

# Nuevos factores de riesgo en la enfermedad cerebrovascular isquémica

Vera Acosta H,<sup>1</sup> Vera Cuesta H<sup>2</sup>

## RESUMEN

Se hace una revisión de nuevos factores de riesgo en la enfermedad cerebrovascular isquémica. Se precisan los criterios sustentados en la década de los 90 y se presentan algunos de estos nuevos factores que han sido menos investigados: estatura, índice de masa corporal, anticuerpos antifosfolípidos y lipoproteína (a). Se concluye con las valoraciones sobre tres que han recibido más atención de los investigadores: infección e inflamación, homocisteína y la genética en general. **Palabras clave:** isquemia cerebral, anticuerpos antifosfolípidos, factores de riesgo, infarto cerebral.

Rev Mex Neuroci 2005; 6(1):

## New risk factors in ischemic cerebrovascular disease.

## ABSTRACT

We made a revision of new risk factors in the ischemic cerebrovascular disease. We determine the criteria sustained in the 90's and some of these new factors that have been less investigated appear: stature, corporal mass index, antiphospholipids antibodies and lipoprotein. We conclude with the valuations on three that have received more attention from the investigators: infection and inflammation, homocystine and genetics in general.

**Key words:** Ischemic cerebrovascular disease, antiphospholipids antibodies, risk factors, cerebral infarction.

Rev Mex Neuroci 2005; 6(1):

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad cerebrovascular (ECV) tiene una alta incidencia y prevalencia en el mundo, 100 a 300 por 100,000 habitantes para la primera y 500 a 700 por 100,000 habitantes para la segunda, en ambos casos varía según la edad.<sup>1</sup>

Ocupa la tercera causa de muerte en diversos países, incluido el nuestro.<sup>1,2</sup>

El potencial impacto de las medidas preventivas con el objetivo de disminuir su incidencia, prevalencia y mortalidad ha sido bien documentado.<sup>2,3</sup> El conocimiento de los factores de riesgo (FR) nos daría la posibilidad de aplicar una prevención eficaz para lograr disminuir los tres indicadores antes citados.<sup>4,5</sup>

Mucho se ha avanzado en el conocimiento de los FR en esta afección, principalmente en su variante isquémica.

En el Special Report From the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of Cerebrovascular Diseases III,<sup>6</sup> dividen estos factores en Definidos (15) y Posibles (13), en total 28.

El Report of WHO Task-Force on Stroke and other Cerebrovascular disorders,<sup>7</sup> con un criterio internacional y valorando por continentes, para el americano y en la ECV isquémica plantean seis FR sin dudas y seis que son sugestivos. No ponen como FR las infecciones.

Una década después de ser publicadas los dos reportes antes mencionados, Gorelich y col.<sup>8</sup> al hacer un metaanálisis de los trabajos publicados en el último decenio concluyen que hay seis FR importantes: hipertensión arterial, infarto del miocardio, fibrilación auricular, diabetes mellitus, lípidos y la estenosis carotídea asintomática. Vincula otros FR al estilo de vida: fumar, alcohol, actividad física y dieta. En total, 10 FR.

Los FR están presentes desde el inicio de la humanidad; la ciencia con su desarrollo los va expo-

1. Profesor Titular de Medicina Interna. Profesor Consultante. Instituto Superior de Ciencias Médicas de la Habana. Profesor Consultante del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (CIMEQ)
2. Especialista de 1er. grado en Medicina General Integral. Residente especialista de Neurología.

Correspondencia:  
Dr. Héctor Vera Acosta

niendo al conocimiento humano, por lo tanto deben de existir otros FR que aún no han sido descubiertos. Para la aceptación unánime de la existencia de estos FR es necesario que pasen por un tamiz riguroso, que incluye numerosas investigaciones y sus publicaciones.

El objetivo del presente trabajo es llamar la atención sobre aquellos FR en la enfermedad cerebrovascular isquémica, que sin ser ciencia constituida son motivo del interés de la comunidad científica internacional; para ello utilizaremos las publicaciones del banco de datos del Medline en los últimos cinco años.

## DESARROLLO

Comenzaremos con aquellos factores que menos publicaciones han recibido para luego continuar con los que han sido objeto de más atención.

## ESTATURA

La estatura baja se ha relacionado con la enfermedad coronaria, pero su asociación con la ECV no se ha definido bien.<sup>9,10</sup>

Parker y col.<sup>9</sup> desarrollaron un trabajo con el objetivo de precisar esta relación en dos ciudades de Nueva Inglaterra, USA, en un periodo de 11 años y reportan que los hombres altos (mayores de 69.75 pulgadas) tenían 67% de disminución del riesgo de ECV comparado con hombres de baja talla, igual o menor de 65 pulgadas. Esta relación no la encontraron en mujeres.

Wamamethee y col.,<sup>10</sup> en un estudio de cohorte con 7,735 hombres, en 24 ciudades de Gran Bretaña, con un promedio de 16.8 años, con talla media de 173.3 cm y el quintil más bajo en el grupo de menos 167.7 cm, encontraron una relación inversa en los casos fatales de ECV, no así en los no fatales. Esta asociación pudiera presentarse en algunos subtipos de ECV.

Hart y col.<sup>11</sup> reportan en el estudio Renfrew/Paisley, de Escocia, realizado en hombres y mujeres, una relación negativa con la talla para ambos sexos en la incidencia y mortalidad de ECV.

Goldbourt y Tanne<sup>12</sup> hacen un seguimiento de una cohorte de 10,000 hombres israelitas durante 23 años, cuyas edades eran menor o igual a 40 años. La talla la dividieron en cuatro grupos: igual o menos de 162 cm, 163 a 167 cm, 168 a 171 cm e igual o mayor de 172 cm. Reportan una declinación de la mortalidad de la ECV para las tallas mayores y lo relacionaron con el estado nutricional. Estos hallazgos no se alteraron al ajustarse otros FR.

En los países estudiados sus habitantes no son representativos del resto del mundo, por lo que es necesario determinar si en otras áreas geográficas sucede igual.

## ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC)

El IMC, que es la relación entre el peso en kilogramos y la talla en metros cuadrados, tiene más valor que ambos índices por separados como factor predictivo de ECV.

En un estudio realizado en Rusia, del tipo caso-control, Feigin y col.<sup>13</sup> encontraron entre otros factores que el IMC fue un FR independiente y significativo.

