

Inflamación e infección: su relación con la enfermedad cerebrovascular isquémica

Vera Acosta Héctor,* Vera Cuesta Héctor,**

Maragoto Rizo Carlos,*** Galvizu Sánchez Reinaldo****

RESUMEN

Se ha valorado en las distintas fases del proceso de la aterosclerosis, la importancia de la inflamación y se ha relacionado, asimismo, con las infecciones. La asociación de la aterosclerosis con la enfermedad cerebrovascular isquémica no es discutida. Se revisa la literatura existente en el MEDLINE, con el fin de evaluar la utilidad del conocimiento de algunos elementos que intervienen en la inflamación y su importancia, como factores de riesgo y valor predictivo en esta afección. En este sentido las investigaciones realizadas no permiten asegurar, definitivamente, la asociación con la enfermedad cerebrovascular y su valor predictivo, por lo que es necesario continuar los estudios a fin de dar respuesta a estas interrogantes. En relación a las infecciones nos podemos expresar con igual criterio.

Palabras clave: aterosclerosis, inflamación, infección, Enfermedad cerebrovascular isquémica.

Inflammation and infection: its relation with the ischaemic cerebrovascular disease

ABSTRACT

The importance of inflammation and its relation to infections within the different stages of the atherosclerosis process, have been recently valued. The association of atherosclerosis with the Cerebrovascular Ischemic Disease is not discussed. The existing literature in MEDLINE, used with the aim of evaluating its usefulness based on the knowledge of some intervening elements within inflammation and its importance, lie on risk factors and the predictive value of this affection. In this sense, conducted investigations do not permit to definitely assure. The association of atherosclerosis with the cardiovascular disease and its predictive value, so therefore, it is necessary to continue studies with the objective of giving response to these issues. We can express the same criterium in relation with infection.

Key words: Inflammation, atherosclerosis, infections, cerebrovascular ischemic disease.

INTRODUCCIÓN

Las investigaciones acerca de los factores de riesgo (FR) en la enfermedad cerebrovascular isquémica se han desarrollado exitosamente durante el pasado siglo y se han recogido en diversas publicaciones.¹⁻⁴

Nuevos conocimientos se ha producido en las postrimerías de la pasada centuria y en los años iniciales de esta, que han arrojado nuevas luces tanto en la etiología como en la fisiopatología de esta afección.⁵⁻⁸

Estas investigaciones se han desarrollado, en ocasiones, tratando de dar una explicación en aquellos pacientes que no tienen los FR clásicos y son víctimas de la enfermedad cerebrovascular (ECV).⁵⁻⁹

Dentro de los nuevos conocimientos se destacan los que se refieren a la relación existente entre la inflamación y las infecciones con la enfermedad cerebrovascular isquémica.^{5-7,9-16}

Los factores causales en la enfermedad cerebrovascular isquémica son muy heterogéneos, pero la aterosclerosis contribuye en una importante proporción de casos. La aterosclerosis se valora como un proceso inflamatorio crónico a nivel vascular y las infecciones se estima que participan en su desarrollo.^{5,6,9}

Pretendemos con nuestra revisión actualizar los conocimientos acerca de la relación de los procesos inflamatorios e infecciosos con la enfermedad cerebrovascular isquémica, para ello utilizaremos, básicamente, las publicaciones del MEDLINE de los últimos tres años.

DESARROLLO

Entre los nuevos factores de riesgo en la enfermedad cerebrovascular isquémica, que de forma relevante se han señalado, destacan la inflamación y la infección.⁶⁻⁹ La

* Especialista de 2do. grado en Medicina Interna. Profesor Titular y Profesor Consultante. Instituto Superior de Ciencias Médicas de la Habana. CIMEQ. Cuba.

** Especialista de primer grado en Neurología. Master en Genética Médica CIREN. Cuba.

*** Especialista de segundo grado en Neurología. CIREN.

relación de la inflamación e infección con la aterosclerosis ha sido objeto de investigaciones en los últimos años.^{6,17-21}

La aterosclerosis, se acepta actualmente, es un proceso inflamatorio crónico que es el resultado de la interacción entre lipoproteínas plasmáticas, componentes celulares (monocitos/macrófagos, linfocitos T, células endoteliales y células de músculo liso) y de la matriz extracelular de la pared arterial.¹⁸ Dejó de ser considerada solamente como un trastorno de la acumulación de lípidos.¹⁹

Una agresión química, mecánica o inmunológica induce una disfunción endotelial. Ésta estimula una cascada de reacciones inflamatorias en la que monocitos, macrófagos, linfocitos T y células de músculo liso vascular participan.²⁰ Trevenhan Cravioto añade los neutrófilos, eosinófilos, basófilos y células acecinas.²¹ La oxidación lipídica puede actuar mediante la regulación en la producción de quimiocinas y sus receptores, las que conducen a los monocitos y leucocitos a la pared vascular, donde pueden interactuar con las células endoteliales y células del músculo liso.²²

Este proceso está en el inicio de la aterosclerosis, durante su progresión y en las complicaciones^{23,24} y tiene un trasfondo genético.²⁵ Esto último negado por Lalouschek, et al.,²⁶ en menores de 60 años.

En el proceso inflamatorio participan de forma relevante:

- I. Reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR), el fibrinógeno, amiloide A del suero, los leucocitos, la sedimentación globular.
- II. Quimiocinas. III. Múltiples citocinas: interleucina 1, 6 y beta 1, el factor de necrosis tumoral alfa.
- IV. Moléculas de adhesión celular: molécula 1 de adhesión celular, P selectina.
- V. Algunas metaloproteinasas de la matriz.
- VI. Otras sustancias.
- VII. Y muy probablemente las infecciones.^{19-21,27-31}

Especial interés ha existido en las lipoproteínas aterogénicas como las lipoproteínas de baja densidad oxidadas, remanentes de lipoproteínas y lipoproteína (a), que participan en la reacción proinflamatoria, mientras que la lipoproteína de alta densidad, lipoproteína antiaterogénica, ejerce una acción antiinflamatoria,¹⁸ excepto cuando se une a la hemoglobina en forma de oxihemoglobina y tiene acción proinflamatoria.³²

Las lipoproteínas aterogénicas en niveles elevados en el plasma son un disparador en la pared vascular para el desarrollo de la aterosclerosis, mediada por factores inflamatorios como las moléculas de adhesión, quimiocinas, citocinas, metaloproteinasas, y factores tradicionales de

la aterosclerosis. Todos estos factores contribuyen, así mismo, a la progresión de la aterosclerosis.^{18-20,22,27-33}

Reactantes de fase aguda

La elevación del conteo de leucocitos como predictor de una futura ECV isquémica se investigó por Elkind, et al.³⁴ en un estudio prospectivo. La población estudiada sin ECV isquémica era de 3,103, en edades de 58.9 a 79.5 años y el seguimiento de 5.2 años. Ajustaron en su análisis los FR de ECV. Cada desviación estándar en el conteo de leucocitos (1.8×10^9 células/l) se asoció a un incremento del riesgo de ECV isquémica y fue mayor en los subtipos ateroscleróticos y embólicos. Concluyeron que la elevación en el conteo de leucocitos se asocia con un incremento del riesgo de ECV isquémica.

Koren-Morag, et al.³⁵ llegaron a iguales conclusiones en aquellos pacientes con enfermedad aterosclerótica preexistente.

El valor del conteo de leucocitos y principalmente neutrófilos como predictor de ECV isquémica recurrente, se investigó por Grau, et al.³⁶ Lo reportan como una asociación independiente en población con alto riesgo. El incremento en las cifras de leucocitos se presenta en la semana previa a la ECV isquémica recurrente.

Swartz, et al.³⁷ estudiaron 148 pacientes con ECV isquémica, valoraron la velocidad de eritrosedimentación y las cifras de polimorfonucleares y las correlacionaron con los niveles del dímero-D. Fue evidente en pacientes menores de 45 años y más en negros. Igual resultado hallaron con el fibrinógeno.

Woodward, et al.³⁸ estudiaron el fibrinógeno como predictor de riesgo en la ECV isquémica, con resultados positivos aún ajustando algunas FR, como hipertensión arterial, hábito de fumar y enfermedad vascular periférica.

