



GOBIERNO DEL DISTRITO



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
SUBDIRECCIÓN DE FORMACIÓN DE RECURSOS HUMANOS

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
MEDICINA INTERNA

*Determinar asociación entre hipocolesterolemia y enfermedad vascular
cerebral hemorrágica intraparenquimatosa*

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PRESENTA

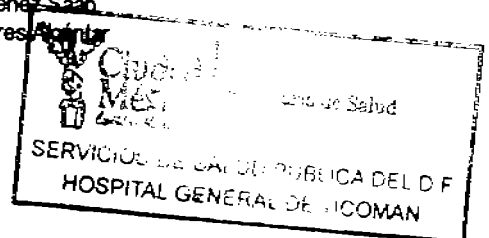
Dra. Francisca del Carmen Mendoza Hernández

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA

DIRECTORES DE TESIS

Dra. Nayeli Gabriela Jiménez Saab
Dra. María Guadalupe Flores

2009





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

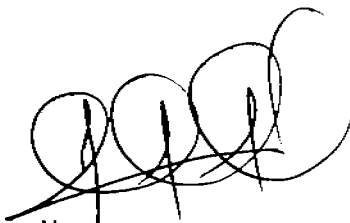
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Determinar asociación entre hipocolesterolemia y enfermedad vascular cerebral hemorrágica intraparenquimatosa

Determinar asociación entre hipocolesterolemia y enfermedad vascular cerebral hemorrágica intraparenquimatosa

Dra. Francisca del Carmen Mendoza Hernández

Vo. Bo.



Dr. José Juan Lozano Nueyo
Profesor Titular del Curso de Especialización en Medicina Interna

Vo. Bo.

Dr. Antonio Fraga Mouret

Director de Educación e Investigación



DIRECCION DE EDUCACION
E INVESTIGACION
SECRETARIA DE
SALUD DEL DISTRITO FEDERAL

Determinar asociación entre hipocolesterolemia y enfermedad vascular cerebral hemorrágica intraparenquimatosa

Dra. Francisca del Carmen Mendoza Hernández

DIRECTORES DE TESIS


Dra. Nayeli Gabriela Jiménez Saab


Dra. María Guadalupe Flores Alcántar

**"No es la inteligencia, recibida y casual, lo que da al hombre honor;
sino el modo con que la usa y la salva.
No hay más que un modo de perdurar: y es servir."**

Dedicada a
Mis padres y hermanos; eternas gracias por su infinito apoyo.

Agradecimientos
Dr. Juan Suárez Cuenca, por su asesoramiento en este trabajo.
A mis maestros, Dr. Vargas, Dra. Rodríguez, Dr. Arenas, Dr. Espinosa, Dr.
Escobedo, Dr. Díaz, Dr. Navarro y Dr. Hernández Gaeta; gracias por la
confianza.

INDICE

Capítulo I. RESUMEN	1-2
Capítulo II. INTRODUCCIÓN	
Antecedentes o Marco Teórico	3-20
Planteamiento del problema	20
Justificación	20-21
Hipótesis	21-22
Objetivos	22
Capítulo III. MATERIAL Y MÉTODOS	23-28
Capítulo IV. RESULTADOS	29-31
Capítulo V. ANÁLISIS DE LOS DATOS	
Discusión	32
Conclusiones	33
Capítulo VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34-38
Capítulo VII. ANEXOS	39-43

I. RESUMEN

Antecedentes: La hemorragia intracerebral espontánea (HIC) ocurre en aproximadamente 10% de todos los casos de enfermedad vascular cerebral (EVC). La etiología de esta patología incluye malformaciones vasculares, hipertensión, y uso de drogas. Recientemente se ha enfocado la atención a la asociación entre la hipocolesterolemia y el aumento en la incidencia de HIC.

Objetivo: Determinar asociación entre EVC hemorrágico e hipocolesterolemia.

Material y métodos: Estudio de casos y controles realizado en el servicio de Medicina Interna del Hospital General Xoco. Se incluyeron 88 pacientes, 44 con EVC hemorrágico corroborado tomográficamente y 44 controles sanos. Se determinaron valores de colesterol sérico, triglicéridos, HDL-colesterol y LDL-colesterol en todos los sujetos. El análisis estadístico se realizó obteniendo Razón de Momios para cada variable con Intervalos de Confianza al 95%.

Resultados: La razón de momios de riesgo de presentar EVC hemorrágico para hipocolesterolemia fue de 1.33 (IC95% 1.21-1.45, $p < 0.05$).

Conclusión: La hipocolesterolemia no resultó ser factor de riesgo para EVC hemorrágico, sin embargo, otras variables como niveles elevados de c-LDL e hipertrigliceridemia se comportaron como factores protectores.

Palabras clave: Hipocolesterolemia, enfermedad vascular cerebral hemorrágica.

ABSTRACT

Background: The spontaneous intracerebral hemorrhage (ICH) occurs in approximately 10% of all cases of cerebral vascular disease (CVD). The etiology of this condition includes vascular malformations, hypertension, and drug use. Recently attention has focused on the association between hypocholesterolemia and increased incidence of ICH.

Objectives: To determine association between hemorrhagic CVD and hypocholesterolemia.

Material and methods: Case-control study was made in the Internal Medicine Service in Hospital General Xoco. We included 88 patients, 44 with CVD hemorrhagic corroborated tomographic and 44 healthy controls. Values were determined serum cholesterol, triglycerides, HDL-cholesterol and LDL-cholesterol in all subjects. The statistical analysis was conducted by obtaining odds ratio for each variable with confidence interval to 95%.

