

Genética y enfermedad cerebrovascular isquémica

Vera Acosta Héctor* Vera Cuesta Héctor,** Maragoto Rizo Carlos***

RESUMEN

Los avances en el conocimiento del genoma humano han permitido el desarrollo de las investigaciones sobre los factores de riesgo genético en la enfermedad cerebrovascular isquémica. Se hace una revisión de la literatura mundial acerca del tema. Se precisó que en los trastornos poligénicos la expresión fenotípica es la suma del polimorfismo genotípico con los factores del medio ambiente y la comorbilidad. Las investigaciones se han extendido a los factores genéticos pero aún subsisten discrepancias en estos estudios, por lo que es necesario continuarlos, valorando los subtipos de enfermedad cerebrovascular isquémica, sobre todo en sujetos jóvenes, a fin de hallar aquellos que realmente inciden en la génesis de esta afección.

Palabras clave: enfermedad cerebrovascular, factor de riesgo, herencia, genes, polimorfismo genético.

Genetics and ischemic cerebrovascular disease

ABSTRACT

The advances on the knowledge of medical genetics and more recently on the human genome have permitted the development of investigation on the genetic risk factors in ischemic cerebrovascular disease. A revision is being made as to world literature on this issue. It has been stated that in polygenic disorders, the phenotypic expression is the sum of genotypic polymorphism with environmental factors and comorbidity. The investigations on this issue have extended to genetic factor, but there are still discrepancies concerning these studies. That is why it is necessary to continue the studies by appraising the sub-types of ischemic cerebrovascular disease, above all, on young subjects with the aim of finding such problems that are really important as to genesis of affection.

Key words: Cerebrovascular disease, risk factor, inheritance, genes, genetic polymorphism.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cerebrovascular (ECV) es la tercera causa de muerte y principal de incapacidad en el mundo,¹ es así tanto en países desarrollados como en desarrollo.² En su forma fenotípica isquémica constituye 80% aproximadamente de todos los eventos cerebrovasculares.³

La herencia expresada en los antecedentes patológicos familiares se ha reconocido como factor de riesgo (FR) en diferentes comunicaciones, en el pasado y el presente.⁴⁻⁷ Sin embargo, otros estudios como el de Starr y cols.⁸ refutan esta posibilidad, en igual sentido se expresan Flossmann y cols.⁹ partiendo de pacientes con el antecedente de isquemia cerebral transitoria. El mismo Flossmann y cols.,¹⁰ pero en otro artículo, plantean que la heredabilidad de la ECV está determinada por la heredabilidad de la hipertensión arterial y de la aterosclerosis de grandes vasos y según Lipoldt y cols.¹¹ existe la influencia de la comorbilidad y del medio ambiente.

En este contexto surgen los estudios sobre genética y ECV, avalados hace algunos años por los avances en el Proyecto Genoma Humano^{2,3,12} que han permitido identificar regiones del genoma que contienen genes para la

susceptibilidad a la ECV, se identifica la localización en el cromosoma 5q 12.

La genética como FR no modificable en la ECV se reconoce recientemente en el informe sobre Prevención Primaria de la ECV isquémica.¹³

Los factores genéticos pueden contribuir en una proporción significativa en las causas de la ECV isquémica y pueden ser monogénicos o poligénicos,¹ a lo cual añaden Meschia y cols.¹⁴ los mitocondriales.

La ECV isquémica se valora como un trastorno genético complejo^{15,16} influyendo por otros FR, además de los genéticos se deben de incluir los del medio ambiente y la comorbilidad,^{11,17} con grandes avances en los últimos años.¹⁸

La identificación de las mutaciones causales en casos individuales de la ECV isquémica es sumamente problemática por lo complejo de esta afección.^{3,15,16}

Se han estudiado genes de la hemostasia, genes que controlan el metabolismo de la homocisteína, de la enzima convertidora de la angiotensina, de la sintetasa del óxido nítrico así como otros más.^{3,19-34}

El objetivo de nuestra revisión es presentar y valorar la situación actual en los estudios sobre la genética y la ECV isquémica, utilizando para ello las publicaciones del

* Especialista de Segundo grado en Medicina Interna. Profesor Titular de Medicina Interna. Profesor Consultante Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana.

** Especialista de Primer grado en Neurología. Especialista de Primer grado en Medicina General Integral.

*** Especialista de Segundo grado en Neurología.

banco de datos del PubMed (US, National Library of Medicine) en los últimos cinco años.

DESARROLLO

Expondremos primero los trastornos genéticos que más han sido investigados.

Metabolismo de la homocisteína (Hct)

La Hct se reconoce como FR modificable y menos bien documentado de la ECV isquémica,¹³ los genes que controlan su metabolismo se investigan hace años y sus resultados no son concluyentes.^{19,20}

Spence y cols.³⁵ estudian un grupo de pacientes y controles, los primeros con el antecedente de ECV isquémica y correlacionan el área de la placa de aterosclerosis en la carótida mediante un análisis de varianza con diversas variables entre ellas los valores de la Hct y del gen del genotipo de la reductasa de metiltetrahidrofolato (RMTHF) en sus alelos C677T y sólo fue significativa para los valores elevados de Hct.