La proteína C reactiva, que participa en los procesos inflamatorios, se ha valorado como FR y predictor de la ECV isquémica.^{21,31,39-43}

Bos, et al.³⁹ en su investigación hallaron que niveles elevados de la PCR es un FR para cualquier ECV, ajustando edad y sexo, fue más evidente en la ECV isquémica, pero no mejora su predicción, por lo que señalaron que su uso es limitado.

Tanne, et al.⁴⁰ valoraron la PCR como predictor de ECV isquémica y para ello determinaron las cifras de PCR, según estas conformaron tres grupos. La población en estudio era de 2,979 pacientes con enfermedad coronaria estable. El riesgo de ECV isquémica por 1,000 personas por año se incrementa desde 4.1% en el grupo de valores de PCR más bajo a 5.9% en el intermedio y asciende a 10.5 en el superior. Concluyeron que es útil la determinación de la PCR como

predictor de incidencia de ECV isquémica en pacientes de alto riesgo.

Para estudiar el valor predictivo de la PCR en la recurrencia de la ECV isquémica, Woodward, et al.³⁸ hicieron el seguimiento de 6,105 pacientes con historia de ECV isquémica o isquemia cerebral transitoria bajo tratamiento con Perindopril y reportaron 472 con ECV isquémica. La PCR se asoció con un incremento del riesgo de un nuevo evento isquémico, independiente de otros FR y tratamientos. Campbell, et al.⁴¹ del grupo de trabajo del Perindopril señalan en otro artículo que las determinaciones basales de PCR no es predictor de ECV isquémica recurrente.

Di Napoli, et al.⁴² hicieron una revisión con el objetivo de evaluar las evidencias existentes acerca de la PCR como un predictor independiente del riesgo de ECV isquémica y para considerar su utilidad en el pronóstico, después de la ECV. Concluyeron los autores que la PCR llena muchos de los requisitos de un nuevo FR y predictor pronóstico, sin embargo no hay suficientes evidencias para recomendar se mida en evaluaciones rutinarias del riesgo de ECV en prevención primaria. En prevención secundaria se añade a marcadores de pronóstico existentes pero debe ser establecido si opciones terapéuticas específicas pudieran derivarse de ese conocimiento.

Somani, et al.⁴³ estudiaron los valores de la PCR en familiares de primer grado de pacientes con ECV isquémica del sudeste de Asia, como controles emplean personas de la misma zona geográfica y blancos. No hubo diferencias entre los dos grupos del sudeste de Asia, pero sí entre éstos y los blancos.

Magyar, et al.⁴⁴ estudiaron 16 pacientes menores de 55 años de edad con enfermedad oclusiva de arteria carótida y 30 controles. Los niveles de fibrinógeno y PCR, así como el conteo de leucocitos fueron más elevados en pacientes que en controles, y sugieren la importancia de la inflamación al inicio de la aterosclerosis carotídea.

Arenillas, et al.³¹ estudiaron 75 pacientes con un primer evento isquémico, por lesión aterosclerótica de vasos intracraneales y reportan como factor predictor a la PCR.

En relación con la PCR, su valor como FR es aceptado, pero la utilidad de su determinación como factor predictivo aún está en discusión.

Quimiocinas

En el desarrollo y progresión de la aterosclerosis es esencial la presencia de las células inflamatorias. En este proceso intervienen como disparador, la producción local de quimiocinas y receptores de quimiocinas por las células endoteliales e inflamatorias.^{28,45,46}

Una de las quimiocinas más estudiadas es la proteína quimiotáctica-1 de monocito la que se ha visto asociada a la aterosclerosis en animales y humanos.^{28,47,48} Coll, et al.²⁸ expresan que su relación no parece ser independiente de los FR clásicos conocidos y no hay fuertes evidencias de su utilidad como biomarcador. Aukrust, et al.⁴⁷ en su investigación llegaron a iguales conclusiones. Sardo, et al.⁴⁸ reportaron asociación entre el grosor de la intima-media de las arterias carótidas, medidas por ultrasonografía Doppler, en pacientes hipertensos, con los niveles de la proteína quimiotáctica-1 cuando este grosor es mayor de un milímetro.

No solamente se han relacionada las quimiocinas con la inflamación, Lambert, et al.⁴⁹ en su revisión, precisan el papel de las quimiocinas y sus receptores en el proceso de formación de los trombos y particularmente en la aterosclerosis. Las quimiocinas liberadas por las plaquetas pueden potenciar o inhibir la formación del trombo y la inflamación.

La mutación del receptor de quimiocina CCR5-del32 se asocia con bajos niveles de PCR y menor grosor de la intima-media de arterias carótidas, tanto en homocigotos como en heterocigotos. Estos hallazgos son consistentes con la hipótesis de la importancia de este receptor en el proceso inflamatorio y la aterosclerosis.⁴⁶

Otra quimiocina estudiada es la proteína quimiotáctica-2 de monocito cuya producción es estimulada por la angiotensina II. Su rol en la inflamación de la pared vascular es conocido.⁵⁰

El papel de las quimiocinas y sus receptores en la inflamación y la aterosclerosis es bien conocido, pero su determinación aún no resulta útil como biomarcador.

Citocinas

Las citocinas son reguladores de la respuesta del huésped a las infecciones, inmunidad, inflamación y traumas. Algunas hacen que la enfermedad empeore (proinflamatorias) mientras que otras sirven para reducir la inflamación y promueven la cicatrización (antiinflamatorias).⁵¹ Entre las proinflamatorias están la interleucina-1, 6, 8, 12, el factor de necrosis tumoral alfa, como anti-inflamatoria se cita la interleucina 10.^{28,51-53}

En ratones con receptores de lipoproteínas de baja densidad deficientes, se observó que la interleucina-6 y el interferón gamma derivados de mastocito promueven la aterosclerosis, al aumentar la expresión de las proteasas degradadoras de la matriz.³³ Estudios en humanos, en relación con la utilidad clínica de la valoración de la interleucina-6 sólo le da un modesto valor.²⁹

Al estudiar, en 68 pacientes en la primaras doce horas del inicio de una ECV isquémica y 71 controles, los nive-

les e interleucina-6 y 10. Basic, et al.⁵⁴ encontraron incremento de la primera en los pacientes con enfermedad grave y su pronóstico era peor, en relación a la segunda, sus valores era inferior en aquellos con mejor pronóstico. Respecto a la interleucina-6, se expresan en igual sentido Shakarishvili Beridze,⁵⁵ pero no en pacientes jóvenes.

El remodelamiento de la placa aterosclerótica de arterias carótidas, está asociada a la disminución de los valores de la interleucina-6 y 8, las que preceden a la de los macrófagos, después de una ECV isquémica.⁵⁶

La interleucina-1 se determinó por McColl, et al.,⁵⁷ de forma experimental, que incrementa el daño cerebral y que exacerba el edema cerebral. Esta citocina potencia los niveles circulantes de los reactantes de fase aguda así como de la interleucina-6.

Al-Bahrani, et al.⁵⁸ reportaron en pacientes que habían tenido una ECV isquémica, citocinas en sus leucocitos, comparados con sujetos sin este antecedente. El resultado mostró un incremento de la interleucina 8 y del factor de necrosis tumoral.

Independientemente de la actividad de las citocinas en el proceso aterosclerótico, serían necesarios nuevos estudios con el objetivo de determinar su utilidad terapéutica.

Moléculas de adhesión

Estudios epidemiológicos prospectivos demostraron que se incrementa el riesgo vascular de aterosclerosis en individuos con niveles elevados de moléculas de adhesión celular, tales como la molécula de adhesión intercelular-1 y la P-selectina.¹⁹ Por otra parte, estos mismos elementos intervienen en la inflamación con otras sustancias.^{12,59}

El valor predictivo de las moléculas de adhesión se ha estudiado por diversos investigadores.^{41,59,60}

Nuotio, et al.⁶¹ estudiaron el papel de las moléculas de adhesión celular en pacientes con enfermedad de arterias carótidas sintomáticos, comparados con un grupo asintomático. Ellos analizaron en las placas de ateroma de las carótidas, a nivel del endotelio y la capa intima-media, los valores de la molécula de adhesión intercelular-1, molécula de adhesión celular vascular-1, P-selectina y E-selectina. No encontraron diferencias en los valores entre pacientes sintomáticos y asintomáticos, siendo menor la expresión de las moléculas en la capa intima-media.

