/dl)	6,4 [6,1-6,8]	6,5 [6,3-6,7]	0,743
Albúmina (mg/dl)	3,9 [3,6-4,1]	4,0 [3,8-4,2]	0,277
Hipoalbuminemia	16,7%	5,9%	0,254
Transferrina (mg/dl)	223 [200-252]	215 [166-258]	0,770
Colesterol total (mg/dl)	176 [154-207]	169 [136-206]	0,414
Linfocitos (1000 linfocitos/mm3)	1,45 [1,00-1,80]	1,30 [1,1-1,6]	0,636
Ácido fólico (mg/dl)	6,9 [5,1-9,1]	7,3 [5,3-12,0]	0,390
Vitamina B12 (mg/dl)	349 [269-471]	428 [299-507]	0,349
Vitamina D 1-25 (mg/dl)	36 [26-45]	29 [25-37]	0,153
Vitamina D 25 (mg/dl)	13,5 [8,0-20,0]	11,5 [9,0-17,0]	0,770
Leptina plasmática (ng/dl)	10,68 ±10,13	13,14 ± 13,09	0,198
Leptina pl. en > 70 años (ng/dl)	11,28 ±10,78	16,36 ± 15,12	0,198
Circunferencia Braquial Media (cm)	28 [26-31]	28 [25-32]	0,921
Circunferencia Pantorrilla (cm)	34 [31-36]	32 [29-36]	0,378
Circunferencia Pantorrilla < 31 cm	23,8%	35,3%	0,323
Pliegue cutáneo tricipital	10,00 [8,00-15,00]	10,00 [8,50-11,75]	0,557
Características del Ictus			
Diagnóstico TOAST			0,211
Cardioembólico	*45,9%*	*29,4%*	
No Cardioembólico	*58,4%*	*46,2%*	
NIH ingreso	12 [5-18]	10 [5-18]	0,750
Evolución			
Mortalidad Intrahospitalaria	11,8%	17,6%	0,507
NIH alta	5 [1-14]	5,0 [0,5-12]	0,700
mRS alta	4 [2-5]	3 [3-5]	0,168
Días de hospitalización	7 [5-12]	9 [7-10]	0,567
Mal Pronóstico 90 días (mRS ≥3)	58,5%	76,5%	0,166
Mortalidad 90 días	17,6%	29,4%	0,265

6.2.4.6. Análisis estadístico sobre la variable dependiente "Infecciones intrahospitalarias"

El 29,4% de los pacientes ingresados al estudio desarrollaron una infección durante la hospitalización. La mayoría fueron de origen respiratorio (20,6%); los focos restantes fueron urinario (5,9%), flebitis (1%), bacteriemia (1%) y otras (1%).

El grupo de paciente que desarrollaron infecciones fueron de mayor edad (83,5 [81-87] años frente a 76 [66-83]; p=0.029), presentaron más frecuentemente malnutrición (70% frente a 44,4%; p=0.019), tuvieron puntuaciones más bajas en los escores MNA (p=0.001) y SF-MNA (p=0.001). Los niveles plasmáticos de leptina en mayores de 70 años fueron significativamente más bajos entre los pacientes que tuvieron infecciones (4,35 [1,3-10,7] ng/dl) frente a los que no la presentaron (12,7 [6,3-20,4] ng/dL; p=0.048). No hubo diferencias significativas en el resto de las características basales.

La población que presentó la complicación infecciosa, tuvieron inicialmente ictus clínicamente más relevantes (NIHSS 16 [11-20] puntos frente a 9,5 [4-16,5]; p=0.002), y permaneció más días hospitalizada (10 días [6-16] frente a 6 días [5-10]; p=0.017). El porcentaje de ictus cardioembólico fue mayor en el grupo de pacientes que desarrollaron la complicación (63,3% frente a 34,7%; p=0.008).

Al alta hospitalaria, los pacientes que desarrollaron procesos infecciosos presentaron una puntuación mayor en la escala NIHSS (14,0 [8,0-17] puntos frente a 2 [0-8]; p<0.0001) y en el escore funcional mRS (4 [4-5] puntos frente a 3 [1,5-4]; p<0.0001). Así mismo, el "mal pronóstico a 3 meses" (mRS $\geq$ 3) fue más común en este grupo (93,5% frente 48,6%; p<0.0001).

Tabla 57. Análisis estadístico sobre la variable dependiente "Infecciones intrahospitalarias"

Característica	**Infección Intrahospitalaria** NO (n=72)	SI (n=30)	***p***
Variables epidemiológicas			
Sexo			0,239
Hombre	*52,8%*	*40,0%*	
Mujer	*47,2%*	*60,0%*	
Edad	76 [66-83]	83,5 [81-87]	**0,029**
Antecedentes personales			
Hipertensión arterial	76,4%	63,3%	0,178
Diabetes Mellitus tipo 2	34,7%	16,7%	0,068
Tabaquismo	12,5%	0,0%	**0,043**
Alcoholismo	9,7%	6,7%	0,620
Cardiopatía isquémica	13,9%	16,7%	0,718
Equivalentes de riesgo	23,6%	6,7%	**0,045**
Insuficiencia cardíaca	1,4%	0,0%	0,517
Fibrilación auricular	26,4%	56,7%	0,004
Enfermedad cerebrovascular	6,5%	10,0%	0,601
Variables Nutricionales Basales			
Malnutrición por MNA (<24)	44,4%	70,0%	**0,019**
Desnutrición por MNA (<17)	5,6%	33,3%	**< 0,0001**
MNA cuantitativo	24,25 [21,25-28]	20,25 [16,5-25]	**0,001**
SF-MNA cuantitativo	13,00 [10-14]	9,50 [7-12]	**0,001**
Proteínas totales (mg/dl)	6,50 [6,25-6,75]	6,40 [6,00-6,70]	0,456
Albúmina (mg/dl)	3,90 [3,65-4,20]	3,80 [3,40-4,00]	0,038
Hipoalbuminemia	9,7%	27,6%	**0,022**
Transferrina (mg/dl)	231 [199-258]	214 [192-238]	0,090
Colesterol total (mg/dl)	175 [153-213]	176 [151-206]	0,881
Linfocitos (1000 linfocitos/mm3)	1,55 [1,20-1,90]	1,20 [0,8-1,5]	**0,001**
Ácido fólico (mg/dl)	7,3 [5,3-9,8]	5,7 [4,8-8,8]	0,236
Vitamina B12 (mg/dl)	331 [270-471]	364 [278-484]	0,453
Vitamina D 1-25 (mg/dl)	36,5 [27,0-45,0]	30 [23-40]	0,083
Vitamina D 25 (mg/dl)	13,0 [9,0-19,0]	14,0 [7,0-20,5]	0,830
Leptina plasmática (ng/dl)	15,01 ±12,57	6,25 ± 5,95	**0,003**
Leptina pl. en > 70 años (ng/dl)	13,15 ±11,47	5,95 ± 5,81	**0,002**
Circunferencia Braquial Media (cm)	28 [26-31]	26 [23-30]	**0,015**
Circunferencia Pantorrilla (cm)	34 [31-36]	31 [29-36]	**0,035**

Circunferencia Pantorrilla < 31 cm	16,9%	46,7%	**0,002**
Pliegue cutáneo tricipital	10,00 [8,00-14,00]	10,50 [8,00-15,50]	0,452
Características del Ictus			
Diagnóstico TOAST			**0,008**
Cardioembólico	*34,7%*	*63,3%*	
No Cardioembólico	*65,3%*	*36,7%*	
NIH ingreso	9,5 [4-16,5]	16 [11-20]	**0,002**
Evolución			
Mortalidad Intrahospitalaria	9,7%	20,0%	0,156
NIH alta	2 [0-8]	14 [8-17]	**< 0,0001**
mRS alta	3 [1,5-5]	4 [4-5]	**< 0,0001**
Días de hospitalización	6 [5-10]	10 [6-16]	**0,017**
Mal Pronóstico 90 días (mRS $\geq$3)	48,6%	93,5%	**< 0,0001**
Mortalidad 90 días	13,9%	33,3%	**0,024**

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

VII. DISCUSIÓN

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

La desnutrición es un trastorno del estado nutricional secundario a un aporte insuficiente de nutrientes respecto de las necesidades del organismo. Dicha alteración determina una alteración del metabolismo, deterioro funcional y pérdida de masa corporal que interfiere con la respuesta normal del huésped frente a la enfermedad.[204] La presencia de desnutrición en múltiples escenarios clínicos es una situación prevalente[15, 211] y se asocia con mayores tasas de deterioro funcional[23], desarrollo de intercurrencias médicas, infecciosas y no infecciosas[20,216,217,221], prolongación de la estancia hospitalaria[220], y mortalidad[19,223]. Lo mismo que sucede en estos escenarios ocurriría en los pacientes malnutridos que desarrollan un evento cerebrovascular isquémico, si bien los estudios disponibles actualmente presentan variadas limitaciones metodológicas para defender esta afirmación.[40]

En nuestro estudio de 102 pacientes con ictus isquémico evaluados nutricionalmente mediante el método Mini Nutritional Assessment (MNA) en las primeras 24 horas del ingreso hospitalario, detectamos que la mitad presentaron malnutrición (desnutrición o riesgo de desnutrición) y que aquellos pacientes clasificados como en estado de malnutrición (MNA<24) tuvieron un peor pronóstico funcional a los 3 meses determinado por mRS, que los pacientes clasificados como en estado nutricional normal (MNA≥24). La malnutrición aumentó 6 veces el riesgo de presentar una mala evolución. Sin embargo, no se observó una influencia directa sobre la mortalidad.

La prevalencia de malnutrición basal por la escala MNA fue del 52%, englobando bajo este concepto a aquellos pacientes en situación de riesgo nutricional o "riesgo de desnutrición" (38,3% [puntuación MNA 23,5-17]) y en estado de "desnutrición" (13,7% [puntuación MNA ≤ 16]). Prevalencias similares se detectaron mediante la forma abreviada del MNA (SF-MNA): 50%, 36,3% y 13,7%, respectivamente. Cuando realizamos la valoración nutricional mediante la herramienta NRS 2002, el 73% fue clasificado como en estado de Riesgo Nutricional (o malnutrido). Nuestros resultados

contrastan con los estudios disponibles actualmente donde las tasas de malnutrición basal son menores: Davis et al. 16%[30], Dávalos et al. 16,5%[27], Martineau et al. 19,2%[31], Crary et al. 26,3%[34] y Pandian et al. 27,2%[39]. Dicha disparidad de resultados puede justificarse en parte, por la heterogeneidad de los métodos de valoración nutricional utilizados y las diferencias poblacionales entre estos estudios.

Primeramente, solo el estudio de Crary et al. utilizó el MNA para su aproximación al estado nutricional. Aquí los principales factores que allanan las diferencias son la prevalencia de malnutrición en la población anciana de Australia y las diferentes edades registradas entre ambos estudios. En Australia, la prevalencia de malnutrición por MNA es del 4,8% para los individuos que viven en la comunidad, ascendiendo hasta el 20% en pacientes hospitalizados[379,380], cifras que se acercan a las publicadas por Crary en su estudio (26,3%). En cambio, en España la prevalencia de malnutrición comunitaria alcanza el 30%[211] siendo del 50% en el ámbito hospitalario[17,212,213]; estas cifras se acercan en gran medida a la observada en nuestro estudio (52%). A esta diferencia demográfica básica entre ambos estudios, se suma que la media de edad de la población del estudio de Crary y colaboradores[34] fue de 66,2 $\pm$ 11,80 años, siendo la mayoría menores de 70 años (el intervalo de confianza del 95% para edad fue 63,4%-69,1%), mientras que en el nuestro fue 10 años mayor (76,35 $\pm$ 11,07 años). Esta diferencia no es menor si tenemos en cuenta que la prevalencia de malnutrición determinada por MNA en ancianos puede aumentar hasta un 30% por cada década por encima de 65 años.[16,381] Por último, el hecho de que el MNA sea una herramienta confeccionada y validada para utilizar en pacientes mayores de 65 años[243], dificulta la veracidad de la valoración nutricional de los pacientes del estudio de Crary et al., donde el 50% de los sujetos incluidos fueron menores de 65 años; al mismo tiempo, refuerza nuestros resultados.

En el resto de los estudios que evaluaron la prevalencia de malnutrición basal en pacientes con ictus isquémico, los diferentes métodos de screening nutricional pueden

explicar las diferencias encontradas. Los estudios de Davis y Martineau fueron realizados en poblaciones similares (mismo país [Australia], similar proporción de sexo y grupo etario [la mayoría fueron ancianos]), aunque con métodos nutricionales distintos: Valoración Global Subjetiva (VGS) en el estudio de Davis y Valoración Global Subjetiva Guiada por el Paciente (VGS-GP) en el caso de Martineau. La VGS ha demostrado ser un test nutricional útil para predecir el pronóstico en múltiples escenarios clínicos, incluido el hospitalario[255], aunque no es el mejor método para evaluar a pacientes mayores de 70 años.[257] A su vez, requiere de la interacción con el paciente para recabar los complejos datos subjetivos, lo cual puede ser dificultoso en los pacientes con ictus a no ser que se cuente con un informante seguro, y su dependencia del operador para los datos antropométricos (la pérdida de la grasa subcutánea y masa muscular, y la severidad de los edemas se puntúan como normal, leve, moderada severa) que son cualitativos (no cuantitativos).[254] Sumado a estas dificultades en su confección, no es el mejor método para valorar nutricionalmente a la población anciana y la mayoría de los pacientes del trabajo de Davis, fueron mayores de 65 años.

El estudio de Martineau utiliza la VGS-GP, un método nutricional validado exclusivamente para una población particular (pacientes oncológicos adultos), y a su vez un test que en gran parte depende de datos subjetivos del paciente para su elaboración, muchos de ellos sutiles, que en enfermos con ictus puede ser difíciles de determinar en forma precisa[260], (si bien, el estudio de Martineau detectó que esta herramienta tiene la capacidad de predecir complicaciones menores en esta población, algunas de ellas clásicamente asociadas a la malnutrición como las infecciones).[31]

Las diferencias entre nuestro estudio y el de Pandian et al. se encuentran principalmente en que dicho trabajo fue realizado en la India, utilizaron el método VSG para valorar el estado nutricional, el promedio de edad de la población estudiada fue manifiestamente menor (58,6 $\pm$ 13,7 años) e incluyeron pacientes con ictus hemorrágico

(18%). Por su parte, Davalos et al.[27] utilizaron como criterio de malnutrición tanto la hipoalbuminemia como la medición del espesor de los pliegues subcutáneos y el perímetro braquial medio en las primeras 24 horas, ambas determinaciones que pueden verse afectadas en pacientes ingresados por ictus isquémico.[273,281]

Por último, la elevada prevalencia de situación de riesgo nutricional detectada por la herramienta NRS 2002 en nuestro estudio (73%) se comprende al tener en cuenta que para el diagnóstico por este método se requiere de una puntuación igual o mayor a 3, y que el Ictus como entidad misma suma 2 puntos en la escala (por ser una enfermedad de riesgo nutricional) y la edad mayor de 70 años suma 1 punto. El hecho que en nuestro trabajo, el 72,5% de los pacientes fueron mayores de 70 años explica dicha cifra, y probablemente sobreestime la prevalencia real de la malnutrición. Cabe aclarar que dicho test fue creado para detectar a aquellos enfermos que se encuentran en situación riesgo nutricional y actuar en consecuencia y no con fines diagnósticos específicamente.[239,242]

Los pacientes clasificados como malnutridos presentaron ciertas características distintivas al compararlos con aquellos bien nutridos. Entre los antecedentes personales, cabe destacar la mayor frecuencia fibrilación auricular y el estado funcional basal más precario. Algunos estudios previos ya han demostrado la existencia de una correlación entre estas dos variables y el estado de malnutrición[29,30], aunque la mayoría no informa sobre dicha asociación.

Al igual que en la mayoría de los trabajos, los pacientes malnutridos fueron más añosos que sus pares bien nutridos (82 [70-87] años frente a 78 [66-82] años), si bien dicha diferencia no fue representativa en nuestro estudio. Esta tendencia, que no alcanza la significancia estadística, puede deberse a que nuestra población es sensiblemente más longeva (promedio 76,35 años) que en el resto de los trabajos (66 años en el estudio de Crary, 64,8 años en el trabajo de Yoo y 58,6 años en el estudio indio de Pandian). Por último, al igual que en la literatura, no encontramos relación entre la presencia del resto

de los antecedentes personales recabados (sexo, hipertensión arterial, diabetes, alcoholismo, cardiopatía isquémica, equivalentes de riesgo, enfermedad cerebrovascular previa, escala de comorbilidades de Charlson) y el deterioro del estado nutricional.

Los pacientes malnutridos presentaron ictus de mayor gravedad valorado por la escala NIHSS al momento del ingreso. Los pocos estudios que investigaron esta asociación aportan datos heterogéneos; mientras unos encuentran una relación significativa entre el estado nutricional y la gravedad del evento neurovascular[32], otros no[30]. En nuestra población, este hallazgo puede justificarse al menos en parte, por el alto porcentaje de ictus de origen cardioembólico que se observó en el grupo de pacientes malnutridos (52,8% frente a 32,7%). Es sabido que la presencia de fibrilación auricular influye negativamente en el pronóstico de los pacientes con ictus isquémico debido al mayor volumen y severidad del infarto que ocurre cuando este mecanismo fisiopatogénico es el responsable del evento.[382,383]

Cabe remarcar que la recuperación neurológica durante la internación, determinada por las escalas NIHSS y mRS al momento del alta, también fue peor en los pacientes malnutridos. Si bien la mayor severidad inicial del ictus influye en la recuperación ulterior, en nuestro grupo de pacientes malnutridos fue más común el deterioro neurológico precoz (DNP) y la fiebre en las primeras 24 horas, factores que se asocian con un peor pronóstico funcional. La relación entre ambos factores y la malnutrición no han sido detallada en estudios previos.