Results: The odds ratio of risk of hemorrhagic EVC for hypocholesterolemia was 1.33 (95% CI 1.21-1.45, $p < 0.05$).

Conclusion: The hypocholesterolemia not proved to be a risk factor for hemorrhagic CVD, however, other variables such as elevated levels of LDL-C and hypertriglyceridemia behaved as protective factors.

Key Words: Hypocholesterolemia, hemorrhagic cerebrovascular disease

IL INTRODUCCIÓN

Antecedentes.

La enfermedad vascular cerebral (EVC) es un problema mundial. Alrededor del 25% de los hombres y el 20% de las mujeres tendrán un evento vascular cerebral si viven hasta los 85 años o más. Si comparamos la mortalidad que se le asocia, con las muertes de causa cardiovascular y todas las muertes producidas por los distintos tipos de cáncer se encuentra en el tercer lugar de importancia. Otro punto relevante que demuestra el impacto de esta enfermedad en la vida diaria es que ocupa el primer lugar entre las causas de invalidez. Entre el 25% y el 40% de los sobrevivientes desarrollaran secuelas de gravedad variable incluyendo la evolución a la demencia en un 30% de los pacientes, depresión mayor o menor entre un 10% a 30% y 10% a 40% respectivamente, caídas, fracturas y epilepsia. (1)

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

Epidemiología

La enfermedad vascular cerebral a nivel mundial es la tercera causa de muerte (6.260.000 por enfermedad isquémica cardíaca, 4.380.000 por ECV, 945.000 por cáncer de vías aéreas, 752.000 cáncer de estomago, 501.000 cáncer de hígado, 472.000 cáncer de colon y recto, 358.000 cáncer de esófago 322.000 cáncer de mama y 312.000 por VIH). En los países desarrollados es la tercera causa de muerte después de la enfermedad arterial coronaria y todos los diferentes tipos de cáncer. La edad es un factor determinante en la misma, observando que 7 de cada 8 muertes por ECV ocurren en mayores de 65 años. Esto es relevante si tenemos en cuenta que la incidencia de ECV se duplica por cada década por arriba de los 55 años y por otro lado sabiendo que más del 70% del los EVC ocurren luego de los 65 años [2].

La mortalidad por enfermedad cerebrovascular (ECV) ha sufrido un descenso progresivo a nivel mundial hecho más evidente en los últimos 30 años en los países desarrollados, como fue observado en EUA y Japón del 60% y 75% respectivamente [3].

La tasa de mortalidad aproximada es: para hombres menos de 100/100.000 habitantes y para mujeres de 70/100.000. Por otro lado esta tendencia se ve alterada en países de Europa oriental y de la ex Unión Soviética donde se apreciaron tasas de mortalidad crecientes y elevadas en el periodo 1968-1994 presentando valores de 156-309/100.000 habitantes en varones y 101-222/100.000 en mujeres. Países de América del Sur como Argentina, Chile y

Uruguay tienen tasas intermedias, que son el doble de las observadas en los países de Europa occidental pero con una tendencia a disminuir [4]. El riesgo estimado acumulado de muerte a los 28 días es de 28%, al año de 41% y a los 5 años del 60%. Si se lo compara con la población general el riesgo de muerte se ve incrementado 5 veces entre las 4 semanas y el año y 2 veces a más de un año de un primer episodio de EVC.

La causa principal de muerte en este período es la vascular (cerebrovascular 32.1% y cardiovascular 22.7%) y luego el cáncer en un 11.8% [5].

Incidencia y Prevalencia:

Se estima que cada año ocurren 536.000 nuevos casos de EVC en la Unión Europea y que 2.700.000 adultos conviven al menos con un episodio de EVC. En los EUA distintos investigadores estiman la ocurrencia de nuevos casos o recurrencia de esta enfermedad entre 731.000 y 750.000 episodios por año [6,7]. Otro autor menciona que la incidencia de EVC se ha reportado en diversos estudios en un rango entre 1.35-4 por 1,000. (12)

La incidencia mundial de la ECV fue estimada, según datos de once estudios llevados a cabo en Europa, Rusia, Australia y Estados Unidos, en 300 a 500/100.00 habitantes por año para la edad entre 45 y 84 años. La enfermedad cerebrovascular aumenta significativamente su incidencia por cada 10 años por arriba de los 35 años duplicando y hasta triplicándose, llegando a

ser de hasta 3000/100.000 habitantes en mayores de 85 años. Sin duda estos datos son dispares en la literatura por diversos motivos como el de provenir de la era pretomográfica, estadísticas de pacientes internados que excluirían a pacientes ambulatorios y falta de uniformidad en los criterios diagnósticos utilizados. La tendencia actual de la incidencia de EVC también muestra datos dispares según las regiones de donde provienen los datos, mostrando un descenso en los registros de Rochester, EUA, del decenio 1940-49 (192/100.000) con respecto al de 1970-79 (89/100.000) para volver a aumentar en la era tomográfica en el decenio 1980-89, seguramente por el diagnóstico más acertado que aporta el método. Lo mismo se ha observado en el estudio de Oxfordshire, UK, en los últimos 20 años donde se ha reducido la incidencia edad-específica y sexo-específica del EVC. Estos cambios seguramente han ocurrido gracias a la existencia de terapias de prevención efectivas que han logrado reducir el efecto de los factores de riesgo modificables (8).

