

Artículo original

¿Existe asociación entre enfermedad vascular cerebral e hipocolesterolemia en pacientes de la Secretaría de Salud?

Fca. del Carmen Mendoza Hernández,¹ Ma. Guadalupe Flores Alcántara,² Juan Antonio Suárez Cuenca,¹ Rocío Cruz Alvarado,¹ Tomás Ramos Morales,¹ Janina Barajas Ponce¹

¹ Residentes de la Secretaría de Salud del Departamento del Distrito Federal.² Medicina Interna, Hospital General Xoco.

Resumen

Antecedentes: La hemorragia intracerebral espontánea (HIC) ocurre en aproximadamente 10% de todos los casos de enfermedad vascular cerebral (EVC). La etiología de esta patología incluye malformaciones vasculares, hipertensión, y uso de drogas. Recientemente se ha enfocado la atención a la asociación entre la hipocolesterolemia y el aumento en la incidencia de HIC. **Objetivo:** Determinar asociación entre EVC hemorrágico e hipocolesterolemia. **Material y métodos:** Estudio de casos y controles realizado en el Servicio de Medicina Interna del Hospital General Xoco. Se incluyeron 88 pacientes, 44 con EVC hemorrágico corroborado tomográficamente y 44 controles sanos. Se determinaron valores de colesterol sérico, triglicéridos, HDL-colesterol y LDL-colesterol en todos los sujetos. El análisis estadístico se realizó obteniendo razón de momios para cada variable con intervalos de confianza al 95%. **Resultados:** La razón de momios de riesgo de presentar EVC hemorrágico para hipocolesterolemia fue de 1.33 (IC95% 1.21-1.45, $p < 0.05$). **Conclusión:** La hipocolesterolemia no resultó ser factor de riesgo para EVC hemorrágico, sin embargo, otras variables como niveles elevados de c-LDL e hipertrigliceridemia se comportaron como factores protectores.

Palabras clave: Colesterolemia, LDL, hipertrigliceridemia.

Summary

Background: The spontaneous intracerebral hemorrhage (ICH) occurs in approximately 10% of all cases of cerebral vascular disease (CVD). The etiology of this condition includes vascular malformations, hypertension, and drug use. Recently attention has focused on the association between hypocholesterolemia and increased incidence of HIC. **Objectives:** To determine association between hemorrhagic CVD and hypocholesterolemia. **Material and methods:** Case-control study was made in the Internal Medicine Service in Hospital General Xoco. We included 88 patients, 44

with CVD hemorrhagic corroborated tomographic and 44 healthy controls. Values were determined serum cholesterol, triglycerides, HDL-cholesterol and LDL-cholesterol in all subjects. The statistical analysis was conducted by obtaining odds ratio for each variable with confidence interval to 95%. **Results:** The odds ratio of risk of hemorrhagic EVC for hypocholesterolemia was 1.33 (95% CI 1.21-1.45, $p < 0.05$). **Conclusion:** The hypocholesterolemia not proved to be a risk factor for hemorrhagic CVD, however, other variables such as elevated levels of LDL-C and hypertriglyceridemia behaved as protective factors.

Key words: Cholesterolemia, LDL, hypertriglyceridemia.

Introducción

La enfermedad vascular cerebral (EVC) es la tercera causa de muerte a nivel mundial después de la enfermedad arterial coronaria y los diferentes tipos de cáncer.^{1,2} Alrededor del 25% de los hombres y el 20% de las mujeres tendrán un evento vascular cerebral si viven hasta los 85 años o más. Además ocupa el primer lugar entre las causas de invalidez. Entre el 25 y el 40% de los sobrevivientes desarrollarán secuelas de gravedad variable incluyendo la evolución a la demencia en un 30% de los pacientes, depresión mayor o menor entre un 10 a 30% y 10 a 40% respectivamente, caídas, fracturas y epilepsia.^{1,2}

