

# GUÍA NEUROLÓGICA 8

## ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

### CAPÍTULO 3

---

## FACTORES DE RIESGO PARA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

#### **JORGE IGNACIO CELIS MEJÍA**

NEURÓLOGO SERVICIO DE NEUROVASCULAR, CLÍNICA CARDIOVASCULAR SANTA MARÍA. SERVICIO DE NEUROLOGÍA CLÍNICA, EL ROSARIO SEDE EL TESORO. PROFESOR TITULAR UNIVERSIDAD PONTIFICIA BOLIVARIANA. MEDELLÍN.

#### **DORA LILIA HERNÁNDEZ**

NEURÓLOGA SERVICIO DE NEUROLOGÍA HOSPITAL PABLO TOBÓN URIBE, CENTRO GERIÁTRICO LOS ÁLAMOS, PROFESORA ASISTENTE UNIVERSIDAD PONTIFICIA BOLIVARIANA. MEDELLÍN.

#### **LUZ MEY KING CHIO**

NEURÓLOGA SERVICIO DE NEUROLOGÍA HOSPITAL PABLO TOBÓN URIBE. UNIDAD DE NEUROCIENCIAS FACULTAD DE MEDICINA UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA. MEDELLÍN.

#### **CORRESPONDENCIA**

e-mail: [jicelis@une.net.co](mailto:jicelis@une.net.co)

---



## **I**NTRODUCCIÓN

La enfermedad cerebrovascular (ACV) es un conjunto de patologías de la circulación cerebral las cuales ocasionan síntomas según el territorio vascular comprometido.

Existen factores que predisponen al desarrollo de ésta los cuales han sido en su mayoría ampliamente estudiados, otros que se han encontrado en forma reciente empiezan a ser motivo de estudio. Algunos muestran información no concluyente o incierta. El conocimiento de estos factores ha permitido entender a la ACV como una entidad de características hetererogéneas, que requiere una intervención multifactorial para su adecuada prevención.

El ataque cerebro vascular (ACV) es una de las principales causas de mortalidad y genera un grado elevado de discapacidad física y mental. La prevención primaria y secundaria del ACV se encuentra enfocada en el control de la hipertensión arterial, la hiperlipidemia, la diabetes, el consumo de cigarrillo, la obesidad y el sedentarismo (1).

El centro nacional para la prevención de la enfermedad crónica y la promoción de la salud (CDC) en Estados Unidos, analizó los datos del sistema de vigilancia en el comportamiento de factores de riesgo (BRFSS) del 2003, con el fin de evaluar la prevalencia de los múltiples factores de riesgo para ACV e identificar las diferencias de riesgo entre los subgrupos de población (2). Este estudio encontró que 37 por ciento de la población tiene dos o más factores de riesgo para presentar un ACV y que existen diferencias considerables entre los grupos socioeconómico y la población racial y étnica. El estudio evaluó 256.155 participantes en 50 estados, mayores de 18 años, considerando factores de riesgo como hipertensión, hiperlipidemia, diabetes, tabaquismo, obesidad y sedentarismo.

## CLASIFICACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo pueden ser clasificados como no modificables, modificables y nuevos factores de riesgo (Tabla 1). Estos provocan alteraciones en el endotelio, ocasionando disfunción endotelial (Figura 1). El endotelio vascular participa en la regulación del tono vascular, el aporte de nutrientes, la remoción de detritus, la inflamación, la trombosis y la coagulación (3). El endotelio regula la producción de mediadores paracrinos y autocrinos, incluyendo, el óxido nítrico (ON), las prostaglandinas, los factores de hiperpolarización derivados del endotelio, la endotelina y la angiotensina II, que aportan un balance entre la vasodilatación y la vasoconstricción, la trombosis y la anticoagulación, y la modulación de la inflamación.

La disfunción endotelial ocurre incluso antes que el proceso de aterosclerosis sea evidente. El ON es el más potente vasodilatador, su disminución genera un incremento de vasoconstrictores como angiotensina II y endotelina, creando un medio permisible para la trombosis y el desarrollo de aterosclerosis. El flujo sanguíneo disminuido produce un menor aporte de nutrientes y un incremento de la respuesta inflamatoria. Las células endoteliales participan en el reclutamiento, adhesión y diapédesis de leucocitos en la pared vascular, por medio de la producción de quimiocinas, citocinas y de factores de transcripción intracelular como el factor nuclear B (NF  $\beta$ ) y la proteína-I activadora (4).

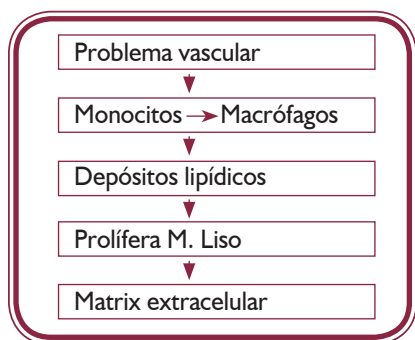


Figura 1. La disfunción endotelial

**Edad:** el ACV puede presentarse a cualquier edad, pero es más frecuente después de los 60 años. Los estudios epidemiológicos documentan que después de esta edad por cada década se incrementa el riesgo de sufrir un ACV tanto isquémico como hemorrágico (5,6). La prevalencia de la población con dos o más factores de riesgo para ACV se incrementa con la edad.