Otros autores, sin analizar el área de la placa de aterosclerosis, arriban a iguales conclusiones.³⁶⁻³⁹

Li y cols.⁴⁰ evalúan la mutación en el gen de la RMTHF C677T. Los genotipos TT y CT, señalan los citados autores, pudieran ser FR para la ECV isquémica y el CC pudiera tener un efecto protector. Estos estudios abarcaron 1,180 pacientes y 1,287 controles.³⁵⁻⁴⁰

Interesante es el hecho de que la asociación entre estas mutaciones de la RMTHF C677T con otros polimorfismos genéticos como el de la enzima convertidora de angiotensina I⁴⁰ y la apolipoproteína E en su alelo 4³⁹ pueden aumentar el riesgo genético en determinados subgrupos de ECV isquémica.

Se han estudiado otros polimorfismos de la RMTHF, el A222V⁴¹ y el A1298C.⁴² En el primer estudio se demostró que el genotipo RMTHF C677T causa cambios en el A222V con un efecto sobre la enzima que produce un incremento de los valores de la Hct y fue menor en el genotipo VV. En el segundo estudio exponen que las mutaciones aisladas no constituyeron FR, pero las combinaciones de un alelo de la RMTHF C677T con uno de la RMTHF A1298C elevan significativamente el riesgo de ECV isquémica.

En tres meta-análisis publicados⁴³⁻⁴⁵ estudiaron la asociación entre la RMTHF C677T y la ECV isquémica. El primero plantea una asociación significativa pero es necesario continuar con los estudios genéticos. Los otros dos correlacionan esta asociación con el incremento en los valores de la Hct en presencia del genotipo TT⁴⁴ y tanto en este genotipo como en el alelo T.⁴³

La mayoría de los autores están de acuerdo que el polimorfismo de la RMTHF 677T es un FR en la ECV isquémica y que se asocia al incremento de la Hct pero es necesario continuar los estudios genéticos.

Investigaciones de las citocinas

Diversas citocinas han sido objeto de estudios^{18,27,29,31} pero los resultados no son concluyentes.

La interleucina-6 (Il-6), según algunos autores, tiene un importante papel en la patogenia de la ECV y su expresión se puede regular mediante la sustitución -174-G/C en la región promotora.⁴⁶

Revilla y cols.⁴⁶ valoraron la prevalencia de este polimorfismo en pacientes con infarto lacunar comparados con un grupo control, factores de riesgo demográficos y vasculares se tomaron de ambos grupos. Independientemente de las variables estudiadas, el polimorfismo -174 G/C del gen de la Il-6 obtuvo un OR de 4.28 y señalan los autores que el infarto lacunar pudiera resultar de una susceptibilidad genética a la inflamación.

Mayosi y cols.⁴⁷ reportaron que el polimorfismo genético de la Il-6 .174G/C se asoció con un engrosamiento de la íntima y de la media de la arteria carótida.

Balding y cols.³¹ encontraron que el genotipo Il-6 -174 CC fue significativamente más bajo en pacientes con ECV isquémica sin historia de hipertensión arterial y concluyeron que pudiera, este genotipo, ser un factor protector en este grupo de pacientes.

En una investigación de 202 polimorfismos en 152 genes, Yamada y cols.²² encuentran que el polimorfismo -572 G/C del gen de la Il-6 se asoció significativamente con la ECV isquémica pero expresan que su validación requiere estudios adicionales.

Robattu y cols.²⁷ estudiaron diversos polimorfismos y de las citocinas el factor de necrosis tumoral (TNF) alfa y la Il-1 beta. El que ejerció un efecto significativo en la ECV isquémica juvenil fue el FNT alfa.

El estudio de seis polimorfismos en genes de citocinas (Il-6, FNT- alfa, FNT beta, Il-1 beta, Il-10, e Il-1R alfa) realizado por Balding y cols.³¹ no demostró variaciones significativas en la frecuencia del polimorfismo de los genes entre pacientes y controles o entre subtipos de ECV isquémica.

Szolnoki y cols.²⁹ demuestran en sus investigaciones que los portadores homocigotos de linfotóxina alfa alelos 252G y 804 A tienen mayor susceptibilidad para presentar ECV isquémica.

Las citocinas, como mediadores de la inflamación, pudieran contribuir al desarrollo de la ECV isquémica pero es necesario profundizar en las investigaciones mediante el incremento de los casos y la valoración de los subtipos de la enfermedad.

Genes del sistema renina angiotensina

Los genes y el polimorfismo de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) han sido objeto de diversas investigaciones recogidas en varias revisiones con resultados no coincidentes.^{3,19,20}

La variante alélica A1116C/AT 1 en el gen del sistema renina-angiotensina se estudió por Robattu y cols.⁴⁸ y se encontró una asociación con la ECV isquémica. Esto fue más evidente en el subgrupo de pacientes hipertensos.

Con un OR de 1.21 Casas y cols.⁴³ identificaron al gen de la ECA, polimorfismo inserción/delección, en asociación estadísticamente significativa con la ECV isquémica.

Um y cols.⁴⁹ estudian el genotipo ECA/DD y no encontraron asociación con la ECV isquémica.

Li y cols.⁴⁰ investigaron el polimorfismo del gen de la ECA-1 en sus genotipos II, ID y DD y encontraron que solamente el genotipo ID fue superior en pacientes con ECV isquémica que en controles. El RR en el grupo de pacientes fue de 1.2. Aquellos individuos que presentaron el genotipo ID asociado al genotipo TT o CT de la RMTHF fueron más susceptibles para la ECV isquémica.