Se sabe que los factores de riesgo clínicos de DNP son la severidad inicial del ictus, la oclusión de un vaso mayor, la presencia de hipotensión, y los antecedentes de diabetes y fibrilación auricular.[384] En nuestra población de pacientes malnutridos, tanto la mayor frecuencia de fibrilación auricular como las cifras más elevadas en la escala NIHSS al momento del ingreso predijeron una mayor tasa de DNP. Así mismo, diversos estudios han probado la relación existente entre la temperatura corporal elevada y un peor

pronóstico en el ictus isquémico[385-387] y, Castillo y cols.[388] observaron que el daño cerebral es mayor cuanto más alta es la hipertermia y más precoz ocurre en la evolución del ictus. Es probable que la hipertermia ocurrida en los pacientes malnutridos haya influido en la peor recuperación al momento del alta.

Como ya comentamos, la asociación entre el estado de nutricional basal y la evolución funcional en los pacientes con ictus isquémico no ha sido profundamente estudiada. En nuestro estudio determinamos que la malnutrición aumentó 6 veces el riesgo de presentar una mala evolución de forma independiente. A su vez, detectamos que el parámetro antropométrico "circunferencia de la pantorrilla $\leq$ 31 cm" también aumentó el riesgo de presentar mala evolución.

Al igual que en nuestro trabajo, algunos reportes han demostrado una asociación entre desnutrición y mala evolución en estos pacientes, si bien dicha relación no siempre ha sido directa. Mientras que los estudios de Pandian[39] y FOOD trial [29] concluyen que la desnutrición basal en pacientes con ictus se relacionó de forma independiente con mal pronóstico funcional (a 30 y 180 días, respectivamente), Davis y col., no hallaron dicha asociación al ajustarlo por covariables importantes como la edad y severidad del ictus. Otros estudios[31,32], solo hallaron relación entre la malnutrición basal y el desarrollo de complicaciones intrahospitalarias (infecciones, úlceras por presión, etc) y prolongación de la estancia hospitalaria.

Los mecanismos por los cuales el deterioro nutricional puede alterar la extensión del infarto cerebral y afectar el pronóstico funcional en pacientes con ictus isquémico se desconocen con certeza, aunque algunas explicaciones se han esbozado en modelos experimentales. El grupo canadiense de investigación básica liderado por Phyllis Paterson, propuso que el peor pronóstico funcional podría deberse al incremento del estrés oxidativo que ocurre en situación de desnutrición calórico-proteica (DCP), lo cual sería secundario a la depleción de glutatión por el déficit de aminoácidos esenciales

utilizados para su síntesis presente en la desnutrición.[389] Así mismo, parece haber una respuesta inflamatoria exagerada en la zona isquémica, evidenciada por una excesiva gliosis post-isquemia cerebral [390] mediada por el incremento en la activación del factor nuclear kB (NF-kB)[391] , al mismo tiempo que un deterioro en la expresión de genes relacionados con la plasticidad neuronal[392]. Otro mecanismo involucrado en el peor pronóstico del ictus en la DCP parece ser la alteración de la función termorreguladora. En presencia de DCP, tanto la temperatura media como las fluctuaciones de la misma son mayores en las primeras 24 horas del ictus isquémico, lo cual influye negativamente en la recuperación neurológica.[393]

Es sabido que la desnutrición es una causa secundaria de deficiencia inmunitaria y si bien no se conoce con precisión el mecanismo responsable, la disfunción de linfocitos T (LT) parece ser el común denominador del compromiso inmunológico en este escenario.[394] En la DCP existe una disminución del número global de linfocitos T en órganos del sistema reticoendotelial y de distintos tipos de subtipos de LT (LT-helper, LT-citotóxicos, LT-Natural Killer), al mismo tiempo que se altera de forma negativa la producción de inmunoglobulinas, interleuquinas y factores del complemento.[395,396]

En nuestro estudio de pacientes con ictus isquémico, al igual que en otros escenarios clínicos, médicos y quirúrgicos[20], aquellos que fueron catalogados como malnutridos presentaron más frecuentemente complicaciones infecciosas durante el ingreso que aquellos individuos bien nutridos. Estos datos coinciden con los trabajos publicados que analizaron dicha asociación[30-32]. En adición a esta afirmación, en nuestro trabajo notamos que cuanto mayor fue el deterioro nutricional por la herramienta MNA, mayor fue la tasa de infecciones: los pacientes malnutridos (MNA<24) presentaron el doble de intercurrencias infectológicas (39,6 frente a 18,4%) que sus pares bien nutridos, mientras que entre los desnutridos (MNA<17), la tasa de infecciones fue tres veces mayor (el 71,4% de los pacientes desnutridos tuvieron infecciones frente al 22,7% en aquellos

individuos “no desnutridos” [MNA ≥17]). Si bien, es lógico especular que a mayor deterioro nutricional existiría un mayor riesgo de desarrollar complicaciones infecciosas, este hallazgo en pacientes con ictus isquémico no ha sido previamente publicado.

En nuestro estudio utilizamos varios métodos de aproximación diagnóstica para determinar el estado nutricional de los pacientes con ictus isquémicos. Si bien tuvimos en cuenta una serie de parámetros bioquímicos (proteínas totales, albúmina, transferrina, colesterol total, linfocitos, ácido fólico, vitamina B_{12}, vitamina D 1-25 y 25, leptina) y medidas antropométricas (circunferencia braquial media, circunferencia de la pantorrilla, pliegue cutáneo tricipital) para evaluar el estado nutricional, elegimos el Mini Nutritional Assessment para detectar a los pacientes malnutridos (en situación de riesgo y desnutridos) y analizar a partir de aquí su relación con el resto de las variables nutricionales recabadas. Dicha elección se basó primariamente por ser la mejor herramienta disponible actualmente para el rastreo nutricional en ancianos, tanto en ámbito ambulatorio como hospitalizados, sabiendo que la gran mayoría de los pacientes que asistimos en nuestra Unidad de Ictus son mayores de 65 años.[16] Si bien la determinación de algunos datos necesarios para su confección, como pueden ser los aspectos dietéticos, del estilo de vida y psicosociales, dependen de la información suministrada por el paciente, el hecho de que la herramienta haya sido validada en pacientes con demencia utilizando a un familiar directo o conviviente para recabar dicha información[244], y que los estudios de validación en población hospitalaria haya incluido pacientes con ictus[16], nos alentó para su selección definitiva como herramienta de valoración nutricional.

Los valores plasmáticos de albúmina, tranferrina, vitamina D 1-25 y leptina fueron los parámetros bioquímicos que se asociaron a malnutrición (MNA<24). Lo mismo ocurrió cuando categorizamos la variable albúmina en “hipoalbuminemia” poniendo como punto de corte 3,5 mg/dl. Entre las medidas antropométricas, las cifras de circunferencia de

miembros, braquial media y pantorrilla, fueron las que se relacionaron significativamente con el estado nutricional (los pacientes malnutridos tuvieron valores más bajos). Al recategorizar la variable circunferencia de la pantorrilla en "circunferencia de la pantorrilla baja" (CPB) a partir de un valor igual o menor de 31 cm. notamos que ésta se asoció de forma significativa con el estado de malnutrición. En el análisis de regresión logística, las dos medidas antropométricas de miembros y la transferrina fueron las determinaciones asociadas de forma independiente con el estado de malnutrición. Por su parte, cuando estudiamos los parámetros bioquímicas y antropométricas en los pacientes clasificados como desnutridos (MNA<17) encontramos resultados similares, siendo la circunferencia de la pantorrilla, transferrina y vitamina D 1-25 los parámetros que mantuvieron relación directa con la desnutrición en el análisis de regresión logística.

La leptina tiene conocidos efectos neuroprotector y antiapoptótico neuronal.[345] La administración de leptina en modelos experimentales de isquemia cerebral, evita la muerte celular al proteger contra la toxicidad glutamatérgica y el estrés oxidativo[346,347], al mismo tiempo que promueve la proliferación de células progenitoras del hipocampo [348] Así mismo, los ratones hipoleptinémicos son más sensibles a la oclusión de la arteria cerebral media y que el tratamiento con leptina reduce el volumen del infarto y mejora la recuperación funcional.[142,149] Estos efectos provienen de la activación, mediada por la leptina, de señales intracelulares como Stat3, PI3K/Akt and ERK/MAPK[142,347], y vía NF-KappaB/c-Rel.[149,166,349]

Debido a la importancia demostrada de la leptina cerebral en los modelos experimentales de isquemia y a que los niveles de leptina plasmática en los individuos de 70 años o más con malnutrición se encuentran descendidos en comparación con sus pares bien nutridos[294-296], decidimos investigar si existía una relación entre los niveles de leptina plasmática de los pacientes ancianos que ingresaron por ictus isquémico en las primeras 24 horas y el pronóstico funcional.

Desde el punto de vista nutricional, tal cual esperábamos, los pacientes clasificados como malnutridos (MNA<24) tuvieron valores más bajos de leptina plasmática que sus pares bien nutridos (8,67 ± 9,15 ng/dl frente a 13,66 ±11,60 ng/dl; p=0.033) y esta diferencia fue mayor al analizar sólo los pacientes mayores de 70 años (9,25 ± 9,90 ng/dl frente a 15,09 ±12,50 ng/dl; p=0.024). Cuando investigamos los valores de leptinemia teniendo en cuenta el pronostico funcional a 3 meses detectamos que, si bien los valores de leptina plasmática eran menores en este grupo frente a los que presentaron buena evolución (10,52 ng/dl frente a 14,38 ng/dl; p=0.100), sólo en la población mayor de 70 años la diferencia alcanzó la significancia estadística en el análisis univariado (10,17 ± 9,24 ng/dl frente a 16,70 ±15,26 ng/dl; p=0.034). Cuando realizamos el análisis de regresión logística de las distintas variables nutricionales que demostraron una asociación cruda inicial con el resto (edad, NIHSS al ingreso y antecedente de fibrilación auricular), la relación entre hipoleptinemia y mal pronóstico funcional no fue detectada. Es probable que la pérdida de relevancia estadística se deba al relativo pequeño número de pacientes mayores de 70 años con dicha determinación realizada incluidos en el estudio (n=70). Teniendo en cuenta los efectos neuroprotectores que ejerce la leptina a nivel cerebral y debido a los recientes hallazgos en pequeños estudios que sugieren que la leptina podría alcanzar un pico máximo de concentración plasmática a las 24 horas del evento isquémico cerebral[373], hubiese sido interesante también investigar las variaciones de la leptina plasmática en las primeras 48 horas del ictus isquémico (realizada cada 6 u 8 horas, por ejemplo), teniendo en cuenta el estado nutricional de los enfermos, para así valorar las distintas variaciones y si eso influye en el pronóstico funcional. Esta incógnita quizás sirva para futuras investigaciones.

Los resultados obtenidos de nuestro estudio demuestran que la malnutrición basal en pacientes que presentan un evento cerebrovascular isquémico, detectada por un método de rastreo nutricional sencillo como el MNA, se asocia claramente con un peor

pronóstico funcional a 3 meses. Esto hace pensar que la reversión de dicha situación nutricional podría mejorar el pronóstico en estos pacientes.

Debido a que los estudios disponibles de intervención nutricional (suplementación oral) en pacientes con ictus sin disfagia, diagnosticados como malnutridos posterior al evento cerebrovascular (en general, durante la internación o al ser admitidos a los servicios de rehabilitación luego de semanas) han fracasado en demostrar una clara mejoría en pronóstico funcional de estos enfermos[397-400], el énfasis debería focalizarse en la prevención o tratamiento del déficit nutricional en la población de riesgo para enfermedad cerebrovascular.

Diversos estudios de intervención en personas que viven en la comunidad con suplementos nutricionales y aumento de la disponibilidad de alimentos en programas que proporcionan comidas a las personas en el hogar que no pueden comprar o preparar sus propias comidas (sistemas meals-on-wheels) han demostrado que una intervención nutricional a tiempo puede detener la pérdida de peso en ancianos catalogados como en situación de riesgo nutricional y desnutridos por MNA.[401-407]. A su vez, esta intervención es costo-efectiva, valorado por una reducción en la estancia hospitalaria por múltiples causas y mejor convalecencia luego del alta (menor dependencia del sistema de rehabilitación, institucionalización, número de consultas ambulatorias posteriores, etc.).[408,409]

La implementación de programas dietéticos en España han sido llevados a cabo por las distintas unidades de Nutrición Comunitaria. Estas tienen como objetivo mejorar el estado nutricional y de salud de los individuos y grupos de población de cada comunidad. mediante la confección y puesta en marcha de políticas encaminadas a fomentar hábitos alimentarios saludables.[410] En ancianos, es muy importante la implementación de programas alimentarios dirigidos a incrementar la cantidad de proteínas y energía presente en las comidas, adaptar las mismas a la dentición y a las dificultades deglutorias, facilitar ayuda y/o compañía durante la ingesta y suministrar suplementos nutricionales

entre las comidas, todas medidas dirigidas a mejorar o mantener el estado nutricional y el peso corporal, dado que ello influye directamente en la morbimortalidad global de los pacientes.[411]

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones que debemos remarcar, siendo la principal, el método de valoración nutricional utilizado. Si bien realizamos una amplia recolección de datos nutricionales (herramientas de rastreo nutricional, analíticos y antropométricos), elegimos el Mini Nutritional Assessment para estratificar a nuestros pacientes y obtener conclusiones a partir de ello, por su demostrada alta sensibilidad (96%), especificidad (98%) y valor predictivo positivo (97%) en pacientes ancianos[16], como son la mayoría de nuestros pacientes, y por las variaciones que podrían sufrir a priori otras determinaciones, principalmente analíticas, en los pacientes hospitalizados por ictus.

Al igual que ocurre con la mayoría de los métodos de rastreo nutricional, el principal inconveniente del MNA radica en la necesidad de interactuar con el paciente para determinar adecuadamente las preguntas subjetivas del test.[261] Siguiendo el orden de la escala (ver anexo), las preguntas a (¿ha disminuido la ingesta de alimentos en los últimos tres meses debido a la pérdida de apetito, problemas digestivos o dificultades para masticar o tragar?), b (¿ha perdido peso de forma involuntaria en los últimos 3 meses?), d (¿ha sufrido el paciente estrés psicológico o enfermedad aguda en los últimos tres meses?), o (¿cómo describiría usted su estado nutricional?) y p (en comparación con otras personas de la misma edad, ¿cómo valora el paciente su estado de salud?) requieren de la participación expresa del paciente. Si se dispone de un familiar/cuidador directo, las preguntas a, d y p pueden obtenerse de forma relativamente precisa, aunque al intentar determinar el resto (b y o), el informante puede infra o sobrevalorar la apreciación propia del paciente, sobre todo en el contexto de la hospitalización por el evento cerebrovascular. En pacientes con demencia (que no pueden ser interrogados

directamente), la confección del MNA a través de un familiar/cuidador principal se ha asociado a una sobrestimación del riesgo nutricional[246], siendo aún mayor en pacientes ingresados en instituciones geriátricas con demencia moderada o severa donde la información depende muchas veces del personal auxiliar.[412]

En la evaluación nutricional de nuestros pacientes con enfermedad cerebrovascular aguda debimos recurrir al cuidador principal para confeccionar la mayor parte de los cuestionarios MNA. Si bien la sobreestimación en este escenario ha sido descrito para pacientes con demencia moderada a severa, no podemos descartar la influencia de la "información indirecta" en la elevada tasa de malnutrición encontrada. Otro dato que nos hace sospechar la posibilidad de sobreestimación de los resultados es la prevalencia de malnutrición en España (30% para ambulatorios[211] y 50% en hospitalizados[212]). Sin embargo, para incluir esta apreciación en las limitaciones, deberíamos conocer la real prevalencia del deterioro nutricional en la subpoblación de riesgo para enfermedad cerebrovascular (una población muy distinta a la población "sana") y, a partir de un estudio longitudinal, sacar conclusiones. Estos trabajos, cuyo principal objeto es estudiar tendencias y cambios que se producen en una determinada población a lo largo de un período determinado o de toda la vida de sus integrantes, son estudios complejos y muy costosos. Nuestro trabajo, de bajo costo y pragmático al ser realizado con la simple herramienta de evaluación nutricional (MNA) precozmente al momento del ingreso, proporciona una estimación adecuada de la nutrición en los meses previos al evento cerebrovascular. Avala esta apreciación el hecho de que la tasa de malnutrición que obtuvimos en nuestra población de pacientes con ictus isquémico no fue tan distinta a la prevalencia de malnutrición general de España en pacientes hospitalizados.[212]

Con respecto a los datos de laboratorio recabados, hay que tener en cuenta que no todos los pacientes incluidos presentaron todas las determinaciones analíticas. Si bien las proteínas totales, albúmina, colesterol total y linfocitos se obtuvieron en todos los

pacientes (n=102), la vitamina B12 y el ácido fólico se obtuvieron en 96, la transferrina y leptina plasmática en 93, y los subtipos de vitamina D (1-25 y 25) en 88 casos. Debido a que la mayoría de los pacientes presentaban todas las determinaciones (más del 85%) consideramos que era propicio realizar los análisis porque el objetivo principal del mismo era independiente de estos marcadores analíticos. Indistintamente, creemos que los resultados volcados por las determinaciones nutricionales básicas (proteínas totales, albúmina, colesterol total y linfocitos) son sumamente útiles ya que se obtuvieron en todos los pacientes.