**Género:** los estrógenos tienen un factor protector en la mujer para ACV, una vez la mujer entra en su fase menopáusica estos disminuyen y se incrementa la incidencia de la ACV en la mujer

igualando la del hombre. La terapia de reemplazo hormonal que se creía disminuía el riesgo de eventos cardiovasculares, se ha reconocido recientemente, como un factor que incrementa el riesgo de padecerlos (7,8).

**Raza y etnia:** se ha encontrado que las personas afro-descendientes, los hispanos y los asiáticos tienen un mayor riesgo para sufrir una ACV. Igualmente varía la prevalencia de otros factores de riesgo y el tipo de ACV según la raza o etnia (9).

**Factor genético:** en el estudio de Framingham se ha encontrado que los hijos de pacientes que han sufrido una ACV tienen 1.5 veces mayor riesgo de sufrir un ACV (10). Adicionalmente se ha encontrado que la presencia de los genes PDE4D (gen de la fosfodiesterasa 4) y ALOX5AP (de la proteína activadora de la lipoxigenasa 5) incrementa el riesgo de sufrir un ACV. Se ha descrito una forma heredada de ACV (CADASIL) la cual consiste en cambios en la sustancia blanca de tipo leucoencefalopático y deterioro cognitivo (11). Recientemente se han encontrado genes que codifican la constitución de la pared de los vasos cerebrales que ocasionan malformación de estos y predisponen al desarrollo de hemorragia subaracnoidea, malformaciones arteriovenosas, malformaciones cavernosas cerebrales entre otras (12).

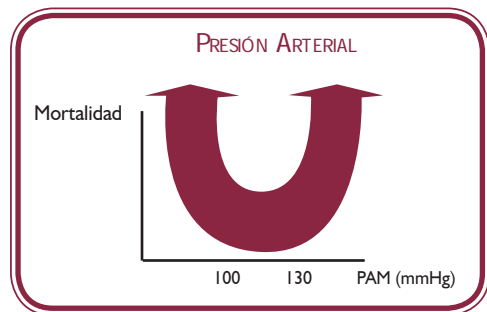
Tabla 1. Factores de riesgo.

No modificables	Modificables	Nuevos
Edad	Hipertensión arterial	Ateromatosis arco aórtico
Sexo	Diabetes	Aneurisma del septo interauricular
Raza	Tabaquismo	Foramen oval permeable
Herencia	Obesidad - sobrepeso	Bandas auriculares
	Dislipidemia	Flujo lento en cavidades cardíacas
	Síndrome metabólico	Migraña
	Arritmias cardíacas	
	Enfermedad coronaria	
	Anticonceptivos orales	
	Drogas psicoactivas	

**Hipertensión arterial (HTA):** diferentes estudios epidemiológicos han mostrado que la hipertensión arterial es el principal factor de riesgo para sufrir un ACV (13-15). En el estudio INDANA (16) se demostró que al disminuir las cifras de presión arterial diastólica (PAD) en 5-6 mmHg se lograba una disminución en el riesgo de sufrir un primer ACV entre 35-40 por ciento y con la disminución de 5-6 mmHg en la presión arterial sistólica y de 10-12 mmHg en la presión arterial sistólica en pacientes con ataque isquémico transitorio (AIT) o con ACV previo se lograba disminuir el riesgo anual de sufrir un ACV de 7 a 4.8 por ciento. Los estudios recientes de control de la hipertensión arterial con algunos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y con los bloqueadores del receptor A2 de angiotensina (ARA-2) han mostrado que su uso en el tratamiento de pacientes hipertensos (y aun en normotensos) logra disminuir el riesgo de ACV entre el 25 y el 43 por ciento en los diferentes estudios (17-20). Es interesante haber encontrado una disminución del riesgo en pacientes normotensos. Esto posiblemente por un efecto adicional de los IECAS y los ARA-2 denominado pleiotrópico, lo que les confiere una propiedad de disminuir el riesgo (Figura 1). Adicionalmente la estimulación del receptor de angiotensina tipo 2 el cual no es bloqueado por los ARA-2 tiene una acción neuroprotectora (21). Metanálisis recientes de estudios con antihipertensivos documentan a los calcioantagonistas como el mejor grupo terapéutico para prevención secundaria seguido de las ARA-2, sin embargo entre estos últimos hay alguna evidencia que muestra menor protección en pacientes con diabetes (22,23).

**Hipotensión arterial:** no solo la HTA es un factor de riesgo, la hipotensión arterial también es un factor de riesgo para ACV, deterioro cognoscitivo y demencia vascular, además de incrementar la mortalidad, efecto conocido como la “U” de la presión arterial (Figura 2) (24).

**Diabetes:** es un factor de riesgo para ACV, tanto para enfermedad macrovascular como microvascular al ocasionar disfunción endotelial (Figura 1), encontrándose entre 15 - 33 por ciento de los pacientes con ACV (25). En los pacientes diabéticos e hipertensos el control de esta última debe ser mucho más estricto y según el último consenso de control de factores de riesgo se recomienda en estos pacientes una cifra de presión arterial sistólica menor a 120 mmHg y de presión arterial diastólica menor a 65 mmHg (26).