Sin embargo, en una investigación que se llevó a cabo en personas mayores de 70 años, practicada en la Universidad de Hong Kong, no hallaron esta asociación.<sup>14</sup> Recientemente, en un estudio de cohorte en China que incluyó a 76,227 personas se demostró que el IMC es un FR independiente para la ECV isquémica. La incidencia se incrementa con el aumento del IMC y el riesgo relativo se acrecienta 18.8% por cada 2 kg/m<sup>2</sup> de aumento sobre los valores basales. Si el IMC se reduce a menos 24 kg/m<sup>2</sup> pudiera disminuirse la incidencia 15% en hombres y 22% en mujeres.<sup>15</sup>

En el Physicians Health Study<sup>16</sup> se demostró que en hombres hay un incremento del riesgo relativo de ECV isquémica por cada unidad de aumento del IMC.

Dey y col.<sup>17</sup> valoraron la circunferencia de la cintura y el IMC en una población mayor de 70 años y la siguieron durante 15 años, ajustando otros FR: diabetes, hipercolesterolemia, fumar, hipertensión arterial sistólica, concluyen que un IMC igual o mayor de 25 kg/m<sup>2</sup> es un FR en hombres, pero no en mujeres.

En el estudio Renfrew/Paisley<sup>11</sup> el IMC no se relacionó con claras evidencias con la ECV, pero a mayor IMC hubo un incremento de la ECV.

Podemos afirmar que un IMC elevado se asocia a un incremento de la ECV, siendo más evidente en hombres, sin negar el beneficio de su disminución en las mujeres.

## ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS

La presencia de AAF (anticuerpos anticardiolipina y/o anticoagulante lúpico) se han asociado con la ECV isquémica en algunos estudios, pero no en todos, según Brey y col.<sup>18</sup>

En un seguimiento realizado a 27 pacientes con valores de anticuerpos anticardiolipina superiores a 100 gpl, con una edad media de 41 años, seguidos durante 34 meses, se reportó la presencia de un evento isquémico cerebrovascular en 74% y repetido en 37%. Hubo una asociación con el abuso del tabaco, hiperlipemia, anticoagulante lúpico y enfermedad cardíaca, pero concluyeron que era un FR independiente.<sup>19</sup>

Daif<sup>20</sup> estudió un grupo de jóvenes (61) con edad media de 34 años. Diez pacientes tenían anticuerpos

anticardiolipina positivos IgG, estos pacientes eran comparables con aquellos que eran negativos para estos anticuerpos. En un análisis univariado se asoció con la presencia de ECV isquémica y concluyeron que era un FR independiente en jóvenes.

Ahmed y col.<sup>21</sup> utilizaron sujetos sanos de los estudios MONICA y VIP con un seguimiento de 11 años; el objetivo era comparar la presencia de anticuerpos anticardiolipina con otros FR conocidos. En ese tiempo 102 personas presentaron una ECV isquémica (infarto cerebral). Se encontraron anticuerpos anticardiolipina IgM en 11.4% de los pacientes y en 4.1% de los controles. Se obtuvo un OR de 1.34 y 1.24 cuando se ajustó para otros FR. Los autores concluyen que el anticuerpo anticardiolipina se asocia con un futuro evento cerebrovascular, pero no constituye un FR independiente.

Jung y col.<sup>22</sup> describen las manifestaciones cardíacas y cerebrales en 27 pacientes con un síndrome antifosfolípido bien documentado. Reportan cinco de estos pacientes con ECV isquémica y opinan que la frecuencia de este evento en pacientes con síndrome de AAF puede sugerir una relación de causa y efecto entre ambos.

Brey y col.<sup>18</sup> emplean los datos del Stroke Prevention Young Women Study para valorar la presencia de AAF en 160 y 340 controles, reportan un OR de 1.24 con  $p = 0.0027$  y concluyen que los AAF son un FR independiente para la ECV en mujeres jóvenes.

Caso y col. estudian en 122 pacientes, con un primer evento isquémico cerebrovascular, la presencia de anticuerpo anticardiolipina, anticuerpo contra la glicoproteína beta 2 y un AAF mixto. Los dos primeros por separado no se asociaron con la ECV, pero cuando se analizaron unidos sí fue significativa esta asociación. El AAF mixto unido a la glicoproteína beta 2 tuvo un nivel de significación mayor. Este último test tiene mayor utilidad.<sup>23</sup>

La presencia de AAF no es marcada en la población general, por lo que el número de pacientes a estudiar no es alto. Lo que sí está bien confirmado es que en la población joven es donde más valor tiene el estudio de los AAF, pues es donde existe mayor probabilidad de una relación con la ECV. Tiene más valor la determinación del AAF mixto.

### **LIPOPROTEÍNA(A) (LIP A)**

Se plantea que la Lip (a) es FR para la enfermedad cardiovascular, así como cerebrovascular.<sup>24-26</sup> Contiene una apolipoproteína específica apo (a) que tiene una estructura homóloga con el plasminógeno e inhibe la formación de plasmina.<sup>24</sup>

De la Peña Díaz y col.<sup>24</sup> realizaron un estudio en 52 pacientes con ECV de origen trombotico y un número de controles. Concluyeron que la Lip (a) y

la apo (a) se asocian con la enfermedad aterotrombótica.

Pantoni y col.<sup>25</sup> utilizan un grupo de pacientes del estudio ILSA (Italian Longitudinal Study on Aging) y valoran la Lip (a) sola y su interacción con otro FR (fumar). La Lip (a) sola no se asoció con la ECV, pero al estar presente el hábito de fumar sí hubo un incremento significativo del riesgo de ECV y valoraron un posible sinergismo entre estos dos factores en la población estudiada.

Miliones y col.,<sup>26</sup> en su estudio caso-control en mujeres jóvenes encontraron que los valores de Lip (a) fueron similares para ambos grupos y al ajustar diversos FR el OR fue de 1.36.

Al analizar estos trabajos se pudiera concluir que son necesarios nuevos estudios con más casos, así como relacionarlos con otros FR, ya que como demuestra el estudio ILSA<sup>24</sup> y el de Milliones y col.<sup>26</sup> la Lip (a) no es FR aislado, pero al relacionarlo con otros FR sí hubo incremento del riesgo.

