

Niveles de lipoproteínas en pacientes con enfermedad cerebrovascular oclusiva aterotrombótica

Palabras claves: Lipoproteínas, atherosclerosis, enfermedad cerebrovascular oclusiva aterotrombótica.

Key words: Lipoproteins, atherosclerosis, vascular brain occlusive atherothrombo

Recibido: 29/01/2011
Aceptado: 17/06/2011

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: <http://www.medigraphic.com/patologiaclinica>

156

Kenia Tribín Rivero,* Ana María Pérez Berlanga,** Leonardo Laguna Salvia,*** María Antonia Escobar Balboa,* Ana Margarita Manso López,*** Enrique Abraham Marcel⁺

* Patología Clínica. Hospital Clínico Quirúrgico (HCQ). Holguín, Cuba.

** Patología Clínica. Hospital «Vladimir Ilich Lenin». Holguín, Cuba.

*** Medicina Interna. HCQ.

⁺ Dirección Nacional de Hospitales, Ministerio de Salud Pública.

Correspondencia:

Kenia Tribín Rivero

Hospital Clínico Quirúrgico Lucía Iñiguez Landín.

Carretera del Valle s/n. Holguín. Cuba. CP 82800

Tel: (537) 0124-484181

E-mail: tribin@hcqho.hlg.sld.cu

Resumen

La enfermedad cerebrovascular es una de los problemas más comunes que afecta a adultos de cualquier parte del mundo y constituye la tercera causa de muerte en países desarrollados. Su génesis principal es un proceso multifactorial denominado atherosclerosis. El objetivo de nuestro trabajo fue valorar los niveles de lipoproteínas en pacientes con enfermedad cerebrovascular oclusiva aterotrombótica, evaluando su comportamiento según edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), otros factores de riesgo y niveles de colesterol, así como triglicéridos. Estudio descriptivo con una muestra intencionada de 50 pacientes ingresados en los Hospitales «Lucía Iñiguez Landín» y «Vladimir Ilich Lenin» (septiembre 2009 a septiembre 2010). Se determinaron los parámetros bioquímicos a través de métodos analíticos vigentes y, posteriormente, se aplicaron métodos teóricos, empíricos y estadísticos, como porcentajes y algunas medidas de asociación correlación. En el mayor porcentaje de los pacientes, se observaron patrones lipídicos aterogénicos, con un comportamiento proporcional a la edad avanzada, el

Abstract

Vascular brain disease is one of the most common conditions affecting adults of all parts of the world, constituting the third leading cause of death in developed countries, its main origin is a many factors process known as atherosclerosis. The aim of our study was to assess the levels of lipoproteins in patients with atherothrombotic occlusive vascular brain disease, evaluating its performance according to age, sex, body mass index (BMI), other risk factors and levels cholesterol and triglycerides. A descriptive study was conducted with a purposive sample of 50 patients admitted with this diagnosis in the vascular brain units at «Lucía Iñiguez Landín» and «Vladimir Ilich Lenin» University Hospitals, both of Holguín, in the period September 2009 to September 2010. Biochemical parameters were determined through analytical methods and then apply existing theoretical methods, empirical and statistical, in the past: rates and some measures of association mapping. Was observed in the highest percent of patients, atherogenic lipid pattern, with a proportional performance with advancing

sexo masculino, la piel blanca, la obesidad y otros factores de riesgo como la hipertensión arterial, el hábito de fumar y la enfermedad cardiovascular, existiendo correspondencia entre los valores de lipoproteínas, colesterol y triglicéridos.

age, male gender, white skin, obesity and other risk factors as hypertension, smoking and disease cardiovascular correspondence exists between the values of lipoproteins and cholesterol and triglycerides.

Introducción

La enfermedad cerebrovascular (ECV) es uno de los problemas de salud más importantes y una de las causas de morbilidad humana más frecuentes en la mayoría de los países desarrollados. Se trata de una afección que, aunque puede ocurrir en cualquier etapa de la vida, predomina en personas de la tercera edad, cuando la probabilidad de morir se duplica por cada década.

La Organización Mundial de la Salud la define como la instauración rápida de síntomas clínicos de disfunción cerebral focal o global con una duración mayor de 24 horas, o que conduce a la muerte sin otra causa que el origen vascular.¹

La mortalidad por esta afección oscila entre 35 y 200 casos por cada 10,000 habitantes por año en países desarrollados, donde constituye la tercera causa de muerte en adultos (10%), y una de las patologías más frecuentes de incapacidad física y psíquica. Aunque la mortalidad por esta causa está disminuyendo en esos países, en Latinoamérica está aumentando la prevalencia hasta el punto de considerarse un problema de salud pública.^{2,3}

En Cuba, anualmente mueren en promedio 7,900 personas por esta causa. Así, en el año 2008 la mortalidad total para todas las edades fue 9,249 defunciones, de ellas aproximadamente 85% tenían 60 años o más, lo cual indica que en esta edad hay mayor riesgo de muerte por enfermedad cerebrovascular.⁴ Dichas cifras ubican a esta patología, también en nuestro medio, como la tercera causa de muerte; a pesar de que, en los últimos años ha existido una tendencia favorable en la detección, tratamiento y control de la hipertensión arterial (HTA), como causa principal de este tipo de patología.

Dentro de las enfermedades cerebrovasculares, la isquémica es el tipo más frecuente (85-90%) y ha sido clasificada de acuerdo con el mecanismo de la isquemia en: trombóticas, embólicas y hemodinámicas; y de acuerdo con las categorías clínicas, en: aterotrombóticas, cardioembólicas, lacunar, causa inhabitual y causa indeterminada. El infarto aterotrombótico representa entre 14-40%.

La enfermedad cerebrovascular de origen isquémico se caracteriza por una oclusión repentina de un vaso intracraneal que reduce la corriente sanguínea en la región encefálica que el vaso irriga. Las consecuencias del riego reducido dependen de la circulación colateral, que está sujeta a la anatomía vascular de cada persona y al sitio de la oclusión.⁵

La aterosclerosis constituye la base patomorfológica, patofisiológica y patobioquímica de las enfermedades cerebrovasculares.