**Figura 2.** La “U” de la presión arterial

Otro aspecto es el control de la glicemia postprandial, la cual debe ser menor a 140 mg/dl, cifras superiores son las responsable de los daños ocasionados por la hiperglicemia. El tratamiento con las medicaciones agonistas de los receptores activados del proliferador de peroxisoma (PPAR) pareciera promisorio, actualmente se encuentran en curso estudios con estas medicaciones. En el sistema nervioso los PPAR se expresan en las neuronas, las células gliales y las células cerebrovasculares, y se han implicado en la muerte celular. Son tres isoformas: alfa, beta y

gamma, los PPAR-alfa tienen acción en el metabolismo lipídico, modulación de la inflamación, sus agonistas se han estudiado como neuroprotectores tanto en procesos de isquemia aguda como crónica y han mostrado un efecto protector, los PPAR-beta están implicados en la angiogénesis y los PPAR-gamma en la síntesis de insulina (27).

**Fibrilación auricular:** esta alteración del ritmo cardíaco, en su forma crónica, es un potente factor de riesgo para el ACV. Su incidencia se incrementa con la edad. La prevalencia entre los mayores de 65 años es cercana a 6 por ciento y cada año 75.000 casos de ACV en EEUU son atribuidos a esta causa. En el estudio Framingham el riesgo de ACV fue 20 veces mayor en pacientes con fibrilación auricular y con enfermedad valvular y cinco veces mayor en pacientes con fibrilación auricular no valvular (10). Este riesgo es independiente de la edad, la hipertensión arterial y otras anomalías cardíacas. Además en el mismo estudio se encontró un incremento dramático del riesgo según la edad, siendo de 1.5 por ciento en personas entre 50 - 59 años y de 23.5 por ciento para aquellos entre 80 - 89 años. Otros predictores de riesgo incluyen ACV o AIT previos, hipertensión sistólica (PAS mayor de 160 mmHg), compromiso de la función ventricular izquierda, diabetes mellitus y mujeres mayores de 75 años.

**Enfermedad coronaria:** los pacientes con enfermedad coronaria (EC) tienen el doble de riesgo de padecer un ataque cerebrovascular comparados con los que no tienen enfermedad coronaria. La presencia de hipertrofia ventricular izquierda triplica el riesgo y la falla cardíaca congestiva lo cuadruplica. Loh y col en 1997 encontraron que la tasa de ACV cinco años después de un infarto agudo de miocardio era de 8.1 por ciento con riesgos aun mayores en pacientes de edad o con fracción de eyección menor de 28 por ciento (28).

**Otras enfermedades cardíacas:** otros tipos de enfermedades cardíacas que contribuyen al riesgo de ACV tromboembólico incluyen la cardiomiopatía dilatada, la enfermedad valvular cardíaca (prolapso de la válvula mitral, endocarditis y válvulas protésicas), anomalías cardíacas congénitas (foramen oval permeable, defectos como aneurismas del *septum* interauricular), en total 20 por ciento de los ACV isquémicos son debidos a embolismo cardiogénico. Fuentes potenciales de émbolos cardíacos se han asociados hasta con 40 por ciento de los ACV criptogénicos (o de origen no reconocido) en población juvenil (29).

El ACV perioperatorio ocurre en 1-7 por ciento de los pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos cardíacos (predominantemente puentes arteriales coronarios y cirugía cardíaca abierta). La historia de eventos neurológicos previos, los incrementos de la edad, la diabetes y la fibrilación auricular pre existente o reciente, se han identificado como factores de riesgo para ACV temprano y tardío después de cirugía cardíaca. Otros factores asociados con ACV perioperatorio incluyen la duración del puente cardiopulmonar y la presencia de aterosclerosis aórtica (30).

**Ataques cerebrovasculares previos:** en los dos años siguientes a un ACV isquémico, el siguiente evento vascular será muy probablemente otro ACV (tres o cuatro veces más frecuente comparado con infarto de miocardio). Las muertes tempranas de causa cardíaca (primeros 30 días) ocurren en cerca de 1 por ciento de los pacientes con ACV. En los pacientes con ACV

isquémico 50 - 65 por ciento tendrán enfermedad cardíaca bien sea conocida o latente. De los pacientes con AIT el 10 por ciento desarrollarán un ACV en los siguientes tres meses y de estos 50 por ciento lo harán en los dos días siguientes, los factores de riesgo en pacientes con AIT para desarrollar una ACV son: edad mayor de 60 años, historia de diabetes, duración de síntomas mayor a 60 minutos, presentar afasia y síntomas motores (30). En los 90 días posteriores a un AIT 2,6 por ciento de los pacientes tendrá un ataque cardíaco y 2,6 por ciento morirá por una causa cardiovascular (30).

**Enfermedad vascular aterosclerótica:** es una de las causas más importantes de muerte y discapacidad en todo el mundo. Más de 25 millones de personas en Estados Unidos tienen al menos una de las manifestaciones clínicas de aterosclerosis y en la mayoría de los casos, permanece silente para convertirse en uno de los principales factores de riesgo para ACV (31). La mayoría de los datos sobre la aterosclerosis como factor de riesgo en grandes poblaciones han derivados de estudios como el de Framingham, el *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC), el de Honolulu, y otros estudios coronarios. Así, la edad, la historia familiar, la dislipidemia, el cigarrillo, la hipertensión arterial y la diabetes constituyen los principales factores de riesgo por aterosclerosis para ACV (32).