### **INFLAMACIÓN E INFECCIÓN**

La aterosclerosis es un proceso inflamatorio. Existe una interacción entre los FR clásicos de la aterosclerosis y sus consecuencias clínicas y esta interacción parece estar mediada por mecanismos inflamatorios.<sup>27-30</sup>

Este proceso inflamatorio puede ser un FR en el desarrollo de una isquemia cerebral o contribuir en los eventos fisiopatológicos.<sup>27,31-33</sup>

La inflamación es mediada por citoquinas y células, entre éstas tenemos los leucocitos, monocitos y la microglia. Estos elementos tienen también propiedades antiinflamatorias, por lo que es necesario un equilibrio entre ellas.<sup>27,30,34,35</sup>

Los reactantes de fase aguda pueden ser predictores del inicio de una ECV isquémica.<sup>36-39</sup>

Asimismo, el ligando CD-40 es un importante mediador en el proceso inflamatorio de la aterosclerosis y la formación del pool lipídico dentro de la placa aterosclerótica<sup>40,41</sup> y tiene su medida un gran valor predictivo de ECV isquémica.<sup>41</sup>

Otro importante mediador de los procesos inflamatorios es la molécula de adhesión intercelular-1 (MAI-1), la cual aumenta su expresión en placas ateroscleróticas de arterias carótidas de pacientes con síntomas.<sup>42</sup> Mocco y col.<sup>43</sup> encontraron asociación en los valores de la MAI-1 soluble en pacientes con estenosis carotídea al compararlos con controles. Asimismo, estos valores eran superiores cuando los pacientes se volvían sintomáticos. Tanne y col.<sup>31</sup> reportaron que una elevación de la MAI-1 soluble se asociaba con un incremento de ECV isquémica y entre las causas de ésta se encontraban las cardioembólicas, independiente de otros FR.

Otras enzimas proinflamatorias que tienen su rol

en la degradación de la matriz extracelular, y que contribuyen a la fragilidad y ruptura de la placa aterosclerótica son las metaloproteínas.<sup>43</sup> Una de ellas fue valorada en pacientes masculinos, la proteína plasmática asociada al embarazo, la cual resultó ser un marcador del grado de ecogenicidad de la placa aterosclerótica de la arteria carótida en pacientes asintomáticos.<sup>44</sup>

En los procesos infecciosos se desencadenan los mecanismos de la inflamación<sup>45</sup> y, por lo tanto, pueden actuar en el desarrollo de la aterosclerosis.<sup>27-30</sup>

Con el objetivo de dar respuesta a la relación infección/inflamación como riesgo de ECV, Paganini y col.<sup>32</sup> analizaron 233 pacientes que habían ingresados con el diagnóstico de un primer evento cerebro-vascular isquémico y como controles 363 pacientes ambulatorios sin ECV isquémica. Cada paciente y control se entrevistaron, examinaron y estudiaron en busca de algún proceso séptico. La sepsis no fue más frecuente en los pacientes que en los controles, pero aquellos pacientes con procesos sépticos respiratorios recientes presentaron más frecuentemente, que los controles, eventos embólicos de origen aterotrombótico o cardíaco. El RR de este subgrupo de pacientes fue de 1.75 y se incrementaba en aquellos pacientes que no tenían FR para la ECV isquémica.

Gran y col.,<sup>46</sup> en un estudio caso-control, valoraron sepsis reciente, bacterianas o virales y encontraron una asociación con la ECV isquémica. Ajustando la edad en un análisis de regresión logística, fue más importante en jóvenes, el OR fue de 2.9.

Jashipura y col.<sup>47</sup> reportan en una población de 41,380 hombres seguidos durante 12 años, ajustando toda una serie de FR conocidos, así como variables de confusión, asociación de la enfermedad periodontal con el incremento de la ECV isquémica. Mastragelopoulos y col.<sup>41</sup> buscaron la presencia de patógenos bacterianos periodontales en las 34 muestras obtenidas de arterias carótidas sometidas a bypass o endarterectomía, 20 cultivos bacterianos fueron positivos y de éstos en 55% era un patógeno periodontal. Los autores demostraron que en las placas ateroscleróticas es frecuente la presencia bacteriana.

En 1998 Cook y col.<sup>49</sup> buscan anticuerpos para *Chlamydia pneumoniae*, en fase aguda o de infección previa, en pacientes con ECV isquémica y controles y reportan un OR de 4.2 en los primeros y de 4.4 para los segundos.

Elkind y col.<sup>50</sup> valoraron los títulos de anticuerpo para *Chlamydia pneumoniae* en pacientes con un primer evento de ECV isquémica y un grupo control, emplearon regresión logística ajustando diversas variables tanto médicas como del medio ambiente y socioeconómicas, encontraron que las evidencias

serológicas de infección crónica por *Chlamydia pneumoniae* se asociaba con el riesgo de ECV isquémica y que los títulos de IgA eran mejor marcador que los IgG. Igual asociación para infección crónica por *Chlamydia pneumoniae* con ECV isquémica reportaron Madre y col.<sup>51</sup> en su estudio caso-control. El anticuerpo específico fue del tipo IgA.

Al valorar la presencia de inmunocomplejos formados por anticuerpos para *Chlamydia pneumoniae* y *Citomegalovirus* en la fase aguda de la ECV isquémica y un grupo control, Tarnacka y col.<sup>52</sup> encontraron un incremento de estos inmunocomplejos en los pacientes y al compararlo con los controles hubo asociación. Por lo que afirmaron que estos inmunocomplejos eran un FR independiente en la ECV isquémica.

Sander y col.,<sup>53</sup> en una población de 272 pacientes con ECV isquémica, midieron a nivel de la arteria carótida común, mediante ultrasonografía el grosor de la íntima y de la media. A estos pacientes les midieron títulos de anticuerpo para *Chlamydia pneumoniae*, IgG e IgA. A un grupo de ellos se les puso tratamiento con roxitromicina. A los dos años en el grupo tratado el grosor de la capa media e íntima de la arteria carótida común mostró una significativa reducción al compararlo con el estudio inicial. Plantea los autores que hubo un impacto del tratamiento en la regresión de la aterosclerosis en estos pacientes.

Ngeh y col.<sup>54</sup> estudiaron un grupo de pacientes mayores de 65 años con ECV isquémica en fase aguda. A todos le aplicaron test en busca de inmunoglobulina sérica para *Chlamydia pneumoniae* (IgG, IgA, IgM). No encontraron asociación entre la seroprevalencia de la *Chlamydia* y la ECV isquémica aguda, pero en los casos sin antecedentes de cardiopatía isquémica o con electrocardiogramas negativos de isquemia miocárdica hubo un ligero incremento del OR.

La asociación de la infección del *Helicobacter pylori* con la ECV isquémica se estudió por Ponzetto y col.<sup>55</sup> por los antecedentes de su intervención en diversos procesos obstructivos vasculares, a causa de la producción de citoquinas proinflamatorias que pudieran aumentar la agregación plaquetaria en la circulación. Estudiaron 80 pacientes con edades entre 49 y 65 años con ECV isquémica no relacionada con enfermedad cardíaca. La presencia del *Helicobacter pylori* fue más frecuente en los pacientes que en los controles, con significación estadística. Moayyedi y col.<sup>56</sup> con el mismo interés en la valoración de la asociación de la ECV isquémica y la infección por *Helicobacter pylori*, desarrollaron un estudio caso-control analizando dos variables: fibrinógeno y estatus socioeconómico. Aunque hubo asociación entre la infección con *Helicobacter pylori*

y la ECV isquémica, así como con el incremento de los niveles de fibrinógeno, esta asociación puede atribuirse a un efecto confusor del estatus socio-económico.