Podríamos añadir que al no determinar las variables nutricionales al momento del alta, no incluimos a los pacientes que desarrollan malnutrición posterior al ictus o que empeoraron su condición nutricional basal, situación clínica que algunos estudios, no exentos de irregularidades metodológicas,[27,28,32] han demostrado influir en el pronóstico de los pacientes con ictus que la desarrollan. Por último, la unicentricidad del mismo es una limitación importante. El hecho de haber sido realizado solo en la Unidad de Ictus del Hospital Clínico de Santiago, impide generalizar los hallazgos al resto del país y el mundo.

En resumen, demostramos que la malnutrición previa al evento cerebrovascular definida por una puntuación en la escala de MNA menor de 24 es un factor independiente de mal pronóstico y que su presencia aumenta 6 veces el riesgo de presentar una mala evolución a los 3 meses del ictus.

VIII. CONCLUSIONES

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

En pacientes con ictus isquémico, la malnutrición preexistente determinada por la herramienta Mini Nutritional Assessment en las primeras 24 horas del ingreso es un factor de riesgo independiente de mal pronóstico funcional a 90 días.

1. La prevalencia de malnutrición previa en pacientes con ictus isquémico mediante el MNA fue del 52%.

2. Los valores de leptina plasmática basal (primeras 24 horas del ictus) no se asociaron de modo independiente con mal pronóstico a 90 días.

3. La presencia de malnutrición se correlacionó con valores bajos de albumina, transferrina, vitamina D 1-25 y leptina plasmática. La transferrina fue el único marcador bioquímico que se asoció de forma independiente con esta condición nutricional.

4. Los pacientes malnutridos presentaron mayor incidencia de alteraciones de la termorregulación, disfagia, deterioro neurológico precoz e infecciones intrahospitalarias.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

IX. ANEXO

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

I. Escala NIHSS. Escala del ictus del National Institute of Health (NIH Stroke Scale)

1a. Nivel de conciencia

0 Alerta.

1 No está alerta, pero reacciona con una estimulación mínima.

2 No está alerta, precisando una estimulación repetida para reaccionar.

3 Coma.

1b. Preguntar al paciente por el mes en que estamos y su edad

0 Ambas respuestas correctas.

1 Una respuesta correcta.

2 Ambas incorrestas.

1c. Pedir al paciente que cierre y abra los ojos y que cierre y abra la mano no parética

0 Ambos movimientos correctos. 1 Un movimiento correcto.

2 Ambos movimientos incorrectos.

2. Movimiento ocular (sólo movimientos horizontales):

0 Normal.

1 Parálisis parcial.

2 Desviación forzada.

3. Test de campo visual:

0 Sin pérdida de campo visual.

1 Hemianopsia parcial.

2 Hemianopsia completa.

3 Hemianopsia bilateral (incluye ceguera cortical).

4. Parálisis facial: pedir al paciente que muestre los dientes o que levante las cejas y cierre los ojos fuertemente.

0 Movimientos normales y simétricos.

1 Parálisis menor: labio superior flaccido, asimetría en la sonrisa.

2 Parálisis parcial: parálisis casi total de la parte inferior de la cara.

3 Parálisis completa en un lado o ambos: ausencia de movimiento facial en la parte superior e inferior de la cara.

5. Función motora de los brazos (5 a derecho, 5 b izquierdo): se pide al paciente que extienda los brazos al frente, con las palmas hacia abajo (si está sentado) o que los levante en ángulo e 45 o (si está tendido) y se valora si mantiene la posición durante 10 segundos.

0 No hay caída.

1 Caída progresiva durante los 10 segundos sin llegar a caer del todo. 2 Cae del todo pero se observa un ligero esfuerzo contra gravedad.

3 Cae totalmente sin evidencia de esfuerzo contra gravedad.

4 No hay movimiento.

9 Amputación del miembro ó inmovilización de la articulación.

6. Función motora de las piernas (6 a derecha, 6 b izquierda): se realiza en posición supina, pidiendo al paciente que levante la pierna 30 o y se valora si mantiene la posición durante 5 segundos.

0 No hay caída.

1 Caída progresiva durante los 5 segundos sin llegar a caer del todo.

2 Cae del todo pero se observa un ligero esfuerzo contra gravedad.

3 Cae totalmente sin evidencia de esfuerzo contra gravedad.

4 No hay movimiento.

9 Amputación del miembro ó inmovilización de la articulación.

7. Ataxia de los miembros: se pide al paciente que se toque la nariz con la punta del dedo (ambos brazos) y que se toque la rodilla de una pierna con el talón de la otra y lo deslice a lo largo de la espinilla (ambas piernas).

0 No hay ataxia.

1 Ataxia de un miembro.

2 Ataxia en ambos miembros.

9 Amputación del miembro ó inmovilización de la articulación de ambos miembros.

8. Sensibilidad: valorar la reacción ante el estímulo de un pinchazo con aguja, en diferentes partes del cuerpo (brazos, piernas, cara).

0 Normal.

1 Pérdida de sensibilidad débil o moderada: el paciente nota el contacto, pero no percibe si es con la punta o con el lado plano de la aguja.

2 Pérdida total de sensibilidad: el paciente no nota el contacto.

9. Lenguaje: valorar la comprensión mostrada en todas las pruebas anteriores, así como la capacidad para leer una frase corta o describir un dibujo simple (los pacientes en coma, item 1 a = 3, se puntua 3 en esta prueba)

0 Normal, sin afasia.

1 Afasia leve o moderada: el paciente tiene dificultades de habla y/o comprensión, pero se puede identificar lo que quiere decir.

2 Afasia severa: sólo hay una comunicación mínima, y es muy difícil identificar lo que el paciente quiere decir.

3 Afasia global, mutismo: no hay posibilidad de hablar ni comprende.

10. Disartria: valorar la capacidad para articular un texto leído o repetir algunas palabras.

0 Articulación normal.

1 Disartria ligera o moderada: se puede entender las palabras pero con dificultad.

2 Disartria severa: es casi imposible entender las palabras o el paciente casi no puede hablar.

9 El paciente está intubado o tiene otra incapacidad física para hablar.

11. Extinción y negligencia: se valora la reacción del paciente ante un estímulo doloroso bilateral simultaneo y simétrico (extinción) y por sus reacciones ante los estímulos visuales, táctiles, auditivos, espaciales o personales, en las pruebas anteriores (negligencia).

0 No hay anormalidades.

1 Extinción frente a la estimulación bilateral simultanea o negligencia en una de las modalidades sensoriales.

2 Hemi-extinción severa o negligencia al frente a más de un estímulo.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

II. Clasificación TOAST

1. Infarto aterotrombótico: Presencia de estenosis igual o mayor al 50% del diámetro luminal u oclusión de una arteria extracraneal o intracraneal de gran calibre que supla la región clínicamente afectada, en ausencia de otra etiología.

2. Infarto cardioembólico: Presencia de fuente embolígena inequívoca (trombo o tumor intracardíaco, estenosis mitral reumática, prótesis aórtica o mitral, endocarditis, fibrilación auricular, enfermedad del nodo sinusal, aneurisma ventricular izquierdo, infarto agudo de miocardio de menos de 3 meses de evolución, o presencia de hipocinesia cardíaca global o discinesia) en ausencia de otra etiología.

3. Infarto lacunar: Infarto de menos de 15 mm de diámetro en el territorio de una arteria perforante cerebral, que suele ocasionar clínicamente un síndrome lacunar (síndrome motor, sensitivo, sensitivo-motor, hemiparesia ataxia, disartria-mano torpe), en ausencia de otra etiología.

4. Infarto de origen inhabitual: infarto de pequeño, mediano o gran tamaño, de localización cortical o subcortical, en territorio carotídeo o vertebrobasilar, habiendo descartado origen aterotrombótico, cardioembólico o lacunar. Suele estar producido por enfermedades sistémicas (conectivopatías, infecciones, neoplasias, síndrome mieloproliferativo, alteraciones metabólicas o de la coagulación) o por otras enfermedades como disección arterial, displasia fibromuscular, aneurisma sacular, malformaciones arteriovenosas, trombosis venosa cerebral, vasculitis, migraña, etc.

5. Infarto de origen indeterminado: Infarto cerebral en el que tras un exhaustivo estudio diagnóstico, han sido descartados los subtipos aterotrombótico, cardioembólico, lacunar o inhabitual, o bien coexista más de una posible etiología. En este caso se pueden subdividir en indeterminado por estudio incompleto, por más de una etiología o por causa desconocida.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

III. Mini Nutritional Assessment (MNA)

Apellidos: Nombre:

Sexo: Edad: Peso, kg: Altura, cm: Fecha:

Responda a la primera parte del cuestionario indicando la puntuación adecuada para cada pregunta. Sume los puntos correspondientes al cribaje y si la suma es igual o inferior a 11, complete el cuestionario para obtener una apreciación precisa del estado nutritional.

Cribaje

A Ha perdido el apetito? Ha comido menos por faltade apetito, problemas digestivos, dificultades de masticacióno deglución en los últimos 3 meses?
0 = ha comido mucho menos
1 = ha comido menos
2 = ha comido igual ☐

B Pérdida reciente de peso (<3 meses)
0 = pérdida de peso > 3 kg
1 = no lo sabe
2 = pérdida de peso entre 1 y 3 kg
3 = no ha habido pérdida de peso ☐

C Movilidad
0 = de la cama al sillón
1 = autonomía en el interior
2 = sale del domicilio ☐

D Ha tenido una enfermedad aguda o situación de estrés psicológico en los últimos 3 meses?
0 = sí 2 = no ☐

E Problemas neuropsicológicos
0 = demencia o depresión grave
1 = demencia moderada
2 = sin problemas psicológicos ☐

F Índice de masa corporal (IMC = peso / (talla)² en kg/m²
0 = IMC <19
1 = 19 ≤ IMC < 21
2 = 21 ≤ IMC < 23.
3 = IMC ≥ 23. ☐

Evaluación del cribaje ☐☐
(subtotal máx. 14 puntos)

12-14 puntos: estado nutricional normal
8-11 puntos: riesgo de malnutrición
0-7 puntos: malnutrición

Para una evaluación más detallada, continúe con las preguntas G-R

Evaluación

G El paciente vive independiente en su domicilio?
1 = sí 0 = no ☐

H Toma más de 3 medicamentos al día?
0 = sí 1 = no ☐

I Úlceras o lesiones cutáneas?
0 = sí 1 = no ☐

J. Cuántas comidas completas toma al día?
0 = 1 comida
1 = 2 comidas
2 = 3 comidas ☐

K Consume el patiente
- productos lácteos al menos una vez al día? sí ☐ no ☐
- huevos o legumbres 1 o 2 veces a la semana? sí ☐ no ☐
- carne, pescado o aves, diariamente? sí ☐ no ☐

0.0 = 0 o 1 síes
0.5 = 2 síes
1.0 = 3 síes ☐.☐

L Consume frutas o verduras al menos 2 veces al día?
0 = no 1 = sí ☐

M Cuántos vasos de agua u otros líquidos toma al día? (agua, zumo, café, té, leche, vino, cerveza)
0.0 = menos de 3 vasos
0.5 = de 3 a 5 vasos
1.0 = más de 5 vasos ☐.☐

N Forma de alimentarse
0 = necesita ayuda
1 = se alimenta solo con dificultad
2 = se alimenta solo sin dificultad ☐

O Se considera el paciente que está bien nutrido?
0 = malnutrición grave
1 = no lo sabe o malnutrición moderada
2 = sin problemas de nutrición ☐

P En comparación con las personas de su edad, cómo encuentra el paciente su estado de salud?
0.0 = peor
0.5 = no lo sabe
1.0 = igual
2.0 = mejor ☐.☐

Q Circunferencia braquial (CB en cm)
0.0 = CB < 21
0.5 = 21 ≤ CB ≤ 22
1.0 = CB > 22 ☐.☐

R Circunferencia de la pantorrilla (CP en cm)
0 = CP < 31
1 = CP ≥ 31 ☐

Evaluación (máx. 16 puntos) ☐☐.☐
Cribaje ☐☐.☐
Evaluación global (máx. 30 puntos) ☐☐.☐

Evaluación del estado nutricional

De 24 a 30 puntos ☐ estado nutricional normal
De 17 a 23,5 puntos ☐ riesgo de malnutrición
Menos de 17 puntos ☐ malnutrición

Ref Vellas B, Villars H, Abellan G, et al. *Overview of the MNA® - Its History and Challenges*. J Nut Health Aging 2006 ; 10 : 456-465.
Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Vellas B. *Screening for Undernutrition in Geriatric Practice : Developing the Short-Form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF)*. J. Geront 2001 ; 56A : M366-377.
Guigoz Y, *The Mini-Nutritional Assessment (MNA®) Review of the Literature - What does it tell us?* J Nutr Health Aging 2006 ; 10 : 466-487.
® Société des Produits Nestlé, S.A., Vevey, Switzerland, Trademark Owners
© Nestlé, 1994, Revision 2006, N67200 12/99 10M
Para más información: www.mna-elderly.com

IV. Mini Nutritional Assessment Short Form (MNA-SF)

Apellidos: Nombre:

Sexo: Edad: Peso, kg: Talla, cm: Fecha:

Responda al cuestionario eligiendo la opción adecuada para cada pregunta. Sume los puntos para el resultado final.

Cribaje

A Ha comido menos por falta de apetito, problemas digestivos, dificultades de masticación o deglución en los últimos 3 meses?
0 = ha comido mucho menos
1 = ha comido menos
2 = ha comido igual ☐

B Pérdida reciente de peso (<3 meses)
0 = pérdida de peso > 3 kg
1 = no lo sabe
2 = pérdida de peso entre 1 y 3 kg
3 = no ha habido pérdida de peso ☐

C Movilidad
0 = de la cama al sillón
1 = autonomía en el interior
2 = sale del domicilio ☐

D Ha tenido una enfermedad aguda o situación de estrés psicológico en los últimos 3 meses?
0 = sí 2 = no ☐

E Problemas neuropsicológicos
0 = demencia o depresión grave
1 = demencia moderada
2 = sin problemas psicológicos ☐

F1 Índice de masa corporal (IMC = peso / (talla)² en kg/m²)
0 = IMC <19
1 = 19 ≤ IMC < 21
2 = 21 ≤ IMC < 23
3 = IMC ≥ 23 ☐

SI EL ÍNDICE DE MASA CORPORAL NO ESTÁ DISPONIBLE, POR FAVOR SUSTITUYA LA PREGUNTA F1 CON LA F2.
NO CONTESTE LA PREGUNTA F2 SI HA PODIDO CONTESTAR A LA F1.

F2 Circunferencia de la pantorrilla (CP en cm)
0 = CP<31
3 = CP≥31 ☐

Evaluación del cribaje ☐☐
(max. 14 puntos)

12-14 puntos: estado nutricional normal
8-11 puntos: riesgo de malnutrición
0-7 puntos: malnutrición

V. Malnutrition Universal Screening Tool (MUST)

IMC (kg/m2)	Pérdida ponderal 3-6 meses previos	Consecuencia de enfermedad aguda
0 ≥ 20,0	0 ≤ 5 %	Añadir 2 puntos si se objetiva o prevé una ausencia de ingesta alimentaria superior a 5 días o enfermo que curse con estrés metabólico
1 = 18,5-20,0	1 = 5-10 %	
2 ≤ 18,5	2 ≥ 10 %	

↓ *Añadir puntuaciones*

RIESGO DE DESNUTRICIÓN

	0 = BAJO *Cuidados habituales*	*1 = MEDIO* *Observación*	≥ 2 = *ELEVADO* *Tratamiento*
HOSPITAL	*Semanales*	*Historia dietética de 3 días*	• *Avisar a profesional especializado* • *Plantear suplementación*
RESIDENCIA	*Mensuales*	*Historia dietética de 3 días*	
DOMICILIO	*Anuales*	• *Repetir despistaje* • *Recomendaciones nutricionales si precisa*	

VI. Nutritional Risk Screening (NRS 2002)

Screening inicial o pre-screening	sí	no
¿Es el índice de masa corporal (IMC) < 20,5?		
¿Ha perdido el paciente peso en los últimos tres meses?		
¿Ha reducido el paciente su ingesta en la última semana?		
¿Está el paciente gravemente enfermo? (por ejemplo en cuidados intensivos)		

• Si la respuesta es SÍ a cualquiera de las preguntas, se realizará el screening final
• Si la respiesta es NO a todas las preguntas, el paciente será reevaluado semanalmente

Screening final

Alteración del estado nutricional		**Severidad de la enfermedad**	
Ausente Puntos = 0	Estado nutricional normal	Ausente Punto = 0	Requerimientos nutricionales normales
Leve Puntos = 1	Pérdida de peso > 5 % en 3 meses o Ingesta < 50-75 % de requerimientos en la semana previa	Leve Puntos = 1	Fractura de cadera Pacientes crónicos con complicaciones agudas (cirrosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hemodiálisis, diabetes, oncología)
Moderada Puntos = 2	Pérdida de peso > 5 % en 2 meses o IMC 18,5-20,5 con alteración del estado general o Ingesta 25-50 % de requerimientos en la semana previa	Moderada Puntos = 2	Cirugía mayor abdominal Ictus Neumonía grave Tumor hematológico
Grave Puntos = 3	Pérdida de peso > 5 % en 1 mes o IMC < 18,5 con alteración del estado general o Ingesta 0-25 % de requerimientos en la semana previa	Grave Puntos = 3	Lesión craneal Trasplante de médula ósea Pacientes en UCI (APACHE > 10)

Puntos + Puntos

Puntuación final:

·Elegir la puntuación de la alteración del estado nutricional (sólo una; ha de elegirse la variable con la puntuación más alta) y de severidad de la enfermedad.