La aterogénesis humana es un proceso patológico de origen multifactorial, compuesto de dos fenómenos interrelacionados: la aterosis, acumulación focal lipídica intra y extracelular, con formación de células espumosas y reacción inflamatoria; y la esclerosis, endurecimiento cicatrizal de la pared arterial, caracterizado por el aumento de miocitos, distrofia de la matriz extracelular, calcificación y necrobiosis con mayor infiltración inflamatoria. La evolución aterosclerosa es lenta porque comienza con el nacimiento hasta desarrollar su lesión fundamental: la placa de ateroma.⁶

Los lípidos y lipoproteínas constituyen factores de gran importancia en el origen de la aterogénesis, conjuntamente con los heredofamiliares (genéticos) y los premórbidos mencionados.

Los lípidos (fosfolípidos, triglicéridos y colesterol), por no ser solubles en un medio acuoso como el plasma, se unen a proteínas específicas (apopro-

teínas) para así circular en la sangre, formando las lipoproteínas; éstas constituyen macromoléculas metabólicamente diferentes; un sistema heterogéneo de estructuras de variados tamaños, densidad, composición química, características de flotación y movilidad electroforética, que «engloban» a los lípidos apolares o hidrófobos en su interior (triglicéridos y colesterol esterificado), mientras que la superficie externa está constituida por lípidos polares (colesterol no esterificado y fosfolípidos) y por apoproteínas.⁷

Dentro de las lipoproteínas encontramos las de alta densidad (HDL), de baja densidad (LDL), de muy baja densidad (VLDL), de densidad intermedia (LDL), la lipoproteína (a) (Lp(a)) y los quilomicrones; las cuatro primeras son de gran interés clínico. La LDL colesterol (LDLc) es rica en colesterol esterificado y es la más aterogénica, típicamente representa entre 60-70% del colesterol sérico total y contiene una apolipoproteína nombrada apo B-100 (apo B). Su función es transportar el colesterol desde el hígado hacia los tejidos periféricos. La HDL colesterol (HDLc) es la más pequeña y densa, normalmente representa entre 20-30% del colesterol sérico total, sus niveles se han correlacionado de forma inversa con el riesgo de la enfermedad aterosclerótica (efecto protector), y sus principales lipoproteínas son la apo A-I y apo A-II. Su función es transportar el colesterol desde los tejidos periféricos hasta el hígado. Las VLDL son lipoproteínas ricas en triglicéridos de origen endógeno, pero contienen entre 10-15% del colesterol plasmático, se sintetizan en el hígado y son precursoras de las LDL. Se ha atribuido poder aterogénico a algunas de sus formas. Sus apolipoproteínas son la apo B-100, las apo C (I, II y III) y la apo E.

En los últimos años ha cobrado relevancia la lipoproteína (a) (Lp(a)), rica en ésteres de colesterol y fosfolípidos, que se asemeja en su composición a la LDL, pero la diferencia esencial entre ambas radica en que la Lp(a) presenta una apolipoproteína, la apo (a), que está unida a la apo B100 por un

puente disulfuro, y es estructuralmente parecida al plasminógeno, similitud estructural que le confiere la capacidad de unirse con la fibrina y a las proteínas de las membranas celulares. La Lp(a) puede interferir con la fibrinólisis, así como favorecer los depósitos de lípidos y estimular el crecimiento de células musculares lisas, lo cual favorece la aterogénesis, por lo que constituye un factor genético de riesgo para la atherosclerosis.^{7,8}

Dentro de los lípidos más importantes transportados en la sangre, cuya determinación es factible por el laboratorio clínico, se encuentran colesterol y triglicéridos. El colesterol se presenta libre y esterificado. Es el componente fundamental de la membrana de muchas células y precursor de compuestos biológicamente activos como hormonas, sales biliares y vitamina D3. El colesterol endógeno es producido en el hígado, mientras que el exógeno lo aportan los alimentos, es absorbido por el intestino y empaquetado en forma de ésteres de colesterol, formando los quilomicrones, unido a los triglicéridos de la dieta. Los triglicéridos pueden ser grandes generadores de trastornos aterogénicos, sus altos niveles pueden desplazar a la HDL, y ser responsables también de la producción de coágulos que bloqueen arterias con la consiguiente aparición de enfermedad cerebrovascular.⁹

Hoy sabemos que no sólo es importante disminuir el colesterol total, sino mejorar el perfil lipídico, ya que una vez controlados los niveles de LDLc, por cada 0,03 mmol/L que aumente la HDLc se añade una reducción adicional del riesgo aterogénico entre 2-3%.

La determinación combinada de apolipoproteína A-I y apolipoproteína B y el cálculo de la relación apolipoproteína B/apolipoproteína A-I permite reconocer trastornos del metabolismo lipídico y el riesgo a desarrollar atherosclerosis, proporcionando un excelente suplemento a la determinación clásica de colesterol HDL y LDL. Una alta concentración de apolipoproteína A-I (HDL) y una baja de apolipoproteína B (LDL) están claramente relacionadas con un riesgo reducido de contraer estas enfer-

medades.¹⁰ Su determinación en el laboratorio clínico, tanto como la de colesterol y triglicéridos, se puede realizar mediante métodos seguros, útiles, económicos y rápidos, logrando adecuadas especificidad, sensibilidad, exactitud y precisión, lo que sería probablemente relevante en la predicción de la aterogénesis en pacientes con enfermedad cerebrovascular.

Los anteriores elementos demuestran la necesidad de realizar la presente investigación, en la que nos hemos planteado como objetivos ampliar el conocimiento sobre los niveles de lipoproteínas en pacientes con enfermedad cerebrovascular oclusiva aterotrombótica, caracterizando los niveles de lipoproteínas (apo A, B y Lp(a)), según la edad, el sexo, el índice de masa corporal (IMC) y otros factores de riesgo asociados y evaluando la correspondencia entre los valores de lipoproteínas (apo A, B y Lp(a)), con los niveles de colesterol y los triglicéridos.