La posibilidad de la asociación de la ECV isquémica con procesos inflamatorios sépticos o no sépticos ha motivado a numerosos investigadores. Aún no se pueden hacer conclusiones sobre esta asociación y es necesario hacer estudios epidemiológicos, prospectivos y multidisciplinarios, con mayor número de casos que conduzcan a programas de intervención para que permitan evaluar adecuadamente los resultados.

## HOMOCISTEÍNA

Numerosos estudios realizados sobre la relación de la homocisteína (Hct) y la ECV isquémica muestran resultados contradictorios.<sup>57-72</sup>

Asimismo, no se ha establecido un mecanismo por el cual se explique esta relación y que la acepten todos los investigadores.<sup>60,64,66,67,73-75</sup>

Anderson y cols.,<sup>67</sup> aún señalando que el mecanismo es desconocido, valoran que un aumento de la actividad oxidativa pudiera incrementar los niveles de Hct, expresión del aumento del stress oxidativo.

El Kassí y Zakhary,<sup>73</sup> así como van Guldener y Stehouwer<sup>75</sup> señalan que la Hct conduce a un aumento del stress oxidativo, los primeros plantean que esto produce un incremento de los radicales libres. Los segundos valoran, además, la limitación en la disponibilidad de óxido nítrico, estimulación de la proliferación del músculo liso y la alteración de la propiedad elástica de la pared vascular. Según estos autores es necesario precisar estos mecanismos *in vivo*.

Para Hankey y Eikelboom<sup>73</sup> existiría un efecto mitogénico de la Hct sobre el músculo liso vascular, además de una acción trombofílica sobre el endotelio vascular.

Al incrementarse la Hct se produciría una disfunción endotelial con un aumento marcado del riesgo vascular.<sup>74</sup>

Kristensen y cols.<sup>64</sup> someten a un grupo de pacientes con un primer evento de ECV isquémico a una sobrecarga de metionina, la respuesta fue un aumento de la concentración del activador del plasminógeno tisular con poca actividad debido a un incremento del inhibidor 1 del activador del plasminógeno, asociado a los niveles de Hct después de la sobrecarga. Esta acción sobre el sistema fibrinolítico pudiera contribuir a la trombogénesis en estos pacientes.

Gale y cols. expresan que hay evidencias que un moderado aumento de la Hct juega un rol en la aterogénesis.<sup>68</sup> Existe una relación entre la severi-

dad de la placa aterosclerótica en las arterias carótidas y los niveles de Hct,<sup>66</sup> así como con el área ocupada por la placa.<sup>63</sup>

Arnow y col.,<sup>57</sup> en un estudio de nueve meses de seguimiento, en una cohorte de 500 sujetos, reportan que por cada micromol de elevación de la Hct se incrementa el riesgo de infarto cerebral en 1,079.

Giles y cols.<sup>61</sup> toman los datos del Tercer Estudio Nacional de Salud y Nutrición en USA y concluyen que la Hct es un FR independiente para la aparición de una ECV no fatal, tanto en blancos como en negros. Ridker y cols.,<sup>65</sup> en una cohorte de 28,263 mujeres posmenopáusicas del Estudio de Salud en Mujeres, de USA, reportan que niveles elevados de Hct aumentan moderadamente el riesgo de enfermedad cardiovascular y entre ellas la ECV.

Kristensen y cols.,<sup>64</sup> en su estudio ya citado, no encuentran diferencias entre pacientes y controles en los valores de Hct en ayunas, pero sí en adultos jóvenes con sobrecarga de metionina.

Bots y cols.<sup>62</sup> estudian una población de mayores de 60 años (Estudio Rotterdam) y, aunque con un seguimiento corto, concluyeron que la Hct es FR para la ECV, pero a niveles superiores de 18.6 micromoles por litro.

Huang y cols.<sup>69</sup> correlacionan niveles elevados de Hct con un incremento de la incidencia de la ECV isquémica. Sasaki y cols.<sup>66</sup> lo reportan, pero en pacientes con infartos lacunares.

En un estudio prospectivo, con una media de seguimiento de 8.2 años, en pacientes de prevención secundaria por cardiopatía isquémica, se midieron los valores de Hct en los que presentaron una ECV isquémica y un grupo control. Un incremento de una unidad del logaritmo natural en la concentración de Hct se asoció con un aumento de más de tres veces en la incidencia de la ECV isquémica. Concluyen que la Hct es un fuerte predictor de la ECV isquémica en pacientes con el antecedente de cardiopatía isquémica. Este grado de asociación fue independiente de otros FR tradicionales o de marcadores de la inflamación.<sup>72</sup>

Un estudio caso-control realizado en menores de 51 años de edad, los pacientes con el antecedente de una ECV isquémica. Las variables fueron: niveles de Hct en ayunas, factor V Leiden, protrombina, C677T y reductasa de 5,10 metilnetetrahidrofolato. La única variable que sirvió de ayuda para identificar a los pacientes fue la Hct.<sup>71</sup>

Veamos ahora algunos estudios que refutan el valor predictivo de la Hct en la ECV isquémica.

Meiklejinhn y cols.,<sup>58</sup> en un estudio caso-control, valoraron la Hct en la fase aguda y de convalecencia de pacientes con ECV isquémica, en hombres y mujeres. Sólo encontraron valores significativos en la convalecencia de los pacientes. Se preguntan si

esta elevación es consecuencia de la enfermedad.

En el estudio Caerphilly<sup>59</sup> encontraron que la Hct era FR, pero en menores de 65 años y cuando se asociaba a la hipertensión arterial, por lo que no constituye un FR independiente.

Bushnell y Goldstein<sup>70</sup> estudiaron 674 pacientes con ECV isquémica clasificados según el TOAST (Trial of org 10172 in Acute Stroke Treatment). Usaron análisis univariado y multivariado con las siguientes variables: edad, sexo, subtipo y otros FR de ECV y niveles de Hct. Los niveles elevados de Hct no se asociaron con las variables estudiadas. Por lo antes expuesto, los autores expresan que se necesitan nuevas investigaciones.

Nankey y Eikelboom,<sup>60</sup> en su revisión, valoran varios factores de confusión, como son: el hábito de fumar, la insuficiencia renal, la dieta aterogénica, el déficit de cisteína y de ácido fólico y el mismo daño tisular. Plantean que serían necesarios estudios prospectivos para determinar si su disminución previene la ECV.