Al estudiar el valor plasmático predictivo de estas moléculas de adhesión Simundic, et al.⁶⁰ reportaron que los niveles medios de las moléculas solubles de adhesión intercelular-1, de adhesión celular vascular-1 y E-selectina fueron más altas en pacientes que en controles, independientemente de la edad y sexo, excepto la L-selectina que fue más baja y se correlacionó inversamente con estas variables. No hubo diferencias significativas en relación

con el status de la enfermedad aterosclerótica carotídea, hábito de fumar, hipertensión arterial e hipercolesterolemia. Hubo correlación con otros marcadores de la inflamación, PCR, conteo de leucocitos y eritrosedimentación.

Ehrensperger, et al.⁵⁹ evalúan el valor predictivo de la molécula de adhesión intercelular soluble-1. Concluyeron que los niveles encontrados fueron más altos en sujetos con isquemia cerebral reciente. No encontraron asociación entre estos valores y el grado de estenosis carotídea. Por último, señalan que ni los valores basales de estas moléculas ni los subsiguientes tuvieron valor predictivo de futuros eventos isquémicos.

Campbell, et al.⁴¹ estudiaron el valor predictivo de la molécula de adhesión celular vascular soluble-1 en la ECV isquémica recurrente. Sus pacientes eran participantes en la investigación de la Protección del Peridonpril contra la Recurrencia de la ECV. Concluyeron que los valores de la molécula de adhesión tuvieron valor predictivo de la recurrencia de la ECV isquémica.

Wang, et al.⁶² partieron del criterio que las moléculas de adhesión tienen un papel importante en la fisiopatología de la ECV isquémica y estudiaron la posible asociación entre los niveles en suero de la molécula de adhesión intercelular soluble-1, E selectina soluble y el deterioro neurológico en pacientes con ECV isquémica. En 238 pacientes consecutivos, la severidad de la afección se valoró diariamente en la primera semana. Los niveles de las moléculas de adhesión se midieron después del ingreso. La asociación fue analizada usando la regresión logística multivariada. Solamente se correlacionó, con el deterioro neurológico, la molécula de adhesión intercelular soluble-1.

La relación de las moléculas de adhesión con la aterosclerosis y la inflamación está bien precisada, pero la utilidad de sus determinaciones en pacientes con ECV isquémica necesita nuevos estudios.

Metaloproteinasas

Las metaloproteinasas son enzimas extracelulares que modifican la matriz, por eso también se conocen como metaloproteinasas de la matriz MPM.⁶³

Aunque existen nuevas técnicas invasivas para detectar la composición del tejido aterosclerótico, éstas son muy difíciles de aplicar en la prevención primaria por lo que se estudian nuevos marcadores serológicos y entre ellos las MPM.^{52,64}

El papel que juegan estas MPM, así como sus factores inhibidores para el crecimiento, desestabilización y eventual ruptura de la placa de ateroma es de gran interés, pero aún no está bien precisado.⁶³⁻⁶⁵

Verhoeven, et al.⁶⁶ estudiaron las placas ateroscleróticas obtenidas de 404 pacientes sometidos a endarterectomía carotídea. 23.5% asintomáticos, 26.5% con ECV isquémica, 36.1% con isquemia cerebral transitoria y 13.9% con amaurosis fugaz. Las placas se clasificaron en fibrosas, fibro-ateromatosas y ateromatosas. Las ateromatosas fueron más prevalentes en pacientes con ECV isquémica y con isquemia cerebral transitoria comparado con los asintomáticos y con amaurosis fugaz y mostraron niveles más altos de MPM-8 y 9.

En un estudio, en que usaron un modelo de placa inestable en la arteria braquiocéfálica de ratas, Jonhson, et al.⁶⁷ concluyeron que las MPM-3 y 9 parecen tener un papel de protección promoviendo su estabilidad, mientras que la MPM-12 aumenta el tamaño de la placa, así como su desestabilización. La MPM-7 no afecta el crecimiento o la estabilidad de la placa aunque está asociada con la disminución del músculo liso en la placa.

Investigaciones realizadas en ratones por Sun, et al.³³ demostraron que la interleucina-6 y el interferón gamma promueven la aterosclerosis por el aumento de la expresión de las MPM.

En otro estudio, pero en humanos, se valoró el polimorfismo genético de la MPM-3 y se demostró que el genotipo 5A5A se asoció significativamente con antecedentes de ECV isquémica.²⁵

Harrington, et al.⁶⁸ estudiaron la proteína A asociada al embarazo (P-AAE), una MPM en el sistema del factor de crecimiento análogo a la insulina, en ratones deficientes en ella y cruzados con ratones deficientes en apolipoproteína-E (Apo-E), los que fueron sometidos a dietas con altos contenidos en grasas, desde las siete semanas de nacidos. Aquellos que eran deficientes en ambas sustancias tenían menos lesión aterosclerótica en la aorta al igual que los deficientes en P-AAE. Los deficientes en la Apo-E pero con P-AAE mostraron incremento de las lesiones aórticas, indicando que la P-AAE tiene un rol en el desarrollo de las lesiones ateroscleróticas, en ratas.

Sangiorgi, et al.⁶⁹ estudian la expresión serológica de la P-AAE en pacientes sometidos a endarterectomía quirúrgica y los niveles de la misma en las placas obtenidas del acto quirúrgico. Las placas se clasificaron, según su histología en estable,³⁸ vulnerables¹³ y rotas con trombos.¹⁴ Los valores en suero fueron de 4.02, 7.43 y 6.97 de promedio en los tres grupos, según el orden antes señalado. La expresión en las placas fue de 0.62, 2.54 y 2.71 según el orden de clasificación antes citado. Concluyen que la P-AAE es un marcador en las placas vulnerables y en las rotas con trombos, pero son necesarios nuevos estudios para determinar si representa un nuevo marcador de riesgo.

El estudio de la MPM, se pudiera decir que recién comienza, nuevas investigaciones son necesarias con el fin de determinar su valor como biomarcador.

VI. Otras sustancias

Da Cunha, et al.⁷⁰ exploraron el papel de la angiotensina II en la estabilidad de las placas, al ligar la arteria carótida de ratones deficientes en apolipoproteína E. A un grupo se le administró subcutáneamente angiotensina II y al otro el vehículo de disolución de ésta, durante cuatro semanas. Los ratones tratados con angiotensina II tenían mayor área de la intima lesionada y se acompañaba de incremento de células cebadas. Las lesiones en estos ratones contenían más hemorragias y vasos de neoformación dentro de las lesiones. Hubo incremento del contenido de la MPM-2, aumento de mediadores de la inflamación, proteína quimotáctica de monocitos-1 y molécula de adhesión celular vascular-1. Concluyeron los autores que en su investigación, se pone de manifiesto el papel de la angiotensina II en la vulnerabilidad de la placa de ateroma.

En otro estudio experimental, Tone, et al.⁵⁰ trataron células de leucemia monocítica humana con angiotensina II por 24 horas, con o sin antagonistas de los receptores tipo 1 de la angiotensina II. Demostraron que la producción de la proteína quimotáctica de monocito-2 fue bloqueada por el antagonista de los receptores de tipo 1 de la angiotensina II. Sugieren que la angiotensina II estimula directamente la producción de dicha proteína y por esa vía puede contribuir a la persistencia o amplificación de la microinflamación de la pared vascular.

Se ha estudiado el valor, como marcadores de riesgo de ECV izquémica, de otros elementos que actúan también en el proceso de la inflamación. La apolipoproteína (a)^{6,16,18,29,30} y el amiloide A del suero,³⁰ incluye Treventhan²¹ otros elementos que son mediadores, en última instancia.

Algunos de estos marcadores pudieran valorarse en poblaciones de alto riesgo,⁵² aunque para otros su valor predictivo es modesto y su utilidad clínica permanece incierta.²¹

Aunque la inflamación, evidentemente, es un factor de riesgo en la ECV isquémica debemos continuar con las investigaciones a fin de determinar el verdadero valor predictivo de cada uno de los elementos que intervienen en dicho proceso.