Szolnoki y cols.³⁹ reportan que el genotipo DD del gen de la ECA solo o en combinación con el genotipo de la RMTHF 677T fue altamente específico para enfermedad isquémica de pequeños vasos.

Se pone en evidencias que aún son necesarios nuevos estudios a fin de precisar cuáles son los genotipos del gen de ECA que realmente constituyen FR en la ECV isquémica.

La fosfodiesterasa 4D (FDE 4D)

Mediante el linaje y los estudios de asociación se logró identificar el llamado “primer gen asociado con la ECV poligénica,” la PDE 4D, localizado en el cromosoma 5q 21.³

En Islandia se demostró que el gen FDE 4D es un FR para la ECV isquémica, con el objetivo de ver el comportamiento en Estados Unidos de Norteamérica Zee y cols.⁵⁰ evaluaron nueve nucleótidos simples del gen FDE 4D en 259 pacientes y 250 controles y no hallaron diferencias en los genotipos y alelos entre pacientes y controles. Pero al aplicar la regresión logística ajustando FR tradicionales sí se demostró asociación con el genotipo SNP56, en hombres blancos y sin hipertensión arterial.

Estudiando una población del nordeste de Suecia, Nilsson-Ardnor y cols.⁵¹ concluyeron que diferentes alelos del gen de la FDE 4D en la región 5q confieren susceptibilidad o protección a la ECV isquémica en esta población al igual que en Islandia.

Salen y cols.⁵² estudiaron en una población paquistaní tres polimorfismos en el gen de la FDE 4D en 200 pacientes con ECV isquémica y 250 controles. El marcador SNP 83 (rs966221) se asoció de manera significativa con esta enfermedad, en análisis univariado y multivariado.

Un estudio con mujeres blancas en Estados Unidos de Norteamérica ejecutado por Brophy y cols.⁵³ en 248 pacientes con ECV isquémica y 560 controles mostró que los nucleótidos SPN 9, 42, 219 y 220 se asociaban con la enfermedad en mujeres sin hipertensión arterial y el SNP 175 se asoció en mujeres con hipertensión arterial. Concluyen estos autores que la hipertensión arterial tiene su efecto en estos resultados.

Meschia y cols.²⁴ en población norteamericana, hallaron asociación entre el polimorfismo de nucleótidos simples y haplotipos del gen de la FDE 4D con la ECV isquémica.

Kublenbaumer y cols.⁵⁴ evaluaron el polimorfismo de un nucleótido simple del gen de la FDE 4D y su asociación con la ECV isquémica en una población alemana sin encontrar la asociación que se reporta en Islandia.

Proteína activadora de la 5 lipooxigenasa (PA 5LOX)

En el estudio citado anteriormente²⁴ no reportan la asociación entre el gen de la PA 5LOX y la ECV isquémica.

Zee y cols.⁵⁵ valoran diez variantes genéticas de la PA 5LOX y dos haplotipos Hap A y Hap B en pacientes y controles, hombres blancos con ECV isquémica. No encontraron evidencias de asociación.

Estudiando la variante genética Hap A en el gen que codifica la PA 5LOX, Helgadotter y cols.⁵⁶ hallaron un RR de 1.36, una asociación débil.

Aunque hay más evidencias en la asociación entre el gen de la FDE 4D y la ECV isquémica que el existente entre esta enfermedad y el gen de la PA 5LOX es necesario profundizar en las investigaciones con el objetivo de arribar a conclusiones que permitan definir políticas futuras en esta enfermedad.

Polimorfismos genéticos que afectan al sistema de la coagulación

Diversos polimorfismos genéticos que afectan al sistema de la coagulación han sido estudiados con resultados contradictorios.²⁰ La importancia del polimorfismo genético se estableció al reconocerse la resistencia de la actividad de la proteína C debido a la acción de la misma sobre el sistema de la coagulación.⁵⁷ La combi-

nación de este polimorfismo genético con FR modificables de la ECV isquémica puede tener un efecto sinérgico, más en individuos jóvenes, lo que hace más difícil su estudio.⁵⁸