En un metaanálisis realizado por un grupo de colaboración para el estudio de la Hct,<sup>76</sup> concluyeron que las investigaciones observacionales sugieren que una elevación de la Hct es el más modesto factor predictivo independiente para la ECV. Asimismo, señalan que sería necesario valorar los efectos sobre la incidencia de la ECV de la terapéutica para disminuir los valores de la Hct.

Como se puede apreciar, las evidencias favorecen el criterio de la Hct como un FR en la ECV isquémica, pero con el señalamiento de que serían necesarios programas de intervención con el objetivo de valorar los efectos de la disminución de la Hct en la incidencia de la ECV isquémica.

## GENÉTICA

Los antecedentes familiares de ECV constituyen un FR reconocido en distintas publicaciones,<sup>6,77</sup> sin embargo, el desarrollo de los conocimientos de la genética en la ECV no se circunscribe solamente a este aspecto, es más amplio.<sup>78-82</sup>

Hassan y Markus<sup>78</sup> plantean que la herencia en la ECV isquémica es poligénica con diferentes fenotipos y perfiles genéticos. En igual sentido, en relación con los fenotipos se expresa Meschia.<sup>79</sup>

Independientemente de la expresión genética antes señalada, Starr y col.<sup>80</sup> no reportan diferencias significativas entre pacientes y controles en relación con el antecedente de ECV en padre, madre o ambos, y plantean que este antecedente familiar pudiera reflejar factores socioeconómicos o del medio ambiente. En una revisión del tema, Venti y col.<sup>81</sup> refieren la importancia de los factores genéticos en la patogenia de la ECV, y aunque es una enfermedad poligénica, también es

multifactorial, y el rol de factores del medio ambiente han sido bien definidos. Esta asociación de la genética y el medio ambiente también se ha señalado por Szolnoki y col.<sup>82</sup>

En los estudios de genética en la ECV es importante la clasificación de la misma en sus diferentes subtipos, con el fin de evaluar adecuadamente el impacto de la herencia en su desarrollo.<sup>82</sup> Asimismo, el grosor de la íntima y media de la arteria carótida común y de la arteria carótida interna tiene un componente familiar significativo, que es independiente de los FR convencionales.<sup>83</sup>

El estudio de las mutaciones de diversos genes o su polimorfismo en el desarrollo de diferentes subtipos de ECV es extenso.<sup>34,35,63,64,69,71,78,81,84-91</sup> Así se han estudiado, entre otros: la reductasa metileno tetrahidrofolato (RMTHF) C677 T,<sup>63,64,69,71,84,85</sup> variantes genéticas de los receptores plaquetarios de glucoproteína,<sup>86,87,90</sup> el factor V Leiden,<sup>71,84</sup> enzima convertidora de angiotensina,<sup>78,85</sup> protrombina G20210A,<sup>71,84</sup> péptido natriurético atrial gene G664A,<sup>89</sup> gene de la sintetasa del óxido nítrico endotelial,<sup>81</sup> receptor liposacárido CD-14,<sup>34</sup> sustitución 174G/G en la interleuquina 6,<sup>35</sup> polimorfismo de la apolipoproteína E,<sup>88</sup> y del fibrinógeno.<sup>91</sup>

La mutación C677T de la RMTHF, que se relaciona con los niveles Hct se ha estudiado ampliamente. Madonna y col.,<sup>71</sup> Grossman y col.,<sup>84</sup> así como Kristensen y col.<sup>64</sup> no encontraron diferencias entre pacientes y controles para el homocigoto TT en la mutación del gene de la RMTHF, pero sí ocurrió al medir la Hct para toda la población según el genotipo, en el trabajo de Madonna y col.<sup>71</sup>

Li C y col.<sup>85</sup> encontraron relación entre los genotipos TT y CT con la ECV isquémica y la posibilidad de que el genotipo CC actúe como factor protector. Huang Y y col.<sup>69</sup> reportan mayor concentración de Hct en el genotipo TT que en el CT y CC, esta diferencia fue significativa. En igual sentido se expresan Spencer y col.<sup>63</sup>

Diversas variantes hereditarias de los receptores plaquetarios de glucoproteína se pueden asociar con un incremento en el riesgo de la ECV isquémica para algunos autores,<sup>87,90</sup> pero otros lo niegan.<sup>86</sup>

Al estudiar mujeres jóvenes Reiner y col.<sup>90</sup> encontraron que la variante 807T de los receptores plaquetarios de glucoproteína 1 a, incrementó el riesgo de la ECV isquémica dos veces. El alelo M(145) de la glucoproteína 1b alfa se asoció a una tendencia al incremento del riesgo de esta enfermedad, riesgo que aumenta en los estados homocigotos. El alelo Ser(843) homocigote de la glucoproteína 2b se asoció con un incremento de cinco veces cuando estos pacientes eran hipertensos o diabéticos o tenían un nivel elevado de Hct en plasma.

González Conejero y cols.<sup>87</sup> estudiaron los polimorfismos HPA-2 y VNTR que afectan el fenotipo de la glucoproteína 1b alfa. Este polimorfismo se asoció fuertemente con el aumento del riesgo de ECV isquémica.

Meiklejohn y cols.<sup>86</sup> que estudiaron la frecuencia de los alelos 1b y 2b del HPA 1a/1b y HPA 2a/2b de los receptores plaquetarios de glucoproteína en la ECV isquémica y no encontraron, en esa población, asociación entre los genotipos HPA 1a/1b y HPA 2a/2b y la ECV isquémica.

En cuanto a la mutación del factor V Leiden G1691A Madonna y cols.<sup>71</sup> no encontraron diferencias significativas entre pacientes y controles. Grossmann y col.<sup>84</sup> sí lo reportan como FR en ECV isquémica en menores de 50 años, que era la edad mayor de sus pacientes.

Los estudios sobre variantes de los genotipos en la sintetasa del óxido nítrico,<sup>78</sup> receptor de lipopolisacárido CD 14,<sup>34</sup> del péptido natriurético atrial,<sup>89</sup> la sustitución 174G/C en la interleuquina 6,<sup>35</sup> así como el polimorfismo en la apolipoproteína E<sup>88</sup> y en el fibrinógeno<sup>91</sup> muestran una asociación con la ECV isquémica.

Las investigaciones en la genética de la ECV isquémica podemos afirmar que comienzan y aún deben de recorrer un largo camino para poder aceptar o negar sus resultados.