VII. Infecciones

Se ha discutido el, posible, papel de infecciones previas como FR en la ECV isquémica, en niños, adultos

jóvenes y adultos mayores,^{6,13-16} tanto las infecciones agudas^{13,15,16} como crónicas,^{17,71} virales o bacterianas.¹⁰

Se han propuesto varios agentes infecciosos como potenciales disparadores de la cascada de la inflamación, pero no todos están de acuerdo por falta de consistencia en las investigaciones.^{6,9,13,19,20}

Las infecciones del aparato respiratorio se presentan más frecuentemente, 80% en la serie de Syrjanen, et al.¹³ similares resultaos exponen Grau, et al.,¹⁴ Paganini-Hell, et al.⁹ y Elkind en su revisión.¹⁶

Resulta de interés referirnos a tres artículos del pasado siglo. En 1988 Syrjanen, et al.¹³ estudiaron 54 pacientes menores de 50 años de edad con infarto cerebral y 54 controles, según sexo y edad, de la misma localidad. Infecciones febriles fueron halladas más frecuentemente en pacientes que en controles (riesgo relativo 9). Estas infecciones eran principalmente bacterianas.

Grau, et al.¹⁴ en 1995 estudiaron 195 pacientes de 18 a 80 años de edad con ECV isquémica aguda y 195 controles, según sexo y edad y área de residencia. La infección en los pacientes, un año antes o al momento del examen médico, fue más frecuente que en los controles (odds ratio: 4.5). Las infecciones bacterianas predominaron.

En el año 2000 Becker, et al.¹⁵ publicaron su estudio en 197 pacientes entre 22 y 80 años de edad con ECV izquémica aguda e igual número de controles. La infección previa y los FR clásicos presentaron un riesgo atribuible de 0.74, la infección reciente mostró un riesgo relativo de 4.3 y un riego atribuible de 0.15.

Gran número de agentes infecciosos se han relacionados con la ECV isquémica.^{6,13,17}

Para determinar la presencia de *Chlamidia pneumoniae* en las placas de ateromas obtenidas de la endarterectomía en arterias carótidas, Kaperonis, et al.⁷² las examinaron mediante técnicas de histoquímica, además de otros datos, en 78 pacientes, 46 sintomáticos y 32 asintomáticos. Después de analizar sus resultados, solamente la presencia de la *Chlamidia* en la lesión ($p = 0.008$) y los niveles del factor de necrosis tumoral-alfa ($p = 0.25$) permanecieron asociados significativamente con los eventos cerebrovasculares.

Wohlschlaeger, et al.⁷³ estudiaron diferentes arterias, intracraneales y extracraneales, de 10 pacientes con ECV y 23 controles, buscaron la presencia de *Chlamidia pneumoniae* mediante la reacción en cadena de polimerasa e histoquímica. No se demostró la existencia de correlación significativa entre la presencia de la *Chlamidia* y la ECV.

Johnston, et al.⁷⁴ estudiaron las placas de ateroma obtenidas por endarterectomía carotídea en 51 pacientes. En 19 se demostró la infección por *Chlamidia pneumoniae*, mediante estudios de histoquímica y la re-

acción en cadena de polimerasa. Asimismo, demostraron la secreción de interleucina-6 en las placas infectadas.

Con el fin de investigar una posible relación entre la presencia de la *Chlamidia pneumoniae* en las placas de ateroma de arterias carótidas, obtenidas por endarterectomía en pacientes con ECV isquémica trombóticas e isquemia cerebral transitoria, 60 días antes de la cirugía, Gagliardi, et al.⁷⁵ emplearon el método de la reacción en cadena de polimerasa. No se demostró la presencia del germen, por lo que señalan que no existe relación entre la *Chlamidia pneumoniae* y la ECV isquémica.

Ngeb, et al.⁷⁶ en Inglaterra, estudiaron 100 pacientes mayores de 65 años de edad con ECV aguda o isquemia cerebral transitoria y 87 controles con enfermedades agudas no cardiorrespiratorias infecciosas, y valoraron si los marcadores serológicos de *Chlamidia pneumoniae* se asociaban con la ECV. La seroprevalencia específica para *Chlamidia pneumoniae* de la IgA, IgG e IgM fue 63, 71 y 14% en pacientes con ECV aguda y 62, 65 y 17% en los controles. Emplearon un modelo de regresión logística ajustando edad, sexo y algunos antecedentes de enfermedades. Los odds-ratios obtenidos fueron 1.04, 1.24 y 0.79, respectivamente. En el subgrupo sin cardiopatía isquémica los odds-ratios se incrementaron a 1.40, 2.41 y 1.55, respectivamente. Concluyeron que existe una alta seroprevalencia en mayores de 65 años, pero no hay asociación significativa con la ECV aguda. El odds-ratión se eleva en el subgrupo sin antecedentes de cardiopatía isquémica.

Kawamoto, et al.⁷⁷ en Japón, investigaron en 40 pacientes con ECV isquémica y 85 controles, mayores de 65 años de edad, la presencia de anticuerpos IgG contra *Chlamidia pneumoniae*. Aplicaron un modelo de regresión logística ajustado para la presencia de anticuerpos y otros factores de riesgo, con resultados significativos para la ECV isquémica ($p = 0.017$), hubo un incremento del riesgo para el subgrupo de infartos aterotrombóticos (oddratión: 12.6).

Elkind, et al.⁷⁸ estudiaron una población multiétnica, 246 pacientes con un primer episodio de ECV isquémica y 474 controles, según edad sexo y grupo étnico. Midiéron los títulos de anticuerpos IgA e IgG para *Chlamidia pneumoniae*. La edad media entre los casos fue de 72.3 ± 9.7 años. Se aplicó una regresión logística condicional, ajustando factores médicos, medio ambientales y socioeconómicos. Hubo asociación de la ECV isquémica con los anticuerpos IgA, no así con los IgG. Estos resultados fueron independientes del subtipo de ECV isquémica.

Estudiaron la presencia de títulos de anticuerpos IgA e IgG para *Chlamidia pneumoniae* en pacientes con ECV isquémica aguda y un grupo control, Johnsen, et al.⁷⁹ en

Dinamarca. Los títulos de ambos anticuerpos se asociaron con la ECV isquémica. Fue más evidente en la enfermedad debida a aterosclerosis de grandes arterias.

Anzini, et al.⁸⁰ en Italia, estudiaron una cohorte de adultos jóvenes con ECV isquémica y un grupo control, evaluaron los títulos de anticuerpos IgA, IgG e IgM para *Chlamidia pneumoniae*. Los dos grupos difieren en la prevalencia de la IgA y la IgG. En aquellos pacientes con aterotrombosis de grandes vasos como factor causal de la ECV isquémica, hubo incremento de los títulos de IgA.

Una investigación en Camerún, África, por Njamnshi, et al.⁸¹ con 64 pacientes con ECV aguda entre 26 y 80 años de edad e igual número de controles, se midieron los títulos de IgA e IgG contra *Chlamidia pneumoniae*. La ECV isquémica trombótica se asoció fuertemente con los niveles de IgA, pero no con los de IgG.

Piechowski-Józwiak, et al.⁸² en un meta-análisis de estudios realizados en menores de 55 años de edad, llega a iguales conclusiones.

Kato, et al.⁸³ midieron el grosor de la intima de la arteria carótida durante cuatro años en 100 pacientes de entre 48 y 68 años de edad sometidos a hemodiálisis durante seis a 20 años. En ese tiempo se incrementó de 0.62 ± 0.13 a 0.73 ± 0.12 mm, el incremento fue más prominente en los pacientes IgA positivos. El análisis de regresión multivariada reveló que la IgA es un FR independiente. Esto no ocurrió con los títulos de IgG.

Sander, et al.⁸⁴ investigaron el efecto sobre la progresión del grosor de las capas intima y media en las arterias carótida común, del tratamiento con roxitromicina durante 30 días en 272 pacientes con ECV isquémica, portadores de infección por *Chlamidia pneumoniae* o sin ella. Fue un estudio prospectivo y doble ciego con un seguimiento por cuatro años. Los pacientes que recibieron el tratamiento mostraron a los dos años, una reducción en la progresión de las lesiones comparados con los que no lo recibieron ($p = 0.01$), la progresión se incrementó a valores similares antes del tratamiento, en los años siguientes. No hubo diferencias en la ocurrencia de eventos cardiovasculares en ambos grupos durante esos años.