Materiales y métodos

Estudio descriptivo que incluyó 50 pacientes con enfermedad cerebrovascular oclusiva aterotrombótica, que fueron ingresados en el Servicio de Cerebrovascular del Hospital Clínico Quirúrgico Provincial Docente «Lucía Iñiguez Landín» y la Unidad de Cuidados Intermedios del Hospital Provincial Docente «V.I. Lenin», ambos de la provincia Holguín, en el periodo comprendido entre septiembre de 2009 y septiembre de 2010. Se incluyeron voluntarios de uno u otro sexo, con diagnóstico de enfermedad cerebrovascular oclusiva aterotrombótica por tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo.

A todos los sujetos de estudio inicialmente se les realizó tomografía de cráneo, con el objetivo de confirmar el diagnóstico y seleccionar la muestra. El resultado se consideró positivo cuando la imagen demostraba una zona hipodensa en el territorio de la arteria dañada, que coincidía topográficamente con la sugerida por el examen clínico.

Tras explicarle minuciosamente, a cada individuo o familiar, la naturaleza del estudio y entregarle por escrito las características de cada procedimiento, así como las instrucciones para su realización, se efectuó examen antropométrico y determinación de índice de masa corporal (IMC) a cada uno de los pacientes seleccionados.

La determinación de lípidos y lipoproteínas se realizó siempre en el primer mes de ocurrido el episodio isquémico con el analizador automático Hitachi 902 del Hospital Clínico Quirúrgico «Lucía Iñiguez Landín». En su calibración, se empleó solución salina a 0.9% y el suero calibrador C.f.a.s para sistemas automatizados.

En el caso de las lipoproteínas se emplearon diagnosticadores de la firma comercial italiana Futura System S.r.l y, para controlar la calidad de los resultados, sueros controles para intervalos normales y patológicos: Precinorm U y Precipath U, respectivamente.

Métodos y técnicas de procesamiento, análisis y presentación de la información: los datos resultantes, en correspondencia con la clasificación de las variables según su intervención en el problema y la escala de medición, se recogieron en una matriz diseñada al efecto y, posteriormente, se introdujeron para su procesamiento en una base de datos confeccionada para tal efecto.

Se utilizaron métodos teóricos, empíricos y estadísticos; dentro de estos últimos se usaron proporciones y porcentajes además de algunas medidas de asociación y correlación. Los resultados se presentaron en tablas de distribuciones de frecuencias absolutas y relativas.

Aspectos éticos: se tuvieron en cuenta los Principios Éticos para Investigaciones Biomédicas con Seres Humanos de la World Medical Association, Declaration of Helsinki (59th WMA General Assembly, Seoul, October 2008), así como la Guía de la OMS para los Comités de Ética de las Investigaciones, establecida por el Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) en el año 2002.

De acuerdo con tales postulados éticos, a todos los pacientes o familiares se les explicó, de forma oral y por formulario escrito, las características de esta investigación, su importancia, beneficios y, a pesar de no existir riesgos potenciales personalizados psíquicos ni físicos, se cumplieron los principios de voluntariedad, así como claridad, comprensión y veracidad de la información, solicitando su participación y aprobación.

Resultados

Nuestro estudio incluyó 50 pacientes con diagnóstico de enfermedad cerebrovascular oclusiva aterotrombótica, mayores de 40 años. Los niveles elevados de lipoproteínas mostraron predominio en los mayores de 60 años y un mayor porcentaje en el grupo de 80-90 años (28%) (cuadro I).

Respecto a los resultados de las lipoproteínas estudiadas, 74% de la muestra presentó niveles

elevados de apo B, 68% de Lp(a) y 58% mostró cifras inferiores al intervalo de referencia para la apo A, comportamiento que tuvo su mayor representación en el grupo etáreo referido anteriormente.

El cuadro II muestra los niveles de lipoproteínas según el género, donde se observa un evidente predominio del sexo masculino, tanto en la generalidad de la muestra, como en aquellos con niveles elevados de apo B y Lp(a), y disminuidos de apo A, con representaciones de 48, 52 y 36%, respectivamente.

Se pudo constatar además, según la valoración nutricional, una mayor cuantía entre sobre pesos y obesos (31 pacientes), con un predominio de los primeros, quienes mostraron además los mayores porcentajes de patrones lipídicos altamente aterogénicos (34 y 40% con apo B y Lp(a) elevadas, respectivamente, y 28% con apo A disminuida) (cuadro III).

El cuadro IV muestra la distribución de los valores de lipoproteínas en los pacientes con

160

Cuadro I. Comportamiento de los niveles de apolipoproteínas en pacientes con enfermedad cerebrovascular según grupo de edades.

Grupos de edad (años)	Apo A			Apo B			Lipoproteína (a)		
	Elevado n	Normal n	Disminuido n	Elevado n	Normal n	Disminuido n	Elevado n	Normal n	
40-49	0	0.0	4	8.0	1	2.0	5	10.0	0
50-59	1	2.0	2	4.0	4	8.0	4	8.0	1
60-69	1	2.0	3	6.0	7	14.0	8	16.0	2
70-79	0	0.0	3	6.0	7	14.0	7	14.0	1
80-89	1	2.0	4	8.0	9	18.0	10	20.0	2
> 90	0	0.0	2	4.0	1	2.0	3	6.0	0
Total	3	6.0	18	36.0	29	58.0	37	74.0	7

Cuadro II. Comportamiento de los niveles de apolipoproteínas en pacientes con enfermedad cerebrovascular según sexo.

Sexo	Apo A			Apo B			Lipoproteína (a)		
	Elevado n	Normal n	Disminuido n	Elevado n	Normal n	Disminuido n	Elevado n	Normal n	
Masculino	2	4.0	12	24.0	18	36.0	24	48.0	6
Femenino	1	2.0	6	12.0	11	22.0	13	26.0	1
Total	3	6.0	18	36.0	29	58.0	37	74.0	7

Cuadro III. Comportamiento de los niveles de apolipoproteínas en pacientes con enfermedad cerebrovascular según valoración nutricional.