·Sumar las dos puntuaciones.

·Si la edad es ≥ 70 años: añadir 1 punto al valor final para corregir por la fragilidad del anciano.

·Si el total es ≥ 3: iniciar un plan nutricional.

VII. Valoración Global Subjetiva (VGS)

A HISTORIA

1. Cambios de peso
   — Pérdida en los últimos 6 meses:
   Peso actual (Kg) ..... peso habitual .....Peso perdido .....
   % pérdida de peso...% ❑ < 5%
   ❑ 5-10%
   ❑ > 10%

   — Cambios en las 2 últimas semanas:
   Aumento de peso ❑ Sin cambios ❑ Pérdida de peso ❑

2. Cambios en la ingesta dietética (comparado con la ingesta normal)
   — Sin cambios ❑
   — Cambios ❑ Duración ..... semanas
   Tipos: Ayuno
   Líquidos hipocalóricos ❑
   Dieta líquida completa ❑
   Dieta sólida insuficiente ❑

3. Síntomas gastrointestinales (> 2 semanas de duración)
   Ninguno ❑ Náuseas ❑ Vómitos ❑ Diarrea ❑ Anorexia ❑

4. Capacidad funcional
   — Sin disfunción (capacidad total) ❑
   — Disfunción ❑ Duración .....semanas
   Tipos: Trabajo reducido ❑
   Ambulatorio sin trabajo ❑
   Encamado ❑

5. Enfermedad y su relación con los requerimientos nutricionales
   — Diagnóstico primario (específico) .....
   — Requerimientos metabólicos (estrés)
   Sin estrés ❑ Estrés bajo ❑ Estrés moderado ❑ Estrés alto ❑

B	EXAMEN FÍSICO	Normal (0)	Déficit ligero (1)	Déficit moderado (2)	Déficit severo (3)
	Pérdida de grasa Subcutánea (tríceps, tórax)				
	Pérdida de masa muscular (cuadriceps, deltoides)				
	Edema maleolar				
	Edema sacro				
	Ascitis				

C VALORACIÓN (seleccionar uno)

No se establece un método numérico para la evaluación de este cuestionario.
Se valora A, B o C según la predominancia de síntomas, con especial atención a las siguientes variables: pérdida de peso, cambios en la ingesta habitual, pérdida de tejido subcutáneo y pérdida de masa muscular.

A = Bien nutrido

B = 5-10% de pérdida de peso en las últimas semanas
Reducción de la ingesta en las últimas semanas
Pérdida de tejido subcutáneo

C = Malnutrición severa
> 10% de pérdida de peso
Severa pérdida de masa muscular y tejido subcutáneo
Edema

VIII. Escala de Rankin modificada (mRS)

0 - Sin síntomas.

1 - Sin incapacidad importante: capaz de realizar sus actividades y obligaciones habituales.

2 - Incapacidad leve: incapaz de realizar algunas de sus actividades previas, pero capaz de velar por sus intereses y asuntos sin ayuda.

3 - Incapacidad moderada: síntomas que restringen significativamente su estilo de vida o impiden su subsistencia totalmente autónoma, pero siendo capaz de caminar sin ayuda.

4 - Incapacidad moderadamente severa: síntomas que impiden claramente su subsistencia independiente aunque sin necesidad de atención continua (p. ej. incapaz para atender sus necesidades personales sin asistencia).

5 - Incapacidad severa: Totalmente dependiente, necesitando asistencia constante día y noche.

6 – Muerte.

IX. Índice de comorbilidades de Charlson

	Comorbilidades+
1	Infarto de miocardio Insuficiencia cardiaca congestiva
	Enfermedad vascular periférica
	Demencia
	Enfermedad pulmonar crónica
	Úlcera gastrointestinal
	Diabetes mellitus
	Accidente cerebrovascular
	Enfermedad del tejido conectivo
	Enfermedad hepática
2	Hemiplejía
	Insuficiencia renal moderada o severa Diabetes con alguna afectación orgánica
	Cualquier tumor Leucemia Linfoma
3	Enfermedad hepática moderada o severa
6	VIH Tumor metastásico

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

X.BIBLIOGRAFIA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

1. Castillo J, Zarranz JJ, Larracoechea J. Enfermedades vasculares cerebrales (EVC).2003;3

2. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. Lancet. 2006;367:1747-1757.

3. Hong KS, Saver JL. Quantifying the value of stroke disability outcomes: WHO global burden of disease project disability weights for each level of the modified Rankin Scale. Stroke. 2009;40:3828-3833.

4. Adams HPJ, Davis PH, Leira EC, Chang KC, Bendixen BH, Clarke WR, Woolson RF, Hansen MD. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). Neurology. 1999;53:126-131.

5. Henon H, Godefroy O, Leys D, Mounier-Vehier F, Lucas C, Rondepierre P, Duhamel A, Pruvo JP. Early predictors of death and disability after acute cerebral ischemic event. Stroke. 1995;26:392-398.

6. Indredavik B, Rohweder G, Naalsund E, Lydersen S. Medical complications in a comprehensive stroke unit and an early supported discharge service. Stroke. 2008;39:414-420.

7. Chamorro A, Vila N, Ascaso C, Elices E, Schonewille W, Blanc R. Blood pressure and functional recovery in acute ischemic stroke. Stroke. 1998;29:1850-1853.

8. Castillo J, Leira R, Garcia MM, Serena J, Blanco M, Davalos A. Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome. Stroke. 2004;35:520-526.

9. Leonardi-Bee J, Bath PM, Phillips SJ, Sandercock PA. Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial. Stroke. 2002;33:1315-1320.

10. Saini M, Saqqur M, Kamruzzaman A, Lees KR, Shuaib A. Effect of hyperthermia on prognosis after acute ischemic stroke. Stroke. 2009;40:3051-3059.

11. Fuentes B, Castillo J, San Jose B, Leira R, Serena J, Vivancos J, Davalos A, Nunez AG, Egido J, Diez-Tejedor E. The prognostic value of capillary glucose levels in acute stroke: the GLycemia in Acute Stroke (GLIAS) study. Stroke. 2009;40:562-568.

12. Fuentes B, Martinez-Sanchez P, Diez-Tejedor E. Lipid-lowering drugs in ischemic stroke prevention and their influence on acute stroke outcome. Cerebrovasc Dis. 2009;27 Suppl 1:126-133.

13. Emsley HC, Hopkins SJ. Acute ischaemic stroke and infection: recent and emerging concepts. Lancet Neurol. 2008;7:341-353.

14. Whiteley W, Chong WL, Sengupta A, Sandercock P. Blood markers for the prognosis of ischemic stroke: a systematic review. Stroke. 2009;40:e380-9.

15. Ljungqvist O, Man F. Under nutrition: a major health problem in Europe. Nutr Hosp. 2009;24(3):369-370.

16. Guigoz Y. The Mini Nutritional Assessment (MNA) review of the literature--What does it tell us? J Nutr Health Aging. 2006;10:466-85; discussion 485-7.

17. Planas Vila M, Alvarez Hernandez J, Garcia de Lorenzo A, Celaya Perez S, Leon Sanz M, Garcia-Lorda P, Brosa M. The burden of hospital malnutrition in Spain: methods and development of the PREDyCES(R) study. Nutr Hosp. 2010;25:1020-1024.

18. Allison SP. Malnutrition, disease, and outcome. Nutrition. 2000;16:590-593.

19. Holmes S. The effects of undernutrition in hospitalised patients. Nurs Stand. 2007;22:35-38.

20. Norman K, Pichard C, Lochs H, Pirlich M. Prognostic impact of disease-related malnutrition. Clin Nutr. 2008;27:5-15.

21. Sullivan DH, Sun S, Walls RC. Protein-energy undernutrition among elderly hospitalized patients: a prospective study. JAMA. 1999;281:2013-2019.

22. Sem SW, Nes M, Engedal K, Pedersen JI, Trygg K. An attempt to identify and describe a group of non-institutionalised elderly with the lowest nutrient score. Compr Gerontol A. 1988;2:60-66.

23. Bianchetti A, Rozzini R, Carabellese C, Zanetti O, Trabucchi M. Nutritional intake, socioeconomic conditions, and health status in a large elderly population. J Am Geriatr Soc. 1990;38:521-526.

24. Barker LA, Gout BS, Crowe TC. Hospital malnutrition: prevalence, identification and impact on patients and the healthcare system. Int J Environ Res Public Health. 2011;8:514-527.

25. Hiesmayr M, Schindler K, Pernicka E, Schuh C, Schoeniger-Hekele A, Bauer P, Laviano A, Lovell AD, Mouhieddine M, Schuetz T, Schneider SM, Singer P, Pichard C, Howard P, Jonkers C, Grecu I, Ljungqvist O. Decreased food intake is a risk factor for mortality in hospitalised patients: the NutritionDay survey 2006. Clin Nutr. 2009;28:484-491.

26. Chima CS, Barco K, Dewitt ML, Maeda M, Teran JC, Mullen KD. Relationship of nutritional status to length of stay, hospital costs, and discharge status of patients hospitalized in the medicine service. J Am Diet Assoc. 1997;97:975-8; quiz 979-80.

27. Davalos A, Ricart W, Gonzalez-Huix F, Soler S, Marrugat J, Molins A, Suner R, Genis D. Effect of malnutrition after acute stroke on clinical outcome. Stroke. 1996;27:1028-1032.

28. Gariballa SE, Parker SG, Taub N, Castleden CM. Influence of nutritional status on clinical outcome after acute stroke. Am J Clin Nutr. 1998;68:275-281.

29. Poor nutritional status on admission predicts poor outcomes after stroke: observational data from the FOOD trial. Stroke. 2003;34:1450-1456.

30. Davis JP, Wong AA, Schluter PJ, Henderson RD, O'Sullivan JD, Read SJ. Impact of premorbid undernutrition on outcome in stroke patients. Stroke. 2004;35:1930-1934.

31. Martineau J, Bauer JD, Isenring E, Cohen S. Malnutrition determined by the patient-generated subjective global assessment is associated with poor outcomes in acute stroke patients. Clin Nutr. 2005;24:1073-1077.

32. Yoo SH, Kim JS, Kwon SU, Yun SC, Koh JY, Kang DW. Undernutrition as a predictor of poor clinical outcomes in acute ischemic stroke patients. Arch Neurol. 2008;65:39-43.

33. Finestone HM, Greene-Finestone LS, Wilson ES, Teasell RW. Malnutrition in stroke patients on the rehabilitation service and at follow-up: prevalence and predictors. Arch Phys Med Rehabil. 1995;76:310-316.

34. Crary MA, Carnaby-Mann GD, Miller L, Antonios N, Silliman S. Dysphagia and nutritional status at the time of hospital admission for ischemic stroke. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2006;15:164-171.

35. Axelsson K, Asplund K, Norberg A, Alafuzoff I. Nutritional status in patients with acute stroke. Acta Med Scand. 1988;224:217-224.

36. Unosson M, Ek AC, Bjurulf P, von Schenck H, Larsson J. Feeding dependence and nutritional status after acute stroke. Stroke. 1994;25:366-371.

37. Westergren A, Ohlsson O, Rahm Hallberg I. Eating difficulties, complications and nursing interventions during a period of three months after a stroke. J Adv Nurs. 2001;35:416-426.

38. Brynningsen PK, Damsgaard EM, Husted SE. Improved nutritional status in elderly patients 6 months after stroke. J Nutr Health Aging. 2007;11:75-79.

39. Pandian JD, Jyotsna R, Singh R, Sylaja PN, Vijaya P, Padma MV, Venkateswaralu K, Sukumaran S, Radhakrishnan K, Sarma PS, Mathew R, Singh Y. Premorbid nutrition and short term outcome of stroke: a multicentre study from India. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2011;82:1087-1092.

40. Foley NC, Salter KL, Robertson J, Teasell RW, Woodbury MG. Which reported estimate of the prevalence of malnutrition after stroke is valid? Stroke. 2009;40:e66-74.

41. Bonita R. Epidemiology of stroke. Lancet. 1992;339:342-344.

42. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. Lancet Neurol. 2003;2:43-53.

43. Diaz-Guzman J, Egido-Herrero JA, Fuentes B, Fernandez-Perez C, Gabriel-Sanchez R, Barbera G, Abilleira S. [Incidence of strokes in Spain: the Ibericus study. Data from the pilot study]. Rev Neurol. 2009;48:61-65.

44. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. Lancet Neurol. 2009;8:355-369.

45. Diaz-Guzman J, Bermejo-Pareja F, Benito-Leon J, Vega S, Gabriel R, Medrano MJ. Prevalence of stroke and transient ischemic attack in three elderly populations of central Spain. Neuroepidemiology. 2008;30:247-253.

46. Bermejo F, Vega S, Morales JM, Diaz J, Lopez L, Parra D, Colmenarejo C, Gabriel R. Prevalence of stroke in two samples (rural and urban) of old people in Spain. A pilot door-to-door study carried out by health professionals. Neurologia. 1997;12:157-161.

47. WHO. The World Health Report 2002. 2002

48. Estadística. IND. Defunciones según la causa de muerte. 2008

49. Gresham GE, Fitzpatrick TE, Wolf PA, McNamara PM, Kannel WB, Dawber TR. Residual disability in survivors of stroke--the Framingham study. N Engl J Med. 1975;293:954-956.

50. Gresham GE, Kelly-Hayes M, Wolf PA, Beiser AS, Kase CS, D'Agostino RB. Survival and functional status 20 or more years after first stroke: the Framingham Study. Stroke. 1998;29:793-797.

51. Estadística IND. Defunciones según la causa de muerte. 2000

52. Ortega-Moreno A, Martinez-Tapia J, Perez-Saez F. [Activity and costs of diagnosis-related groups (DRG) of neurological services at the Virgen de las Nieves Hospital of Granada]. Rev Neurol. 1998;27:453-458.

53. Carod-Artal FJ, Egido-Navarro JA, Gonzalez-Gutierrez JL, Varela de Seijas E. [Direct cost of cerebrovascular disease during the first year of follow-up]. Rev Neurol. 1999;28:1123-1130.

54. Juffe Stein A, Castro Beiras A, Calvo Gómez C, Cortés Laíño JA, González Juanatey JR, Domínguez Sardina M, Puente Hernández J, López Rodríguez I, Gómara López S, Castillo Sánchez J, Fernández Villaverde JM, Varela-Portas Mariño J, Seoane Díaz B, Hervada Vidal X. Plan de saude de Galicia 2005-2009. Enfermidades do aparello circulatorio.

55. Gorelick PB. Stroke prevention. Arch Neurol. 1995;52:347-355.

56. Whisnant JP, Fitzgibbons JP, Kurland LT, Sayre GP. Natural history of stroke in Rochester, Minnesota, 1945 through 1954. Stroke. 1971;2:11-22.

57. Sacco RL. Newer risk factors for stroke. Neurology. 2001;57:S31-4.

58. Donayre CE, Wilson SE, Hobson II RW. Extracranial artery occlusive disease. eds. Vascular Surgery. New York: Mc Graw-Hil; 1994:649-664.

59. Roquer J, Campello AR, Gomis M. Sex differences in first-ever acute stroke. Stroke. 2003;34:1581-1585.

60. Gillum RF. Epidemiology of hypertension in African American women. Am Heart J. 1996;131:385-395.

61. Dyken ML, Pokras R. The performance of endarterectomy for disease of the extracranial arteries of the head. Stroke. 1984;15:948-950.

62. Goldbourt U, Tanne D. Body height is associated with decreased long-term stroke but not coronary heart disease mortality? Stroke. 2002;33:743-748.

63. Adams HP, del Zoppo GJ, von Kummer R. Management of stroke: a practical guide for the prevention, evaluation and treatment of acute stroke. NY: Proffesional Communicators, Inc. NY 2002.

64. O'Donnell MJ XD, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, Rangarajan S, Islam S, Pais P, McQueen MJ, Mondo C, Damasceno A, Lopez-Jaramillo P, Hankey GJ, Dans AL, Yusoff K, Truelsen T, Diener HC, Sacco RL, Ryglewicz D, Czlonkowska A, Weimar C, Wan. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTER- STROKE study): a case–control study. Lancet. 2010;376:112–123.

65. Endres M, Heuschmann PU, Laufs U, Hakim AM. Primary prevention of stroke: blood pressure, lipids, and heart failure. European Heart Journal. 2011;32:545–555.

66. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. Stroke. 1991;22:312-318.

67. Garraway WM, Whisnant JP. The changing pattern of hypertension and the declining incidence of stroke. JAMA. 1987;258:214-217.

68. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, Cifkova R, Clement D, Coca A, Dominiczak A, Erdine S, Fagard R, Farsang C, Grassi G, Haller H, Heagerty A, Kjeldsen SE, Kiowski W, Mallion JM, Manolis A, Narkiewicz K, Nilsson P, Olsen MH, Rahn KH, Redon J, Rodicio J, Ruilope L, Schmieder RE, Struijker-Boudier HA, van Zwieten PA, Viigimaa M, Zanchetti A. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. J Hypertens. 2009;27:2121-2158.

70. Banegas JR, Villar F, Rodriguez F. Enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo. Importancia sanitaria en España. Hipertensión. 1996

71. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, Godwin J, Qizilbash N, Taylor JO, Hennekens CH. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. Lancet. 1990;335:827-838.

72. Wolf PA, Kannel WB, Verter J. Current status of risk factors for stroke. Neurol Clin. 1983;1:317-343.

73. Coxson PG, Cook NR, Joffres M, Hong Y, Orenstein D, Schmidt SM, K. B-D. Mortality Benefits From US Population-wide Reduction in Sodium Consumption: Projections From 3 Modeling Approaches. Hypertension. 2013;61:564-70.

74. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Godwin J, Dyer A, Stamler J. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. Lancet. 1990;335:765-774.

75. Marti-Vilalta JL, Arboix A. The Barcelona Stroke Registry. Eur Neurol. 1999;41:135-142.

76. Luitse MJ, Biessels GJ, Rutten GE, Kappelle LJ. Diabetes, hyperglycaemia, and acute ischaemic stroke. Lancet Neurol. 2012;11:261-271.

77. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, Lawlor DA, Selvin E, Stampfer M, Stehouwer CD, Lewington S, Pennells L, Thompson A, Sattar N, White IR, Ray KK, Danesh J. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet. 2010;375:2215-2222.

78. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. Stroke. 2001;32:2426-2432.

79. Biessels GJ, Deary IJ, Ryan CM. Cognition and diabetes: a lifespan perspective. Lancet Neurol. 2008;7:184-190.

80. Bruno A, Liebeskind D, Hao Q, Raychev R. Diabetes mellitus, acute hyperglycemia, and ischemic stroke. Curr Treat Options Neurol. 2010;12:492-503.

81. Amarenco P. Hypercholesterolemia, lipid-lowering agents, and the risk for brain infarction. Neurology. 2001;57:S35-44.

82. Tziomalos K, Athyros VG, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Dyslipidemia as a risk factor for ischemic stroke. Curr Top Med Chem. 2009;9:1291-1297.

83. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. Prospective studies collaboration. Lancet. 1995;346:1647 – 1653.

84. Shahar E, Chambless LE, Rosamond WD, Boland LL, Ballantyne CM, McGovern PG, Sharrett AR. Plasma lipid profile and incident ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Stroke. 2003;34:623 – 631.

85. Amarenco P, Labreuche J, Touboul PJ. High-density lipoprotein-cholesterol and risk of stroke and carotid atherosclerosis: a systematic review. Atherosclerosis. 2008;196:489 – 496.

86. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case–control study. Lancet. 2004;364:937.

87. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. Lancet Neurol. 2009;8:453 – 463.

88. Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. JAMA. 2007;298:309 – 316.

89. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan Ar, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Sillesen H, Simunovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med. 2006;355:549-559.

90. Colditz GA, Bonita R, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Cigarette smoking and risk of stroke in middle-aged women. N Engl J Med. 1988;318:937-941.

91. Wells AJ. Passive smoking as a cause of heart disease. J Am Coll Cardiol. 1994;24:546-554.

92. Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, Bonita R, Belanger AJ. Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham Study. JAMA. 1988;259:1025-1029.

93. Reynolds K, Lewis B, Nolen JD, Kinney GL, Sathya B, He J. Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. JAMA. 2003;289:579-588.

94. Donahue RP, Abbott RD, Reed DM, Yano K. Alcohol and hemorrhagic stroke. The Honolulu Heart Program. JAMA. 1986;255:2311-2314.

95. Hart RG. Cardiogenic embolism to the brain. Lancet. 1992;339:589-594.

96. The Efficacy of Aspirin in Patients With Atrial Fibrillation: Analysis of Pooled Data From 3 Randomized Trials. Arch Intern Med. 1997;157(11):1237-1240. doi:10.1001/archinte.1997.00440320143013.

97. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Lancet. 1993;342:1255-1262.

98. Mattioli AV, Castellani ET, Fusco A, Paolillo C, Mattioli G. Stroke in paced patients with sick sinus syndrome: relevance of atrial mechanical function, pacing mode and clinical characteristics. Cardiology. 1997;88:264-270.

99. Verhoef P, Hennekens CH, Malinow MR, Kok FJ, Willett WC, Stampfer MJ. A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of ischemic stroke. Stroke. 1994;25:1924-1930.

100. Walker SP, Rimm EB, Ascherio A, Kawachi I, Stampfer MJ, Willett WC. Body size and fat distribution as predictors of stroke among US men. Am J Epidemiol. 1996;144:1143-1150.

101. Etminan M, Takkouche B, Isorna FC, Samii A. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. BMJ. 2005;330:63.

102. Martins D, Wolf M, Pan D, Zadshir A, Tareen N, Thadhani R, Felsenfeld A, Levine B, Mehrotra R, Norris K. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-

hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arch Intern Med. 2007;167:1159-1165.

103. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Diabetes Care. 2004;27:2813-2818.

104. de Boer IH, Ioannou GN, Kestenbaum B, Brunzell JD, Weiss NS. 25-Hydroxyvitamin D levels and albuminuria in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). Am J Kidney Dis. 2007;50:69-77.

105. Chonchol M, Scragg R. 25-Hydroxyvitamin D, insulin resistance, and kidney function in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Kidney Int. 2007;71:134-139.

106. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Wolf M, Vasan RS. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. Circulation. 2008;117:503-511.

107. Kendrick J, Targher G, Smits G, Chonchol M. 25-Hydroxyvitamin D deficiency and inflammation and their association with hemoglobin levels in chronic kidney disease. Am J Nephrol. 2009;30:64-72.

108. Pilz S, Dobnig H, Fischer JE, Wellnitz B, Seelhorst U, Boehm BO, Marz W. Low vitamin d levels predict stroke in patients referred to coronary angiography. Stroke. 2008;39:2611-2613.

109. Witham MD, Dove FJ, Dryburgh M, Sugden JA, Morris AD, Struthers AD. The effect of different doses of vitamin D(3) on markers of vascular health in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. Diabetologia. 2010;53:2112-2119.

110. Witham MD, Dove FJ, Sugden JA, Doney AS, Struthers AD. The effect of vitamin D replacement on markers of vascular health in stroke patients - A randomised controlled trial. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2010

111. Carrelli AL, Walker MD, Lowe H, McMahon DJ, Rundek T, Sacco RL, Silverberg SJ. Vitamin D deficiency is associated with subclinical carotid atherosclerosis: the Northern Manhattan study. Stroke. 2011;42:2240-2245.

112. Suzuki Y, Ichiyama T, Ohsaki A, Hasegawa S, Shiraishi M, Furukawa S. Anti-inflammatory effect of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) in human coronary arterial endothelial cells: Implication for the treatment of Kawasaki disease. J Steroid Biochem Mol Biol. 2009;113:134-138.

113. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Zenari L, Scala L, Cigolini M, Arcaro G. Serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and carotid artery intima-media thickness among type 2 diabetic patients. Clin Endocrinol (Oxf). 2006;65:593-597.

114. Aihara K, Azuma H, Akaike M, Ikeda Y, Yamashita M, Sudo T, Hayashi H, Yamada Y, Endoh F, Fujimura M, Yoshida T, Yamaguchi H, Hashizume S, Kato M, Yoshimura K, Yamamoto Y, Kato S, Matsumoto T. Disruption of nuclear vitamin D receptor gene causes enhanced thrombogenicity in mice. J Biol Chem. 2004;279:35798-35802.

115. Kiraly SJ, Kiraly MA, Hawe RD, Makhani N. Vitamin D as a neuroactive substance: review. ScientificWorldJournal. 2006;6:125-139.

116. Albers GW, Caplan LR, Easton JD, Fayad PB, Mohr JP, Saver JL, Sherman DG. Transient ischemic attack--proposal for a new definition. N Engl J Med. 2002;347:1713-1716.

117. A classification and outline of cerebrovascular diseases. II. Stroke. 1975;6:564-616.

118. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. Lancet. 1991;337:1521-1526.

119. Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases III. Stroke. 1990;21:637-676.

120. Adams HPJ, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EEr. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke. 1993;24:35-41.

121. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. Stroke. 1988;19:1083-1092.

122. Powers WJ. Acute hypertension after stroke: the scientific basis for treatment decisions. Neurology. 1993;43:461-467.

123. Garrote M, Lovesio C. Ataque cerebral o accidente cerebrovascular isquémico. In: Ateneo E, ed. Medicina Intensiva. Rosario. Argentina: 2012:858-875.

124. Garcia JH. The evolution of brain infarcts. A review. J Neuropathol Exp Neurol. 1992;51:387-393.

125. Ginsberg MD, Pulsinelli WA. The ischemic penumbra, injury thresholds, and the therapeutic window for acute stroke. Ann Neurol. 1994;36:553-554.

126. Fisher M. The ischemic penumbra: identification, evolution and treatment concepts. Cerebrovasc Dis. 2004;17 Suppl 1:1-6.

127. Astrup J, Siesjo BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. Stroke. 1981;12:723-725.

128. Baron JC. Mapping the ischaemic penumbra with PET: a new approach. Brain. 2001;124:2-4.

129. Ramos-Cabrer P, Campos F, Sobrino T, Castillo J. Targeting the ischemic penumbra. Stroke. 2011;42:S7-11.

130. Broughton BR, Reutens DC, Sobey CG. Apoptotic mechanisms after cerebral ischemia. Stroke. 2009;40:e331-9.

131. Bruno V, Battaglia G, Copani A, D'Onofrio M, Di Iorio P, De Blasi A, Melchiorri D, Flor PJ, Nicoletti F. Metabotropic glutamate receptor subtypes as targets for neuroprotective drugs. J Cereb Blood Flow Metab. 2001;21:1013-1033.

132. Ginsberg MD. The new language of cerebral ischemia. AJNR Am J Neuroradiol. 1997;18:1435-1445.

133. Castillo J, Davalos A, Naveiro J, Noya M. Neuroexcitatory amino acids and their relation to infarct size and neurological deficit in ischemic stroke. Stroke. 1996;27:1060-1065.

134. Simard JM, Tarasov KV, Gerzanich V. Non-selective cation channels, transient receptor potential channels and ischemic stroke. Biochim Biophys Acta. 2007;1772:947-957.

135. Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. Trends Neurosci. 1999;22:391-397.

136. Culmsee C, Zhu C, Landshamer S, Becattini B, Wagner E, Pellecchia M, Blomgren K, Plesnila N. Apoptosis-inducing factor triggered by poly(ADP-ribose) polymerase and Bid mediates neuronal cell death after oxygen-glucose deprivation and focal cerebral ischemia. J Neurosci. 2005;25:10262-10272.

137. Sugawara T, Fujimura M, Noshita N, Kim GW, Saito A, Hayashi T, Narasimhan P, Maier CM, Chan PH. Neuronal death/survival signaling pathways in cerebral ischemia. NeuroRx. 2004;1:17-25.

138. Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. Toxicol Pathol. 2007;35:495-516.

139. Webster KA, Graham RM, Thompson JW, Spiga MG, Frazier DP, Wilson A, Bishopric NH. Redox stress and the contributions of BH3-only proteins to infarction. Antioxid Redox Signal. 2006;8:1667-1676.

140. Love S. Apoptosis and brain ischaemia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2003;27:267-282.

141. Kilic E, Kilic U, Soliz J, Bassetti CL, Gassmann M, Hermann DM. Brain-derived erythropoietin protects from focal cerebral ischemia by dual activation of ERK-1/-2 and Akt pathways. FASEB J. 2005;19:2026-2028.

142. Zhang F, Wang S, Signore AP, Chen J. Neuroprotective effects of leptin against ischemic injury induced by oxygen-glucose deprivation and transient cerebral ischemia. Stroke. 2007;38:2329-2336.

143. Zhu Y, Yang GY, Ahlemeyer B, Pang L, Che XM, Culmsee C, Klumpp S, Krieglstein J. Transforming growth factor-beta 1 increases bad phosphorylation and protects neurons against damage. J Neurosci. 2002;22:3898-3909.

144. Sarnico I, Lanzillotta A, Benarese M, Alghisi M, Baiguera C, Battistin L, Spano P, Pizzi M. NF-kappaB dimers in the regulation of neuronal survival. Int Rev Neurobiol. 2009;85:351-362.

145. Schneider A, Martin-Villalba A, Weih F, Vogel J, Wirth T, Schwaninger M. NF-kappaB is activated and promotes cell death in focal cerebral ischemia. Nat Med. 1999;5:554-559.

146. Inta I, Paxian S, Maegele I, Zhang W, Pizzi M, Spano P, Sarnico I, Muhammad S, Herrmann O, Inta D, Baumann B, Liou HC, Schmid RM, Schwaninger M. Bim and Noxa

are candidates to mediate the deleterious effect of the NF-kappa B subunit RelA in cerebral ischemia. J Neurosci. 2006;26:12896-12903.

147. Sarnico I, Lanzillotta A, Boroni F, Benarese M, Alghisi M, Schwaninger M, Inta I, Battistin L, Spano P, Pizzi M. NF-kappaB p50/RelA and c-Rel-containing dimers: opposite regulators of neuron vulnerability to ischaemia. J Neurochem. 2009;108:475-485.

148. O'Riordan KJ, Huang IC, Pizzi M, Spano P, Boroni F, Egli R, Desai P, Fitch O, Malone L, Ahn HJ, Liou HC, Sweatt JD, Levenson JM. Regulation of nuclear factor kappaB in the hippocampus by group I metabotropic glutamate receptors. J Neurosci. 2006;26:4870-4879.

149. Valerio A, Dossena M, Bertolotti P, Boroni F, Sarnico I, Faraco G, Chiarugi A, Frontini A, Giordano A, Liou HC, De Simoni MG, Spano P, Carruba MO, Pizzi M, Nisoli E. Leptin is induced in the ischemic cerebral cortex and exerts neuroprotection through NF-kappaB/c-Rel-dependent transcription. Stroke. 2009;40:610-617.

150. Deveraux QL, Leo E, Stennicke HR, Welsh K, Salvesen GS, Reed JC. Cleavage of human inhibitor of apoptosis protein XIAP results in fragments with distinct specificities for caspases. EMBO J. 1999;18:5242-5251.

151. Saito A, Hayashi T, Okuno S, Ferrand-Drake M, Chan PH. Overexpression of copper/zinc superoxide dismutase in transgenic mice protects against neuronal cell death after transient focal ischemia by blocking activation of the Bad cell death signaling pathway. J Neurosci. 2003;23:1710-1718.

152. Saito A, Hayashi T, Okuno S, Nishi T, Chan PH. Oxidative stress is associated with XIAP and Smac/DIABLO signaling pathways in mouse brains after transient focal cerebral ischemia. Stroke. 2004;35:1443-1448.

153. Cybertory. Signal transduction pathways. 2010

154. Loh KP, Huang SH, De Silva R, Tan BK, Zhu YZ. Oxidative stress: apoptosis in neuronal injury. Curr Alzheimer Res. 2006;3:327-337.

155. Sugawara T, Lewen A, Gasche Y, Yu F, Chan PH. Overexpression of SOD1 protects vulnerable motor neurons after spinal cord injury by attenuating mitochondrial cytochrome c release. FASEB J. 2002;16:1997-1999.

156. Fujimura M, Morita-Fujimura Y, Noshita N, Sugawara T, Kawase M, Chan PH. The cytosolic antioxidant copper/zinc-superoxide dismutase prevents the early release of mitochondrial cytochrome c in ischemic brain after transient focal cerebral ischemia in mice. J Neurosci. 2000;20:2817-2824.

157. Chan PH. Role of oxidants in ischemic brain damage. Stroke. 1996;27:1124-1129.

158. Szeto HH. Mitochondria-targeted cytoprotective peptides for ischemia-reperfusion injury. Antioxid Redox Signal. 2008;10:601-619.

159. Yuan J. Neuroprotective strategies targeting apoptotic and necrotic cell death for stroke. Apoptosis. 2009;14:469-477.

160. MacManus JP, Linnik MD. Gene expression induced by cerebral ischemia: an apoptotic perspective. J Cereb Blood Flow Metab. 1997;17:815-832.

161. Culmsee C, Mattson MP. p53 in neuronal apoptosis. Biochem Biophys Res Commun. 2005;331:761-777.

162. Martin-Villalba A, Herr I, Jeremias I, Hahne M, Brandt R, Vogel J, Schenkel J, Herdegen T, Debatin KM. CD95 ligand (Fas-L/APO-1L) and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand mediate ischemia-induced apoptosis in neurons. J Neurosci. 1999;19:3809-3817.

163. Rosenbaum DM, Gupta G, D'Amore J, Singh M, Weidenheim K, Zhang H, Kessler JA. Fas (CD95/APO-1) plays a role in the pathophysiology of focal cerebral ischemia. J Neurosci Res. 2000;61:686-692.