Independientemente de los métodos empleados, no existe unanimidad de criterios sobre el papel de la *Chlamidia pneumoniae* en la ECV isquémica.

La infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) se ha asociado a la aterosclerosis de arterias coronarias, pero su relación con la ECV isquémica no está bien dilucidada.^{85,86} Sin embargo, para Park, et al.⁸⁷ hay suficientes evidencias entre la infección por este patógeno y la aterosclerosis de los vasos cerebrales.

Masoud, et al.⁸⁵ estudiaron 91 pacientes con un primer ataque de ECV isquémica, no embólica de origen cardiaco, sin que presentaran FR mayores de ECV

isquémica y 80 controles, según sexo y edad y de la zona de residencia. Se midieron los anticuerpos IgG e IgA para *H. pylori*. La edad media fue de 64.3 ± 10 años. La seropositividad IgG o IgA fue de 72.5% en pacientes y de 56.3% en los controles. Los niveles de IgG fueron significativamente más elevados en los pacientes, los de IgA no fueron significativos. Concluyen, los autores, que su estudio muestra evidencias de asociación entre la infección por *H. pylori* y la ECV isquémica no cardioembólica.

Sawayama, et al.⁸⁶ estudiaron 62 pacientes con un primer episodio de ECV isquémica y 143 controles según sexo y edad, asintomáticos, con hiperlipemia, sin enfermedad cardiaca ni infección. Las edades variaron de 41 a 92 años. La infección por *H. pylori* fue diagnosticada por la presencia de anticuerpo IgG y urea-13C en el aire exhalado, así como por estudios histológicos. La infección por *H. pylori* se asoció con un alto riesgo para ECV no cardioembólica (odds ratio: 9.68) y un bajo riesgo para la embólica (odds ratio: 0.27), después de ajustar los FR cardiovasculares mayores, en todos los subtipos combinados fue de 2.57. Concluyeron los autores que la infección por *H. pylori* puede ser un factor que incrementa el riesgo de ECV isquémica.

Park, et al.⁸⁷ demostraron, también, que la infección previa por *H. pylori* es un FR para la ECV isquémica y que la seropositividad es más evidente en el subgrupo de enfermedad de grandes arterias.

Para valorar la importancia de cepas más virulentas del *H. pylori* en la ECV isquémica, Preusch, et al.⁸⁸ realizaron un estudio en 190 pacientes con ECV isquémica aguda y 229 controles según edad y sexo, de una población general. Determinaron los anticuerpos IgG contra *H. pylori* en general y la citotoxina asociada al gen A (CagA) relacionada con el *H. pylori*, en particular. La seropositividad fue más frecuente en pacientes que en controles (odds ratio: 1.97; $p < 0.001$). Estos resultados permanecieron significativos después de ajustar edad, sexo, FR vasculares, enfermedades y status social (odds ratio: 1.84 y $p = 0.015$). La seropositividad para el *H. pylori* en general, no se asoció con incremento del riesgo de ECV isquémica. De Bastiani, et al.⁸⁹ estudiaron cepas de *H. pylori* CagA positivas y también hallaron una asociación significativa con la ECV aterosclerótica.

Cremonini, et al.⁹⁰ en un meta-análisis de estudios de caso-control sobre la asociación entre la infección por *H. pylori* en general y la cepa CagA positiva, mediante el estudio de sus antígenos, con distintos tipos de ECV llegaron a la conclusión que, la asociación entre la positividad al *H. pylori* en general y a la cepa CagA positiva, es modesta para el *H. pylori* en general, pero más elevada en esta cepa CagA, y es mayor en la ECV de grandes vasos.

En un meta-análisis al azar, hecho por Pasceri, et al.⁹¹ encontraron cuatro estudios de caso-control sobre la asociación de la infección por la cepa CagA de *Helicobacter pylori* con la ECV isquémica. Hubo asociación significativa (odds ratio: 2.43). Señalan que esta asociación debe ser confirmada por estudios prospectivos. Zhanq, et al.⁹² se expresan en igual sentido en relación a la cepa CagA, pero señalan que la infección por cepas negativas al CagA, aún no se puede desechar como factor predisponente.

Aunque los estudios sobre la asociación entre la infección por *H. pylori* y la ECV isquémica muestran evidencias, estamos de acuerdo con lo expresado por otros autores⁹⁰⁻⁹² de la necesidad de estudios prospectivos.

Otros gérmenes se han asociado con la ocurrencia de la ECV isquémica, pero las publicaciones son escasas, entre otros tenemos el virus de la hepatitis C,⁹³ el de la inmunodeficiencia humana,⁹⁴ el herpes simple tipo-1,⁹⁵ el parvovirus B-19,⁹⁶ el *Mycobacterium tuberculosis*,⁹⁷ *Mycoplasma pneumoniae* y *Legionella pneumophila*,⁹⁸ *Trypanosoma cruzi*.⁹⁹

Las infecciones bucales crónicas, expresadas como periodontitis y gingivitis, se han valorado como FR de la ECV isquémica.^{6,100-104}

Grau, et al.¹⁰⁰ en un estudio caso-control, con 303 pacientes examinados entre los siete días después de una ECV isquémica aguda y 300 controles con enfermedad neurológica no vascular ni inflamatoria, en los que hizo un examen dental clínico-radiológico, para determinar el grado de periodontitis y la presencia de gingivitis. Después de ajustar diversas variables, edad, sexo, número de dientes, FR vasculares, enfermedades presentes, status socioeconómico y estilo de vida, el riesgo de ECV isquémica se incrementó en sujetos hombres mayores de 60 años con periodontitis severa, pero no en mujeres. La gingivitis y la pérdida severa de hueso, determinado por los exámenes radiológicos, se asociaron independientemente con la ECV isquémica, mientras que la presencia de caries no.

Elter, et al.¹⁰¹ estudiaron la relación entre la enfermedad periodontal y la edentia con la ECV isquémica en 9415 dentados y 1491 edentes. El edentulismo se asoció con la ECV isquémica.

Shirotani, et al.¹⁰² investigaron la relación entre la enfermedad periodontal y la ECV isquémica en 404 pacientes con ECV de ellos 195 hemorrágicos y 250 isquémicos, los controles fueron 164 pacientes hospitalizados con enfermedad neurológica no vascular ni inflamatoria. Todos fueron evaluados por Tomografía Axial Computarizada o por Resonancia Magnética Nuclear y se determinó el número de dientes. Su número en los pacientes con ECV isquémica fue menor que en los pacien-

tes con hemorragia cerebral y los controles entre 40 y 65 años de edad. La pérdida de dientes fue mayor en los pacientes con ECV isquémica aterotrombótica y cardioembólica. Concluyeron que la pérdida de dientes secundaria a una enfermedad periodontal puede ser un FR del comienzo de un infarto cerebral, en algunos pacientes.

Lee, et al.¹⁰³ analizaron los datos obtenidos del Tercer Examen Nacional de Salud y Nutrición, en pacientes de 60 años y más, para investigar la relación entre la enfermedad periodontal y la ECV. Usaron como test la regresión logística múltiple, ajustaron la edad, hábito de fumar y otros factores de confusión. Encontraron evidencias de la asociación entre enfermedad periodontal, medida por la pérdida de dientes y la ECV. Pero no está claro si la enfermedad periodontal es un FR independiente o es un marcador de riesgo de la ECV.

El análisis de la literatura revisada nos permite precisar que es necesario continuar con las investigaciones, con el fin de determinar la magnitud real de la relación entre la inflamación y la ECV isquémica, así como la utilidad de estos estudios con el fin de su aplicación clínica.

Si valoramos los trabajos acerca de la asociación entre las infecciones y la ECV isquémica, encontramos al igual que Linsberg, et al.⁶ que los mismos son retrospectivos, excepto lo que buscaron el germen en las placas de ateroma y aunque, en general, cumplen con los criterios de sobre causalidad,¹⁰⁴ en varios la asociación es débil.