La Organización Mundial de la Salud define la enfermedad vascular cerebral como un «síndrome clínico caracterizado por el rápido desarrollo de síntomas y/o signos correspondientes usualmente a afección neurológica focal, y a veces global que persisten más de 24 horas o conducen a la muerte, sin otra causa aparente más que la de origen vascular». Se le clasifica en dos grandes grupos: isquémicos (70-80% de los eventos) y hemorrágicos (30-20% de los eventos). Esta definición excluye el accidente isquémico transitorio (AIT) que se define como un episodio de déficit focal neurológico, secundario a un flujo sanguíneo inadecuado en un área de tejido encefálico, medular o retinal, de inicio súbito y que resuelve en menos de 24 horas.³⁻⁵

La enfermedad cerebrovascular isquémica es la resultante de la disminución del metabolismo energético como consecuencia de la caída del aporte sanguíneo total (isquemia global) o parcial (isquemia focal). En el caso de la hemorragia, el cuadro focal también es manifestación de daño biológico del tejido neuronal, pero en este caso por la ruptura de un vaso arterial y la formación de una colección hemática ya sea intraparenquimatosa (HIP), intraventricular (HIV) o subaracnoidea (HSA).³⁻⁵

Las hemorragias intracerebral y subaracnoidea representan tan sólo el 5 al 10% de todas las afecciones vasculares cerebrales, pero su mortalidad y morbilidad son mucho mayores que en los padecimientos isquémicos. En el estudio de Framingham, el 4% de todos los episodios cerebrovasculares se catalogaron como hemorragias intracerebrales (HIC) con mortalidad del 82%; por el contrario, las afecciones isquémicas tuvieron una incidencia de 73% y una mortalidad del 15%.⁶ No obstante existen diferencias regionales probablemente relacionadas con factores raciales y ambientales. Por ejemplo, en Japón, la relación isquemia-hemorragia es de 4.0:1.5, y en China el 32% de las lesiones cerebrovasculares constituyó hemorragias y el 6% hemorragia subaracnoidea.⁶

Factores de riesgo para EVC

Muchos factores de riesgo están implicados en la patogénesis de la EVC. Los reportados hasta el momento son: tabaquismo, diabetes mellitus, obesidad, hiperlipidemia, niveles de fibrinógeno y factores de coagulación, eritrocitosis, niveles de hematocrito y enfermedad cerebral vascular previa.⁸

El uso de contraceptivos orales también incrementa el riesgo de EVC isquémico y hemorrágico en mujeres jóvenes, especialmente a dosis mayores de 50 μg de estrógeno. El Royal College of General Practitioners Oral Contraception Study concluyó que las mujeres que utilizan contraceptivos orales parecen tener mayor riesgo de EVC.⁸

Paradójicamente, en contraste con la isquemia cerebral, el colesterol sérico total disminuido ($< 4.14 \text{ mmol/L}$ ó $< 160 \text{ mg/dL}$) se relaciona con riesgo tres veces mayor de hemorragia intracerebral.⁷

EVC hemorrágico

El espectro de etiología de esta patología en la gente joven puede ser tan amplio como en gente mayor e incluye malformaciones vasculares, hipertensión, y uso de drogas. En un estudio realizado en el Instituto de Neurología y Neurocirugía de México, D.F., por Ruíz-Sandoval, Cantú y Barinagarrementería, en el que se incluyeron 1,734 pacientes admitidos a dicha institución por enfermedad cerebral vascular, con edades menores de 40 años, de los cuales 224

(35.4%) tenían diagnóstico de HIC, fueron elegidos 200 (31.6%) para tratar de determinar la frecuencia de este tipo de EVC, analizar las posibles causas, localización y pronóstico. Los dos factores de riesgo más comunes para EVC hemorrágico espontáneo intracerebral fueron la hipocolesterolemia y la hipertensión. De hecho, la atención recientemente se ha enfocado en la asociación entre la hipocolesterolemia y el aumento en la incidencia de HIC. El mecanismo propuesto para esta asociación no es claro aún; sin embargo, la asociación entre estas dos variables ha sido sugerida y recientemente confirmada en poblaciones asiáticas, individuos hawaianos y japoneses, además de americanos. Algunos investigadores han propuesto que la interacción entre la presión diastólica alta y los niveles bajos de colesterol debilita el endotelio de arterias intracerebrales, resultando en EVC hemorrágico en presencia de hipertensión. En 35% (59 de 167) de los pacientes incluidos en este estudio las mediciones de colesterol evidenciaron hipocolesterolemia. Este hallazgo fue significativamente común en pacientes menores de 20 años, en quienes la hipertensión es infrecuente.