Valoración nutricional	Apo A			Apo B			Lipoproteína (a)		
	Elevado n	Normal n	Disminuido n	Elevado n	Normal n	Disminuido n	Elevado n	Normal n	
Bajo peso	1 2.0	1 2.0	1 2.0	2 4.0	1 2.0	0 0.0	2 0.0	1 6.0	
Normopeso	2 4.0	5 4.0	9 8.0	9 12.0	3 6.0	4 12.0	9 10.0	7 12.0	
Sobrepeso	0 0.0	9 20.0	10 28.0	17 34.0	1 0.0	1 0.0	13 40.0	6 2.0	
Obeso	0 0.0	3 10.0	9 20.0	9 24.0	2 6.0	1 0.0	10 18.0	2 12.0	

Cuadro IV. Comportamiento de los niveles de apolipoproteínas en pacientes con enfermedad cerebrovascular (ECV) según otros factores de riesgo.

Factores de riesgo	Apo A			Apo B			Lipoproteína (a)		
	Elevado n	Normal n	Disminuido n	Elevado n	Normal n	Disminuido n	Elevado n	Normal n	
HTA	8 16.0	12 24.0	18 36.0	21 42.0	10 20.0	7 14.0	29 58.0	9 18.0	
ECV previa	3 6.0	4 8.0	3 6.0	6 12.0	2 4.0	2 4.0	7 14.0	3 6.0	
Enf. cardiovasc.	3 6.0	6 12.0	8 16.0	11 22.0	5 10.0	1 2.0	13 26.0	4 8.0	
Hábito de fumar	5 10.0	8 16.0	20 40.0	19 38.0	10 20.0	4 8.0	19 38.0	14 28.0	
Diabetes mellitus	2 4.0	2 4.0	1 2.0	3 6.0	1 2.0	1 2.0	4 8.0	1 2.0	

Abreviaturas: HTA = Hipertensión arterial. ECV = Enfermedad cerebrovascular. Enf. cardiovasc. = Enfermedad cardiovascular.

161

Cuadro V. Comportamiento de los niveles de apolipoproteínas en pacientes con enfermedad cerebrovascular según niveles de colesterol.

Niveles de colesterol	Apo A			Apo B			Lipoproteína (a)		
	Elevado n	Normal n	Disminuido n	Elevado n	Normal n	Disminuido n	Elevado n	Normal n	
Elevado	1 2.0	6 12.0	27 54.0	23 46.0	6 12.0	5 10.0	21 52.0	13 26.0	
Normal	2 4.0	10 20.0	2 4.0	13 26.0	1 3.0	0 0.0	12 14.0	2 4.0	
Disminuido	0 0.0	2 4.0	0 0.0	1 2.0	0 0.0	1 2.0	1 2.0	1 2.0	

enfermedad cerebrovascular, según la presencia de otros factores de riesgo además de los analizados anteriormente, observándose como los de mayor prevalencia: la HTA (76%), el hábito de fumar (66%) y las enfermedades cardiovasculares (34%), que constituyeron además los que más se presentaron en pacientes con niveles séricos de

lipoproteínas aterogénicas. Sólo 6% de la muestra no presentó factores de riesgo asociados.

Entre los pacientes hipertensos, 42% manifestaron cifras de apo B elevadas, 58% aumentos de Lp(a) y 36% niveles de apo A disminuidos; y en los fumadores, se observó que la apo B y la Lp(a) estuvieron elevadas cada una en 38% de la muestra

Cuadro VI. Comportamiento de los niveles de apolipoproteínas en pacientes con enfermedad cerebrovascular según niveles de triglicéridos.

Niveles de triglicéridos	Apo A				Apo B				Lipoproteína (a)							
	Elevado n	Elevado %	Normal n	Normal %	Disminuido n	Disminuido %	Elevado n	Elevado %	Normal n	Normal %	Disminuido n	Disminuido %	Elevado n	Elevado %	Normal n	Normal %
Elevado	3	6.0	7	14.0	17	34.0	20	40.0	4	8.0	3	6.0	15	30.0	12	24.0
Normal	0	0.0	3	6.0	11	22.0	10	20.0	3	6.0	1	2.0	10	20.0	4	8.0
Disminuido	0	0.0	8	16.0	1	2.0	7	14.0	0	0.0	2	4.0	9	18.0	0	0.0

y que fueron superadas por los valores disminuidos de apo A (40%).

En lo que respecta a las enfermedades cardiovasculares asociadas, también constituyó un importante factor de riesgo en los pacientes con patrones lipídicos patológicos, presentándose entre 22-26% de los sujetos con apo B y Lp(a) elevadas, respectivamente, así como en 16% de los que presentaron niveles plasmáticos de apo A disminuidos.

Los restantes factores de riesgo explorados, aunque en menor cuantía, también estuvieron representados en este estudio, en orden decreciente de frecuencia: la enfermedad cerebrovascular previa, el alcoholismo, la diabetes mellitus y los antecedentes familiares de enfermedad cerebrovascular. Llama la atención en nuestra investigación la elevada frecuencia de pacientes portadores de los principales factores de riesgo de la aterosclerosis, presentándose una asociación de tres o más de ellos en 94% de los casos.

En las distribuciones porcentuales de los niveles de apolipoproteínas en pacientes con enfermedad cerebrovascular para cada una de las categorías de colesterol total (CT) (cuadro V), se apreció que los valores elevados de CT coincidieron en 46% de los casos con apo B aumentada, en 52% con Lp(a) elevada y en 54% con los que presentaron valores disminuidos de apo A. Asimismo, los triglicéridos, aunque en menor medida que el colesterol, revelan un aumento del patrón lipídico aterogénico acorde al incremento de sus cifras (40, 30 y 34% para valores elevados de apo B, Lp(a) y disminuidos de apo A, respectivamente) (cuadro VI).

Discusión

El incremento de la prevalencia de las enfermedades no transmisibles es un hecho que se observa como expresión, entre otros factores, del envejecimiento poblacional, con una elevada proporción de personas de 50 años y más. Nuestros resultados coinciden con varias investigaciones que han encontrado la mayor incidencia de enfermedad cerebrovascular isquémica entre los 70 y 79 años de edad, y otras, como la realizada por Rodríguez Acosta R y colaboradores, encontraron un predominio en mayores de 60 años.