- **Polimorfismo del gen de la protrombina.** Grossmann y cols.³⁸ estudian varias mutaciones entre ellas la del polimorfismo del gen de la protrombina G20210A, el OR fue de 0.33 y concluyeron que en menores de 50 años este polimorfismo no constituye FR para la ECV isquémica. Robattu y cols.²⁷ y Madonna y cols.³⁶ llegan a iguales criterios en sus estudios. Lalouschek y cols.⁵⁹ en pacientes mayores de 60 años no encuentran diferencias entre pacientes y controles mujeres pero en hombres fue mayor la presencia de la mutación G20210A. No hallaron interacción entre esta mutación y otros FR de ECV isquémica. En una revisión de la literatura Casas y cols.⁴³ en estudios en blancos y con imágenes reportan un OR de 1.44 asociación estadísticamente significativa. Igual criterio expresan Aznar y cols.⁶⁰ en adultos jóvenes con ECV isquémica criptogenética en población mediterránea. Pezzine y cols.⁵⁸ estudian el efecto acumulativo de diversas variantes genéticas, entre ellas la 20210A y reportan significación estadística para un solo polimorfismo, con dos o más, tanto global como estudiando fumadores o no fumadores, así como en hipertensos o no hipertensos.
- **Polimorfismo del factor V Leiden.** Al estudiar la mutación en el factor V Leiden G1691A y después de ajustar: hábito de fumar, hipertensión arterial e hiperlipidemia, Grossmann y cols.³⁸ reportan la asociación de este factor con la ECV isquémica (OR de 3.19). Casas y cols.⁴³ en su revisión hallaron asociación significativa con el factor V Leiden Arg506Gln (OR de 1.33). Pezzine y cols.⁵⁸ estudian el efecto acumulativo de diversas variantes genéticas, en una, dos o tres asociaciones y fue el factor V Leiden G1691A uno de los estudiados con resultado positivo en los tres aspectos analizados. En pacientes mayores de 60 años con ECV isquémica o isquemia cerebral transitoria, Lalouschek y cols.⁵⁹ no encuentran diferencias significativas entre pacientes y controles al estudiar el factor V Leiden pero sí en mujeres fumadoras. Al estudiar la mutación en el factor V Leiden, Madonna y cols.³⁶ no hallaron diferencias significativas entre pacientes y controles. Aznar y cols.⁶⁰ presentan iguales conclusiones en ECV isquémica criptogenética.

Robattu y cols.²⁷ arriban a iguales resultados en pacientes juveniles con ECV isquémica.

- **Polimorfismo genético del fibrinógeno.** Los estudios del polimorfismo genético del fibrinógeno se han realizados en una variedad de genotipos.^{27,61,62} Estudiando el polimorfismo en el fibrinógeno alfa y el beta Robattu y cols.²⁷ no encontraron que ejercieran un significativo efecto en la ECV isquémica. Lim y cols.⁶¹ reportan una disminución en la permeabilidad del coagulo en presencia del fibrinógeno A alfa 312Aa comparado con el 312 Thr. El estudio del alelo -455A del gen del fibrinógeno realizado por Martiskainen y cols.⁶² en un modelo de regresión logística con varios FR mostró asociación con el genotipo A en pacientes con tres o más infartos lacunares, se incrementa el riesgo en hipertensos y fumadores. Dong y cols.⁶³ también valoran el alelo -455A como posible FR independiente para la ECV isquémica. Van Goor y cols.⁶⁴ estudiaron el polimorfismo -148C/T del gen del fibrinógeno y sus niveles en pacientes con ECV isquémica, el OR no mostró asociación y los niveles elevados de fibrinógeno en la primera semana representan una respuesta de fase aguda según los autores. Al estudiar la asociación del polimorfismo de los genes de diversos elementos: ECA I/D; apolipoproteína E epsilon 4 y 3; RTHF 677C/T y beta fibrinógeno -148 C/T Gan y cols.⁶⁵ hallaron alta incidencia de ECV isquémica en los genotipos CT/TT del beta fibrinógeno que aumenta en los fumadores y los que consumen alcohol. Estos resultados se observaron asociados a los elementos antes citados.
- **Polimorfismo del gen del factor XIII.** Lim y cols.⁶¹ estudian el factor XIII Val34Leu y dosifican el fibrinógeno, reportan incremento de los valores de este con disminución de la permeabilidad en presencia del factor XIII alelo Val 34 comparado con el alelo Leu34. Casas y cols.⁴³ en su revisión no encontraron asociación estadísticamente significativa con el polimorfismo del factor XIII y la ECV isquémica. En igual sentido se expresan Endler y cols.⁶⁶ dividiendo los pacientes por subgrupos y estratificados por diversos FR.
- **Polimorfismo genético del activador tisular del plasminógeno (ATP).** La trombosis se ve en pequeños y grandes vasos en muchas ECV isquémicas. El primer mediador en la fibrinólisis es el ATP. Su liberación está influida por el polimorfismo del ATP -7351C/T.⁶⁷ Jannes y cols.⁶⁷ estudian el genotipo del ATP -7351 C/T en pacientes con ECV isquémica lacunar y no lacunar comparado con controles sin ECV, mediante regresión logística ajustan diversos FR. El genotipo T/

T fue el único que se asoció en pacientes con infartos lacunares no así en los no lacunares. Lo valoran como un FR independiente.

Jood y cols.⁶⁸ estudian además el activador/inhibidor del plasminógeno tipo 1 (AIP 1) _675 4G/5G. Ninguno de ellos mostró asociación significativa con la ECV isquémica.

La combinación ATP CC/IAP 1 4G/4G presentó efecto protector.

Van Goor y cols.⁶⁹ investigaron los niveles del AIP-1 y el polimorfismo genético AIP 1 4G/5G y encontraron que fueron fuertes FR en la ECV isquémica.

- **Receptores plaquetarios de glicoproteínas (Glp).** Diversas variantes hereditarias de las Glp plaquetarias pueden estar asociadas con la ECV isquémica, para estudiarlas Reiner y cols.⁷⁰ investigaron en 36 pacientes con ECV isquémica y 346 controles las variantes alélicas 897T, Met (145) y Ser (843). La primera se asoció con dos veces el incremento del riesgo de esta afección, la segunda fue más evidente en homocigotos de la Glp Ib alfa y la tercera de la Glp IIb, aumentó en cinco veces el riesgo en hipertensas o diabéticas. Estas investigaciones se realizaron en mujeres jóvenes.