164. Krupinski J, Lopez E, Marti E, Ferrer I. Expression of caspases and their substrates in the rat model of focal cerebral ischemia. Neurobiol Dis. 2000;7:332-342.

165. Chen J, Jin K, Chen M, Pei W, Kawaguchi K, Greenberg DA, Simon RP. Early detection of DNA strand breaks in the brain after transient focal ischemia: implications for the role of DNA damage in apoptosis and neuronal cell death. J Neurochem. 1997;69:232-245.

166. Schneider GH, Baethmann A, Kempski O. Mechanisms of glial swelling induced by glutamate. Can J Physiol Pharmacol. 1992;70 Suppl:S334-43.

167. Lees GJ. The possible contribution of microglia and macrophages to delayed neuronal death after ischemia. J Neurol Sci. 1993;114:119-122.

168. Ijichi A, Sakuma S, Tofilon PJ. Hypoxia-induced vascular endothelial growth factor expression in normal rat astrocyte cultures. Glia. 1995;14:87-93.

169. DeGraba TJ. The role of inflammation after acute stroke: utility of pursuing anti-adhesion molecule therapy. Neurology. 1998;51:S62-8.

170. Rothwell NJ, Busbridge NJ, Lefeuvre RA, Hardwick AJ, Gauldie J, Hopkins SJ. Interleukin-6 is a centrally acting endogenous pyrogen in the rat. Can J Physiol Pharmacol. 1991;69:1465-1469.

171. Smith CW. Endothelial adhesion molecules and their role in inflammation. Can J Physiol Pharmacol. 1993;71:76-87.

172. Fujimura M, Gasche Y, Morita-Fujimura Y, Massengale J, Kawase M, Chan PH. Early appearance of activated matrix metalloproteinase-9 and blood-brain barrier

disruption in mice after focal cerebral ischemia and reperfusion. Brain Res. 1999;842:92-100.

173. Kusano K, Miyaura C, Inada M, Tamura T, Ito A, Nagase H, Kamoi K, Suda T. Regulation of matrix metalloproteinases (MMP-2, -3, -9, and -13) by interleukin-1 and interleukin-6 in mouse calvaria: association of MMP induction with bone resorption. Endocrinology. 1998;139:1338-1345.

174. Montaner J, Alvarez-Sabin J, Molina CA, Angles A, Abilleira S, Arenillas J, Monasterio J. Matrix metalloproteinase expression is related to hemorrhagic transformation after cardioembolic stroke. Stroke. 2001;32:2762-2767.

175. Nelson CW, Wei EP, Povlishock JT, Kontos HA, Moskowitz MA. Oxygen radicals in cerebral ischemia. Am J Physiol. 1992;263:H1356-62.

176. Clark WM, Rinker LG, Lessov NS, Lowery SL, Cipolla MJ. Efficacy of antioxidant therapies in transient focal ischemia in mice. Stroke. 2001;32:1000-1004.

177. De La Cruz JP, Guerrero A, Gonzalez-Correa JA, Arrebola MM, de la Cuesta SF. Antioxidant effect of acetylsalicylic and salicylic acid in rat brain slices subjected to hypoxia. J Neurosci Res. 2004;75:280-290.

178. Samdani AF, Dawson TM, Dawson VL. Nitric oxide synthase in models of focal ischemia. Stroke. 1997;28:1283-1288.

179. Endres M, Laufs U, Liao JK, Moskowitz MA. Targeting eNOS for stroke protection. Trends Neurosci. 2004;27:283-289.

180. Atochin DN, Wang A, Liu VW, Critchlow JD, Dantas AP, Looft-Wilson R, Murata T, Salomone S, Shin HK, Ayata C, Moskowitz MA, Michel T, Sessa WC, Huang PL. The phosphorylation state of eNOS modulates vascular reactivity and outcome of cerebral ischemia in vivo. J Clin Invest. 2007;117:1961-1967.

181. Vecchione C, Maffei A, Colella S, Aretini A, Poulet R, Frati G, Gentile MT, Fratta L, Trimarco V, Trimarco B, Lembo G. Leptin effect on endothelial nitric oxide is mediated through Akt-endothelial nitric oxide synthase phosphorylation pathway. Diabetes. 2002;51:168-173.

182. Blanco M, Moro MA, Davalos A, Leira R, Castellanos M, Serena J, Vivancos J, Rodriguez-Yanez M, Lizasoain I, Castillo J. Increased plasma levels of 15-deoxyDelta prostaglandin J2 are associated with good outcome in acute atherothrombotic ischemic stroke. Stroke. 2005;36:1189-1194.

183. Straus DS, Pascual G, Li M, Welch JS, Ricote M, Hsiang CH, Sengchanthalangsy LL, Ghosh G, Glass CK. 15-deoxy-delta 12,14-prostaglandin J2 inhibits multiple steps in the NF-kappa B signaling pathway. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000;97:4844-4849.

184. Caivano M, Rodriguez C, Cohen P, Alemany S. 15-Deoxy-Delta12,14-prostaglandin J2 regulates endogenous Cot MAPK kinase kinase 1 activity induced by lipopolysaccharide. J Biol Chem. 2003;278:52124-52130.

185. Inoue S, Drummond JC, Davis DP, Cole DJ, Patel PM. Combination of isoflurane and caspase inhibition reduces cerebral injury in rats subjected to focal cerebral ischemia. Anesthesiology. 2004;101:75-81.

186. Yin D, Zhou C, Kusaka I, Calvert JW, Parent AD, Nanda A, Zhang JH. Inhibition of apoptosis by hyperbaric oxygen in a rat focal cerebral ischemic model. J Cereb Blood Flow Metab. 2003;23:855-864.

187. Xu J, Culman J, Blume A, Brecht S, Gohlke P. Chronic treatment with a low dose of lithium protects the brain against ischemic injury by reducing apoptotic death. Stroke. 2003;34:1287-1292.

188. Zhu S, Li M, Figueroa BE, Liu A, Stavrovskaya IG, Pasinelli P, Beal MF, Brown RHJ, Kristal BS, Ferrante RJ, Friedlander RM. Prophylactic creatine administration mediates neuroprotection in cerebral ischemia in mice. J Neurosci. 2004;24:5909-5912.

189. Castillo J, Davalos A, Noya M. Progression of ischaemic stroke and excitotoxic aminoacids. Lancet. 1997;349:79-83.

190. Serena J, Leira R, Castillo J, Pumar JM, Castellanos M, Davalos A. Neurological deterioration in acute lacunar infarctions: the role of excitatory and inhibitory neurotransmitters. Stroke. 2001;32:1154-1161.

191. Davalos A, Castillo J, Marrugat J, Fernandez-Real JM, Armengou A, Cacabelos P, Rama R. Body iron stores and early neurologic deterioration in acute cerebral infarction. Neurology. 2000;54:1568-1574.

192. Vila N, Castillo J, Davalos A, Chamorro A. Proinflammatory cytokines and early neurological worsening in ischemic stroke. Stroke. 2000;31:2325-2329.

193. Castillo J, Rodriguez I. Biochemical changes and inflammatory response as markers for brain ischaemia: molecular markers of diagnostic utility and prognosis in human clinical practice. Cerebrovasc Dis. 2004;17 Suppl 1:7-18.

194. Serena J, Blanco M, Castellanos M, Silva Y, Vivancos J, Moro MA, Leira R, Lizasoain I, Castillo J, Davalos A. The prediction of malignant cerebral infarction by molecular brain barrier disruption markers. Stroke. 2005;36:1921-1926.

195. Rodriguez-Yanez M, Castellanos M, Blanco M, Garcia MM, Nombela F, Serena J, Leira R, Lizasoain I, Davalos A, Castillo J. New-onset hypertension and inflammatory response/poor outcome in acute ischemic stroke. Neurology. 2006;67:1973-1978.

196. Castillo J, Davalos A, Noya M. Aggravation of acute ischemic stroke by hyperthermia is related to an excitotoxic mechanism. Cerebrovasc Dis. 1999;9:22-27.

197. Leira R, Davalos A, Aneiros A, Serena J, Pumar JM, Castillo J. Headache as a surrogate marker of the molecular mechanisms implicated in progressing stroke. Cephalalgia. 2002;22:303-308.

198. Davalos A, Toni D, Iweins F, Lesaffre E, Bastianello S, Castillo J. Neurological deterioration in acute ischemic stroke: potential predictors and associated factors in the European cooperative acute stroke study (ECASS) I. Stroke. 1999;30:2631-2636.

199. Demchuk AM, Hill MD, Barber PA, Silver B, Patel SC, Levine SR. Importance of early ischemic computed tomography changes using ASPECTS in NINDS rtPA Stroke Study. Stroke. 2005;36:2110-2115.

200. Castillo J, Rama R, Davalos A. Nitric oxide-related brain damage in acute ischemic stroke. Stroke. 2000;31:852-857.

201. Davalos A, Blanco M, Pedraza S, Leira R, Castellanos M, Pumar JM, Silva Y, Serena J, Castillo J. The clinical-DWI mismatch: a new diagnostic approach to the brain tissue at risk of infarction. Neurology. 2004;62:2187-2192.

202. Thijs VN, Adami A, Neumann-Haefelin T, Moseley ME, Marks MP, Albers GW. Relationship between severity of MR perfusion deficit and DWI lesion evolution. Neurology. 2001;57:1205-1211.

203. Rodriguez-Yanez M, Castellanos M, Blanco M, Millan M, Nombela F, Sobrino T, Lizasoain I, Leira R, Serena J, Davalos A, Castillo J. Micro- and macroalbuminuria predict hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. Neurology. 2006;67:1172-1177.

204. Kinosian B, Jeejeebhoy KN. What is malnutrition? Does it matter? Nutrition. 1995;11:196-197.

205. Lochs H, Allison SP, Meier R, Pirlich M, Kondrup J, Schneider S, van den Berghe G, Pichard C. Introductory to the ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Terminology, definitions and general topics. Clin Nutr. 2006;25:180-186.

206. Teitelbaum D, Guenter P, Howell WH, Kochevar ME, Roth J, Seidner DL. Definition of terms, style, and conventions used in A.S.P.E.N. guidelines and standards. Nutr Clin Pract. 2005;20:281-285.

207. Muscaritoli M, Anker SD, Argiles J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, Boirie Y, Bosaeus I, Cederholm T, Costelli P, Fearon KC, Laviano A, Maggio M, Rossi Fanelli F, Schneider SM, Schols A, Sieber CC. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". Clin Nutr. 2010;29:154-159.

208. Alvarez J, Del Rio J, Planas M, Garcia Peris P, Garcia de Lorenzo A, Calvo V, Olveira G, Irles JA, Pineiro G. [SENPE-SEDOM document on coding of hospital hyponutrition]. Nutr Hosp. 2008;23:536-540.

209. Edington J, Boorman J, Durrant ER, Perkins A, Giffin CV, James R, Thomson JM, Oldroyd JC, Smith JC, Torrance AD, Blackshaw V, Green S, Hill CJ, Berry C, McKenzie C, Vicca N, Ward JE, Coles SJ. Prevalence of malnutrition on admission to four hospitals in England. The Malnutrition Prevalence Group. Clin Nutr. 2000;19:191-195.

210. Kaiser MJ, Bauer JM, Rämsch C, Uter W, Guigoz Y, Anthony P, Cederholm T, Thomas DR, Vellas B, Sieber CC. World-Wide Data on Malnutrition in the Elderly According to the Mini Nutritional Assessment® (MNA) – Insights from an International Pooled Database. Clinical Nutrition;4 (S2): 113.

211. Ramon JM, Subira C. [Prevalence of malnutrition in the elderly Spanish population]. Med Clin (Barc). 2001;117:766-770.

212. de Luis D, Lopez Guzman A. Nutritional status of adult patients admitted to internal medicine departments in public hospitals in Castilla y Leon, Spain - A multi-center study. Eur J Intern Med. 2006;17:556-560.

213. Perez de la Cruz A, Lobo Tamer G, Orduna Espinosa R, Mellado Pastor C, Aguayo de Hoyos E, Ruiz Lopez MD. [Malnutrition in hospitalized patients: prevalence and economic impact]. Med Clin (Barc). 2004;123:201-206.

214. Martinez Olmos MA, Martinez Vazquez MJ, Martinez-Puga Lopez E, del Campo Perez V. Nutritional status study of inpatients in hospitals of Galicia. Eur J Clin Nutr. 2005;59:938-946.

215. Planas M, Audivert S, Perez-Portabella C, Burgos R, Puiggros C, Casanelles JM, Rossello J. Nutritional status among adult patients admitted to an university-affiliated hospital in Spain at the time of genoma. Clin Nutr. 2004;23:1016-1024.

216. Schneider SM, Veyres P, Pivot X, Soummer AM, Jambou P, Filippi J, van Obberghen E, Hebuterne X. Malnutrition is an independent factor associated with nosocomial infections. Br J Nutr. 2004;92:105-111.

217. Pirlich M, Schutz T, Norman K, Gastell S, Lubke HJ, Bischoff SC, Bolder U, Frieling T, Guldenzoph H, Hahn K, Jauch KW, Schindler K, Stein J, Volkert D, Weimann A, Werner H, Wolf C, Zurcher G, Bauer P, Lochs H. The German hospital malnutrition study. Clin Nutr. 2006;25:563-572.

218. Baldwin C, Parsons TJ. Dietary advice and nutritional supplements in the management of illness-related malnutrition: systematic review. Clin Nutr. 2004;23:1267-1279.

219. Mechanick JI. Practical aspects of nutritional support for wound-healing patients. Am J Surg. 2004;188:52-56.

220. Correia MI, Campos AC. Prevalence of hospital malnutrition in Latin America: the multicenter ELAN study. Nutrition. 2003;19:823-825.

221. Pichard C, Kyle UG, Morabia A, Perrier A, Vermeulen B, Unger P. Nutritional assessment: lean body mass depletion at hospital admission is associated with an increased length of stay. Am J Clin Nutr. 2004;79:613-618.

222. Thomas DR, Zdrowski CD, Wilson MM, Conright KC, Lewis C, Tariq S, Morley JE. Malnutrition in subacute care. Am J Clin Nutr. 2002;75:308-313.

223. Sullivan DH, Morley JE, Johnson LE, Barber A, Olson JS, Stevens MR, Yamashita BD, Reinhart SP, Trotter JP, Olave XE. The GAIN (Geriatric Anorexia Nutrition) registry: the impact of appetite and weight on mortality in a long-term care population. J Nutr Health Aging. 2002;6:275-281.

224. Middleton MH, Nazarenko G, Nivison-Smith I, Smerdely P. Prevalence of malnutrition and 12-month incidence of mortality in two Sydney teaching hospitals. Intern Med J. 2001;31:455-461.

225. Waldorf H, Fewkes J. Wound healing. Adv Dermatol. 1995;10:77-96; discussion 97.

226. Haydock DA, Hill GL. Impaired wound healing in surgical patients with varying degrees of malnutrition. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1986;10:550-554.

227. Kyle UG, Schneider SM, Pirlich M, Lochs H, Hebuterne X, Pichard C. Does nutritional risk, as assessed by Nutritional Risk Index, increase during hospital stay? A multinational population-based study. Clin Nutr. 2005;24:516-524.

228. Anker SD, Ponikowski P, Varney S, Chua TP, Clark AL, Webb-Peploe KM, Harrington D, Kox WJ, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. Lancet. 1997;349:1050-1053.

229. Caregaro L, Alberino F, Amodio P, Merkel C, Bolognesi M, Angeli P, Gatta A. Malnutrition in alcoholic and virus-related cirrhosis. Am J Clin Nutr. 1996;63:602-609.

230. De Lima JJ, da Fonseca JA, Godoy AD. Baseline variables associated with early death and extended survival on dialysis. Ren Fail. 1998;20:581-587.

231. Aviles A, Yanez J, Lopez T, Garcia EL, Guzman R, Diaz-Maqueo JC. Malnutrition as an adverse prognostic factor in patients with diffuse large cell lymphoma. Arch Med Res. 1995;26:31-34.

232. Soler JJ, Sanchez L, Roman P, Martinez MA, Perpina M. [Prevalence of malnutrition in outpatients with stable chronic obstructive pulmonary disease]. Arch Bronconeumol. 2004;40:250-258.

233. Bastow MD, Rawlings J, Allison SP. Benefits of supplementary tube feeding after fractured neck of femur: a randomised controlled trial. Br Med J (Clin Res Ed). 1983;287:1589-1592.

234. Mazolewski P, Turner JF, Baker M, Kurtz T, Little AG. The impact of nutritional status on the outcome of lung volume reduction surgery: a prospective study. Chest. 1999;116:693-696.

235. Madill J, Gutierrez C, Grossman J, Allard J, Chan C, Hutcheon M, Keshavjee SH. Nutritional assessment of the lung transplant patient: body mass index as a predictor of 90-day mortality following transplantation. J Heart Lung Transplant. 2001;20:288-296.

236. Infante Miranda F. [Nutritional status assessment]. Rev Clin Esp. 1994;194:692-700.

237. Santi Cano MJ, Barba Chacon A, Zamora Madaria E. [The assessment of the nutritional status in the elderly]. Med Clin (Barc). 1991;96:350-355.

238. Identifying patients at risk: ADA's definitions for nutrition screening and nutrition assessment. Council on Practice (COP) Quality Management Committee. J Am Diet Assoc. 1994;94:838-839.

239. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. Clin Nutr. 2003;22:321-336.

240. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2002;26:1SA-138SA.

241. Roubenoff R, Giacoppe J, Richardson S, Hoffman PJ. Nutrition assessment in long-term care facilities. Nutr Rev. 1996;54:S40-2.

242. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. Clin Nutr. 2003;22:415-421.

243. Guigoz Y, Vellas B, Garry PJ. Assessing the nutritional status of the elderly: The Mini Nutritional Assessment as part of the geriatric evaluation. Nutr Rev. 1996;54:S59-65.

244. Persson MD, Brismar KE, Katzarski KS, Nordenstrom J, Cederholm TE. Nutritional status using mini nutritional assessment and subjective global assessment predict mortality in geriatric patients. J Am Geriatr Soc. 2002;50:1996-2002.

245. Salva A, Andrieu S, Fernandez E, Schiffrin EJ, Moulin J, Decarli B, Guigoz Y, Vellas B. Health and nutritional promotion program for patients with dementia (NutriAlz Study): design and baseline data. J Nutr Health Aging. 2009;13:529-537.

246. Arellano M, Garcia-Caselles MP, Pi-Figueras M, Miralles R, Torres RM, Aguilera A, Cervera AM. Clinical impact of different scores of the mini nutritional assessment (MNA) in the diagnosis of malnutrition in patients with cognitive impairment. Arch Gerontol Geriatr Suppl. 2004;27-31.

247. Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for undernutrition in geriatric practice: developing the short-form mini-nutritional assessment (MNA-SF). J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001;56:M366-72.

248. Kaiser MJ, Bauer JM, Ramsch C, Uter W, Guigoz Y, Cederholm T, Thomas DR, Anthony P, Charlton KE, Maggio M, Tsai AC, Grathwohl D, Vellas B, Sieber CC. Validation of the Mini Nutritional Assessment short-form (MNA-SF): a practical tool for identification of nutritional status. J Nutr Health Aging. 2009;13:782-788.

249. Elia M. Screening for malnutrition: a multidisciplinary responsibility. Development and use of the 'Malnutrition Universal Screening Tool' ('MUST') for adults. 2003

250. Stratton RJ, Hackston A, Longmore D, Dixon R, Price S, Stroud M, King C, Elia M. Malnutrition in hospital outpatients and inpatients: prevalence, concurrent validity and ease of use of the 'malnutrition universal screening tool' ('MUST') for adults. Br J Nutr. 2004;92:799-808.

251. Stratton RJ, King CL, Stroud MA, Jackson AA, Elia M. 'Malnutrition Universal Screening Tool' predicts mortality and length of hospital stay in acutely ill elderly. Br J Nutr. 2006;95:325-330.

252. Kyle UG, Genton L, Pichard C. Hospital length of stay and nutritional status. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2005;8:397-402.

253. Todorovic V, Russell C,Stratton R, Ward J, Elia M. The "MUST" Explanatory Booklet. A Guide to the "malnutrition Universal Screening Tool" for Adults. 2003. URL: http://www.health.gov.il/download/ng/N500-19.pdf. Consultado el 02/03/2013.

254. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, Jeejeebhoy KN. What is subjective global assessment of nutritional status? JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1987;11:8-13.

255. Barbosa-Silva MC, Barros AJ. Indications and limitations of the use of subjective global assessment in clinical practice: an update. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2006;9:263-269.

256. Pettigrew RA, Charlesworth PM, Farmilo RW, Hill GL. Assessment of nutritional depletion and immune competence: a comparison of clinical examination and objective measurements. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1984;8:21-24.

257. Ek AC, Unosson M, Larsson J, Ganowiak W, Bjurulf P. Interrater variability and validity in subjective nutritional assessment of elderly patients. Scand J Caring Sci. 1996;10:163-168.

258. Duerksen DR, Yeo TA, Siemens JL, O'Connor MP. The validity and reproducibility of clinical assessment of nutritional status in the elderly. Nutrition. 2000;16:740-744.

259. Kyle UG, Kossovsky MP, Karsegard VL, Pichard C. Comparison of tools for nutritional assessment and screening at hospital admission: a population study. Clin Nutr. 2006;25:409-417.

260. Ottery FD. Definition of standardized nutritional assessment and interventional pathways in oncology. Nutrition. 1996;12:S15-9.

261. Bauer JM, Vogl T, Wicklein S, Trogner J, Muhlberg W, Sieber CC. Comparison of the Mini Nutritional Assessment, Subjective Global Assessment, and Nutritional Risk Screening (NRS 2002) for nutritional screening and assessment in geriatric hospital patients. Z Gerontol Geriatr. 2005;38:322-327.

262. Sieber CC. Nutritional screening tools-How does the MNA compare? Proceedings of the session held in Chicago May 2-3, 2006 (15 Years of Mini Nutritional Assessment). J Nutr Health Aging. 2006;10:488-92; discussion 492-4.

263. Reyes JG, Zuniga AS, Cruz MG. [Prevalence of hyponutrition in the elderly at admission to the hospital]. Nutr Hosp. 2007;22:702-709.

264. Garcia de Lorenzo A, Alvarez Hernadez J, Burgos Pelaez R, Planas Vila M. Consenso Multidisciplinar sobre el Abordaje de la Desnutrición Hospitalaria en España. 2011

265. Omran ML, Morley JE. Assessment of protein energy malnutrition in older persons, part I: History, examination, body composition, and screening tools. Nutrition. 2000;16:50-63.

266. Blackburn GL, Bistrian BR, Maini BS, Schlamm HT, Smith MF. Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patient. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1977;1:11-22.

267. Esquius M, Schwartz S, López Hellin J, Andreu AL, García E. Parámetros antropométricos de referencia de la población anciana. Med Clin (Barc). 1993; 100:692-698.

268. Chumlea WC, Roche AF, Steinbaugh ML. Estimating stature from knee height for persons 60 to 90 years of age. J Am Geriatr Soc. 1985;33:116-120.

269. V T,Russell C,Stratton R,Ward J M. E. Predicción de la talla a partir de la distancia rodilla-maléolo externo. Nutr Hosp. 1995;10:200-205.

270. Durnin JV, Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. Br J Nutr. 1974;32:77-97.

271. Alastrué Vidal A; Rull Lluch M; Camps Ausàs I; Ginesta Nus C; Melus Moreno MR; Salvá Lacombe JA. Nuevas normas y consejos en la valoración de los parámetros en nuestra población: índice adiposo- muscular, índices ponderales y tablas de percentiles

de los datos antropométricos útiles en una valoración nutricional. Med Clin 1988; 91: 223-36.

273. Fuhrman MP, Charney P, Mueller CM. Hepatic proteins and nutrition assessment. J Am Diet Assoc. 2004;104:1258-1264.

274. Omran ML, Morley JE. Assessment of protein energy malnutrition in older persons, Part II: Laboratory evaluation. Nutrition. 2000;16:131-140.

275. Tayek JA. Albumin synthesis and nutritional assessment. Nutr Clin Pract. 1988;3:219-221.

276. Klonoff-Cohen H, Barrett-Connor EL, Edelstein SL. Albumin levels as a predictor of mortality in the healthy elderly. J Clin Epidemiol. 1992;45:207-212.

277. Phillips A, Shaper AG, Whincup PH. Association between serum albumin and mortality from cardiovascular disease, cancer, and other causes. Lancet. 1989;2:1434-1436.

278. Goldwasser P, Feldman J. Association of serum albumin and mortality risk. J Clin Epidemiol. 1997;50:693-703.

279. Sergi G, Coin A, Enzi G, Volpato S, Inelmen EM, Buttarello M, Peloso M, Mulone S, Marin S, Bonometto P. Role of visceral proteins in detecting malnutrition in the elderly. Eur J Clin Nutr. 2006;60:203-209.

280. Bernstein LH. Relationship of nutritional markers to length of hospital stay. Nutrition. 1995;11:205-209.

281. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. N Engl J Med. 1999;340:448-454.

282. Heymsfield SB, Arteaga C, McManus C, Smith J, Moffitt S. Measurement of muscle mass in humans: validity of the 24-hour urinary creatinine method. Am J Clin Nutr. 1983;37:478-494.

283. Kuzuya M, Kanda S, Koike T, Suzuki Y, Iguchi A. Lack of correlation between total lymphocyte count and nutritrional status in the elderly. Clin Nutr. 2005;24:427-432.

284. Coward WA, Lunn PG. The biochemistry and physiology of kwashiorkor and marasmus. Br Med Bull. 1981;37:19-24.

285. Kaiser FE. Cholesterol and the older adult. South Med J. 1993;86:2S11-2S14.

286. Schatz IJ, Masaki K, Yano K, Chen R, Rodriguez BL, Curb JD. Cholesterol and all-cause mortality in elderly people from the Honolulu Heart Program: a cohort study. Lancet. 2001;358:351-355.

287. Weverling-Rijnsburger AW, Blauw GJ, Lagaay AM, Knook DL, Meinders AE, Westendorp RG. Total cholesterol and risk of mortality in the oldest old. Lancet. 1997;350:1119-1123.

288. Rudman D, Mattson DE, Nagraj HS, Feller AG, Jackson DL, Caindec N, Rudman IW. Prognostic significance of serum cholesterol in nursing home men. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1988;12:155-158.

289. Verdery RB, Goldberg AP. Hypocholesterolemia as a predictor of death: a prospective study of 224 nursing home residents. J Gerontol. 1991;46:M84-90.

290. Noel MA, Smith TK, Ettinger WH. Characteristics and outcomes of hospitalized older patients who develop hypocholesterolemia. J Am Geriatr Soc. 1991;39:455-461.

291. Misra A, Garg A. Leptin, its receptor and obesity. J Investig Med. 1996;44:540-548.

292. Baumgartner RN, Ross RR, Waters DL, Brooks WM, Morley JE, Montoya GD, Garry PJ. Serum leptin in elderly people: associations with sex hormones, insulin, and adipose tissue volumes. Obes Res. 1999;7:141-149.

293. Cederholm T, Arner P, Palmblad J. Low circulating leptin levels in protein-energy malnourished chronically ill elderly patients. J Intern Med. 1997;242:377-382.

294. Bouillanne O, Golmard JL, Coussieu C, Noel M, Durand D, Piette F, Nivet-Antoine V. Leptin a new biological marker for evaluating malnutrition in elderly patients. Eur J Clin Nutr. 2007;61:647-654.

295. Bonin-Guillaume S, Herrmann FR, Boillat D, Szanto I, Michel JP, Rohner-Jeanrenaud F, Vischer UM. Insulinemia and leptinemia in geriatric patients: markers of the metabolic syndrome or of undernutrition? Diabetes Metab. 2006;32:236-243.

296. Amirkalali B, Sharifi F, Fakhrzadeh H, Mirarefein M, Ghaderpanahi M, Badamchizadeh Z, Larijani B. Low serum leptin serves as a biomarker of malnutrition in elderly patients. Nutr Res. 2010;30:314-319.

297. Yang YM, Sun TY, Liu XM. The role of serum leptin and tumor necrosis factor-alpha in malnutrition of male chronic obstructive pulmonary disease patients. Chin Med J (Engl). 2006;119:628-633.

298. Dervisoglu E, Eraldemir C, Kalender B, Kir HM, Caglayan C. Adipocytokines leptin and adiponectin, and measures of malnutrition-inflammation in chronic renal failure: is there a relationship? J Ren Nutr. 2008;18:332-337.

299. Adrych K, Smoczynski M, Goyke E, Stelmanska E, Swierczynski J. Decreased serum leptin concentration in patients with chronic pancreatitis. Pancreas. 2007;34:417-422.

300. Adrych K, Smoczynski M, Stelmanska E, Korczynska J, Goyke E, Swierczynski J. Serum adiponectin and leptin concentrations in patients with chronic pancreatitis of alcoholic and nonalcoholic origin. Pancreas. 2008;36:120-124.

301. Santolaria F, Perez-Cejas A, Aleman MR, Gonzalez-Reimers E, Milena A, de la Vega MJ, Martinez-Riera A, Gomez-Rodriguez MA. Low serum leptin levels and malnutrition in chronic alcohol misusers hospitalized by somatic complications. Alcohol Alcohol. 2003;38:60-66.

302. Aquilani R, Galli M, Guarnaschelli C, Fugazza G, Lorenzoni M, Varalda E, Arrigoni N, Achilli MP, Zclaschi GP, Crespi MG. Prevalence of malnutrition and inadequate food intake in self-feeding rehabilitation patients with stroke. Europa Medicophysica. 1999;35:75-82.

303. Poels BJ, Brinkman-Zijlker HG, Dijkstra PU, Postema K. Malnutrition, eating difficulties and feeding dependence in a stroke rehabilitation centre. Disabil Rehabil. 2006;28:637-643.

304. McLaren SMG, Dickerson JWT. Measurement of eating disability in an acute stroke population. Clinical Effectiveness in Nursing. 2000;4:109-120.

305. Perry L, McLaren S. Eating difficulties after stroke. J Adv Nurs. 2003;43:360-369.

306. Paquet C, St-Arnaud-McKenzie D, Kergoat MJ, Ferland G, Dube L. Direct and indirect effects of everyday emotions on food intake of elderly patients in institutions. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2003;58:153-158.

307. Perry L, McLaren S. An exploration of nutrition and eating disabilities in relation to quality of life at 6 months post-stroke. Health Soc Care Community. 2004;12:288-297.

308. DePippo KL, Holas MA, Reding MJ, Mandel FS, Lesser ML. Dysphagia therapy following stroke: a controlled trial. Neurology. 1994;44:1655-1660.

309. Choi-Kwon S, Yang YH, Kim EK, Jeon MY, Kim JS. Nutritional status in acute stroke: undernutrition versus overnutrition in different stroke subtypes. Acta Neurol Scand. 1998;98:187-192.

310. Westergren A, Karlsson S, Andersson P, Ohlsson O, Hallberg IR. Eating difficulties, need for assisted eating, nutritional status and pressure ulcers in patients admitted for stroke rehabilitation. J Clin Nurs. 2001;10:257-269.

311. Hama S, Kitaoka T, Shigenobu M, Watanabe A, Imura I, Seno H, Tominaga A, Arita K, Kurisu K. Malnutrition and nonthyroidal illness syndrome after stroke. Metabolism. 2005;54:699-704.

312. Mead GE, Donaldson L, North P, Dennis MS. An informal assessment of nutritional status in acute stroke for use in an international multicentre trial of feeding regimens. Int J Clin Pract. 1998;52:316-318.

313. Ottery FD. The Patient-Generated-Subjective Global Assessment (PG-SGA). Please contact Dr Ottery. 1998

314. Covinsky KE, Covinsky MH, Palmer RM, Sehgal AR. Serum albumin concentration and clinical assessments of nutritional status in hospitalized older people: different sides of different coins? J Am Geriatr Soc. 2002;50:631-637.

315. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL, Caro JF. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. N Engl J Med. 1996;334:292-295.

316. Banks WA. The many lives of leptin. Peptides. 2004;25:331-338.

317. Licinio J, Mantzoros C, Negrao AB, Cizza G, Wong ML, Bongiorno PB, Chrousos GP, Karp B, Allen C, Flier JS, Gold PW. Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function. Nat Med. 1997;3:575-579.

318. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. Nature. 1998;395:763-770.

319. Boden G, Chen X, Mozzoli M, Ryan I. Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. J Clin Endocrinol Metab. 1996;81:3419-3423.

320. Chan JL, Heist K, DePaoli AM, Veldhuis JD, Mantzoros CS. The role of falling leptin levelsin the neuroendocrine and metabolic adaptation to short-term starvation in healthy men. J Clin Invest. 2003;111:1409-1421.

321. Chan JL, Mantzoros CS. Role of leptin in energy-deprivation states: normal human physiology and clinical implications for hypothalamic amenorrhoea and anorexia nervosa. Lancet. 2005;366:74-85.

322. Kiess W, Petzold S, Topfer M, Garten A, Bluher S, Kapellen T, Korner A, Kratzsch J. Adipocytes and adipose tissue. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2008;22:135-153.

323. Elmquist JK, Bjorbaek C, Ahima RS, Flier JS, Saper CB. Distributions of leptin receptor mRNA isoforms in the rat brain. J Comp Neurol. 1998;395:535-547.

324. Mancour LV, Daguestani HN, Dutta S, Westfield GH, Schilling J, Oleskie AN, Herbstman JF, Chou SZ, Skiniotis G. Ligand-Induced Architecture of the Leptin Receptor Signaling Complex. Molecular Cell. 2012;48:655-661.

325. Robertson SA, Leinninger GM, Myers MGJ. Molecular and neural mediators of leptin action. Physiol Behav. 2008;94:637-642.

326. Arora S, Anubhuti. Role of neuropeptides in appetite regulation and obesity--a review. Neuropeptides. 2006;40:375-401.

327. Farooqi IS, Bullmore E, Keogh J, Gillard J, O'Rahilly S, Fletcher PC. Leptin regulates striatal regions and human eating behavior. Science. 2007;317:1355.

328. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM, Hughes IA, McCamish MA, O'Rahilly S. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. N Engl J Med. 1999;341:879-884.

329. Roth JD, Roland BL, Cole RL, Trevaskis JL, Weyer C, Koda JE, Anderson CM, Parkes DG, Baron AD. Leptin responsiveness restored by amylin agonism in diet-induced obesity: evidence from nonclinical and clinical studies. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008;105:7257-7262.