Un factor de riesgo aislado, habitualmente, no da origen a una enfermedad, la asociación de varios factores por lo general está en el fondo de las enfermedades y es en este sentido que se debe profundizar en las investigaciones, pudiéndose escoger con este fin el esquema de Rothman.<sup>92</sup>

## REFERENCIAS

1. Programa Nacional de Prevención y Control de las Enfermedades Cerebrovasculares. Ministerio de Salud Pública. República de Cuba. Junio del 2000.
2. Elkind MS, Sacco RL. Stroke risk factors and stroke prevention. *Semin-Neurol* 1998; 18(4): 429-40.
3. Greenwood R, McCarron P, Elwood P, Sklomo YB, Bayer A, Baker I, et al. The incidence and aetiology of stroke in the Caerphilly and Speedwell Collaborative Studies I: methods and incidence of events. *Public Health* 2001; 115(1): 4-11.
4. Sacco RL. Identifying patient populations at high risk for stroke. *Neurology* 1998; 51(3 Suppl 3): 527-30.
5. McCarron P, Greenwood R, Elwood P, Shlomo YB, Bayer A, Baker I, et al. The incidence and aetiology of stroke in the Caerphilly and Speedwell Collaborative Studies II: risk factors for ischaemic stroke. *Public Health* 2001; 115(1): 12-20.
6. Special Report From the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. *Stroke* 1990; 21(4): 637-76.
7. Report of WHO Task-Force on Stroke and other Cerebrovascular disorders. *Stroke* 1989; 20(10): 1407-37.
8. Gorelick PB, Sacco RL, Smith DB, Alberts M, Mustone AL, Rader D, et al. Prevention of a first stroke: a review of

*guidelines and a multidisciplinary consensus statement from the National Stroke Association. JAMA* 1999; 281(12): 1112-20.

9. Parker DR, Lapane KL, Lasater TM, Carleton RA. Short stature and cardiovascular disease among men and women from two southeastern New England communities. *Int J Epidemiol* 1998; 27(6): 970-5.
10. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Walker M. Adult height, stroke, and coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 1998; 148(11): 1069-76.
11. Hart CL, Hole DJ, Smith GD. Comparison of risk factor for stroke incidence and stroke mortality in 20 years of follow-up in men and women in the Renfrew/Paisley Study in Scotland. *Stroke* 2000; 31(8): 1893-6.
12. Goldbourt U, Tanne D. Body height is associated with decreased long-term stroke but coronary heart disease mortality? *Stroke* 2002; 33(3): 743-8.
13. Feigin VL, Wiebers DO, Nikitin YP, O'Fallon WM, Whisnant JP. Risk factors for ischemic in a Russian community: a population-based case-control study. *Stroke* 1998; 29(1): 34-9.
14. Woo J, Ho SC, Yuen YK, Lau J. Cardiovascular risk factors and 18-month mortality and morbidity in an elderly Chinese population aged 70 years and over. *Gerontology* 1998; 44(1): 51-5.
15. Zhuo BF. Effect of body mass index on all-cause mortality and incidence cardiovascular diseases-report for meta-analysis of prospective studies open optimal cut-off points of body mass index in Chinese adults. *Biomed Environ Sci* 2002; 15(3): 245-52.
16. Kurth T, Gaziano JM, Berger K, Kase CS, Rexrode KM, Cook NR, et al. Body mass index and the risk of stroke in men. *Arch Intern Med* 2002; 162(22): 2557-62.
17. Dey DK, Rothenberg E, Sundh V, Bosaeus I, Steen B. Waist circumference, body mass index, and risk for stroke in older people: a 15 year longitudinal population study of 70-year-olds. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50(9): 151.
18. Brey RL, Stallworth CL, McGlasson DL, Wozniak MA, Wityk RJ, Stern BJ, et al. Antiphospholipid antibodies and stroke in young women. *Stroke* 2002; 33(10): 2396-400.
19. Verro P, Levine SR, Tietjen GE. Cerebrovascular ischemic events with high positive anticardiolipin antibodies. *Stroke* 1998; 29(11): 2245-53.
20. Daif AK. Anticardiolipin antibodies as an independent risk factor for stroke in young Saudis. *Funct Neurol* 1998; 13(4): 285-9.
21. Ahmed E, Stegmayr B, Trifumovic J, Weinehall L, Hallmans G, Lefvert AK. Anticardiolipin antibodies are not an independent risk factor for stroke: an incident case-referent study nested within the MONICA and Vasterbotten cohort projet. *Stroke* 2000; 31(6): 1289-93.
22. Jung F, Miesbach W, Scharrer I. Cardiac and cerebral manifestations of antiphospholipid syndrome. *Z Kardiol* 2002; 91(8): 650-8.
23. Caso V, Parnetti L, Panarelli P, Magni MP, Gallai V, Albi E. Selction of thrombogenic antiphospholipid antibodies in cerebrovascular disease patients. *J Neurol* 2003; 250(5):593-7
24. De La Pena-Diaz A, Cardoso-Saldana G, Zamora-Gonzales J, Barinagarrementeria F, Izaguirre R, Loyau S, et al.