Sonoda y cols.⁷¹ investigan el polimorfismo (145) Thr/Met de la cadena alfa de la Glp Ib alfa. Los genotipos (145) Met (T/M y M/M) fueron más frecuentes en pacientes que en controles $p = 0.0005$, esto más evidente en menores de 60 años o sin FR cardiovasculares, también en mujeres no fumadoras. Concluyen que el alelo Met es un FR independiente asociado a la ECV isquémica.

Maakaroun y cols.⁷² reportan dos gemelos con historia de ECV isquémica homocigotos para alelo alfa 2 807T. No tenían otros FR convencionales y sí antecedentes familiares de ECV isquémica.

La frecuencia de los alelos 1b y 2b del HPA 1a/1b y HPA 2a/2b en el polimorfismo de las Gpt plaquetarias fueron investigadas por Meiklejohn y cols.⁷³, quienes concluyeron que aunque la activación plaquetaria se ve en la ECV aterotrombótica, ésta es independiente de los genotipos estudiados.

El polimorfismo genético de la Gpt IIb/IIIa para Rubattu y cols.²⁷ no ejerce un efecto significativo como FR en la ECV isquémica.

Como se puede observar en esta breve revisión se mantienen las discrepancias entre los investigadores y es necesario profundizar en los estudios para esclarecer el verdadero rol de los polimorfismos genéticos en los diferentes elementos de la coagulación y del sistema fibrinolítico.

Polimorfismo genético de la apolipoproteína E (apo E)

La apo E está asociada con el metabolismo del colesterol y puede ser un FR para la ECV isquémica y por esta razón Sudlow y cols.³⁰ realizaron una revisión y meta-análisis concluyendo que el alelo epsilon 4 de la apo E conteniendo el genotipo epsilon 4+ es un FR para el infarto cerebral, esta asociación es más fuerte para grandes arterias. Gan y cols.⁶⁵ reportan que en fumadores la asociación del polimorfismo del beta fibrinógeno CT/TT y el alelo epsilon 4 y 3 de la apo E aumentan el riesgo de ECV isquémica. Um y cols.⁴⁹ estudiaron los mismos alelos y encontraron asociación con la ECV isquémica.

Casas y cols.⁴³ en un meta-análisis no encontraron asociación entre el polimorfismo de la apo E y la ECV isquémica. Kolovou y cols.³⁴ en pacientes con eventos isquémicos vasculares, en general, tampoco hallaron esta asociación.

Los estudios realizados para demostrar la asociación entre el polimorfismo genético de la apo E y la ECV isquémica hasta el momento actual muestran resultados contradictorios.

Polimorfismo genético de la paraoxonasa

Por su relación con la inflamación y la aterosclerosis el polimorfismo genético de la paraoxonasa ha despertado interés,^{18,74} sin embargo se señala que su actividad es mejor predictor de la ECV isquémica.^{74,75} Jarvik y cols.⁷⁵ estudiaron los alotipos -162/-108/-55/-192 y no hallaron que fueran predictores de las variaciones en la actividad de la paraoxonasa 1. Ranade y cols.⁷⁶ sí reportan el polimorfismo Gln 192 Arg de la paraoxonasa 1 en análisis multivariado como asociado a la ECV no así en las paraoxonasa 2 y 3.

Otros polimorfismos genéticos han sido reportados como son los de la sintetasa del óxido nítrico,^{21,77} receptor alfa de estrógeno,⁷⁸ subunidad beta proteína G,^{33,23} transferasa del glutatión 1,²⁸ proteína 2 unida a ácidos grasos AT54,²⁶ péptido natriurético atrial G664A,³² receptor CD4 de liposacáridos.²⁵ Estimamos que su revisión sería extender excesivamente este trabajo.

Al final podemos afirmar que las investigaciones de los polimorfismos genéticos y su posible relación con la ECV isquémica recién comienzan y son necesarios estudios multicéntricos para el aumento del número de pacientes, así como profundizar en las investigaciones de laboratorio.