El proceso de la aterosclerosis, se produce por una interrelación muy estrecha de múltiples mecanismos fisiopatológicos, que incluyen disfunción del metabolismo de los lípidos, activación plaquetaria, trombosis, disfunción endotelial, inflamación, estrés oxidativo, activación de células musculares lisas vasculares, alteración de la matriz metabólica, remodelamiento y otros factores genéticos (33). El proceso de aterosclerosis inicia con la circulación de altos niveles de lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteína-a y lipoproteínas de muy baja densidad, que atraviesan el endotelio vascular, modifican la pared del vaso mediante los procesos de oxidación, glicosilación y peroxidación lipídica e inician el proceso inflamatorio para la formación de la placa ateromatosa.

La trombosis se presenta en los sitios donde ocurre erosión y ruptura de la placa. Una vez se produce la ruptura y erosión de la placa, el colágeno subendotelial, los lípidos y los factores procoagulantes como el factor tisular y el factor de Von Willebrand se exponen al torrente sanguíneo y las plaquetas se adhieren rápidamente a la pared del vaso a través de las glicoproteínas (GP) Ia/Ia y GP Ib/IX. Posteriormente se agrega el fibrinógeno y la GP IIb/IIIa con activación de las plaquetas (34). Las plaquetas son una fuente enriquecida de óxido nítrico y la deficiencia de ON bioactivo se encuentra asociada al riesgo de trombosis (35).

La inflamación se desarrolla simultáneamente con la acumulación de mínimas cantidades de LDL oxidado en la pared arterial, de lipoproteína-a y las lipoproteínas de muy baja densidad. Las células endoteliales expresan moléculas de adhesión, incluyendo P-selectinas y E-selectinas, molécula-1 de adhesión intracelular y molécula-1 de adhesión celular vascular, que se unen a los leucocitos circulantes (36). Hay migración de leucocitos a través de la pared arterial permitiendo la acumulación de macrófagos inflamatorios (células espumosas) y células T en la pared arterial. Esto contribuye a la adhesión de más leucocitos, a la degeneración de la matriz y a la inflamación inducida por citocinas (IL-1, factor de necrosis tumoral, IL-6). Las metaloproteinasas (MMPs) y demás sustancias expresadas por los macrófagos y otras células inflamatorias permiten la degradación de la capa fibrosa, produciendo una placa inestable susceptible de ruptura.

Los avances recientes en la comprensión de la patogénesis de la enfermedad vascular aterosclerótica han estimulado el interés en los llamados nuevos factores de riesgo. Los factores de riesgo convencionales explican menos del 50 por ciento de la enfermedad vascular aterosclerótica hecho que es probable esté asociado a nuevos factores bioquímicos y genéticos, los cuales además podrían explicar la variación que existe entre los diferentes grupos étnicos. En los últimos 15 años se ha encontrado que las placas de colesterol de más de 4 mm de diámetro en el cayado aórtico constituyen un factor de riesgo para ACV (37), su manejo es motivo de controversia en la actualidad, posiblemente las estatinas tengan un efecto importante en su tratamiento al estabilizar la placa. Otra alternativa es el uso de mediaciones antitrombóticas, actualmente se encuentra en curso el estudio ARCH (*Aortic Arch Related Cerebral Hazard Trial*) el cual evalúa la combinación de clopidogrel 75 mg y aspirina 75 mg diarios contra una anticoagulación con warfarina (INR 2.0-3.0) (38).

Existe un marcado interés en evaluar los biomarcadores circulantes relacionados con el proceso aterosclerótico, también en las nuevas modalidades imagenológicas y pruebas de función arterial. Los factores de riesgo condicionales, llamados así porque incrementan el riesgo de enfermedad vascular en presencia de los factores tradicionales son la homocisteína, el fibrinógeno, la proteína C reactiva ultrasensible (PCRu) entre otros.

**Homocisteína:** un meta-análisis de 27 estudios indicó que la elevación en los niveles de homocisteína (mayor de 15 micromoles / litro) esta asociada con un incremento en el riesgo de enfermedad vascular coronaria, enfermedad arterial periférica, ACV y tromboembolismo venoso (39). Los incrementos en los niveles de homocisteína pueden ocurrir con la edad, la menopausia, el hipotiroidismo, los bajos niveles plasmáticos de vitaminas (B6 , B12 y folatos) y la falla renal crónica. Después de ajustar para los factores convencionales de riesgo vascular, una disminución en un 25 por ciento de los niveles de homocisteína se asoció con un 11 por ciento de disminución del riesgo de enfermedad arterial coronaria y un 19 por ciento de disminución del riesgo de ACV. Los mecanismos descritos que median el riesgo son un incremento en el estrés oxidativo, la proliferación del músculo liso vascular, la activación del factor V, la inhibición de la proteína C y un incremento en la agregabilidad plaquetaria. El estudio VITATOPS (*Vitamins To Prevent Stroke*) actualmente en curso evalúa el efecto preventivo de ACV con suplemento de vitaminas B6, B12 y ácido fólico en pacientes con ACV previo (40).