- Functional approach to investigate Lp(a) in ischaemic heart and cerebral diseases. *Eur J Clin Invest* 2003; 33(2): 99-105.
25. Pantoni L, Sarti C, Pracucci G, Di Carlo A, Vanni P, Inzitari D. Lipoprotein(a) serum levels and vascular diseases in an older Caucasian population cohort. *Italian Longitudinal Study on Aging (ILSA)*. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49(2): 117-25.
26. Milionis HJ, Winder AF, Mikhailidis DP. Lipoprotein(a) and Stroke. *J Clin Pathol* 2000; 53(7): 487-96.
27. Emsley HC, Tyrrell PJ. Inflammation and infection in clinical stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002; 22(12): 1399-419.
28. Kiechl S, Werner P, Egger G, Oberhollenzer F, Ma M, Xu Q, et al. Active and passive smoking, chronic infection and the risk of carotid atherosclerosis: prospective results from the Bruneck Study. *Stroke* 2002; 33(9): 2170-6.
29. Fruchart JC, Duriez P. Donnée fondamentale sur atherosclerosis. *Ann Endocrinol (Paris)* 2001; 62(1pt2): 93-100.
30. Magyar MT, Szikszai Z, Balla J, Valikovics A, Kappelmayer J, Imre S, et al. Early-onset carotid atherosclerosis is associated with increased intima-media thickness and elevated serum levels of inflammatory markers. *Stroke* 2003; 34(1): 58-63.
31. Tanne D, Haim M, Boyko V, Goldbourt U, Reshef T, Matetzky S, et al. Soluble intercellular adhesion molecule-1 and risk of future ischemic stroke: a nested case-control study from the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study cohort. *Stroke* 2002; 33(9): 2141-3.
32. Paganini-Hill A, Lozano E, Fischberg G, Perez Barreto M, Rajamani K, Ameriso SF, et al. Infection and risk of ischemic stroke: differences among stroke subtypes. *Stroke* 2003; 34(2): 452-7.
33. Becher H, Grau A, Steindorf K, Bugge F, Hacke W. Previous infection and other risk factors for acute cerebrovascular ischaemia: attributable risks and the characterization of high risk groups. *J Epidemiol Biostat* 2000; 5(5): 277-83.
34. Lichy C, Meiser H, Grond-Ginsbach C, Bugge F, Dorfer C, Grau A. Lipopolysaccharide receptor CD14 polymorphism and risk of stroke in a South-German population. *J Neurol* 2002; 249(7): 821-3.
35. Revilla M, Obach V, Cervera A, Dávalos A, Castillo J, Chamorro A. A-174G/G polymorphism of the interleukin-6 gene in patients with lacunar infarction. *Neurosci Lett* 2002; 324(1): 29-32.
36. Di Napoli M, Papa F, Bocola V. C-Reactive Protein in ischemic stroke an independent prognostic factor. *Stroke* 2001; 32(4): 917-24.
37. Winbeck K, Popper H, Etgen T, Conrad B, Sander D. Prognostic relevance of early serial C-reactive protein measurements after first ischemic stroke. *Stroke* 2002; 33(10): 2459-64.
38. Engstrom G, Stavenow L, Hedblad B, Lind P, Eriksson KF, Janzon L, et al. Inflammation-sensitive plasma proteins, diabetes, and mortality and incidence of myocardial infarction and stroke: a population based study. *Diabetes* 2003; 52(2): 442-7.
39. Cao JJ, Thach C, Manolio TA, Psaty BM, Kuller LH, Chaves PH, et al. C-reactive protein, carotid intima-media thickness, and incidence of ischemic stroke in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2003; 108(2): 166-70.
40. Peng DQ, Zhao SP, Li YF, Li J, Zhou HN. Elevated soluble CD40 ligand is related to the endothelial adhesion molecules in patients with acute coronary syndrome. *Clin Chim Acta* 2002; 319(1): 19-26.
41. Blake GJ, Ostfeld RJ, Yucel EK, Varo N, Schombert U, Blake MA, et al. Soluble CD40 ligand levels in carotid atheroma: an in vivo study with high-resolution MRI. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23(1): 11-4.
42. DeGraba TJ, Siren AL, Penix L, McCarron RM, Hargraves R, Sood S, et al. Increased endothelial expression of intercellular adhesion molecule-1 in symptomatic versus asymptomatic human carotid atherosclerotic plaque. *Stroke* 1998; 29(7): 1405-10.
43. Mocco J, Choudhri TF, Mack WJ, Laufer I, Lee J, Kiss S, et al. Elevation of soluble intercellular adhesion molecule-1 levels in symptomatic and asymptomatic carotid atherosclerosis. *Neurosurgery* 2001; 48(4): 718-21.
44. Beaudoux JL, Bure L, Imbert-Bismut F, Giral P, Bernard M, Bruckert E, et al. Serum plasma pregnancy-associated protein a potential marker of echogenic carotid atherosclerotic plaques in asymptomatic hyperlipidemic subjects at high cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23(1): 7-10.
45. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003; 348(2): 138-50.
46. Grau AJ, Bugge F, Becher H, Zimmermann E, Spiel M, Fent T, et al. Recent bacterial and viral infection is a risk factor for cerebrovascular ischemia: clinical and biochemical studies. *Neurology* 1998; 50(1): 196-203.
47. Joshipura KJ, Hung HC, Rimm EB, Willett WC, Ascherio A. Periodontal disease, tooth loss, and incidence of ischemic stroke. *Stroke* 2003; 34(1): 47-52.
48. Mastragelopoulos N, Haraszthy VI, Zambon JJ, Zafiroopoulos GG. Detection of periodontal pathogenic microorganisms in atheromatous plaque. Preliminary results. *Chirurg* 2002; 73(6): 585-91.
49. Cook PJ, Honeybourne D, Lip GY, Beevers DG, Wise R, Davies P. Chlamydia pneumoniae antibody titers are significantly associated with acute stroke and transient cerebral ischemia: the West Birmingham Stroke Project. *Stroke* 1998; 29(2): 404-10.
50. Elkind MS, Lin IF, Grayston JT, Sacco RI. Chlamydia pneumoniae and the risk of first ischemic stroke: The Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke* 2000; 31(7): 1521-5.
51. Madre JG, Garcia JL, González RC, Montero JM, Paniagua EB, Escribano JR, et al. Association between seropositivity to Chlamydia pneumoniae acute ischaemic stroke. *Eur J Neurol* 2002; 9(3): 303-6.
52. Tarnacka B, Gromadzka G, Czlonkowska A. Increased circulating immune complexes in acute stroke: the triggering role of Chlamydia pneumoniae and cytomegalovirus. *Stroke* 2002; 33(4): 936-40.
53. Sander D, Winbeck K, Klingelhofer J, Etgen T, Conrad B. Reduced progression of early carotid atherosclerosis after antibiotic treatment and Chlamydia pneumoniae seropositivity. *Circulation* 2002; 106(19): 2428-33.
54. Ngeh J, Gupta S, Goodbourn C, Panayiotou B, McElligott G. Chlamydia pneumoniae in elderly patients with stroke