330. Gao Q, Horvath TL. Neuronal control of energy homeostasis. FEBS Lett. 2008;582:132-141.

331. Ahima RS. Revisiting leptin's role in obesity and weight loss. J Clin Invest. 2008;118:2380-2383.

332. Mantzoros CS, Qu D, Frederich RC, Susulic VS, Lowell BB, Maratos-Flier E, Flier JS. Activation of beta(3) adrenergic receptors suppresses leptin expression and mediates a leptin-independent inhibition of food intake in mice. Diabetes. 1996;45:909-914.

333. Pierroz DD, Ziotopoulou M, Ungsunan L, Moschos S, Flier JS, Mantzoros CS. Effects of acute and chronic administration of the melanocortin agonist MTII in mice with diet-induced obesity. Diabetes. 2002;51:1337-1345.

334. Hill JW, Williams KW, Ye C, Luo J, Balthasar N, Coppari R, Cowley MA, Cantley LC, Lowell BB, Elmquist JK. Acute effects of leptin require PI3K signaling in hypothalamic proopiomelanocortin neurons in mice. J Clin Invest. 2008;118:1796-1805.

335. Legradi G, Emerson CH, Ahima RS, Flier JS, Lechan RM. Leptin prevents fasting-induced suppression of prothyrotropin-releasing hormone messenger ribonucleic acid in neurons of the hypothalamic paraventricular nucleus. Endocrinology. 1997;138:2569-2576.

336. Paz-Filho G, Delibasi T, Erol HK, Wong ML, Licinio J. Congenital leptin deficiency and thyroid function. Thyroid Res. 2009;2:11.

337. Pombo M, Pombo CM, Garcia A, Caminos E, Gualillo O, Alvarez CV, Casanueva FF, Dieguez C. Hormonal control of growth hormone secretion. Horm Res. 2001;55 Suppl 1:11-16.

338. Chan JL, Williams CJ, Raciti P, Blakeman J, Kelesidis T, Kelesidis I, Johnson ML, Thorner MO, Mantzoros CS. Leptin does not mediate short-term fasting-induced changes in growth hormone pulsatility but increases IGF-I in leptin deficiency states. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93:2819-2827.

339. Kim YB, Uotani S, Pierroz DD, Flier JS, Kahn BB. In vivo administration of leptin activates signal transduction directly in insulin-sensitive tissues: overlapping but distinct pathways from insulin. Endocrinology. 2000;141:2328-2339.

340. Burguera B, Couce ME, Long J, Lamsam J, Laakso K, Jensen MD, Parisi JE, Lloyd RV. The long form of the leptin receptor (OB-Rb) is widely expressed in the human brain. Neuroendocrinology. 2000;71:187-195.

341. Shioda S, Funahashi H, Nakajo S, Yada T, Maruta O, Nakai Y. Immunohistochemical localization of leptin receptor in the rat brain. Neurosci Lett. 1998;243:41-44.

342. Harvey J. Leptin regulation of neuronal excitability and cognitive function. Curr Opin Pharmacol. 2007;7:643-647.

343. Oldreive CE, Harvey J, Doherty GH. Neurotrophic effects of leptin on cerebellar Purkinje but not granule neurons in vitro. Neurosci Lett. 2008;438:17-21.

344. Pannacciulli N, Le DS, Chen K, Reiman EM, Krakoff J. Relationships between plasma leptin concentrations and human brain structure: a voxel-based morphometric study. Neurosci Lett. 2007;412:248-253.

345. Signore AP, Zhang F, Weng Z, Gao Y, Chen J. Leptin neuroprotection in the CNS: mechanisms and therapeutic potentials. J Neurochem. 2008;106:1977-1990.

346. Guo Z, Jiang H, Xu X, Duan W, Mattson MP. Leptin-mediated cell survival signaling in hippocampal neurons mediated by JAK STAT3 and mitochondrial stabilization. J Biol Chem. 2008;283:1754-1763.

347. Zhang F, Chen J. Leptin protects hippocampal CA1 neurons against ischemic injury. J Neurochem. 2008;107:578-587.

348. Garza JC, Guo M, Zhang W, Lu XY. Leptin increases adult hippocampal neurogenesis in vivo and in vitro. J Biol Chem. 2008;283:18238-18247.

349. Mattson MP, Meffert MK. Roles for NF-kappaB in nerve cell survival, plasticity, and disease. Cell Death Differ. 2006;13:852-860.

350. Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. J Leukoc Biol. 2000;68:437-446.

351. Fantuzzi G. Three questions about leptin and immunity. Brain Behav Immun. 2009;23:405-410.

352. Loffreda S, Yang SQ, Lin HZ, Karp CL, Brengman ML, Wang DJ, Klein AS, Bulkley GB, Bao C, Noble PW, Lane MD, Diehl AM. Leptin regulates proinflammatory immune responses. FASEB J. 1998;12:57-65.

353. Lord GM, Matarese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR, Lechler RI. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. Nature. 1998;394:897-901.

354. Brennan AM, Mantzoros CS. Drug Insight: the role of leptin in human physiology and pathophysiology--emerging clinical applications. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2006;2:318-327.

355. Chan JL, Matarese G, Shetty GK, Raciti P, Kelesidis I, Aufiero D, De Rosa V, Perna F, Fontana S, Mantzoros CS. Differential regulation of metabolic, neuroendocrine, and immune function by leptin in humans. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006;103:8481-8486.

356. Bornstein SR, Preas HL, Chrousos GP, Suffredini AF. Circulating leptin levels during acute experimental endotoxemia and antiinflammatory therapy in humans. J Infect Dis. 1998;178:887-890.

357. Arnalich F, Lopez J, Codoceo R, Jiménez M, Madero R, Montiel C. Relationship of plasma leptin to plasma cytokines and human survivalin sepsis and septic shock. J Infect Dis. 1999;180:908-911.

358. Tzanela M, Orfanos SE, Tsirantonaki M, Kotanidou A, Sotiropoulou C, Christophoraki M, Vassiliadi D, Thalassinos NC, Roussos C. Leptin alterations in the course of sepsis in humans. In Vivo. 2006;20:565-570.

359. Kerem M, Bedirli A, Pasaoglu H, Unsal C, Yilmaz TU, Ofluoglu E, Sahin TT. Role of ghrelin and leptin in predicting the severity of acute pancreatitis. Dig Dis Sci. 2007;52:950-955.

360. Konturek PC, Jaworek J, Maniatoglou A, Bonior J, Meixner H, Konturek SJ, Hahn EG. Leptin modulates the inflammatory response in acute pancreatitis. Digestion. 2002;65:149-160.

361. Duarte-Rojo A, Lezama-Barreda A, Ramirez-Iglesias MT, Pelaez-Luna M, Robles-Diaz G. Is leptin related to systemic inflammatory response in acute pancreatitis? World J Gastroenterol. 2006;12:4392-4396.

362. Tukiainen E, Kylanpaa ML, Ebeling P, Kemppainen E, Puolakkainen P, Repo H. Leptin and adiponectin levels in acute pancreatitis. Pancreas. 2006;32:211-214.

363. Koch A, Weiskirchen R, Zimmermann HW, Sanson E, Trautwein C, Tacke F. Relevance of serum leptin and leptin-receptor concentrations in critically ill patients. Mediators Inflamm. 2010;2010

364. Langouche L, Vander Perre S, Frystyk J, Flyvbjerg A, Hansen TK, Van den Berghe G. Adiponectin, retinol-binding protein 4, and leptin in protracted critical illness of pulmonary origin. Crit Care. 2009;13:R112.

365. Amirkalali B, Sharifi F, Fakhrzadeh H, Mirarefin M, Ghaderpanahi M, Larijani B. Evaluation of the Mini Nutritional Assessment in the elderly, Tehran, Iran. Public Health Nutr. 2010;13:1373-1379.

366. Rexrode KM, Hennekens CH, Willett WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Rich-Edwards JW, Speizer FE, Manson JE. A prospective study of body mass index, weight change, and risk of stroke in women. JAMA. 1997;277:1539-1545.

367. Knudson JD, Payne GA, Borbouse L, Tune JD. Leptin and mechanisms of endothelial dysfunction and cardiovascular disease. Curr Hypertens Rep. 2008;10:434-439.

368. Soderberg S, Stegmayr B, Stenlund H, Sjostrom LG, Agren A, Johansson L, Weinehall L, Olsson T. Leptin, but not adiponectin, predicts stroke in males. J Intern Med. 2004;256:128-136.

369. Sierra-Johnson J, Romero-Corral A, Lopez-Jimenez F, Gami AS, Sert Kuniyoshi FH, Wolk R, Somers VK. Relation of increased leptin concentrations to history of myocardial infarction and stroke in the United States population. Am J Cardiol. 2007;100:234-239.

370. Rajpathak SN, Kaplan RC, Wassertheil-Smoller S, Cushman M, Rohan TE, McGinn AP, Wang T, Strickler HD, Scherer PE, Mackey R, Curb D, Ho GY. Resistin, but not adiponectin and leptin, is associated with the risk of ischemic stroke among

postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative. Stroke. 2011;42:1813-1820.

371. Soderberg S, Ahren B, Stegmayr B, Johnson O, Wiklund PG, Weinehall L, Hallmans G, Olsson T. Leptin is a risk marker for first-ever hemorrhagic stroke in a population-based cohort. Stroke. 1999;30:328-337.

372. Dong XQ, Huang M, Hu YY, Yu WH, Zhang ZY. Time course of plasma leptin concentrations after acute spontaneous basal ganglia hemorrhage. World Neurosurg. 2010;74:286-293.

373. Jalil A, Amir S, Majeed R, Jalil F. Circulating leptin levels in elderly subjects with and without cerebrovasular disease. J Coll Physicians Surg Pak. 2010;20:350-351.

374. Jimenez I, Sobrino T, Rodriguez-Yanez M, Pouso M, Cristobo I, Sabucedo M, Blanco M, Castellanos M, Leira R, Castillo J. High serum levels of leptin are associated with post-stroke depression. Psychol Med. 2009;39:1201-1209.

375. Bonita R, Beaglehole R. Recovery of motor function after stroke. Stroke. 1988;19:1497-1500.

376. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987;40:373-383.

377. Castillo J. Protocolo de ICTUS del Complexo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. Servizo Galego de Saúde. Xunta de Galicia (Eds). 2008

378. Salva A, Bolivar I, Muñoz M, Sacristán V. Un nuevo instrumento para la valoración nutricional en geriatría: el "mini Nutritional Assessment" (MNA). Rev Gerontol. 1996;6:319-328.

379. Visvanathan R MC, Callary M, Penhall R, Horowitz M, Chapman I. The nutritional status of 250 older Australian recipients of domiciliary care services and its association with outcomes at 12 months. J Am Geriatr Soc. 2003;51:1007-1011.

380. Barone L MM, Gazibarich B. Assessing the older person: is the MNA a more appropriate nutritional assessment tool than the SGA? J Nutr Health Aging. 2003;7:13-17.

381. Turco R TT, Bellelli G, Trabucchi M. Frequency of malnutrition in older adults: a comment. J Am Geriatr Soc. 2011;4:762-763.

382. Lin HJ WPA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, D'Agostino RB. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. Stroke. 1996;27:1760.

383. Lamassa M DCA, Pracucci G, Basile AM, Trefoloni G, Vanni P, Spolveri S, Baruffi MC, Landini G, Ghetti A, Wolfe CD, Inzitari D. Characteristics, outcome, and care of stroke associated with atrial fibrillation in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry (The European Community Stroke Project). Stroke. 2001;32:392.

384. Thanvi B, Treadwell S, Robinson T. Early neurological deterioration in acute ischaemic stroke: predictors, mechanisms and management. Postgrad Med J. 2008;84:412-417.

385. Dávalos A, Castillo J, Pumar JM, Noya M. Body temperature and fibrinogen are related to early neurological deterioration in acute ischemic stroke. Cerebrovasc Dis. 1997;7:64–69.

386. Ginsberg MD, Sternau LL, Globus MY, Dietrich WD, Busto R. Therapeutic modulation of brain temperature: relevance to ischemic brain injury. Cerebrovasc Brain Metab Rev. 1992;3:189-225.

387. Jørgensen HS, Reith J, Pedersen PM, Nakayama H, Olsen TS. Body temperature and outcome in stroke patients. Lancet. 1996;348:193.

388. Castillo J, Dávalos A, Marrugat J, Noya M. Timing for fever-related brain damage in acute ischemic stroke. Stroke. 1998;12:2455-2466.

389. Bobyn PJ, Franklin JL, Wall CM, Thornhill JA, Juurlink BH, Paterson PG. The effects of dietary sulfur amino acid deficiency on rat brain glutathione concentration and neural damage in global hemispheric hypoxia-ischemia. Nutr Neurosci. 2002;5:407-416.

390. Bobyn PJ, Corbett D, Saucier DM, Noyan-Ashraf MH, Juurlink BH, Paterson PG. Protein-energy malnutrition impairs functional outcome in global ischemia. Exp Neurol. 2005;196:308-315.

391. Ji L, Nazarali AJ, Paterson PG. Protein-energy malnutrition increases activation of the transcription factor, nuclear factor kappaB, in the gerbil hippocampus following global ischemia. J Nutr Biochem. 2008;19:770-777.

392. Prosser-Loose EJ, Verge VM, Cayabyab FS, Paterson PG. Protein-energy malnutrition alters hippocampal plasticity-associated protein expression following global ischemia in the gerbil. Curr Neurovasc Res. 2010;7:341-360.

393. Smith SE, Prosser-Loose EJ, Colbourne F, Paterson PG. Protein-energy malnutrition alters thermoregulatory homeostasis and the response to brain ischemia. Curr Neurovasc Res. 2011;8:64-74.

394. Field CJ, Johnson IR, Schley PD. Nutrients and their role in host resistance to infection. J Leukoc Biol. 2002;71:16-32.

395. Scrimshaw NS, SanGiovanni JP. Synergism of nutrition, infection, and immunity: an overview. Nutr Neurosci. 2002;71:407-416.

396. Woodward B. Proteins, calories and inmmune defenses. Nutr Rev. 1998;56:S84-92.

397. Aquilani R, Scocchi M, Boschi F, Viglio S, Iadarola P, Pastoris O, M. V. Effect of calorie-protein supplementation on the cognitive recovery of patients with subacute stroke. Nutr Neurosci. 2008;11:235-240.

398. Dennis MS, Lewis SC,Warlow C, Collaboration. FOODT. Routine oral nutritional supplementation for stroke patients in hospital (FOOD): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. Feb 26-Mar 4;365:755-763.

400. Gariballa SE, Parker SG, Taub N, Castleden CM. A randomized, controlled, a single-blind trial of nutritional supplementation after acute stroke. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1998;22:315-319.

401. Kretser AJ, Voss T H, Kerr WW, Cavadini C, Friedmann J. Effects of two models of nutritional intervention on homebound older adults at nutritional risk. J Am Diet Assoc. 2003;103:329-336.

402. Gil Gregorio P, Ramirez Diaz SP, Ribera Casado JM; DEMENU group. Dementia and Nutrition. Intervention study in institutionalized patients with Alzheimer disease. J Nutr Health Aging. 2003;7:304-308.

403. Pepersack T, Corretge M, Beyer I, Namias B, Andr S, Benoit F, Mergam A, Simonetti C. Examining the effect of intervention to nutritional problems of hospitalised elderly: a pilot project. J Nutr Health Aging. 2002;6:329-336.

404. Pepersack T. Outcomes of continuous process improvement of nutritional care program among geriatric units. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2002;6:306-310.

405. Lauque S, Arnaud-Battandier F, Mansourian R, Guigoz Y, Paintin M, Nourhashemi F, Vellas B. Protein-energy oral supplementation in malnourished nursing-home residents. A controlled trial. Age Ageing. 2000;9:51-56.

406. Gazzotti C, Arnaud-Battandier F, Parello M, Farine S, Seidel L, Albert A, Petermans J. Prevention of malnutrition in older people during and after hospitalisation: results from a randomised controlled clinical trial. Age Ageing. 2003;32:321-325.

407. Beck AM, Ovesen L, Schroll M. Home-made oral supplement as nutritional support of old nursing home residents, who are undernourished or at risk of undernutrition based on the MNA. A pilot trial. Mini Nutritional Assessment. Aging Clin Exp Res. 2002;14:212-215.

408. Rypkema G, Adang E, Dicke H, Naber T, de Swart B, Disselhorst L, Golüke-Willemse G, Olde Rikkert M. Cost-effectiveness of an interdisciplinary intervention in geriatric inpatients to prevent malnutrition. J Nutr Health Aging. 2004;8:122-127.

409. Arnaud-Battandier F, Malvy D, Jeandel C, Schmitt C, Aussage P, Beaufrère B, Cynober L. Use of oral supplements in malnourished elderly patients living in the community: a pharmaco-economic study. Clin Nutr. 2004;23:1096-1103.

411. Aranceta J. Community nutrition. Eur J Clin Nutr. 2003;Suppl 1:S79-81.

412. Tarazona Santabalbina FJ, Belenguer Varea A, Doménech Pascual JR, Gac Espínola H, Cuesta Peredo D, Medina Domínguez L, Salvador Pérez MI, Avellana Zaragoza JA. [Validation of MNA scale score as a nutritional risk factor in institutionalized geriatric patients with moderate and severe cognitive impairment]. Nutr Hosp. 2009;24:724-731.