**Fibrinógeno:** es un componente importante de la vía de la coagulación, un determinante mayor de la viscosidad plasmática y es también un reactante de fase aguda. Los niveles plasmáticos de fibrinógeno están en parte genéticamente determinados, pero el incremento de la edad, del tejido adiposo, la diabetes y la menopausia están también asociados con un incremento en sus niveles. El consumo de cigarrillo aumenta los niveles de fibrinógeno de una manera dosis dependiente y reversible con la suspensión de éste. Se ha encontrado que los individuos con niveles de fibrinógeno en el tercio superior tienen un riesgo relativo de enfermedad cardiovascular futura 2.3 veces mayor que los individuos con niveles en el tercio inferior (41). Los mecanismos que aumentan el riesgo además del incremento de la viscosidad plasmática son el incremento en la agregabilidad plaquetaria y la proliferación del músculo liso vascular.

**La proteína C reactiva ultrasensible (PCRu):** es uno de los biomarcadores menos costoso, mejor estandarizado y ampliamente disponible, posee una variación década tras década similar a la del colesterol (42). Es un biomarcador de inflamación vascular de bajo grado que puede ser usado en pacientes con puntaje intermedio de riesgo de Framingham (43). La inflamación de la pared vascular inducida por citocinas primarias como la IL-1 y el factor de necrosis tumoral, activan otra citocina mensajera, la IL-6, que modifica la síntesis proteica a en el hígado, generando reactantes de fase aguda como la PCR, el ICAM-1, la proteína amiloide A y el fibrinógeno.

Los valores medios de la PCR son de 0.8 mg/L y menores de 3 mg/L en 90 por ciento de la población sana. La PCRu mide valores mínimos de 0.1 mg/L y constituye uno de los principales biomarcadores para la evaluación del proceso de inflamación en aterosclerosis y de ruptura de la placa ateromatosa. Los niveles de PCRu menores de 1, de 1 a 3, y mayores de 3 se definen como riesgo cardiovascular leve, moderado o severo respectivamente (44).

**Consumo de alcohol:** en 1819 Samuel Blac observó una alta tasa de enfermedad arterial coronaria en autopsias de irlandeses en comparación con Francia y países del Mediterráneo. Renaud y de Lorgeril atribuyeron este fenómeno al consumo de vino y lo denominaron “la paradoja francesa”. Esta paradoja no explicaba una relación causa/efecto entre consumidores de alcohol y enfermedad arterial coronaria, debido a que podrían jugar otros factores como la dieta, el consumo de tabaco, los genéticos, el estrés y el ejercicio. Algunos estudios epidemiológicos sugieren que una ingesta moderada de alcohol, especialmente vino rojo, disminuye el riesgo de aterosclerosis (45). En el estudio Bruneck (46) se describió el efecto del alcohol por la curva J, que sugiere que los bebedores moderados pueden beneficiarse, mientras el riesgo aumenta en abstinentes y los bebedores pesados. Estos efectos benéficos son atribuibles a los flavonoides que se encuentran en el vino rojo, el jugo de uva y algunas frutas y vegetales. Los mecanismos de acción incluyen efecto antiplaquetario, incremento de la lipoproteína de alta densidad, antioxidación, reducción de la producción de endotelina-1 e incremento de la producción de óxido nítrico sintetasa endotelial. No hay una evidencia clara del efecto benéfico de la ingesta leve a moderada de alcohol en el riesgo de ACV. Es posible que disminuya los ACV isquémicos pero no los hemorrágicos, y la razón es que la causa principal de los ataques hemorrágicos es la HTA y su ingesta crónica produce HTA (44).

## ALTERACIONES DEL SUEÑO

Los trastornos de sueño relacionados con la respiración (TSR) y las alteraciones del ciclo sueño/vigilia (ASV) corresponden tanto a un factor de riesgo como a una consecuencia del ACV. En primer lugar, el daño cerebral *per se*, puede causar un defecto en la regulación del ciclo sueño/vigilia y en el mecanismo de control de la respiración. En segundo lugar, las consecuencias del ACV (inmovilidad, dolor, hipoxia, depresión) pueden afectar estos mismos mecanismos. En tercer lugar, los TSR y ASV, pueden desencadenar un ACV como un factor predisponente o factor de riesgo. Los TSR y ASV producen alteraciones en las funciones neurológicas, cognitivas y psiquiátricas y eventualmente en los resultados de la rehabilitación y la calidad de vida posterior a un ACV (46).

**Los Trastornos de sueño relacionados con la respiración (TSR):** aproximadamente 60-70 por ciento de los pacientes con ACV presentan TSR, que se definen como índice de apnea-hipopnea (AHI) mayor de 10/h (47). La forma más común de TSR es el síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS), presente en más de 50 por ciento de los pacientes con ACV. Pocos días después de un ACV, pueden aparecer apneas centrales del sueño y una respiración de Cheyne-Stokes hasta en 30-40 por ciento de los pacientes, principalmente aquellos con ACV bilateral, falla cardíaca y alteraciones profundas en el estado de conciencia, que se presentan durante la fase inicial de sueño con movimientos oculares rápidos (MOR) y la fase tardía de sueño no MOR. La hipoventilación central, la falla respiratoria autonómica y otras alteraciones respiratorias neurogénicas pueden asociarse con ACV de tallo o de la médula espinal (46).