Clasificación de la Enfermedad Vascular Cerebral

La enfermedad cerebrovascular la clasificamos en isquémica y hemorrágica [9]. La enfermedad cerebrovascular isquémica que representa aproximadamente el 85% de los eventos es la resultante de la disminución del metabolismo energético como consecuencia de la caída del aporte sanguíneo total (isquemia global) o parcial (isquemia focal). De acuerdo a la duración e intensidad de dicho trastorno energético la isquemia se manifestara con un signo focal funcional (AIT o área de penumbra isquémica) o como un signo focal

con daño biológico irreversible por evolución al infarto cerebral. En el caso de la hemorragia representa aproximadamente el 15% de los eventos cerebrovasculares, el cuadro focal también es manifestación de daño biológico del tejido neuronal pero en este caso por la ruptura de un vaso arterial y la formación de una colección hemática ya sea intraparenquimatosa (HIP) intraventricular (HIV) o subaracnoidea (HSA).

Especial mención haremos del EVC hemorrágico dado que es el motivo principal de nuestro estudio. Las hemorragias intracerebral y subaracnoidea representan tan solo el 5 al 10% de todas las afecciones vasculares cerebrales, pero su mortalidad y morbilidad son mucho mayores que en los padecimientos isquémicos. (10)

En el estudio de Framingham, el 4% de todos los episodios cerebrovasculares se catalogaron como hemorragias intracerebrales (HIC) con mortalidad del 82%; por el contrario, las afecciones isquémicas tienen una incidencia de 73% y una mortalidad del 15%. (10)

Un episodio cerebrovascular hemorrágico ocurre cuando una hemorragia espontánea afecta al parénquima cerebral (hemorragia intracerebral) o las leptomeninges (hemorragia subaracnoidea, HSA). Las hemorragias intraventriculares primarias (HIVP) son muy raras, excepto durante el período perinatal. Casi todas las hemorragias pueden clasificarse en una de estas tres categorías, aunque algunas HIC pueden extenderse al espacio subaracnoideo,

al sistema ventricular o a ambos. La hemorragia intracerebral es la causa más común de sucesos cerebrovasculares hemorrágicos; ocasiona el 10% de los tipos de enfermedad vascular cerebral, lo que establece una relación aproximada de 1 HIC por cada 10 episodios isquémicos. No obstante existen diferencias regionales probablemente relacionadas con factores raciales y ambientales. Por ejemplo, en Japón, la relación isquemia-hemorragia es de 4.0:1.5, y en China el 32% de las lesiones cerebrovasculares constituyó hemorragias y el 6% hemorragia subaracnoidea. La población de raza negra y los estadounidenses autóctonos también muestran mayor incidencia de HIC respecto al resto de la población de Estados Unidos. (10)

Muchos factores de riesgo están implicados en la patógena de la HIC. Los mencionados más a menudo son la edad, raza, presión sanguínea elevada, tabaquismo, diabetes sacarina, infarto cerebral previo, tratamiento anticoagulante, anticonceptivos orales, alcoholismo, hematocrito mayor de 0.45, hepatopatías y otras. Paradójicamente, en contraste con la isquemia cerebral, el colesterol sérico total disminuido (<4.14 mmol/L o <160 mg/dL) se relaciona con riesgo tres veces mayor de hemorragia intracerebral, esto podría ser consecuencia del debilitamiento endotelial cerebral inducido por el colesterol sérico bajo y por el incremento la fragilidad osmótica de los eritrocitos. (11)

Con base en su patogenia, la HIC puede clasificarse en hemorragia primaria o secundaria. La hemorragia primaria o "espontánea" se refiere a las hemorragias en las que la elevación de la presión sanguínea, sea por

hipertensión esencial o secundaria, parece ser el único y más importante factor patogénico. En la HIC secundaria las lesiones anatómicas o los trastornos hemostáticos, son por lo regular causantes del episodio hemorrágico. En una proporción pequeña de casos no logra identificarse una causa definitiva.

La hemorragia parenquimatosa se sospecha clínicamente en el siguiente contexto: cuadro agudo, cefalea severa, alteración del estado de alerta, hemiparesia contralateral o hemianestesia, afasia, desviación de la mirada o "mirada fija", pupilas mióticas y no reactivas a estímulo fotomotor, crisis convulsivas. El diagnóstico definitivo se realiza con Tomografía Computada (TAC) de encéfalo. (12)

Factores de Riesgo para EVC.

Los factores de riesgo más importantes son, la hipertensión arterial sistémica para hemorragia intracerebral primaria; sin embargo otros varios factores tienden a incrementar la labilidad para presentar un evento vascular cerebral; estos otros factores pueden clasificarse en modificables y no modificables. Es en los modificables en los cuales el médico debe poner especial atención en afán de prevenir la EVC. Los factores de riesgo reportados hasta el momento son: Tabaquismo, que está relacionado con todas las formas de EVC en la misma proporción que está relacionado con enfermedad arterial coronaria; Diabetes Mellitus, sobre todo para EVC isquémico dado que incrementa la susceptibilidad para aterosclerosis e incrementa la prevalencia de

factores de riesgo coexistentes aterogénicos; Obesidad, también relacionado con niveles elevados de presión arterial, glucosa sanguínea y dislipidemia, por lo tanto está relacionada también con enfermedad aterosclerótica y EVC isquémico. Niveles de fibrinógeno y factores de coagulación, eritrocitosis y niveles de hematocrito y enfermedad cerebral vascular previa son también considerados, después de varios estudios realizados, como factores de riesgo predominantemente para EVC isquémico. (12)

El uso de contraceptivos orales también incrementa el riesgo de EVC isquémico y hemorrágico en mujeres jóvenes, especialmente a dosis mayores de 50 µg de estrógeno. El Royal Collage of General Practitioners Oral Contraception Study concluyó que las mujeres que utilizan contraceptivos orales parecen tener mayor riesgo de EVC. Las mujeres que utilizaron constantemente contracepción oral incrementaron el riesgo de EVC en todas sus modalidades (Razón de Momios, RM, 1.5; 95% Intervalo de Confianza, IC, 1.1 a 2.0 ajustado para tabaquismo y clase social), y también aumento el riesgo de presentar EVC fatal (RM ajustada, 2.3; 95% IC, 1.2 a 4.4). (12).