- (C-PEPS): a case-control study on the seroprevalence of *Chlamydia pneumoniae* in elderly patients with acute cerebrovascular disease. *Cerebrovasc Dis* 2003; 15(1-2): 11-6.
55. Ponzetto A, Marchet A, Pellicano R, Lovera N, Chianale G, Nobili M, et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with ischemic stroke of non-cardiac origin: the BAT.MA.N. project study. *Hepatogastroenterology* 2002; 49(45): 631-4.
  56. Moayyedi P, Carter AM, Braunholtz D, Catto AJ. *Helicobacter pylori* infection in subjects with acute ischaemic stroke. *Dig Liver Dis* 2003; 35(1): 16-9.
  57. Aronow WS, Ahn C, Gutstein H. Increased plasma homocysteine an independent predictor of new atherothrombotic brain infarction in older person. *Am J Cardiol* 2000; 86(5): 585-6.
  58. Meiklejohn DJ, Vickers MA, Dejkdeusen R, Greaves M. Plasma homocysteine concentration in acute and convalescent period of atherothrombotic stroke. *Stroke* 2001; 32(5): 57-62.
  59. Fallon VB, Elwood P, Ben Sholomo Y, Ubbink JB, Greenwood R, Smith GD. Homocysteine and ischemic stroke in men: the Caephtly Study. *J epidemiol Commun Health* 2001; 55(2): 91-6.
  60. Nankey GL, Eikelboom JW. Homocysteine and stroke. *Curr Opin Neurol* 2001; 14(1): 95-102.
  61. Giles WH, Croft JB, Greenlund KJ, Ford ES, Kittner SJ. Total homocysteine concentration and the likelihood of nonfatal stroke: results from the third national health and nutrition examination survey, 1988-1994. *Stroke* 1998; 29(12): 2473-7.
  62. Bots ML, Launer LJ, Lindemans J, Hoes AW, Hofman A, Witteman JC, et al. Homocysteine and short-term risk of myocardial infarction and stroke in the elderly: the Rotterdam Study. *Arch Intern Med* 1998; 159(19): 38-44.
  63. Spencer JD, Malinow MR, Barnett PA, Marian AJ, Freeman D, Hegele RA, et al. Plasma homocysteine concentration, but not MTHFR genotype, is associated with variation in carotid plaque area. *Stroke* 1999; 30(5): 969-73.
  64. Kristensen B, Malm J, Nilsson TK, Hulthdin J, Carlberg B, Dahlen G, et al. Hyperhomocysteinemia and hypofibrinolysis in young adults with ischemic stroke. *Stroke* 1999; 30(5): 974-80.
  65. Ridker PM, Manson JE, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Homocysteine and risk of cardiovascular disease among postmenopausal women. *JAMA* 1999; 281(19): 1817-21.
  66. Sasaki T, Watanabe M, Nagai Y, Hoshi T, Takasawa M, Nukata M, et al. Association of plasma homocysteine concentration with atherosclerotic carotid plaques and lacunar infarction. *Stroke* 2002; 33(6): 1493-6.
  67. Andersson A, Hutilberg B, Lendgreen A. Redox status of plasma homocysteine and other plasma thioles in stroke patients. *Atherosclerosis* 2000; 151(2): 535-9.
  68. Gale CR, Ashurst H, Phillips NJ, Moat SJ, Bonham JR, Martyn CN. Renal function, plasma homocysteine and carotid atherosclerosis in elderly people. *Atherosclerosis* 2001; 154(1): 141-6.
  69. Huang Y, Zhao YI, Li S. Hyperhomocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase gene, and other risk factors in ischemic stroke. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2002; 82(2): 119-22.
  70. Bushnell CD, Goldstein LB. Homocysteine testing in patients with acute ischemic stroke. *Neurology* 2002; 59(10): 1541-6.
  71. Madonna P, de Stefano V, Coppola A, Cirillo F, Cerbone AM, Orefio G, et al. Hyperhomocysteinemia and other inherited prothrombotic conditions in young adults with a history of ischemic stroke. *Stroke* 2002; 33(6): 51-6.
  72. Tanne D, Haim M, Goldbourt U, Boyko V, Doolman R, Adler Y, et al. Prospective study of serum homocysteine and risk of ischemic stroke among patients with preexisting coronary heart disease. *Stroke* 2003; 34(3): 632-6.
  73. El Kassi MM, Zakhry MM. Oxidative stress in the context of acute cerebrovascular stroke. *Stroke* 2000; 31(8): 1889-92.
  74. Spence JD, Howard W, Chambless LE, Malinow MR, Petigrew LC, Stampfell M, et al. Vitamin intervention for stroke prevention trial: rationale and design. *Neuroepidemiology* 2001; 20(1): 16-25.
  75. van Guldener C, Stehouwer CD. Hyperhomocysteinemia, vascular pathology, and endothelial dysfunction. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26(3): 281-9.
  76. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: metaanalysis. *JAMA* 2002; 288(16): 2015-22.
  77. Vera CH. La enfermedad cerebrovascular: aspectos clínicos y epidemiológicos. Tesis de grado para Especialista de Medicina General Integral. La Habana 1999.
  78. Hassan A, Markus HS. Genetic and ischaemic stroke. *Brain* 2000; 123(Pte9): 1788-812.
  79. Meshia JF. Addressing the heterogeneity of the ischemic stroke phenotype in human genetics research. *Stroke* 2002; 33(12): 2770-4.
  80. Starr J, Rush M, De Mey R, Dennis M. Parental cause of death in stroke. *Cerebrovasc Dis* 2001; 11(1): 65-70.
  81. Venti M, Parnetti L, Gallai V. Genetics of ischemic stroke. *Clin Exp Hypertens* 2002; 24(7-8): 531-4.
  82. Szolnoki Z, Somogyvari F, Kondacs A, Szabo M, Fodor I. Evaluation of the interactions of common genetic mutations in stroke subtypes. *J Neurol* 2002; 249(10): 1391-7.
  83. Jerrard-Dunne P, Markus HS, Steckel DA, Buehler A, von Kegler S, Sitzer M. Early carotid atherosclerosis and family history of vascular disease: specific effects on arterial sites have implications for genetic studies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23(2): 302-6.
  84. Grossmann R, Geisen U, Merati G, Mullges W, Schambeck CM, Walter U, et al. Genetic risk factors in young adults with "cryptogenic" ischemic cerebrovascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2002; 13(7): 583-90.
  85. Li C, Zhang C, Qiu S, Lu X, Zeng Y, Wu H, et al. Polymorphisms of ACE-1 and MTHFR genes and genetic susceptibility of ischemic stroke. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2002; 82(15): 1046-9.
  86. Meiklejohn DJ, Vickers MA, Morrison ER, Dijkhuisen R, Moore I, Urbaniak SJ, et al. *Br J Haematol.* 2001; 112(3):621-31
  87. González-Conejero R, Lozano ML, Rivera J, Iniesta JA, Moraleda JM, et al. Polymorphisms of platelet membrane glycoprotein Ib associated with arterial thrombotic disease. *Blood* 1998; 92(8): 2771-6.

88. Kolovou GD, Daskalova DCh, Hatzivassiliou M, Yiannakouris N, Pilatis ND, Elisaf ND, et al. The epsilon 2 and 4 alleles of apolipoprotein E and ischemic vascular events in the Greek population-implications for the interpretation of similar studies. *Angiology* 2003; 54(1): 51-8.
89. Hassan A, Ali N, Dong Y, Carter ND, Markus HS. Atrial natriuretic peptide gene G664A polymorphism and the risk of ischemic cerebrovascular disease. *Neurology* 2001; 57(9): 1726-8.
90. Reiner AP, Kiemar PN, Schwartz SM, Longstreth WT Jr, Pearce RM, Rosendal FR, et al. Genetic variants of platelet

glycoprotein receptors and risk stroke in young women. *Stroke*. 2000; 31(7): 1628-33.

91. Lim BC, Ariens RA, Carter AM, Weisel JW, Grant PJ. Genetic regulation of fibrin structure and function: complex gene-environment interactions may modular vascular risk. *Lancet*. 2003; 361(9367): 1424-31.
92. Gálvez Vargas R y Rodríguez-Contreras Pelayo R. Teoría de la causalidad en epidemiología. En: Piedrola Gil G. *Medicina Preventiva y Salud Pública*. 8va. Ed. Barcelona: Salvat; 1990.