De este modo, la senectud se encuentra dentro de los tres principales factores de riesgo no modificables, tanto para la incidencia como para la mortalidad por enfermedad cerebrovascular, aumentando sus tasas progresivamente con la edad. Estudios epidemiológicos documentan que después de los 60 años se incrementa el riesgo de sufrir un ictus, fundamentalmente isquémico, y se ha calculado que, por cada década después de los 50 años, se duplica el riesgo de padecer dicha enfermedad. Así, en el caso de 50 a 74 años, la probabilidad es cinco veces superior a los de menor edad, y al tener 75 años o más, la probabilidad de padecer un accidente cerebrovascular aumenta ocho veces.^{11,13}

Inferimos que la mayor incidencia en hombres está relacionada con mayor número de factores de riesgo modificables en este género, como son hábitos tóxicos y obesidad, entre otros, vinculados a las costumbres e idiosincrasia de nuestra pobla-

ción. Varias investigaciones, como la realizada por Flores P y asociados, plantean predominio en el sexo masculino hasta los 69 años, y después de los 70 años en el femenino. La mayor parte de la bibliografía consultada redonda en que las mujeres son más propensas a padecer de enfermedad cerebrovascular, debido a que tienen esperanza de vida mayor y la incidencia de la enfermedad incrementa con el avance de la edad, por lo que entre las personas mayores de 85 años, las mujeres tienen una incidencia mayor.

Los estrógenos constituyen un factor protector en la mujer para enfermedad cerebrovascular. Una vez que entra en su fase menopásica, éstos disminuyen y se incrementa la incidencia, igualando o superando la registrada en el hombre. Además de que la aterosclerosis es acelerada por el clímenopausia, en proporción lineal a la involución ovárica y la disminución hormonal, se ha registrado un aumento cada vez más mayor de obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial, tabaquismo e ingestión de bebidas alcohólicas en las mujeres en las últimas décadas de la vida. Aunque las tasas de muerte por enfermedad cerebrovascular son mayores en mujeres, la muerte en éstas se produce, en promedio, 2.71 años después que en los hombres.^{14,15}

Un importante problema de salud en nuestro medio es la obesidad. Existen muchas series que la relacionan con la hiperlipidemia y la enfermedad cerebrovascular. Es un hecho bien analizado que en los sujetos obesos se presenta un patrón lipídico que se caracteriza por su alta aterogénicidad, con incremento de ácidos grasos libres, de las lipoproteínas ricas en triglicéridos y de la fracción pequeña y densa de las lipoproteínas de baja densidad (aterógenas por excelencia); así como la disminución de las lipoproteínas de alta densidad (antiaterogénicas). La reducción de estas últimas parece relacionada con el descenso de la actividad de la lipoproteinlipasa unido a incremento de la actividad de la lipasa hepática, con lo que estaría reducida la síntesis y aumentado el catabolismo

de las HDL respectivamente, lo que favorece la hipercolesterolemia.

Estos cambios aumentan el riesgo de enfermedades vasculoviscerales, como es la enfermedad cerebrovascular, en el individuo obeso y lo hacen más susceptible al proceso ateroscleroso que los de peso normal. Se ha planteado que estas alteraciones se encuentran fundamentalmente en los pacientes que han adquirido la obesidad en la adultez, y que todos estos factores revierten hacia límites normales con la pérdida de peso. Consideramos que los factores referidos influyeron en el comportamiento que existió en nuestros pacientes.

El amplio conocimiento de los factores de riesgo para diversas enfermedades permite a los sistemas sanitarios trazar estrategias en aras de fortalecer la atención médica y lograr la reducción de la incidencia de muchas noxas. Se plantea que para poder considerar a las dislipidemias como factor de riesgo cerebrovascular deben tenerse en cuenta la presencia de otros factores de riesgo.

Diferentes estudios epidemiológicos han mostrado que la hipertensión arterial (HTA) es una variable predictora de daño vasculovisceral que puede tener expresión clínica en los diferentes órganos diana. Constituye el principal factor de riesgo para sufrir una enfermedad cerebrovascular, ya que aumenta su incidencia 4-5 veces, y frecuentemente coexiste con la dislipoproteinemia.¹⁶

La hipertensión arterial, muchas veces ignorada o mal controlada por quien la padece, parece desempeñar su papel dañino fundamental al propiciar el aumento de las fuerzas que ejercen la sangre y sus componentes sobre el endotelio arterial y convertir las lesiones más precoces, como las estrías adiposas, en lesiones más avanzadas como son las placas fibrosas y las graves. Estas últimas son consideradas como lesiones elevadas porque al hacer protrusión o salida hacia la luz arterial reducen el espacio por donde debe pasar la sangre y, por tanto, se disminuye su aporte al cerebro, con lo que ha sido reconocida la estrecha relación entre la hipertensión arterial y la obstrucción local

de pequeñas arterias perforantes causada por la lipohialinosis, factor que interviene patológicamente en la vasculopatía hipertensiva.

Se han descrito además factores inherentes a la hipertensión arterial que pueden favorecer o aumentar el daño orgánico cerebral. Existen reportes de que mientras más severa sea la hipertensión arterial y mayor su tiempo de evolución, mayores serán las alteraciones estructurales y funcionales de la circulación cerebral que favorecen a la lesión orgánica. Las consecuencias clínicas del remodelado vascular asociado a la elevación mantenida de la presión arterial van a ser diferentes en función del tipo de vaso; así, la afectación de pequeños vasos provoca hipoperfusión de órganos e isquemia, lo cual favorece el ictus cerebral. También se ha evaluado que el paciente geriátrico hipertenso triplica el riesgo de muerte por enfermedad cerebrovascular en general. En este sentido, se ha considerado que la edad avanzada favorece el desarrollo y mantenimiento de la hipertensión sistólica, y esta última se asocia con elevada frecuencia en la enfermedad cerebrovascular, incluso superior a la diastólica, llegando a ser un riesgo hasta cuatro veces superior de daño vascular cerebral e infarto, hechos que refuerzan los resultados de nuestra serie.¹⁷

El hábito de fumar constituyó en nuestro estudio el segundo factor de riesgo. Incuestionablemente este hábito ejerce efecto aditivo perjudicial a la dislipidemia, enfermedad cerebrovascular y la hipertensión arterial; con esta última tiene evidentes conexiones, por lo que se ha postulado que el hábito de fumar constituye un importante factor de riesgo para la enfermedad cerebrovascular, al comprometer el control y pronóstico del paciente hipertenso.