REFERENCIAS

1. Razui SS, Bone I. Single gene disorders causing ischaemic stroke. *J Neurol* 2002; 253(6): 685-700.
2. Carr FJ, McBride MW, Carswell HV, Graham D, Strahorn P, Cklark JS, et al. Genetic aspects of stroke: human and experimental studies. *Cereb Blood Flow Metab* 2002; 22(7): 767-73.
3. Orlicchio A, Bernardi G. Research actuality in the genetics stroke. *Clin Exp Hypertens* 2006; 28(3-4): 191-7.
4. Special Report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. *Stroke* 1990; 21(4): 637-76.
5. Vera CH. La enfermedad cerebrovascular: aspectos clínicos y epidemiológicos. Tesis de grado para Especialista de Medicina General Integral. La Habana; 1999.
6. Kim H, Friedlander Y, Longstrete WT Jr, Edwards KL, Schwartz SM, Siscovick DS. Family history as a risk factor for stroke in young women. *Am J Prev Med* 2004; 27(5): 391-6.
7. Lisabeth LD, Smith MA, Brown DL, Uchino K, Morgestern LB. Family history and stroke in a bi-ethnic, population-based stroke surveillance study. *BMC Neurol* 2005; 5: 20.
8. Starr J, Rush M, De Mey R, Dennis M. Parental causes of death in stroke. *Cerebrovasc Dis* 2001; 11(1): 65-70.
9. Flossmann E, Rothwell PM. Family history of stroke does not predict risk of stroke after transient ischemic attack. *Stroke* 2006; 37(2): 544-6.
10. Flossmann E, Schulz UG, Rothwell PM. Potential confounding by intermediate phenotypes in studies of the genetics of ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2005; 19(1): 1-10.
11. Lippoldt A, Reichel A, Moening U. Progress in the identification of stroke-related genes: emerging new possibilities to develop concepts in stroke therapy. *CNS Drugs* 2005; 19(10): 821-32.
12. Rosand J, Altshuler D. Human genome sequence variation and the search for genes influencing stroke. *Stroke* 2003; 34(10): 2516-7.
13. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, et al. Primary Prevention of ischemic stroke. *Stroke* 2006; 37(6): 1583-633.
14. Meschia JF, Brott TG, Brown RD Jr. Genetics of cerebrovascular disorders. *Mayo Clin Proc* 2005; 80(1): 122-32.
15. Meschia JF. Ischemic stroke as a complex genetic disorder. *Semin Neurol* 2006; 26(1): 49-56.
16. Meschia JF. Addressing the heterogeneity of the ischemic stroke phenotype in human research. *Stroke* 2002; 33(12): 2770-4.
17. Hassan A, Markus HS. Practicalities of genetic studies in human stroke. *Methods Mol Med* 2005; 104: 223-40.
18. Meschia JF, Worrall BB. New advances in identifying genetic anomalies in stroke-prone probands. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2004; 4(5): 420-6.
19. Hassan A, Markus HS. Genetics and ischemic stroke. *Brain* 2000; 123(Pte9): 1788-812.
20. Venti M, Parnetti L, Gallai V. Genetics of ischemic stroke. *Clin Exp Hypertens* 2002; 24(7-8): 531-4.
21. Szlnoki Z, Havasi V, Bene J, Komlosi K, Szoke D, Somogyvari F, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene interactions and the risk of ischaemic stroke. *Acta Neurol Scand* 2005; 111(1): 29-33.
22. Yamada Y, Metoki N, Yoshida H, Satoh K, Ichihara S, Kato K, et al. Genetic risk for ischemic and hemorrhagic stroke. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26(8): 1920-5.
23. Zhanq L, Shanq H, Sun K, Song Y, Hui R, Huanq R. The 825C/T polymorphism of G-protein beta subunit gene and risk of ischaemic stroke. *J Hum Hypertens* 2005; 19(9): 709-14.
24. Meschia JF, Brott TG, Brown KD Jr, Crook R, Worrall BB, Kissela B, et al. Phosphodiesterase 4D and 5 lipoxygenase activating protein in ischemic stroke. *Ann Neurol* 2005; 58(3): 351-61.
25. Lichy C, Meiser H, Grond-Ginsbach C, Buggle 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.
26. Wanby P, Palmquist P, Ryden I, Brattstrom L, Carlsson M. The FABPZ gene polymorphism in cerebrovascular disease. *Acta Neurol Scand* 2004; 110(6): 355-60.
27. Rubattu S, Speranza R, Ferrari M, Evangelista A, Beccia M, Stanzione R, et al. A role of TNF alpha gene variant on juvenile ischemic stroke: a case-control study. *Eur J Neurol* 2005; 12(12): 989-93.
28. Um JY, Kim HM, Han SH, Cho KH, Moon BS, Hong SH. Glutathione s-transferase gene polymorphism and ischemic cerebrovascular disease. *Int J Neurosci* 2006; 116(1): 55-65.
29. Szolnoki Z, Havasi T, Talian G, Bene J, Komlosi K, Somogyvari F, et al. Linfotixin-alfa gene 252G allelic variant is a risk factor for large vessel associated ischemic stroke. *J Mol Neurosci* 2005; 27(2): 205-11.
30. Sindlow C, Martinez GNA, Kim J, Clark C. Does apolipoprotein E genotype influence the risk of ischemic stroke, intracerebral hemorrhage, subarachnoid hemorrhage? Systematic review and meta-analyses of 31 studies among 5,961 cases and 17,965 controls. *Stroke* 2006; 37(2): 364-70.
31. Balding J, Levingstone WJ, Pittlock SJ, Mynett JJ, Ahern T, Hodgson A. The IL-6 G174C polymorphism may be associated with ischemic stroke in patient without a history hypertension. *Ir J Med Sci* 2004; 173(4): 200-3.
32. 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.
33. Morrison AC, Doris PA, Folsom AR, Nieto FJ, Boerwinkle E. Atherosclerosis Risk in Communities Study. G-protein beta3 subunit and alpha-adducen polymorphism and risk of subclinical and clinical stroke. *Stroke* 2001; 32(4): 822-9.
34. Kolovou GD, Daskalova DC, Hatzivassiliou M, Yiannakouris N, Pilatis ND, Elisaf M, et al. The epsilon2 and epsilon4 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.
35. Spence 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.
36. Madonna P, Stefano V, Coppola A, Cirillo F, Cerbone AF, Orefio G, et al. Hyperhomocysteinemia and other inherited prothrombotic conditions in young adults with a history of ischemic stroke. *Stroke* 2002; 33(1): 51-6.
37. Huang Y, Zhao YI Y, Li S. Hyperhomocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase gene, and other risk factors in ischemic stroke. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2002; 82(2): 119-22.
38. Grossmann R, Geisen L, 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.
39. Szolnoki Z, Somogyvari F, Kondacs A, Szabo M, Fodor L. Evaluation of the interaction of common genetic mutation in stroke subtypes. *J Neurol* 2002; 249(10): 1391-7.
40. Li C, Zhag C, Qiu S, Lu X, Zeng Y, Wu H, et al. Polymorphism of ACE-1 and MTHFR genes genetic susceptibility of ischemic stroke. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2002; 82(15): 1046-9.
41. Baum I, Wong KS, Ng HK, Tomlinson B, Rainer TH, Chang DK, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene A222V polymorphism and risk of ischemic stroke. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42(12): 1370-6.
42. Szolnoki Z, Somogyvari F, Szabo M, Kondacs A, Fodor L, Melegh B. Interactions between the MTHFR C677 y MTHFR A1298C mutations in ischemic stroke. *Ideggyogy* 2006; 59(3-4): 107-12.
43. Casas JP, Hengorani AD, Bautista LE, Sharma P. Meta-Analysis of genetic studies in ischemic stroke: Thirty-two genes involving approximately 18000 cases and 58000 controls. *Arch Neurol* 2004; 61(11): 1652-61.
44. Casas JP, Bautista LE, Smeeth L, Sharma P, Hengorani AD. Homocysteine and stroke: evidence on a causal link from mendelian randomization. *Lancet* 2005; 365(9455): 194-6.
45. Cronin S, Furie KL, Kelly PJ. Dose related association of MTHFR 677T allele with risk of ischemic stroke: evidence front accumulative meta-analysis. *Stroke* 2005; 36(7): 1581-7.
46. Revilla M, Ovach V, Cervera A, Davalos A, Castillo J, Chamorro A. A -174G/C polymorphism of the interleukin-6 in patients with lacunar infarction. *Nuerosci Lett* 2002; 324(1): 29-32.