Respecto a la hiperlipidemia aunque está bien definida la asociación entre las concentraciones de colesterol plasmático y el riesgo de enfermedad arterial coronaria, está menos documentada la relación entre las concentraciones de colesterol y la incidencia total de la enfermedad vascular cerebral. Hay sin embargo, algunos estudios epidemiológicos prospectivos, como el estudio MRFIT, que demostró una relación dependiente de los niveles de colesterol y EVC no hemorrágico. Sin embargo, también se ha observado

asociación entre los niveles bajos de colesterol sérico y hemorragia intracerebral. (11) Los resultados de un gran número de estudios acerca de las estatinas han demostrado que estos agentes disminuyen la incidencia de EVC isquémico entre pacientes que ya han presentado un evento de enfermedad vascular cerebral o ataque isquémico transitorio (TIA) o en pacientes con alto riesgo para presentar EVC. Sin embargo, en contraste a la ya bien establecida asociación entre el nivel de lípidos y la enfermedad arterial coronaria, la evidencia epidemiológica de asociación entre los niveles de lípidos elevados y el riesgo alto de presentar EVC es menos clara. (13)

Algunos estudios han encontrado un incremento en el riesgo de EVC isquémico en asociación con el aumento de niveles de colesterol total. (11), mientras que otros no han encontrado una franca asociación. (15, 17). En lo que respecta a los componentes del colesterol, se ha encontrado en varios estudios asociación entre la lipoproteína de colesterol de muy baja densidad (HDL-C) y EVC isquémico (14, 16, 20), pero la asociación entre la lipoproteína de colesterol de baja densidad (LDL-C) y el EVC isquémico ha sido menos estudiada y es más inconsistente. (18).

En suma, la mayoría de los estudios que evalúan la asociación entre niveles de lípidos y EVC isquémico incluyen pacientes con enfermedad arterial coronaria pre-existente, o han sido realizados mayoritariamente en hombres. En un estudio de cohorte realizado en una población exclusivamente de mujeres se encontró asociación entre el aumento de colesterol total y el riesgo de EVC no

hemorrágico, pero únicamente entre mujeres de menos de 55 años de edad, no así en mujeres de mayor edad. (21).

En otro estudio de cohorte, tomando como base de datos el Women's Health Study (WHS), se evaluó la asociación entre los niveles de lípidos y el riesgo de EVC isquémico subsecuente, este fue un estudio de cohorte prospectivo de más de 27,000 mujeres aparentemente sanas, con edad de 45 años o más, en quienes se tomó perfil de lípidos al inicio, es decir de base y se dio seguimiento durante una promedio de 11 años. El estudio que se tomó como base previo, es decir la cohorte, dio seguimiento durante un promedio de 11 años a un total de 307, 769 personas/año, se confirmaron en el 282 EVC isquémicos lo que traspolado a la incidencia de este tipo de enfermedad vascular nos da un resultado de 9.2 (95% IC, 8.2 a 10.3) por 10, 000 mujeres/año. En el análisis ajustado a la edad se encontró fuerte asociación entre todos los quintiles de niveles de lípidos y el riesgo subsecuente de EVC isquémico. Cuando se evaluaron los niveles de lípidos como medidas continuas, el incremento de un milímol por litro de colesterol (38.7 mg/dL) se asoció con el modelo 1 de HR para EVC isquémico de 1.17 (95% IC, 1.06 a 1.30, $p = 0.003$) para colesterol total; 1.15 (95% IC, 1.01 a 1.31; $p = 0.029$) para C-LDL; 0.91 (95% IC, 0.64 a 1.28; $p = 0.001$) para colesterol no HDL. Mientras que hubo una significativa tendencia lineal para todas las mediciones continuas de colesterol, la asociación entre el colesterol total continuo y el EVC isquémico mostró una curva lineal (valor de $p = 0.03$), indicando aumento del riesgo particularmente para valores elevados de colesterol total. Se evaluó en este

estudio además cual medición de lípido es el mejor predictor estadístico para riesgo de EVC isquémico a través de contrastar un modelo multivariado con un modelo que incluyera adicionalmente variables indicadoras de varias quintiles de lípidos. El modelo más fuertemente predictivo para EVC isquémico fue el que incluyó colesterol no HDL ($\chi^2 = 24.3$, $p < 0.001$) seguido por el modelo que incluyó colesterol LDL ($\chi^2 = 14.6$, $p = 0.006$). El resto de medidas de lípidos no fueron mejores predictores para EVC que aquellas que incluían al colesterol no-HDL. La asociación entre el colesterol total de las categorías de la ATP III y el EVC isquémico no se modificó por la edad, ($p = 0.43$), hábito tabáquico ($p = 0.32$), Índice de masa corporal ($p = 0.15$), historia de hipertensión ($p = 0.59$), o indicación aleatorizada de aspirina ($p = 0.21$). Se encontró modificación del efecto por uso de hormonas durante la post-menopausia ($p = 0.02$), sugiriendo que las mujeres que utilizan hormonas en la post-menopausia no tienen incrementado el riesgo de EVC isquémico con el aumento del colesterol total.