El hábito de roncar, presente en 4 - 24 por ciento de la población adulta normal, con una prevalencia máxima alrededor de los 50 a 60 años, fuertemente asociada con el SAHOS. Se ha reportado en la literatura que los roncadores habituales tienen mayor riesgo de sufrir un ACV (48), constituyendo el roncar un factor de riesgo independiente para ACV estimado en 1.66 (IC95% 1.4 a 2.0). Las consecuencias inmediatas de los eventos apnéicos respiratorios son la hipoxemia, la hipercapnia, los despertares durante el sueño, los cambios de presión intratorácica y la activación simpática. Estos a su vez generan cambios hemodinámicos, neurológicos, metabólicos e inflamatorios que contribuyen a un riesgo vascular para ACV. Los pacientes que sufren de SAHOS en forma crónica pueden reportar cambios de HTA, falla cardíaca, arritmias cardíacas e isquemias cardíacas que pueden incrementar el riesgo de ACV. El riesgo de ACV aumenta en la embolización paradójica aguda por cortocircuito de derecha a izquierda en pacientes con foramen oval permeable durante las apneas prolongadas y la disminución del flujo sanguíneo cerebral en la hipopneas y apneas. La presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) es el tratamiento de elección para la SAHOS. Este puede disminuir la presión arterial media en 2.5 mmHg, con una reducción del riesgo para ACV del 20 por ciento aproximadamente (49).

**Las alteraciones del ciclo Sueño/Vigilia (ASV):** aproximadamente 20-40 por ciento de los pacientes con ACV tienen alteraciones del ciclo de sueño/vigilia (ASV), principalmente insomnio, fatigabilidad y somnolencia excesiva durante el día, o hipesomnia (incremento de la necesidad de sueño); las parasomnias y alteraciones en la percepción del tiempo se observan menos. Los trastornos neuropsicológicos (atención, memoria), la depresión, la ansiedad, los TSR, las complicaciones del ACV y las medicaciones pueden contribuir a ASV. Los daños cerebrales *per se*, frecuentemente talámicos o en el tallo cerebral pueden producir persistencia de las ASV.

## NUEVOS FACTORES DE RIESGO Y MEDICIÓN DEL RIESGO

El puntaje tradicional de los factores de riesgo para ACV se derivó del estudio de Framingham, que propuso en 1960 las bases conceptuales para factores de riesgo cardiovascular: hipertensión, hiperlipidemia, tabaquismo y diabetes (50). En 1980, fueron asociados al puntaje de riesgo de Framingham, factores como la edad, el sexo y la historia familiar. A pesar del éxito del puntaje de riesgo de Framingham (Tabla 2), existen limitaciones. Una quinta parte de todos los eventos ocurren en individuos sin los factores tradicionales de riesgo.

**Tabla 2.** Riesgo de ACV modificado de Framingham. (Stroke 2006; 37: 1583).

	Puntaje										
	0	+1	+2	+3	+4	+5	+6	+7	+8	+9	+10
<b>Hombres</b>											
Edad (años)	54/56	57/59	60/62	63/65	66/68	69/72	73/75	76/78	79/81	82/84	85
PA. sistólica sin tto. (mmHg)	97/105	106/115	116/125	126/135	136/145	146/155	156/165	166/175	176/185	186/195	196/205
PA. sistólica con tto. (mmHg)	97/105	106/112	113/117	118/123	124/129	130/135	136/142	143/150	151/161	162/176	177/205
Historia de diabetes	NO		SI								
Tabaquismo	NO			SI							
Enf. Cardiovasc.	NO				SI						
Fib. Auricular	NO				SI						
Hiper vent izq EKG	NO					SI					
<b>Mujeres</b>											
Edad (años)	54/56	57/59	60/62	63/64	65/67	68/70	71/73	74/76	77/78	79/81	82/84
PA. sistólica sin tto. (mmHg)		95/106	107/118	119/139	131/143	144/155	156/167	168/180	181/192	193/204	205/216
PA. sistólica con tto. (mmHg)		95/106	107/113	114/119	120/125	126/131	132/139	140/148	149/160	161/204	205/216
Historia de diabetes	NO			SI							
Tabaquismo	NO			SI							
Enf. Cardiovasc.	NO		SI								
Fib. Auricular	NO						SI				
Hiper vent izq EKG	NO				SI						
<b>% Probabilidad a 10 años</b>											
Puntaje	Hombres					Mujeres					
1	3					1					
2	3					1					
3	4					2					
4	4					2					
5	5					2					
6	5					3					
7	6					4					
8	7					4					
9	8					5					
10	10					6					
11	11					8					
12	13					9					
13	15					11					
14	17					13					
15	20					16					
16	22					19					
17	26					23					
18	29					27					
19	33					32					
20	37					37					
21	42					43					
22	47					50					
23	52					57					
24	57					64					
25	63					71					
26	68					78					
27	74					84					
28	79										
29	84										
30	88										

Recientemente se ha enfocado el interés hacia nuevos biomarcadores como las lipoproteínas, apolipoproteína A-I (apo), apoB-100, PCRu, fibrinógeno y homocisteína (43). Actualmente más de 20 estudios epidemiológicos prospectivos han demostrado que la PCRu predice independientemente riesgo vascular, seis estudios de cohorte (PHS, WHS, ARIC, AFCAPS/TeXCAPS, MONICA, PRINCE) (8,51-55) han confirmado que la PCRu añade una información de pronóstico al puntaje de riesgo de Framingham, ocho estudios (IRA, WOSCOPS) de cohorte han demostrado un valor pronóstico adicional en el síndrome metabólico (56).