Recientemente, Iribarren y cols describieron la asociación entre hipocolesterolemia y hemorragia cerebral pero en poblaciones adultas mayores.¹⁰⁻¹⁶

Por otra parte Woo y cols estudiaron niveles de lípidos en pacientes con EVC agudo y no encontraron cambios en los que presentaron HIC.¹²⁻¹⁶

Material y métodos

Estudio de casos y controles realizado en el Servicio de Medicina Interna del Hospital General de Xoco. Se incluyó un total de 88 pacientes, 44 casos y 44 controles, en base al cálculo de la *n* realizada de acuerdo a la bibliografía internacional, fueron incluidos en el estudio en el periodo de marzo del 2007 a febrero del 2008. Los pacientes del grupo de casos debían cumplir con los siguientes criterios para ser ingresados al estudio: población mayor de 18 años, con diagnóstico de enfermedad vascular cerebral hemorrágica intraparenquimatosa corroborada por tomografía computada, determinación sérica de colesterol al ingreso hospitalario. Los sujetos control debían ser sujetos sanos que contaran con determinación de niveles séricos de colesterol. Se excluyeron pacientes de edad menor a 18 años, pacientes con insuficiencia hepática u otras hepatopatías, pacientes tomando anticoagulantes o con coagulopatías, pacientes con malformaciones vasculares o neoplasias demostradas en el estudio tomográfico de encéfalo. Se revisaron expedientes de pacientes con diagnóstico de EVC hemorrágico intraparenquimatosa y debían contar con determinación de perfil de lípidos séricos a su ingreso, colesterol total, triglicéridos, HDL-colesterol, LDL-colesterol, se recabaron datos acerca

de antecedentes de enfermedades cronicodegenerativas como diabetes mellitus e hipertensión arterial, tabaquismo y uso de medicamentos HMGCoA reductasa.

Las características de los pacientes se describen en el cuadro 1. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital General Xoco y todos los pacientes firmaron una carta de consentimiento informado, cuando el paciente no podía firmar por condiciones médicas se solicitaba la firma del familiar responsable del paciente.

De acuerdo a las variables de interés, es decir colesterol total, triglicéridos, HDL-colesterol, LDL-colesterol y la consecuencia de EVC hemorrágico se construyeron tablas de 2 x 2, se calculó razón de momios para cada una de ellas con intervalos de confianza de 95%.

Resultados

Un total de 44 pacientes con enfermedad vascular cerebral de tipo hemorrágica intraparenquimatosa fueron incluidos en este estudio, así como 44 controles sin antecedentes de enfermedades cronicodegenerativas quienes fueron considerados como sanos. Como se muestra en el cuadro 1, tanto en los pacientes con EVC hemorrágica como en el grupo control predominó el género femenino con 52.2 y 63.6% respectivamente. En ambos grupos predominó el grupo de edad de entre 61 a 75 años con un 45.5% en el grupo control y 47.5% en el grupo de EVC. En este último grupo 18 pacientes tenían además diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, es decir 40.9%; veintidós (50%) tenían hábito tabáquico mientras que el grupo control 24 (54.5%) pacientes eran fumadores. Para valorar cifras tensionales se dividió a los pacientes en 3 grupos de acuerdo a la clasificación del séptimo reporte del Joint National Committee, resultando un total de 26 pacientes hipertensos (59%), de ellos 22.7% se clasificaron como en estadio 1 y 36.3% en estadio 2. Diecisiete pacientes (38.6%) clasificaban como prehipertensos, mientras que en el grupo control 63.6% (28) cumplían criterios para dicho grupo.