47. Mayosi GM, Avery PJ, Beker M, Gaukrodger N, Imrie H, Green FR, et al. Genotype at the 147G/C polymorphism of the interleukin-6 gene is associated with common carotid artery internal medial thickness: family study and meta-analysis. *Stroke* 2005; 36(10): 2215-9.
48. Robattu S, Angelantonio E, Stanzione R, Zanda B, Evangelista A, Pirisi A, et al. Gene polymorphism of the Renin-angiotensin, aldosterone system and risk of ischemic stroke: a role of the A1166C/AT1 gene variant. *J Hypertens* 2004; 22(11): 2129-34.
49. UM JY, Kim HM, Park HS, Jon JC, Kim KY, Kim YK, et al. Candidate genes of cerebral infarction and traditional classification in Koreans with cerebral infarction. *Int J Neurosci* 2005; 115(6): 743-56.
50. Zee RY, Brophy VH, Cheng S, Hegener HH, Erlich HA, Ridker PM. Polymorphism of the phosphodiesterase 4D, c AMP specific (PDE4D) gene and risk of ischemic stroke: a prospective, nested case-control evaluation. *Stroke* 2006; 37(8): 2012-7.
51. Nelsson-Ardnor S, Wiklund PG, Lendgren P, Nelsson AK, Janunger T, Escher SA, et al. Linkage of ischemic stroke to the PDE4D region on 5q in a Swedish population. *Stroke* 2005; 36(8): 1666-71.
52. Saleheen D, Bulchari S, Haider SR, Nazir A, Khamun S, Shafgat S, et al. Association of Phosphodiesterase 4D gene with ischemic stroke in a Pakistani population. *Stroke* 2005; 36(10): 2275-7.
53. Brophy VH, Ro SK, Lui LY, Lee JM, Lemblas N, Bentley LG, et al. Association of Phosphodiesterase 4D polymorphisms with ischemic stroke in US population stratified by hypertension status. *Stroke* 2006; 37(6): 1385-90.
54. Kublenbaumer G, Berger K, Hüge A, Lange E, Kessler C, John U, et al. Evaluation of single nucleotide polymorphism in the phosphodiesterase 4D gene (PDE4D) and their association with ischemic stroke in a large German cohort. *J Neural Neurosurg Psychiatric* 2006; 77(4): 521-4.
55. Zee RY, Cheng S, Hegener HH, Erlich HA, Ridker PM. Genetic variants of arachidonate 5-lipoxygenase-activating protein, and risk of incident myocardial infarction and ischemic stroke: a nested case control approach. *Stroke* 2006; 37(8): 2007-11.
56. Helgadottir A, Gretarsdottir S, St Clair D, Manolescu A, Cheung J, Thorleifsson G, et al. Association between the gene encoding 5 lipoxygenase-activating protein and stroke replicated in a Scottish population. *Am J Hum Genet* 2005; 76(3): 505-9.
57. Ivannovic Z. Role of gene polymorphism in development of thromboses. *Srp Arh Celok Lek* 2006; 134(Suppl 1): 64-71.
58. Pezzine A, Grassi M, Del Zotto E, Archetti S, Spezi R, Vergani V, et al. Cumulative effect of predisposing genotypes and their interaction with modifiable factor in the risk of ischemic stroke in young adults. *Stroke* 2005; 36(3): 533-9.
59. Lalouschek W, Schilling M, Hsieh K, Endler G, Tentschert S, Lang W, et al. Matched case-control study on factor V Leiden and the prothrombin G20210A mutation in patient with ischemic stroke/transient ischemic attack up to the age of 60 years. *Stroke* 2005; 36(7): 1405-9.
60. Aznar J, Mira Y, Vaya A, Corella D, Ferrande F, Villa P, et al. Factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in young adults with cryptogenic ischemic stroke. *Thromb Haemost* 2004; 95(1): 1031-4.
61. Lim BC, Ariens RA, Carter AM, Weisel JW, Grant PJ. Genetic regulation of fibrin structure and function: complex gene-environment interactions modular vascular risk. *Lancet* 2003; 361(9337): 1424-31.
62. Martiskainen M, Pohjasvaara T, Mikkelsen J, Mantyla R, Kunnas T, Laippala P, et al. Fibrinogen gene promoter -455A allele as a risk factor for lacunar stroke. *Stroke* 2003; 34(4): 886-91.