(21)

Los resultados de este estudio concluyeron que todos los niveles de lípidos estaban fuertemente asociados con el riesgo de presentar EVC subsecuente; después de ajustar los resultados para variables confusoras, se encontró en este estudio que el colesterol total, LDL-C, la relación entre colesterol total y HDL-C y el colesterol no HDL están significativamente asociados con riesgo de EVC isquémico. El colesterol HDL no presentó asociación significativa con el riesgo de EVC isquémico después del ajuste mencionado, al contrario, lo resultados lo sugieren como un factor protector. No

se encontró un efecto modificador significativo en la asociación entre colesterol total y EVC isquémico ni por la edad, hábito tabáquico, índice de masa corporal, historia de hipertensión, o administración aleatorizada de aspirina. (21)

Por otro lado, esta asociación fue modificada por el uso de hormonas post-menopausia, indicando que el aumento de riesgo de presentar EVC isquémico por aumento en los niveles de colesterol total sólo es evidente entre mujeres que utilizan terapia hormonal en la post-menopausia. La asociación entre todos los niveles de lípidos y el riesgo de EVC se atenuó después de ajustar los factores que influyen en los niveles de lípidos, como ejercicio, consumo de alcohol, tabaquismo, e índice de masa corporal. Puesto que estos factores también son factores de riesgo para EVC isquémico, nuestros resultados pueden indicar que los niveles de lípidos son parte del mecanismo por el cual estos factores pueden incrementar el riesgo de EVC. La fuerte influencia de estos factores en los niveles de colesterol HDL puede ser parte de la razón por la que no se encontró asociación significativa entre este tipo de colesterol y el riesgo de presentar EVC después del ajuste para las múltiples variables. De hecho, después de excluir estos factores del modelo de múltiples variables, los niveles de HDL colesterol estuvieron significativamente asociados con el riesgo presentar EVC isquémico. (21)

En suma, el uso de hormonas en la post-menopausia incrementa los niveles de colesterol HDL y consecuentemente las mujeres que toman hormonas después de la menopausia tienden a vivir más sanamente. Mientras que, con excepción del colesterol HDL, todos los niveles de lípidos estuvieron

asociados con riesgo de presentar EVC, el colesterol no HDL fue un fuerte predictor estadístico de EVC isquémico seguido por el colesterol total. Esto coincide con dos estudios recientes que también identificaron al colesterol no HDL como un fuerte predictor para enfermedad arterial coronaria y secundariamente enfermedad cardiovascular. Se demostró previamente, en el WHS, que el colesterol no HDL está altamente correlacionado ($r = 0.87$) con la apolipoproteína B100, y ambos son fuertes predictores de eventos vasculares. (13).

Otros estudios se han realizado tratando encontrar la asociación entre los niveles de colesterol total y el riesgo de presentar EVC isquémico. En un estudio prospectivo de 787,000 ciudadanos coreanos el colesterol total se encontró fuertemente asociado con un incremento en el riesgo de presentar EVC isquémico. Por cada 1 mmol (38.7 mgs/dL) de incremento en el colesterol total, el riesgo relativo para EVC isquémico fue de 1.41 (95% IC, 1.37 a 1.45), y niveles de colesterol totales ≥ 4.14 mmol (≥ 160.1 mg/dL) estuvieron significativamente asociados con riesgo de presentar EVC. El "Asia Pacific Cohort Studies Collaboration" que conjuntó datos de 29 cohortes de la región Asia-Pacífico, encontró un 25% de incremento en el riesgo de EVC isquémico por cada 1 mmol/L (38.7 mg/dL) de aumento en el colesterol total. (13) El "Women's Pooling Project" reunió datos de 8 estudios de cohorte y encontró un aumento del 23% en el riesgo relativo para EVC isquémico por cada 1 mmol/L (38.7 mg/dL) de incremento en el colesterol total y EVC isquémico. (21). Sin embargo, en grupos de personas con edades mayores a las estudiadas en los

mencionados grupos, no hubo una aparente asociación entre el colesterol total y el EVC isquémico. Otros varios estudios no encontraron asociación entre el colesterol total y el riesgo de presentar EVC isquémico. (15, 17, 19). La asociación entre el colesterol LDL y el riesgo de EVC isquémico se ha evaluado en pocos estudios. Un gran estudio de 11,000 pacientes con enfermedad arterial coronaria mostró un aumento del 14% en el riesgo relativo de EVC isquémico comprobado o TIA por cada 40 mgs/dL (1.03 mmol/L) de aumento en el colesterol LDL (12). En contraste, un gran estudio de cohorte de cerca de 14,000 hombres y mujeres de edad media no encontró asociación consistente entre el colesterol LDL y EVC isquémico durante 10 años de seguimiento del estudio. (18).

Con respecto al colesterol HDL, varios estudios han encontrado asociación significativa entre este tipo de colesterol y EVC isquémico después del ajuste de variables potencialmente confusotas. (15, 19, 20).