REFERENCIAS

1. Report of WHO Task-Force on Stroke and other Cerebrovascular Disorders. *Stroke* 1989; 20(10): 1407-37.
2. Special Report From the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. *Stroke* 1990; 21(4): 637-76.
3. Vera CH. La enfermedad cerebrovascular: aspectos clínicos y epidemiológicos. La Habana, Cuba: Tesis de grado para Especialista de Medicina General Integral; 1999.
4. Gorelick PB, Sacco RL, Smith DB, Alberts M, Mustone AL, Arder D, et al. Prevention of first stroke: a review of guidelines and a multidisciplinary consensus statement from National Stroke Association. *JAMA* 1999; 281(12): 1112-20.
5. Vera AH, Vera CH, Maragoto RC. Nuevos factores e riesgo en la enfermedad cerebrovascular isquémica. *Rev Mex Neuroci* 2005; 6(1): 68-77.
6. Lindsberg PJ, Grau AJ. Inflammation and infections as risk factors for ischemic stroke. *Stroke* 2003; 34(10): 2518-32.
7. Muir KW, Tyrrell P, Sattar N, Warburton E. Inflammation and ischemic stroke. *Curr Opin Neurol* 2007; 20(3): 334-42.
8. Goldstein LB, Adms R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell ChD, et al. AHA/ASA Guideline. Primary Prevention of Ischemic Stroke. *Stroke* 2006 37(6): 1583-663.
9. Paganini-Hill A, Lozano E, Fischberg G, Pérez Barreto M, Rajamani K, Ameriso SF, et al. Infection and risk of Ischemic stroke. Differences among stroke subtypes. *Stroke* 2003; 34(2): 452-7.
10. Manousakis G, Jensen MB, Sattin JA, Levine RL. The interface between stroke and infectious disease: infectious diseases leading to stroke and infections complicating stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2009; 9(1): 28-34.

11. Huang J, Upadhyay UM, Tamargo RJ. Inflammation in stroke and focal cerebral ischemia. *Surg Neurol* 2006; 66(3): 232-45.
12. Samson Y, Lapergue B, Hosseini H. Inflammation and ischaemic stroke: current status and future perspectives. *Rev Neurol (Paris)* 2005; 161(12Pt 1): 1177-82.
13. Syrjänen J, Valtonen VV, Iivanainen M, Kaste M, Huttunen JK. Preceding infection as an important risk factor for ischaemic brain infarction in young and middle aged patients. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988; 296(6630): 1156-60.
14. Grau AJ, Bugge F, Heindl S, Steichen-Wiehn C, Banerjee T, Maiwald M, et al. Recent infection as a risk factor for cerebrovascular ischemia. *Stroke* 1995; 26(3): 373-9.
15. Becher H, Grau A, Steindorf K, Bugge F, Hacke W. Previous infection and other risk factors for acute cerebrovascular ischaemia: attributable risks and the characterisation of high risk groups. *J Epidemiol Biostat* 2000; 5(5): 277-83.
16. Elkind MS. Why now? Moving from stroke factors to stroke triggers. *Curr Opin Neurol* 2007; 20(1): 51-7.
17. Corrado E, Novo S. Role of inflammation and infection in vascular disease. *Acta Chir Belg* 2005; 105(6): 567-79.
18. Fan J, Watanabe T. Inflammatory reactions in the pathogenesis of atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2003; 10(2): 63-71.
19. Mahmoudi M, Curzen N, Gallagher PJ. Atherogenesis: the role of inflammation and infection. *Histopathology* 2007; 50(5): 535-46.
20. Kaperonis EA, Liapis CD, Kakines JD, Dimitroules D, Papavassilion VG. Inflammation and atherosclerosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 31(4): 386-93.
21. Trevenhan CS. Inflamación en aterosclerosis. *Arch Cardiol Mex* 2003; 73(Supl. 1): 141-5.
22. Barlic J, Murphy PM. Chemoquine regulation of atherosclerosis. *J Leukoc Biol* 2007; 82(2): 226-36.
23. Maiti R, Agrawal NK. Atherosclerosis in diabetes mellitus: Role of inflammation. *Indian J Med Sci* 2007; 61(5): 292-306.
24. Paoletti R, Bolego C, Poli A, Cignarella A. Metabolic syndrome, inflammation and atherosclerosis. *Vasc Health Risk Manag* 2006; 2(2): 145-52.
25. Flex A, Gaetani E, Papaleo P, Straface G, Proia AS, Pecorini G, et al. Proinflammatory genetic profiles in subjects with history of ischemic stroke. *Stroke* 2004; 35(10): 2270-5.
26. Lalouschek W, Schillinger M, Hsieh K, Endler G, Greisenegger S, Marculescu R, et al. Polymorphisms of the inflammatory system and risk of ischemic cerebrovascular events. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44(8): 918-23.
27. Piñón C, Kaski JC. Inflamación, aterosclerosis y riesgo cardiovascular: PPAP-2, Lp-PLA-2 y Cistatina C. ¿Nuevas aportaciones o información redundante? *Rev Esp Cardiol* 2006; 59(2): 247-58.
28. Coll B, Alonso Villaverde C, Joven J. Monocyte chemoattractant-1 and atherosclerosis: Is there room for a additional biomarker? *Clin Chim Acta* 2007; 383(1-2): 21-9.
29. Tzoulaki I, Murray GD, Lee AJ, Rumley A, Lowe GD, Fowkes FG. Relative value of inflammatory, hemostatic, and rheological factors for incident myocardial infarction and stroke: the Edinburgh Artery Study. *Circulation* 2007; 115(16): 2119-27.
30. Buyukhatipoglu H, Tyriaki O, Tahta K, Usalan C. Inflammation as a risk factor for carotid intimal-medial thickening, a measure of subclinical atherosclerosis in haemodialysis patients: the role of chlamydia and cytomegalovirus infection. *Nephrology (Carlton)* 2007; 12(1): 25-32.
31. Arenillas JF, Alvarez-Sabin J, Molina CA, Chacón P, Fernández-Cardenas I, Ribó M, et al. Progression of symptomatic intracranial large artery atherosclerosis is associated with a proinflammatory state and impaired fibrinolysis. *Stroke* 2008; 39(5): 1456-63.
32. Watanabe J, Chou KJ, Liao JC, Miao Y, Meng HH, Ge H, et al. Differential association of hemoglobin with proinflammatory high density lipoproteins in atherogenic/hyperlipidemic mice- a novel biomarker of atherosclerosis. *J Biol Chem* 2007; 282(32): 23698-707.
33. Sun J, Sukhova GK, Wolters PJ, Yang M, Kitamoto S, Libby P, et al. Mast cell promote atherosclerosis by releasing proinflammatory cytokines. *Nat Med* 2007; 13(6): 719-24.
34. Elkind MS, Sciacca RR, Boden-Albala B, Rundek T, Paik MC, Sacco RL. Relative elevation in baseline leukocyte count predicts first cerebral infarction. *Neurology* 2005; 64(12): 2121-5.
35. Koren-Morag N, Tanne D, Goldbourt U. White blood cell count and the incidence of ischemic stroke in coronary heart disease patients. *Am J Med* 2005; 118(9): 1004-9.
36. Grau AJ, Boddy AW, Dukovic DA, Bugge F, Lichy C, Brandt T, et al. Leukocyte count as an independent predictor of recurrent ischemic events. *Stroke* 2004; 35(5): 1147-52.
37. Swartz JE, Jacobson BF, Connor MD, Bernstein PL, Fritz VU. Erythrocyte sedimentation rate as a marker of inflammation and ongoing coagulation in stroke and ischaemic attack. *S Afr Med J* 2005; 95(8): 607-12.
38. Woodward M, Lowe GD, Campbell DJ, Colman S, Rumley A, Chalmers J, et al. Associations of inflammatory and hemostatic variables with the risk of recurrent stroke. *Stroke* 2005; 36(10): 2143-7.
39. Bos MJ, Schipper CM, Koudstaal PJ, Witteman JC, Hofman A, Breteler MM. High serum C-reactive protein level is not an independent predictor for stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 2006; 114(15): 1591-8.
40. Tanne D, Benderly M, Goldbourt U, Haim M, Tenenbaum A, Fisman EZ, et al. C-reactive protein as a predictor of incident ischemic stroke among patients with preexisting cardiovascular disease. *Stroke* 2006; 37(7): 1720-4.
41. Campbell DJ, Woodward M, Chalmers JP, Colman SA, Jenkins AJ, Kemp BE, et al. Soluble vascular cell adhesion molecule 1 and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in predicting ischemic stroke in patients with cerebrovascular disease. *Arch Neurol* 2006; 63(1): 60-5.
42. Di Napoli M, Schwaninger M, Cappelli R, Ceccarelli E, Di Gianfilippo G, Donati C, et al. Evaluation of C-reactive protein measurement for assessing the risk and prognosis in ischemic stroke: a statement for health care professionals from the CRP Pooling Project members. *Stroke* 2005; 36(6): 1316-29.
43. Somani R, Grant PJ, Kain K, Catto AJ, Carter AM. Complement C3 and C-reactive protein are elevated in South Asians independent of family history of stroke. *Stroke* 2006; 37(8): 2001-6.
44. Magyar MT, Bereczki D, Csipo I, Gyimesi E, Csiba L, Valikovics A, et al. Elevated white blood cell count, CRP and fibrinogen levels are not associated with increased anti-endothelial and anti-oxi-LDL antibody, MCP-1, and RANTES levels in early onset occlusive carotid artery disease. *Cytokine* 2007; 37(1): 44-50.
45. Braunersreuther V, Mach F, Steffens S. The specific role of chemokines in atherosclerosis. *Thromb Haemost* 2007; 97(5): 714-21.
46. Afzal AR, Kicchl S, Daryani YP, Weerasinghe A, Zhang Y, Reindl M, et al. Common CCR5-del32 frameshift mutation associated with serum levels of inflammatory markers and cardiovascular disease risk in the Bruneck population. *Stroke* 2008; 39(7): 1972-8.
47. Aukrust P, Yudestad A, Smith C, Ueland T, Gullestad L, Damas JK. Chemokines in cardiovascular risk prediction. *Thromb Haemost* 2007; 97(5): 748-54.
48. Sardo MA, Campo S, Mandraffino G, Saitta C, Bonaiuto A, Castaldo M, et al. Tissue factor and monocyte chemoattractant protein-1 expression in hypertensive individuals with normal or increased intima-media wall thickness. *Clin Chem* 2008; 54(5): 814-23.
49. Lambert MP, Sachais BS, Kowalska MA. Chemokines and thrombogenicity. *Thromb Haemost* 2007; 97(5): 722-9.
50. Tone A, Shikata K, Ogawa D, Sasaki S, Nagase R, Sasaki M, et al. Changes of gene expression profiles in macrophages stimulated by angiotensin II— angiotensin II induces MCP-2 through AT1-receptor. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2007 8(1): 45-50.
51. Dinarello CA. Proinflammatory cytokines. *Chest* 2000; 118(2): 503-8.
52. Cola C, Clementi E, Biondi-Zoccai G, Sangiorgi G. From carotid plaque biology to serologic markers of vulnerability to predict the risk of cerebrovascular events. *Acta Chir Belg* 2007; 107(2): 129-42.
53. Trompet S, Pons D, DE Craen AJ, Slagboom P, Shepherd J, Blauw GJ, et al. Genetic variation in the interleukin-10 gene promoter and risk of coronary and cerebrovascular events: the PROSPER study. *Ann NY Acad Sci* 2007; 1100: 189-98.
54. Basic KV, Simundic AM, Nikolac N, Topic E, Demarin V. Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in acute ischemic stroke