## CONCLUSIÓN

El ACV es una enfermedad multifactorial, cuya estrategia de prevención debe implementarse en forma multiterapéutica. En los próximos años se dispondrá de mayor información obtenida por meros estudios epidemiológicos, registros de ACV, y estudios de intervención terapéutica, mediante de los cuales se dará respuesta a muchos interrogantes relacionados con su multifactoriedad.

## REFERENCIAS

- [1] **Milionis HJ, Liberopoulos E, Goudevenos J y col.** Risk factors for first-ever acute ischemic non-embolic stroke in elderly individuals. *Intern J Cardiol* 2005; 99: 269-275 Bassetti C. Sleep and Stroke. *Seminars in Neurology* 2005; 25: 19-32.
- [2] Behavioral Risk Factors Surveillance System (BRFSS) Calendar Year 2003 Results. State Center for Health Statistics. 2003; 137.
- [3] **Furchgott RF, Zawadzki JV.** The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-376.
- [4] **Berk BC, Abe JJ, Min W y col.** Endothelial atheroprotective and antiinflammatory mechanisms. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 94: 93-109.
- [5] **Kannel WB.** Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996; 275: 1571-1576.
- [6] **Leppala JM, Virtamo J, Fogelholm R, Albanes D, Heinonen OP.** Different risk factors for different stroke subtypes: association of blood pressure, cholesterol and antioxidants. *Stroke* 1999; 30: 2535-2540.
- [7] **Polderman KH, Stehouwer CDA, van Kamp GJ, et al.** Influence of sex hormone on plasma endothelin levels. *Ann Intern Med* 1993; 118: 429-432.
- [8] Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
- [9] **Howard G, Anderson R, Sorlie P, Andrews V, Backlund E, Burke GL.** Ethnic differences in stroke mortality between non-Hispanic whites, Hispanic whites and blacks. The National Longitudinal Mortality Study. *Stroke* 1994; 25: 2120-2125.
- [10] **Wolf PA, Abott RD, Kanel WB.** Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study. *Stroke* 1991; 22: 983-988.
- [11] **Markus HS, Alberts MJ.** Update on genetics of stroke and cerebrovascular disease 2005. *Stroke* 2006; 37: 288-289.
- [12] **Bergametti F, Denier, C, Labauge P, Arnoult M, Boetto S, Clanet M, Coubes P, Echenne B, Ibrahim R, Irhum B, et al.** Mutations within the programmed cell death 10 gene cause cerebral cavernous malformations. *Am J Hum Genet* 2005; 76: 42-51.
- [13] **Thrift AG, McNeil JJ, Forbes A, Donnan GA.** Three important subgroups of hypertensive persons

- at greater risk of intracerebral hemorrhage. Melbourne Risk Factor Study Group. *Hypertension* 1998; 31: 1223-1229.
- [14] **Davis BR, Vogt T, Frost PH et al.** Risk factors for stroke and type of stroke in persons with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. *Stroke* 1998; 29: 1333-1340.
- [15] **Philips SJ, Whisnant JP.** Hypertension and the brain. The National High Blood Pressure Education Program. *Arch Intern Med* 1992; 152:938-945.
- [16] **Gueyffier E, et al.** Effect of antihypertensive treatment in patients having already suffered from stroke. The INDANA Project Collaborators. *Stroke* 1997; 28: 2557-2562.
- [17] The Heart Outcomes Prevention Study Investigators. Effects of angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-153.
- [18] PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033-1041.
- [19] **Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers DG, de Faire U, et al.** Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
- [20] **Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, Berger J, Zidek W, Treib J, et al.** The ACCESS study: evaluation of acute candesartan cilexetil therapy in stroke survivors. *Stroke* 2003;34:1699-703
- [21] **Sleight P.** Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment. Evidence of combined specific drug protection. 1st International conference on hypertension, lipids diabetes and stroke prevention. Paris, France. March 30-april 1, 2006.
- [22] The Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of Different Blood Pressure-Lowering Regimens on Major Cardiovascular Events in Individuals With and Without Diabetes Mellitus Results of Prospectively Designed Overviews of Randomized Trials. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1410-1419.
- [23] **Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P.** Blood Pressure Reduction and Secondary Prevention of Stroke and Other Vascular Events. Asystematic Review. *Stroke* 2003; 34: 2741-2748.
- [24] **Román G.** Epidemiología y factores de riesgo de la enfermedad vascular cerebral. En: Barinagarrementeria F, Cantú CG, editores: Enfermedad vascular cerebral. México D.F.: McGraw-Hill Interamericana; 1998: 71-79.
- [25] **Sacco R, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, Gldstein L, Gorelik P, Halprein J, et al.** Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 2006; 37: 577-617.
- [26] **Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Roccella EJ,** for the National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2571.
- [27] **Bordet R.** PPAR-alpha activation as a mechanism of neuroprotection. 1st International conference on hypertension, lipids diabetes and stroke prevention. Paris, France. March 30-april 1, 2006.
- [28] **Loh E, St. John Sutton M, Wun C, et al.** Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 336: 251-257.
- [29] **Celis JI, Villa LA, Volchy M.** Enfermedad cerebrovascular oclusiva y trombosis venosa cerebrales. En Uribe CS, Arana A, Lorenzana P, editors. Fundamentos de Medicina, Neurología. Medellín: Fondo editorial CIB; 2002: 338-354.
- [30] **Kennedy J, Buchan AM.** Acute neurovascular syndromes. *Stroke* 2004; 35: 360-362.
- [31] Faxon DP, Creager MA, Smith SC y col. Atherosclerotic vascular disease conference: executive summary: Atherosclerotic vascular disease conference proceeding for healthcare professionals from a special writing group of the American heart association. *Circulation* 2006; 109: 2595-2604.
- [32] **Smith SC, Milani RV, Arnett DK y col.** Atherosclerotic vascular disease conference. Writing group II: Risk factors. *Circulation* 2004; 109: 2613-2616.