En un estudio grande, de cohorte prospectiva, de 7,735 hombres, hombres que se encontraban en el límite superior del 5º percentil de niveles de HDL colesterol (≥ 1.33 mmol/L) se encontró que tuvieron una disminución significativa del 40% en el riesgo presentar EVC no fatal cuando se compararon con los que se encontraban en límite inferior del mismo percentil. (19). Un estudio de casos y controles multiétnico que incluyó individuos ancianos mostró asociaciones significativas entre el colesterol HDL y el riesgo para EVC después de ajustarse de acuerdo a las variables confusotas. (20). Al compararse los participantes con valores de HDL colesterol de <35 mg/dL (<91

mmol/L), con participantes con ≥ 50 mg/dL (≥ 1.29 mmol/L) del mismo colesterol, tuvieron una razón de momios de 0.31 (95% IC, 0.21 a 0.46). La asociación no se modificó ni por el género ni por el origen étnico. La generalidad de publicaciones sugiere una fuerte asociación entre los niveles bajos de colesterol HDL y aumento en el riesgo de EVC isquémico.

Como es notable existen numerosos estudios que demuestran la asociación entre niveles de colesterol por encima de límites normales y EVC isquémico, sin embargo, la asociación ya mencionada por Iso y cols., entre niveles de colesterol por debajo de límites normales y EVC hemorrágico no ha sido ampliamente documentada, hecho que nos condujo a la realización del presente estudio.

EVC Hemorrágico

La hemorragia intracerebral espontánea (HIC) ocurre en aproximadamente 10% de todos los casos de EVC. La incidencia de estos eventos en gente joven, <35 años, se ha estimado en 0.3/100 000. La frecuencia de hemorragia intracerebral espontánea en varias series de estudio varía de 0.7% a 40%. El espectro de etiología de esta patología en la gente joven puede ser tan amplio como en gente mayor e incluye malformaciones vasculares, hipertensión, y uso de drogas. En un estudio realizado en el Instituto de Neurología y Neurocirugía de México, D.F., por Ruiz-Sandoval; Cantú y Barinagarrementeria, en el que se incluyeron 1734 pacientes admitidos a dicha institución por enfermedad cerebral vascular, con edades menores de 40 años, de los cuales 224 (35.4%) tenían diagnóstico de HIC, fueron elegidos

200 (31.6%) para tratar de determinar la frecuencia de este tipo de EVC, analizar las posibles causas, localización y pronóstico. Los dos factores de riesgo más comunes de para EVC hemorrágico espontáneo intracerebral fueron la hipocolesterolemia y la hipertensión. De hecho, la atención recientemente se ha enfocado en la asociación entre la hipocolesterolemia y el aumento en la incidencia de HIC. El mecanismo propuesto para esta asociación no es claro aún; sin embargo, la asociación entre estas dos variables ha sido sugerida y recientemente confirmada en poblaciones asiáticas, individuos hawaianos y japoneses, además de hombres americanos. Algunos investigadores han propuesto que la interacción entre la presión diastólica alta y los niveles bajos de colesterol debilita el endotelio de arterias intracerebrales, resultando en EVC hemorrágico en presencia de hipertensión. En 35% (59 de 167) de los pacientes incluidos en este estudio las mediciones de colesterol evidenciaron hipocolesterolemia. Este hallazgo fue significativamente común en pacientes menores de 20 años, en quienes la hipertensión es infrecuente. Recientemente, Iribarren y cols describieron la asociación entre hipocolesterolemia y hemorragia cerebral pero en poblaciones adultas mayores. (22-26)

Los niveles bajos de colesterol se han relacionado con eventos médicos agudos como infarto de miocardio. Woo y cols estudiaron niveles de lípidos en pacientes con EVC agudo y no encontraron cambios en los que presentaron HIC. (22, 23, 24, 25, 26)

Debido a que el objetivo principal de este proyecto de investigación es demostrar asociación entre hipocolesterolemia y enfermedad vascular cerebral hemorrágica, y como es imperativo contar con un grupo control, es decir pacientes sin el evento vascular cerebral pero sí con exposición al factor de riesgo, en este caso hipocolesterolemia, se realizó búsqueda bibliográfica acerca de la prevalencia de este factor en población sana. (27)

El estudio de Synder y cols comenta que individuos con colesterol total en niveles menores de 130 mg/dL (menor de 3.26 mmol/L) conforman menos del 1% de la población sana. Las causas de hipocolesterolemia en este grupo son desde una dieta baja en colesterol y grasas saturadas, comorbilidades, factores genéticos (incluyendo bajos niveles de apolipoproteína B-100 y el alelo apo E), y terapia farmacológica. Dicho estudio se realizó en población sana de la fundación Kaiser en San Francisco California (Kaiser Foundation Health Plan). (27)

En otro estudio realizado por Okamura y cols se utilizó el nivel de corte de 4.14 mmol/L o 160 mgs/dL como rango de hipocolesterolemia, esta categoría fue definida así debido a que niveles de colesterol en ese rango, o menores a él se han asociado con un incremento en el riesgo de mortalidad de acuerdo a la National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) Conference, basada en estudios de cohorte realizados en Europa, Estados Unidos y Japón. En este estudio de un total de 7764 individuos, 1803 se encontraban con niveles de colesterol por debajo de los 160 mgs/dL, es decir, un 23.22% del total de sujetos se encontraron con hipocolesterolemia. En este mismo trabajo

se encontró que la mortalidad por hemorragia intracerebral fue mayor en el grupo de hombres con hipocolesterolemia, con un RR de 2.70 (95% IC 1.09-6.68). El grupo de hipocolesterolemia también resultó positivamente asociado con incremento en el riesgo de cáncer hepático, RR 1.87 (95% IC 0.78-4.56) en hombres, 3.68 (95% IC 0.72-18.9) en mujeres, y 2.40 (95% IC 1.11-5.18) cuando ambos grupos se combinaron. Se estimaron, con análisis multivariado ajustado al RR, las muertes por hemorragia intracerebral y cáncer hepático comparadas con el grupo que no presentaba hipocolesterolemia, en grupos combinados de hombres y mujeres. Se encontró un RR de 2.06 (95% IC 0.80-5.52) para la hemorragia cerebral y 2.60 (95% IC 1.03-6.57) para cáncer de hígado. (28)

Planteamiento del Problema

¿Existe asociación entre la hipocolesterolemia y la enfermedad vascular cerebral hemorrágica?