- and their relation to early neurological deficit and stroke outcome. *Clin Biochem* 2008; 41(16-17): 1330-4.
55. Shakarishvili R, Beridze H. Proinflammatory reactants as determinants of stroke severity in elderly. *Georgian Med News* 2008; 162: 23-7.
 56. Peeters W, Hellings WE, de Kleijn DP, de Vries JP, Moll FL, Vink A, et al. Carotid atherosclerotic plaques stabilize after stroke: insights into the natural process of atherosclerotic plaque stabilization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29(1): 3-6.
 57. McColl BW, Rothwell NJ, Allan SM. Systemic inflammatory stimulus potentiates the acute phase and CXC chemokine response to experimental stroke and exacerbates brain damage via interleukine-1 and neutrophil-dependent mechanisms. *J Neurosci* 2007; 27(16): 403-12.
 58. Al-Bahrani A, Taha S, Shaath H, Bakhiet M. TNF-alpha and IL-8 in acute stroke and the modulation of these cytokines by antiplatelet agents. *Curr Neurovasc Res* 2007; 4(1): 31-7.
 59. Ehrensperger E, Minuk J, Durcan L, Mackey A, Wolfson C, Fontaine AM, et al. Predictive value of soluble intercellular adhesion molecule-1 for risk of ischemic events in individuals with cerebrovascular disease. *Cerebrovascular Dis* 2005; 20(6): 456-62.
 60. Simundic AM, Basic V, Topic E, Demarin V, Vrkić N, Kunovic B, et al. Soluble adhesion molecules in acute ischemic stroke. *Clin Invest Med* 2004; 27(2): 86-92.
 61. Nuotio K, Lindsberg PJ, Carpen O, Soinne L, Lehtonen-Smeds EM, Saimanen E, et al. Adhesion molecule expression in symptomatic and asymptomatic carotid stenosis. *Neurology* 2003; 60(12): 1890-9.
 62. Wang JY, Zhou DH, Li J, Zhang M, Deng J, Gao C, et al. Association of soluble intercellular adhesion molecule 1 with neurological deterioration of ischemic stroke: The Chongqing Stroke Study. *Cerebrovascular Dis* 2006; 21(1-2): 67-73.
 63. Hobeika MJ, Thompson RW, Muhs BE, Brooks PC, Gagne PJ, Matrix metalloproteinases in peripheral vascular disease. *J Vasc Surg* 2007; 45(4): 849-57.
 64. Carbone GL, Mauriello A, Christiansen M, Oxvig C, Spagnoli LG, Schwartz RS, et al. Unstable carotid plaque: biochemical and cellular marker of vulnerability. *Ital Heart J* 2003; 4(Suppl. 5): 398-406.
 65. Kunz J. Matrix metalloproteinases and atherogenesis in dependence of age. *Gerontology* 2007; 53(2): 63-73.
 66. Verhoeven B, Hellings WE, Moll FL, de Vries JP, de Kleijn DP, de Bruin P, et al. Carotid atherosclerotic plaques in patients with transient ischemic attacks and stroke have unstable characteristics compared with plaques in asymptomatic and amaurosis fugax patients. *J Vasc Surg* 2005; 42(6): 1075-81.
 67. Johnson JL, George SJ, Newby AC, Jackson CL. Divergent effects of matrix metalloproteinases 3, 7, 9 and 12 on atherosclerotic plaque stability in mouse brachiocephalic arteries. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102(43): 15575-80.
 68. Harrington SC, Simari RD, Conover CA. Genetic deletion of pregnancy-associated plasma protein-A is associated with resistance to atherosclerosis lesion development in apolipoprotein E-deficient mice challenged with a high-fat diet. *Circ Res* 2007; 100(12): 1696-702.
 69. Sangiorgi G, Mauriello A, Bonanno E, Oxvig C, Conover CA, Christiansen M, et al. Pregnancy-associated plasma protein-a is markedly expressed by monocyte-macrophage cells in vulnerable and ruptured carotid atherosclerotic plaques: a link between inflammation and cerebrovascular events. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(11): 2201-11.
 70. da Cunha V, Martin-McNulty B, Vincelette J, Choy DF, Li WW, Schroeder M, et al. Angiotensin II induces histomorphologic features of unstable plaque in a murine model of accelerated atherosclerosis. *J Vasc Surg* 2006; 44(2): 364-71.
 71. Szyrovátka P, Kraml P. Infection and atherosclerosis. *Vnitr Lek* 2007; 53(3): 286-91.
 72. Kaperonis EA, Liapis CD, Kakisis JD, Perrea D, Kostakis AG, Karayannakos PE. The association of carotid plaque inflammation and Chlamydia pneumoniae infection with cerebrovascular symptomatology. *J Vasc Surg* 2006; 44(6): 1198-204.
 73. Wohischlaeger J, Wimmer ML, Nägler DK, Haberl R, Weis S. Identification of Chlamydia pneumoniae in intracranial and extracranial arteries in patients with stroke and in controls: combined immunohistochemical and polymerase chain reaction analyses. *Hum Pathol* 2005; 36(4): 395-402.
 74. Johnston SC, Zhang H, Messina LM, Lawton MT, Dean D. Chlamydia pneumoniae burden in carotid arteries is associated with upregulation of plaque interleukin-6 and elevated C-reactive protein in serum. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25(12): 2648-53.
 75. Gagliardi RJ, Silveira DR, Caffaro RA, dos Santos VP, Caiaffa-Filho HH. Chlamydia pneumoniae and symptomatic carotid atherosclerotic plaque: a prospective study. *Arq Neuropsiquiatr* 2007; 65(2B): 385-9.
 76. Ngeh J, Gupta S, Goodbourn C, Panaviotou B, McElligott G. Chlamydia pneumoniae in elderly patients with stroke (C-PEPS): a case-control study on the seroprevalence of Chlamydia pneumoniae in elderly patients with acute cerebrovascular disease. *Cerebrovasc Dis* 2003; 15(1-2): 11-6.
 77. Kawamoto R, Kajiura T, Oka Y, Takagi Y. An association between an antibody against Chlamydia pneumoniae and ischemic stroke in elderly Japanese. *Intern Med* 2003; 42(7): 571-5.
 78. Elkind MS, Tondella ML, Feikin DR, Fields BS, Homma S, Di Tullio MR. Seropositivity to Chlamydia pneumoniae is associated with risk of first ischemic stroke. *Stroke* 2006; 37(3): 790-5.
 79. Johnsen SP, Overvad K, Ostergaard L, Tionneland A, Husted SE, Sorensen HT. Chlamydia pneumoniae seropositivity and risk of ischemic stroke: a nested case-control study. *Eur J Epidemiol* 2005; 20(1): 59-65.
 80. Anzini A, Cassone A, Rasura M, Ciervo A, Beccia M, Di Lisi F, et al. Chlamydia pneumoniae infection in young stroke patients: a case-control study. *Eur J Neurol* 2004; 11(5): 321-7.
 81. Njamnshi AK, Blackett KN, Mbuagbaw JN, Gumedze F, Gupta S, Wiysonge CS. Chronic Chlamydia pneumoniae infection and stroke in Cameroon: a case-control study. *Stroke* 2006; 37(3): 796-9.
 82. Piechowski-Józwiak B, Mickiewicz A, Gaciong Z, Berent H, Kwieciński H. Elevated levels of anti-chlamydia pneumoniae IgA and IgG antibodies in young adults with ischemic stroke. *Acta Neurol Scand* 2007; 116(3): 144-9.
 83. Kato A, Takita T, Maruyama Y, Hishida A. Chlamydia infection and progression of carotid atherosclerosis in patients on regular haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(10): 2539-46.
 84. Sander D, Winbeck K, Klingelhofer J, Etgen T, Conrad B. Progression of early carotid atherosclerosis is only temporarily reduced after antibiotic treatment of Chlamydia pneumoniae seropositivity. *Circulation* 2004; 109(8): 1010-5.
 85. Masoud SA, Arami MA, Kucheki E. Association between infection with Helicobacter pylori and cerebral noncardioembolic ischemic stroke. *Neurol India* 2005; 53(3): 303-6.
 86. Sawayama Y, Ariyama I, Hamada M, Otaguro S, Machi T, Taira Y, et al. Association between chronic Helicobacter pylori infection and acute ischemic stroke: Fukuoka Harasanshin Atherosclerosis Trial (FHAT). *Atherosclerosis* 2005; 178(2): 303-9.
 87. Park MH, Min JY, Koh SB, Kim BJ, Park MK, Park KW, et al. Helicobacter pylori infection and the CD14 C(-260)T gene polymorphism in ischemic stroke. *Thromb Res* 2006; 118(6): 671-7.
 88. Preusch MR, Grau AJ, Buggle F, Lichy C. Association between cerebral ischemia and cytotoxin-associated gene-A-bearing strains of Helicobacter pylori. *Stroke* 2004; 35(8): 1800-4.
 89. De Bastiani R, Gabrielli M, Ubaldi E, Benedetto E, Sanna G, Cottone C, et al. High prevalence of Cag-A positive H. pylori strains in ischemic stroke: a primary care multicenter study. *Helicobacter* 2008; 13(4): 274-7.
 90. Cremonini F, Gabrielli M, Gasbarrini G, Pola P, Gasparini A. The relationship between chronic H. pylori infection, CagA seropositivity and stroke: meta-analysis. *Atherosclerosis* 2004; 173(2): 253-9.
 91. Pascari V, Patti G, Cammarota G, Pristipino C, Richichi G, Di Sciascio G. Virulent strains of Helicobacter pylori and diseases: a meta-analysis. *Am Heart J* 2006; 151(6): 1215-22.
 92. Zhang S, Guo Y, Ma Y, Teng Y. Relationship between the cytotoxin-associated gene-A status of H pylori strains and cerebral infarction in European Caucasians and Chinese Han: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2008; 14(8): 1286-92.