Estudios a nivel mundial encontraron que el tabaquismo aumenta el riesgo relativo de enfermedad cerebrovascular isquémica en 1.56 en hombres y en 1.86 en mujeres, después de controlar otros factores de riesgo.

Este factor de riesgo independiente se asocia con el depósito de sustancias grasas en la carótida

y disminución de la luz de ésta; el estímulo de la nicotina al sistema nervioso simpático contribuye a la movilización de los ácidos grasos, del colesterol y otros lípidos procedentes de los depósitos de grasa, con la elevación de sus niveles en sangre. También disminuye los niveles de HDL-colesterol, eleva la presión arterial, lesiona el endotelio, incrementa los niveles plasmáticos de fibrinógeno y otros factores de la coagulación, aumenta la agregabilidad plaquetaria y el hematocrito, y eleva tanto la viscosidad como la hipercoagulabilidad sanguínea, todo lo que contribuye a la progresión de la aterosclerosis.¹⁸

La enfermedad coronaria es el segundo factor de riesgo más importante de enfermedad cerebrovascular isquémica en el mundo y se asocia con alta frecuencia a infartos cerebrales trombóticos. Ello justifica la concomitancia de los 17 ingresados con enfermedad cerebrovascular aterotrombótica y enfermedad cardiovascular presentes en nuestro estudio.

Se ha documentado que los pacientes con enfermedad coronaria tienen el doble de riesgo de padecer un ataque cerebrovascular, comparados con los que no la padecen. La presencia de hipertrrofia ventricular izquierda triplica el riesgo y la falla cardiaca congestiva lo cuadriplica. En 1997, Loh y colaboradores encontraron que, cinco años después de un infarto agudo de miocardio, la tasa de enfermedad cerebrovascular era de 8.1%, con riesgos aún mayores en pacientes de edad avanzada o con fracción de eyección menor de 28%.¹⁹

En lo referente a los episodios cerebrovasculares previos, se plantea que en los dos años siguientes a una enfermedad cerebrovascular isquémica, el siguiente evento vascular será muy probable otra enfermedad cerebrovascular. El ataque transitorio de isquemia (ATI) es un importante predictor de infarto cerebral, con un riesgo anual que puede llegar a 15%. Se ha considerado que de los pacientes que lo han presentado, 10% desarrollarán un ictus en los siguientes tres meses, de los cuales 50% lo harán en los dos días siguientes.

De modo general, el ictus isquémico recurre en el tiempo, a lo que contribuye la aterosclerosis por

constituir una enfermedad multivasicular que puede evolucionar progresivamente y que se manifestó en los valores lipídicos del grueso de nuestros pacientes.

En el caso de la diabetes mellitus, estimada entre los dos factores de riesgos más significativos para la enfermedad cerebrovascular isquémica junto a la hipertensión arterial, su efecto ha sido atribuido a dos causas fundamentales: la hiperglicemia y la hiperinsulinemia, ambas con repercusión en el proceso aterogénico, vinculada a la microangiopatía y a la progresión de la aterosclerosis cerebral en proporción directa a la hiperglicemia no controlada, lo que aumenta la severidad y la recurrencia de la enfermedad estudiada. La alteración en las lipoproteínas aterogénicas, el incremento de la agregación plaquetaria y la glicosilación de la pared arterial se señalan entre los mecanismos mediante los cuales la hiperglicemia puede causar arteriosclerosis. La diabetes ha sido considerada un factor de riesgo independiente, tanto para la enfermedad macrovascular como microvascular, al ocasionar disfunción endotelial, encontrándose entre 15-33% de los pacientes con ictus.^{20,21}

Se ha descrito que los niveles normales séricos de colesterol varían con la población y suelen aumentar con la edad. Staessen y otros señalan hasta 53% de adultos mayores con enfermedad cerebrovascular isquémica y cifras elevadas de colesterol. Un estudio en la población española de más de 65 años informa que 20% de esta población tiene concentraciones de CT superiores a 250 mg/dL y, por tanto, son susceptibles de intervención. Las cifras de dislipoproteinemias encontradas en nuestro estudio, donde predominaron los pacientes de edad avanzada, se ven reforzadas con lo planteado por estos autores.²²

La medición solamente del colesterol sérico total tiene valor limitado. Sin embargo, cuando se mide en conjunto con las diferentes lipoproteínas, sobre todo las LDL y las HDL, ofrece un panorama más amplio sobre la probabilidad de producción de ateroma y, por lo tanto, de riesgo de enfermedad cerebrovascular. La Lp (a) constituye uno de los

marcadores de enfermedad cerebrovascular más importantes, sobre todo, si se correlaciona con concentraciones elevadas de LDLc.

Está bien descrito el papel aterogénico de las LDL en la patología aterosclerótica, y es considerado como uno de los mejores predictores de la severidad de los eventos isquémicos. La asociación entre colesterol total y LDLc indica que la mayor parte de este colesterol es LDLc, que se acumula en la íntima arterial y favorece la formación de las lesiones ateroscleróticas y la ocurrencia de sus principales consecuencias, que son los eventos de tipo isquémico. También es conocido el papel protector de las HDL en los episodios isquémicos, hasta tal punto que para la enfermedad cerebrovascular es considerado como un factor de riesgo independiente. Una concentración de colesterol de HDL < 35 mg/dL significa un factor de riesgo independiente de enfermedad coronaria y enfermedad cerebrovascular. La reducción de las concentraciones del colesterol de HDL puede resultar de un defecto de la síntesis de apo A o de una aceleración de su catabolismo por un mayor contenido de triglicéridos, debido a una transferencia desde VLDL cuando éstas están elevadas. Aunque existe déficit de colesterol de HDL aislado, la gran mayoría de los casos se observa en las hipertrigliceridemias aisladas o hiperlipidemias mixtas.^{22,23}

La hipercolesterolemia favorece el desarrollo de la aterosclerosis en la carótida, facilita el proceso cerebral isquémico, que en el paciente hipertenso se hace pronunciado. La importancia de esta unión reside en la potencialización exponencial del riesgo cerebrovascular que implica. En este trabajo los niveles de colesterol total sanguíneo se asociaron con la presencia de ictus isquémico, y el perfil lipídico que se observó en los pacientes se caracterizó por ser aterogénico.