Justificación

En contraste a la ya bien establecida asociación entre el nivel de lípidos y la enfermedad arterial coronaria, la evidencia epidemiológica de asociación entre los niveles de lípidos elevados y el riesgo de presentar EVC es menos clara. Algunos estudios han encontrado un incremento en el riesgo de EVC isquémico en asociación con el aumento de niveles de colesterol total, mientras que otros no han encontrado una franca asociación.

Otros, sin embargo, también han sugerido asociación entre los niveles bajos de colesterol sérico y hemorragia intracerebral. El presente estudio trata también de demostrar si existe asociación entre la hipocolesterolemia y la enfermedad vascular cerebral hemorrágica, dado que de los estudios mundialmente realizados pocos son los enfocados especialmente a este apartado.

El abandono laboral de los pacientes con enfermedad cerebral vascular y el período prolongado de hospitalización que requieren producen un impacto económico desfavorable de grandes dimensiones, de hecho uno de los más devastadores dentro de los producidos por enfermedades, esto obedece también a que en un elevado porcentaje los pacientes permanecen con secuelas que les producen discapacidad para laborar. El EVC está asociado también con un índice de mortalidad de 19% a los 30 días de presentado el evento. Puesto que la morbilidad y mortalidad del EVC agudo es inaceptablemente alta, es muy importante el reconocimiento de los factores de riesgo modificables para eliminarlos apropiadamente.

Hipótesis

Nula

- No existe asociación entre la hipocolesterolemia y la enfermedad vascular cerebral hemorrágica

Alternativa

- Existe asociación entre la hipocolesterolemia y la enfermedad vascular cerebral hemorrágica

Objetivos

General

- Determinar si existe asociación entre la hipocolesterolemia y la presencia de enfermedad vascular cerebral de tipo hemorrágica.

Específicos

- Determinar niveles de colesterol de ingreso en pacientes con primer EVC hemorrágico actual.
- Determinar la asociación de niveles bajos de colesterol con EVC hemorrágico mediante Razón de Momios.
- Evaluar si el tratamiento con hipocolesterolemiantes influye en dicha asociación.
- Determinar si algún componente del perfil lipídico, es decir, triglicéridos, c-HDL, c-LDL o colesterol total tiene mayor asociación con la enfermedad vascular cerebral hemorrágica.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio de casos y controles realizado en los servicio de Medicina Interna del Hospital General de Xoco. Se incluyó un total de 88 pacientes, 44 casos y 44 controles, en base al cálculo de la n realizada de acuerdo a la bibliografía internacional, fueron incluidos en el estudio en el período de marzo del 2007 a febrero del 2008.

La fórmula que se utilizó para el cálculo de la población a estudiar (n) es la siguiente:

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 p^{-}(1-p^{-})(r+1)}{(d)^2 r}$$

En donde los valores de Z_{β} y $Z_{\alpha/2}$ se refieren a los valores críticos en la distribución normal. En la práctica el valor de α y de β que se utilizan es de 0.05 y 0.20 respectivamente. Cuando el valor de alfa (valor de significancia) es de 0.05 el valor de $Z_{\alpha/2}$ es de 1.96. (27) El resto de simbología es la siguiente:

- d = valor no nulo de las diferencias en proporciones (e.j. la magnitud de las diferencias que uno pretende probar)
- r = la razón entre el número de controles por caso
- $p^{-} = (p^2 + r p^1) / (1+r)$ = promedio ponderado de p^2 y p^1
- p^2 = la proporción de casos que están expuestos.
- p^1 = la proporción de controles que estuvieron expuestos. (27)

De acuerdo a la bibliografía presentada, en donde la prevalencia de hipocolesterolemia reportada en pacientes con EVC hemorrágico es de aproximadamente 35% y la de hipocolesterolemia en individuos sanos es de aproximadamente 1% (26, 27), sustituimos los valores de la fórmula de la siguiente manera:

	Enfermos	No enfermos
Expuestos	35%	10%
No expuestos	65%	90%

- $p^1 = 0.10$
- $p^2 = 0.35$

$$p^- = (0.35 + 0.10)/2 = 0.22$$

$$n = \frac{(7.849) (0.22) (0.78) (2)}{0.06} = 44.0$$

Con lo que obtenemos una n = de 44 pacientes casos y 44 pacientes controles. Los pacientes del grupo de casos debían cumplir con los siguientes criterios para ser ingresados al estudio: población mayor de 18 años, con diagnóstico de enfermedad vascular cerebral hemorrágica intraparenquimatosa corroborada por Tomografía Computada, determinación sérica de colesterol al ingreso hospitalario. Los sujetos control debían ser sujetos sanos que contaran con determinación de niveles séricos de colesterol. Se excluyeron pacientes de

edad menor a 18 años, pacientes con Insuficiencia hepática u otras hepatopatías, pacientes tomando anticoagulantes o con coagulopatías, pacientes con malformaciones vasculares o neoplasias demostradas en el estudio tomográfico de encéfalo. Se revisaron expedientes de pacientes con diagnóstico de EVC hemorrágico intraparenquimatoso y debían contar con determinación de perfil de lípidos séricos a su ingreso, colesterol total, triglicéridos, HDL-Colesterol, LDL-Colesterol, se recabaron datos a cerca de antecedentes de enfermedades crónico degenerativas como diabetes mellitus e hipertensión arterial, tabaquismo y uso de medicamentos HGMCoA reductasa.