En cuanto a las variables a estudiar, encontramos que 19 (43.1%) pacientes presentaban EVC hemorrágica e hipocolesterolemia, considerando esta condición como aquellos valores de colesterol sérico total menor a 160 mg/dL, en el grupo de controles 16 (36.3%) de ellos tenían dichas cifras de colesterol. Consideramos valores por debajo de la normalidad de HDL-colesterol a aquellos pacientes con menos de 45 mg/dL, presentándose 17 (38.6%) en el grupo de EVC y 16 (36.3%) en el grupo de sujetos sanos. Se buscaron también niveles de LDL-colesterol y se determinó como valor anormal o elevado cuando se encontraba mayor a 100 mg/dL, dieciocho (40.9%) pacientes con EVC y 25 (56.8%) controles cumplían con este criterio. Hipertrigliceridemia se definió con valores de triglicéridos mayores a 150 mg/dL,

22.7% (10 pacientes) la presentaban en el grupo de EVC y 27.2%, es decir, 12 individuos controles también cumplían con ese valor.

De acuerdo a las tablas de 2 x 2 realizadas obtuvimos que la razón de momios (RM) de riesgo de presentar EVC hemorrágica para cada variable fue la siguiente: Hipocolesterolemia RM = 1.33 (IC95% 1.21-1.45, $p < 0.05$), c-HDL < 45 mg/dL RM 1.1 (IC95% 0.91-1.29, $p < 0.05$), c-LDL > 100 mg/dL RM 0.52 (IC95% 0.26-0.78, $p < 0.05$) y para triglicéridos > 150 mg/dL RM 0.78 (IC95% 0.68-0.87, $p < 0.05$).

Discusión

Inicialmente en este proyecto se trató de encontrar variables que actuaran como factores de riesgo para EVC hemorrágica; sin embargo, algunas de las variables analizadas se comportaron con tendencia a ser factores protectores, particularmente niveles elevados de LDL e hipertrigliceridemia, es decir, éstos fueron protectores estadísticamente significativos. Estos datos enfocan nuestra atención, puesto que al menos una de estas variables del metabolismo lipídico, el colesterol LDL elevado, suele comportarse como factor de riesgo para EVC isquémico. Habrá que realizar entonces nuevos proyectos, en donde quizá pueda incluirse un grupo más heterogéneo de pacientes y un grupo mayor de población de estudio, que nos permitan hacer conclusiones más precisas.

Cuadro 1. Características poblacionales.

Características	Grupo control (n = 44)	Grupo EVC hemorrágico (n = 44)
Hombres	16 (36.3%)	21 (47.7%)
Mujeres	28 (63.6%)	23 (52.2%)
Edad:		
45-60	15 (34.0%)	12 (27.0%)
61-75	20 (45.4%)	21 (47.7%)
76-90	7 (15.9%)	9 (20.4%)
+90	2 (4.5%)	2 (4.5%)
Hipertensos	0	26 (59.0%)
Estadio 1 JNC7 ¹	0	10 (22.7%)
Estadio 2 JNC7 ²	0	16 (36.3%)
Prehipertensión JNC7 ³	28 (63.6%)	17 (38.6%)
Diabéticos	0	18 (40.9%)
Tabaquismo	24 (54.5%)	22 (50.0%)
HMGCoA reductasa*	0	13 (29.5%)
Localización de la hemorragia:		
Lobar	—	—
Ganglios basales	—	22 (50.0%)
Cápsula interna	—	7 (15.9%)
Cuerpo estriado	—	6 (13.0%)
Puente	—	4 (9.0%)
		5 (11.3%)

No se hicieron ajustes para cifras de presión arterial debido a que lo hasta ahora descrito respecto al mecanismo fisiopatológico de la asociación entre niveles bajos de colesterol y enfermedad vascular cerebral hemorrágica afirma, como una certera posibilidad, el hecho de que se sume precisamente la elevación de la presión sanguínea al debilitamiento endotelial causado por la hipocolesterolemia y se desencadene entonces la hemorragia. Habrá que realizar estudios posteriores en donde pueda distinguirse entre estas dos variables.