Nuestros resultados coinciden con lo reportado en la literatura para este tipo de pacientes; sin embargo, existen estudios de tipo prospectivo en los cuales no encontraron asociación entre el colesterol total y la incidencia del infarto cerebral.²³

El riesgo de enfermedad cerebrovascular en los individuos con hipertrigliceridemia aislada sigue siendo materia de controversia. Sin embargo, se acepta como un factor de riesgo independiente. En ocasiones no se ha encontrado relación directa de los triglicéridos como causa de producción de ateroma, pero muchas veces las hipertrigliceridemias están acompañadas de hipercolesterolemias. Valores elevados de triglicéridos enmascaran en diferentes grados los valores de los demás lípidos, dependiendo de la metodología utilizada.

Las hipertriglyceridemias corresponden a defectos leves a moderados del metabolismo de VLDL, ya que los defectos severos se expresan como hiperlipidemia mixta, debido al contenido del colesterol de las VLDL. Para abordar el mecanismo a través del cual se establece la relación entre el aumento de los triglicéridos del plasma y la enfermedad cerebrovascular, se han propuesto varias explicaciones, porque se sospecha que la incorporación a la pared arterial de las moléculas más pequeñas de VLDL y de IDL, que también contienen colesterol aunque en menor proporción, tienen un efecto aterogénico comparable al de las LDL. Sin embargo, es difícil disociar este efecto de las importantes modificaciones metabólicas que inducen los triglicéridos en otras lipoproteínas, como las HDL y las LDL.²³

Su posible papel patogénico está relacionado con la reducción de las concentraciones del colesterol de HDL, en virtud de la transferencia de triglicéridos de VLDL hacia HDL, lo cual incrementa la afinidad de estas últimas por la lipasa hepática, la cual las lleva a catabolismo terminal. Además, incrementa la densidad y reducción del tamaño de las LDL, que las hace más susceptibles a la oxidación; tiene un efecto trombogénico, al incrementar las concentraciones del inhibidor del factor activador del plaminógeno.⁷ Las cifras de las determinaciones lipídicas en los pacientes del presente estudio presentan una elevada correspondencia con lo citado anteriormente.

Estos elementos, además de todos los factores ya discutidos, como hipertensión arterial, obesidad, diabetes mellitus, hábitos tóxicos, entre otros, pueden estar involucrados en la aterogénesis y, por ende, en la ocurrencia de la enfermedad cerebrovascular aterotrombótica, entidad tan frecuente en nuestro medio y una de las principales causas de muerte e incapacidad.

Conclusiones

En los pacientes con diagnóstico de enfermedad cerebrovascular oclusiva aterotrombótica, se registraron niveles elevados de apo B y Lp(a), y disminuidos de apo A, en relación con la edad avanzada, el sexo masculino, la obesidad y otros factores de riesgo como la HTA, el hábito de fumar y la enfermedad cardiovascular. Existió correspondencia entre los valores de lipoproteínas mencionadas, colesterol y triglicéridos.

Referencias

1. World Health Organization. The WHO Stroke Surveillance System/2004. Geneva: WH Organization; 2006.
2. Situación de salud en las Américas Indicadores Básicos 2009. Washington: OPS; 2009.
3. Pila PR, Barrera GI. Perspectivas prometedoras en la enfermedad cerebrovascular isquémica. Parte I: Patogenia. Mapfre Med 2002; 13: 139-145.
4. Anuario estadístico de salud 2008. Edición en formato electrónico. La Habana: Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2009
5. Harrison. Principios de Medicina Interna. 16a ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 2006. p. 2297.
6. St Clair RW. Pathogenesis of atherosclerosis. Cardiol Rev 1997; 5: 14-24.
7. Álvarez R. Exploración del metabolismo de las lipoproteínas. En: Suardíaz JH, Cruz C, Colina AJ et al. Laboratorio clínico. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2004. p. 115-126.
8. Tsimikas S, Mooser V. Molecular Biology of Lipoproteins and Dislipidemias in Molecular Basic Cardiovascular Disease. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2002. p. 1008-1011.
9. Pocovi M, Mata P, Civeira F. Aplicación de los microarray biochips al estudio genético del riesgo cardiovascular. Diagnóstico genético de la hipercolesterolemia familiar. Clin Invest Arterioscl 2001; 13 (3): 91-95.
10. Riesen WF. Apolipoproteine. In: Thomas L (ed). Labor und Diagnose. 5th ed. Frankfurt: 1998. p. 171-190.
11. Rodríguez LA, Pila PR, Pila PR. Factores determinantes del pronóstico en el ictus isquémico en Cuba. Mapfre Med 2005; 16: 15-23.