93. Cojocarú IM, Cojocarú M, Iacob SA, Burcin C. Cerebral ischemic attack secondary to hepatitis C virus infection. *Rom J Intern Med* 2005; 43(3-4): 255-60.
94. Gorczyca I, Stanek M, Podiasin B, Furmanek M, Pniewski J. Recurrent cerebral infarcts as the first manifestation of infection with the HIV virus. *Folia Neuropathol* 2005; 43(1): 45-9.
95. Alexandri NM, Tavernarakis A, Potagas C, Molari H, Koutra H. Ischemic stroke and herpes simplex virus type-1 associated meningoencephalitis. *Rev Neurol (Paris)* 2004; 160(5 Pt 1): 579-8.1
96. Mandrioli J, Portolani M, Cortelli P, Sola P. Middle cerebral artery thrombosis in course of parvovirus B19 infection in a young adult: a new risk factor for stroke? *neurovirol* 2004; 10(1): 71-4.
97. Cowppli-Bony P, Oka DN, Datie A, Napon C, Kouassi EB. Tuberculosis and stroke: case report and literature review. *Sante* 2005; 15(3): 201-4.
98. Ngeh J, Goodbourn C. *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* and *Legionella pneumophila* in elderly patients with stroke (C-PEPS, M-PEPS, L-PEPS): a case-control study on the infectious burden of atypical respiratory pathogens in elderly patients with acute cerebrovascular disease. *Stroke* 2005; 36(2): 259-65).
99. León SFE, Mendoza E, Torres-Hillera M, Pinto N, Prada J, Silva CA, et al. *Tripanosoma cruzi*-associated cerebrovascular disease: a Case-control study in Eastern Colombia. *J Neurol Sci* 2004; 217(1): 61-4.
100. Grau AJ, Becher H, Ziegler CM, Lichy C, Bugge F, Kaiser C, et al. Periodontal disease as a risk factor for ischemic stroke. *Stroke* 2004; 35(2): 496-501.
101. Elter JR, Offenbacher S, Toole JF, Beck JD. Relationship of periodontal disease and edentulism to stroke/TIA. *J Dent Res* 2003; 82(12): 998-1001.
102. Shirohani T, Takahara T, Wada K, Matsushita Y, Ono K. Tooth loss and the incidence of ischemic stroke. *No To Shinkei* 2005; 57(4): 314-9.
103. Lee HJ, García RI, Janket SJ, Jones JA, Mascarenhas AK, Scott TE, et al. The association between cumulative periodontal disease and stroke history in older adults. *J Periodontol* 2006; 77(10): 1744-54.
104. Gálvez VR, Rodríguez-Contreras Pelayo R. *Teoría de la causalidad en epidemiología*. En: Piedrola Gil G (ed.). *Medicina Preventiva y Salud Pública*. 8a. Ed. Salvat; Barcelona: 1990.



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