Conclusión

En el presente estudio, la hipocolesterolemia no resultó ser factor de riesgo para EVC hemorrágico, sin embargo, otras variables del metabolismo lipídico como niveles elevados de c-LDL e hipertrigliceridemia se comportaron como factores protectores. Como se comentó previamente y así como se ha hecho en relación a la enfermedad cerebral isquémica, en un futuro podrían realizarse estudios clínicos que nos permitan corroborar estas conclusiones o incluso correlacionar los niveles de estos componentes del perfil lipídico con el riesgo de enfermedad vascular cerebral hemorrágica o en su caso con la disminución en la frecuencia del evento.

Referencias

1. Bonita R. Epidemiology of stroke. *Lancet* 1992; 339: 342-344.
2. American Heart Association. 2002 Heart and stroke statistical update. Dallas, Tex.: American Heart Association; 2001.
3. Brønnum-Hansen E, Davidsen M, Thorvaldsen P. Long-term survival and causes of death after stroke; for the danish MONICA study group. *Stroke* 2001;32:2131-2136.
4. Rothwell P, Coull AJ, Giles FM et al. Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study), for the Oxford Vascular Study. *Lancet* 2004; 363: 1925-33.
5. Sacco RL. Current epidemiology of stroke. *Current review of cerebrovascular disease. Current Medicine* 1993: 3-14.
6. Sacco RL, Wolf PA, Kannel WB et al. Survival and recurrence following stroke. The Framingham Study. *Stroke* 1982; 13: 290-29.
7. Iso H, Jacobs DR, Wentworth D et al. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350 977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med* 1989; 320: 904-910.
8. Tegos T, Kalodiki E, Daskalopoulou S et al. Stroke: Epidemiology, clinical picture, and risk factors. *The Journal of Vascular Diseases* 2000; 51(10): 793-808.
9. Kurth T, Everett BM, Buring JE et al. Lipid levels and the risk of ischemic stroke in women. *Neurology* 2007; 68: 556-562.
10. Sacco RL, Benson RT, Kargman DE et al. High-density lipoprotein cholesterol and ischemic stroke in the elderly: the Northern Manhattan Stroke Study. *JAMA* 2001; 285: 2729-2735.
11. Horenstein RB, Smith DE, Mosca L. Cholesterol predicts stroke mortality in the Women's Pooling Project. *Stroke* 2002;33: 1863-1868. year follow-up study of farming villages in Akita, Japan. *Prev Med* 1980; 9: 722-740.
12. Tanaka H, Ueda Y, Hayashi M, Date C, Baba T, Yamashita H, Shoji H, Tanaka Y, Owada K, Detels R. Risk factors for cerebral hemorrhages and cerebral infarction in a Japanese rural community. *Stroke* 1982; 13: 62-73.
13. Iribarren C, Jacobs DR, Sadler M et al. Low total serum cholesterol and intracerebral hemorrhagic stroke: is the association confined to elderly men? *The Kaiser Permanente Medical Care Program. Stroke* 1996; 27: 1993-1998.
14. Ruíz-Sandoval, Cantú, Barinagarrementería. Intracerebral hemorrhage in young people analysis of risk factors, location, causes, and prognosis. *Stroke* 1999; 30: 537-541.
15. Synder SM, Terdiman JF, Caan B et al. Relationship of apolipoprotein E phenotypes to hypocholesterolemia. *Am J Med* 1993; 95(5): 480-8.
16. Okamura, Kadowaki, Hayakawa et al. For the NIPPON DATA80 RESEARCH GROUP* What cause of mortality can we predict by cholesterol screening in the Japanese general population? *Journal of Internal Medicine* 2003; 253: 169-180.

Disponible en versión completa en:

www.medigraphic.com/fac-med