12. Oficina Nacional de Estadísticas. Estudios y Datos sobre la Población Cubana 2001. Cuba: MINSAP; 2002.
13. Alcalá J, González R. Enfermedad cerebrovascular, epidemiología y prevención. Rev Fac Med UNAM 2007; 50 (1).
14. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002; 288: 321-333.
15. Celis JI, Hernández DL, King LM. Factores de riesgo para ECV. En: Guía Neurológica. 2004; 33-44.
16. Thrift AG, McNeil JJ, Forbes A, Donnan GA. Three important subgroups of hypertensive persons at greater risk of intracerebral hemorrhage. Melbourne Risk Factor Study Group. Hypertension 1998; 31: 1223-1229.
17. Coca A, de la Sierra A. La hipertensión arterial como factor de riesgo. En: Coca A, de la Sierra A. 3a ed. Decisiones clínicas y terapéuticas en el paciente hipertenso. Barcelona: JMS; 2002. p. 3-10.
18. Fernández-Brito JE, Roberto Wong R, Contreras D, Delgado J, Campos R et al. Impacto del tabaquismo como factor de riesgo aterosclerótico en edades tempranas. Rev Cub Invest Biomed 1999; 18 (3).
19. Actualización del tratamiento de la hipertensión arterial en adultos. Granada: Boletín Terapéutico Andaluz. 1998.
20. Markus HS, Alberts MJ. Update on genetics of stroke and cerebrovascular disease 2005. Stroke 2006; 37: 288-289.
21. Bergametti F, Denier C, Labauge P, Arnoult M, Boetto S et al. Mutations within the programmed cell death 10 gene cause cerebral cavernous malformations. Am J Hum Genet 2005; 76: 42-51.
22. Programa Nacional de prevención y control de las enfermedades cerebrovasculares. La Habana: MINSAP; 2000.
23. Aranda R. Tratamiento del hipertenso hiperlipémico. En: Coca A, de la Sierra A. 3a ed. Decisiones clínicas y terapéuticas en el paciente hipertenso. Barcelona: JMS; 2002. p. 469-477.

ANEXO I ORIENTACIONES PARA LOS ESTUDIOS

Estimado(a): _____, usted nos ha dado su consentimiento para formar parte de la investigación titulada "Comportamiento de niveles de lipoproteínas en pacientes con enfermedad cerebrovascular oclusiva aterotrombótica". Por este medio le comunicamos que, en base a los resultados hasta aquí obtenidos, ha sido seleccionado(a) para continuar en la investigación.

El próximo paso será realizarle los exámenes de sangre, los cuales se harán el día _____ de _____ de 20_____, a las: _____, en el Laboratorio Clínico Central del Hospital Clínico Quirúrgico Lucía Íñiguez Landín.

Para los mismos debe cumplir estrictamente las siguientes recomendaciones:

Para el análisis de sangre:

- Realice dieta normal y estable durante 7-14 días, baja en grasas al menos durante las 24 horas previas al análisis.
- Mantenga ayuno de 12 a 14 horas.
- No realice ejercicios físicos antes de la realización de la determinación, y evite nerviosismo innecesario.
- La realización del análisis se realizará en las primeras horas de la mañana.
- No tome los medicamentos que se señalan en el siguiente listado, durante tres semanas previas a la realización del estudio, ni bebidas alcohólicas.

Medicamentos: hipolipemiantes (ácido nicotínico, estatinas, resinas de intercambio iónico, policosanol, probucol, fibratos), esteroides anabólicos, antineoplásicos, anticonvulsionantes, retinoides, ciclosporina, anticonceptivos orales, adrenomiméticos beta, timolol (se explicará los medicamentos que pertenecen a cada grupo)

Le recordamos que estas son pruebas comunes, realizadas por personal capacitado y con experiencia, y antes de las mismas se le aclararán posibles dudas.

Debe tener presente que su participación es totalmente voluntaria, por lo que usted tiene el derecho de abandonar en cualquier momento la investigación, sin dar explicaciones ni temer represalias.

Si no pudiese acudir en la fecha establecida y necesita una nueva cita, o quisiera aclarar algún aspecto, le agradeceríamos se comunique a través de los teléfonos referidos.

www.mediographic.org.mx

Agradeciendo su colaboración,

Dra. Kenia Tribín Rivero.
Dra. Ana M. Pérez Berlanga.
Dr. Leonardo Laguna Salvia.

ANEXO II
MATRIZ DE DATOS

Nombre y Apellidos: _____

Edad: ____ Sexo: ____ No de H/C: _____

Peso: _____ Talla: _____ IMC: _____ VN: _____

APP: _____

APF: _____

Antecedentes de ATI: Sí ____ No _____

Recurrencia del evento isquémico: Sí ____ No _____

Hábitos Tóxicos: Tabaquismo: Sí ____ No _____

Complementarios:

TAC: _____

Colesterol: _____

Apo proteína A: _____

Triglicéridos: _____

Apo proteína B: _____

Lipoproteína a: _____

ANEXO III

**FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
PARA PARTICIPAR EN LA INVESTIGACIÓN**

«Comportamiento de niveles de lipoproteínas en pacientes con enfermedad cerebrovascular oclusiva aterotrombótica»

168

Hospital Clínico-Quirúrgico Docente Lucía Íñiguez Landín

Yo: _____ confirmo que el médico, Dr(a): _____
_____ me ha explicado en qué consiste y cuáles son los objetivos y la importancia de esta investigación, así como los riesgos, molestias y posibles complicaciones. Además he leído detenidamente lo escrito al dorso y se me han aclarado mis dudas. He comprendido perfectamente todo lo anterior y

DOY MI CONSENTIMIENTO

para participar voluntariamente en la entrevista, el examen físico y otros estudios de esta investigación (análisis de sangre y Tomografía axial computarizada).

Así mismo, permito el uso con fines investigativos de los datos que se obtengan, y su utilización en publicaciones, siempre y cuando, resulten beneficiosos para el desarrollo de la ciencia con fines humanitarios, sabiendo que toda la información recogida se mantendrá reservada y no serán revelados detalles personales.

Entiendo que **puedo retirar este consentimiento en cualquier momento**, si así lo decidiera, y conozco que si quisiera aclarar otra duda o aportar nuevos datos puedo dirigirme a la Dra. Kenia Tribín Rivero y al Dr. Leonardo Laguna Salvia en los Servicios de Laboratorio Clínico y Hematología del Hospital Clínico Quirúrgico Docente Lucía Íñiguez Landín, respectivamente, o contactarlos por el teléfono 481013, o a la Dra. Ana María Pérez Berlanga en el Servicio de Laboratorio Clínico del Hospital Lenin o contactarla por el teléfono 462011.

Estoy conforme con todo lo expuesto y confirmo que mi participación (o la de mi familiar) es completamente voluntaria. Y para que así conste, firmo a continuación expresando mi consentimiento:

Firma: _____ N.I.: _____

Dirección particular: _____

Testigo: Nombre: _____ Firma: _____

Lugar: _____ Fecha: _____ Hora: _____

Investigador: _____ Firma: _____