63. Dong QL, Zhang C. Association between the polymorphism of beta-fibrinogen gene -455G/A and ischemic stroke. *Zhonghua Yi Xue Chuan Xue Zhi* 2004; 21(3): 274-6.
64. van Goor MP, Gómez-García EB, Leebeck FW, Browsers GJ, Koudstaal PJ, Dippel DW. The -148C/T fibrinogen gene polymorphism and fibrinogen levels in ischaemic stroke: a case-control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76(1): 121-3.
65. Gao X, Yang H, ZhiPing T. Association studies of genetic polymorphism, environmental factor and their interaction in ischemic stroke. *Neurosci Lett* 2006; 398(3): 172-7.
66. Endler G, Funk M, Haering P, Lalouschek W, Lang W, Mirafzal M, et al. Is the factor XIII 34Val/Leu polymorphism a protective factor for cerebrovascular disease? *Br J Haematol* 2003; 120(2): 310-4.
67. Jannes J, Halminton-Bruce MA, Pilotto L, Smith BJ, Mullighan CG, Bardy PG, et al. Tissue plasminogen activator -7351 C/T enhancer polymorphism is a risk factor for lacunar stroke. *Stroke* 2004; 35(5): 1090-4.
68. Jood K, Laddenvall P, Tjarnlund-Wolf A, Ladenvall C, Andersson M, Nilsson S, et al. Fibrinolytic gene polymorphism and ischemic stroke. *Stroke* 2005; 36(10): 2077-81.
69. van Goor ML, García MG, Leebeck F, Browsers GJ, Koudstaal P, Dippel D. The plasminogen activator inhibitor (PAI-1) 4G/5G promoter polymorphism and PAI-1 level in ischemic stroke. A case-control Study. *Thromb Haemost* 2005; 93(1): 92-6.
70. Reiner AP, Kiemar PN, Schwartz SM, Longstoeth WT Jr, Pearce RM, Rosendaal FR, et al. Genetic variants of platelet glycoprotein receptors and risk stroke in young women. *Stroke* 2000; 31(7): 1628-33.
71. Sonoda A, Murata M, Tanahashi N, Ogata A, Takeshita E, et al. Association between platelet glycoprotein Ib alpha genotype and ischemic cerebrovascular disease. *Stroke* 2000; 31(2): 493-7.
72. Maakaroun A, Regina S, Delahousse B, Sandean D, Gruel Y. Ischemic stroke and homozygote for the alpha2 807T allele of platelet collagen receptor in young monozygotic twins. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 14(1): 83-5.
73. Meiklejohn DJ, Vickers MA, Morrison ER, Dijkhuisen R, Moore I, Urbaniak SJ, et al. In vivo platelet activation in atherothrombotic stroke is not determined by polymorphism of human platelet glycoprotein IIIa or Ib. *Br J Haematol* 2001; 12(3): 621-31.
74. Jarvik GP, Tsai NT, Mc Kinstry LA, Wani R, Brophy VH, Richter RJ, et al. Vitamin C and E intake is associated with increased paraoxonase activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22(8): 1248-50.
75. Jarvik JP, Hatsukami TS, Carsol C, Richter RJ, Jemspa R, Brophy VH, et al. Paraoxonase activity but not haplotype utilizing the linkage disequilibrium structure, predict vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23(8): 1465-71.
76. Ranade K, Kirchgssner TG, Iakoubova DA, Deblin JJ, Delmonte T, Vishnupad F, et al. Evaluation of the paraoxonases as candidate genes for stroke: Gln192Arg polymorphism in the paraoxonase 1 gene is associated with increased risk of Stroke. *Stroke* 2005; 36(11): 2346-50.
77. Howard ID, Giles WH, Wosmak MA, Melancher AM, Lange LA, Macko RF, et al. Promotor polymorphisms in the nitric oxide synthase 3 gene are associated with ischemic stroke susceptibility in young black women. *Stroke* 2005; 36(9): 1848-51.
78. Shearman AM, Cooper JA, Kotwinski PJ, Humphries SE, Mendelssohn ME, Housman DE, et al. Estrogen receptor alpha gene variation and risk of stroke. *Stroke* 2005; 36(10): 2281-2.



Correspondencia: Dr. Héctor Vera Acosta
216 y 11b Siboney. Playa. Ciudad de la Habana. Cuba.
Correo electrónico: hector.vera@infomed.sld.cu