- [33] **Faxon DP, Fuster V, Libby P y col.** Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group III: Pathophysiology. *Circulation* 2004; 109: 2617-2625.
- [34] **Rauch U, Osende JI, Fuster V y col.** Thrombus formation on atherosclerotic plaques: patogénesis and clinical consequences. *Ann Intern Med* 2001; 134: 224-238.
- [35] **Loscalzo J.** Nitric oxide insufficiency, platelet activation, and arterial thrombosis. *Circ Res* 2001; 88: 756-762.
- [36] **Spence JD.** New approaches to atherosclerosis based on endothelial function. En Fisher M, Bogousslavsky J. *Current Review of Cerebrovascular Disease*. Philadelphia: Current Medicine Inc. 2001; 1-14.
- [37] **Amarencio P, Cohen A, Tzourio C, et al.** Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *N Engl J Med* 1994; 331: 1474-1479.
- [38] ARCH (Aortic Arch Related Cerebral Hazard Trial). Major Ongoing Stroke Trials. *Stroke* 2006; 37: e18-e26.
- [39] The Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2002; 288: 2015-2022.
- [40] VITATOPS (Vitamins to prevent stroke). Major Ongoing Stroke Trials. *Stroke* 2006; 37: e18-e26.
- [41] **Reinhart W.H.** Fibrinogen-marker or mediator of vascular disease. *Vascular Medicine* 2003; 8: 211-216.
- [42] **Blake GJ, Ridker PM, Kuntz KM.** Projected life-expectancy gains with statin therapy for individuals with elevated C-reactive protein levels. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 49-55.
- [43] **Ridker b PM, Cook NR.** Clinical utility of very high and very low levels of C-reactive protein across the full range of Framingham risk scores. *Circulation* 2004; 109: 1955-1959.
- [44] **Da Luz PL, Coimbra SR.** Wine, alcohol and atherosclerosis: clinical evidences and mechanisms. *Braz J Med Biol Res* 2004; 37: 1275-1295.
- [45] **Keichl S, Willeit J, Egger G y col.** Alcohol consumption and carotid atherosclerosis: evidence of dose-dependent atherogenic and antiatherogenic effects. Results from the Bruneck Study. *Stroke* 1994; 25: 1593-1598.
- [46] **Bassetti CL.** Sleep and stroke. *Semin Neurol* 2005; 25: 19-32.
- [47] **Turkington PM, Bamford CR, Wanklyn P, Elliot MW.** Prevalence and predictors of upper airway obstruction in the first 24 hours after acute stroke. *Stroke* 2002; 33: 2037-2042.
- [48] **Palomaki H, Partinem M, Juvela S, et al.** Snoring as a risk factor for sleep-related brain infarction. *Stroke* 1989; 20: 1311-1315.
- [49] **Pepperel JCT, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N y col.** Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomized parallel trial. *Lancet* 2002; 359: 204-210.
- [50] **Kannel WB, Dawber TR, Kagan A y col.** Factors of risk in development of coronary heart disease: six year follow-up experience. The Framingham Study. *Am Intern Med* 1961; 55: 35-50.
- [51] **Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al.** Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973-979.
- [52] **Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, et al.** Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001; 344: 1959-1965.
- [53] **Folsom AR, Aleksic N, Catellier D, Juneja HS, Wu KK.** C-reactive protein and incident coronary heart disease in the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Am Heart J* 2002; 144: 233-238.
- [54] **Koenig W, Sund M, Frohlich M, Fischer HG, Lowel H, Doring A, Hutchinson WL, Pepys MB.** C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999; 99: 237-242.
- [55] **Albert MA, Glynn RJ, Ridker PM.** Plasma concentration of C-reactive protein and the calculated Framingham Coronary Heart Disease Risk Score. *Circulation* 2003; 108: 161-165.
- [56] **Koenig W, Lowel H, Baumert J y col.** C-reactive protein modulates risk prediction based on the Framingham Score: implications for future risk assessment. *Circulation* 2004; 109: 1349-1353.