VARIABLE (Índice / indicador)	TIPO	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	CALIFICACION
Enfermedad vascular cerebral hemorrágica	Independiente	<ul style="list-style-type: none"> o Síndrome clínico caracterizado por el rápido desarrollo de síntomas y/o signos correspondientes usualmente a afección neurológica focal, y a veces global que persisten más de 24 horas o conducen a la muerte, sin otra causa aparente mas que la de origen vascular, en la que hay daño corroborado por estudio tomográfico simple de un área del cerebro, que en este caso correspondiera a sangre en parénquima cerebral. Puede existir también sangre en sistema ventricular cerebral como irrupción de la hemorragia del parénquima a dichas estructuras. (Variable cualitativa nominal, Indicadores: Tomografía Computada de Encéfalo. Sólo se indicará presente o ausente) 	Variable Cualitativa Nominal	Presente o ausente
Hipocolesterolemia	Dependiente	<ul style="list-style-type: none"> o Colesterol sérico por debajo de 160 mg/dL 	Cuantitativa Numérica	Menor a 160 mg/dL

Procedimientos para recolección de datos:

- Acudir a las unidades médicas incluidas en el estudio para recolección de datos.
- Consultar la libreta de registro de pacientes y enlistar a aquellos que tengan el diagnóstico de EVC hemorrágico.
- Acceder a los expedientes clínicos de los pacientes enlistados en el paso anterior.
- Seleccionar los pacientes según su expediente si cubren los criterios de inclusión.
- Registrar el reporte del estudio tomográfico si es que está disponible, en caso de no contar con el acudir con el especialista en imagenología de la institución para corroborar el diagnóstico.

Fuentes e instrumentos para recolección de datos:

- Libreta de registro de pacientes de cada hospital, del servicio de medicina interna
- Expedientes clínicos de cada paciente seleccionado.
- Reporte de tomografía computarizada o comentario de esta en el expediente clínico del paciente, en donde se comente presencia de EVC hemorrágico y localización
- Reporte de laboratorio con perfil de lípidos

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

CUADRO 1. Características poblacionales

Características	Grupo control (n= 44)	Grupo EVO hemorrágico (n= 44)
Hombres	16 (36.3%)	21 (47.7%)
Mujeres	28 (63.6%)	23 (52.2%)
Edad:		
45-60	15 (34%)	12 (27%)
61-75	20 (45.4%)	21 (47.7%)
76-90	7 (15.9%)	9 (20.4%)
+90	2 (4.5%)	2 (4.5%)
Hipertensos	0	26 (59%)
Estadio 1 JNC7 ¹	0	10 (22.7%)
Estadio 2 JNC7 ²	0	16 (36.3%)
Prehipertensión JNC7 ³	28 (63.6%)	17 (38.6%)
Diabéticos	0	18 (40.9%)
Tabaquismo	24 (54.5%)	22 (50%)
HMGCoA reductasa*	0	13 (29.5%)
Localización de la hemorragia:	-	-
Lobar	-	22 (50%)
Ganglios basales	-	7 (15.9%)
Cápsula interna	-	6 (13%)
Cuerpo estriado	-	4 (9%)
Puente	-	5 (11.3%)

*Uso

de pravastatina 40 mg/día

¹Presión sistólica 140-159 mmHg,

diastólica 90-99mmHg

²Presión sistólica ≥160mmHg,

diastólica ≥100 mmHg

³Prehipertensión TA sistólica 120-139mmHg,

TA diastólica 80-89mmHg

De acuerdo a las variables de interés, es decir colesterol total, triglicéridos, HDL-Colesterol, LDL-Colesterol y la consecuencia de EVC hemorrágico se construyeron tablas de 2x2, se calculó Razón de Momios para cada una de ellas con Intervalos de Confianza de 95%.

IV. RESULTADOS

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

En cuanto a las variables a estudiar, encontramos que 19(43.1%) pacientes presentaban EVC hemorrágica e hipocolesterolemia, considerando esta condición como aquellos valores de colesterol sérico total menor a 160 mg/dL, en el grupo de controles 16(36.3%) de ellos tenían dichas cifras de colesterol. Consideramos valores por debajo de la normalidad de HDL-Colesterol a aquellos pacientes con menos de 45 mg/dL, presentándose

17(38.6%) en el grupo de EVC y 16 (36.3%) en el grupo de sujetos sanos. Se buscaron también niveles de LDL-Colesterol y se determinó como valor anormal o elevado cuando se encontraba mayor a 100 mg/dL, dieciocho (40.9%) pacientes con EVC y 25(56.8%) controles cumplían con este criterio. Hipertrigliceridemia se definió con valores de triglicéridos mayores a 150 mg/dL, 22.7% (10 pacientes) la presentaban en el grupo de EVC y 27.2%, es decir, 12 individuos controles también cumplían con ese valor.

TABLA A. HIPOCOLESTEROLEMIA

	<i>Grupo con EVC hemorrágico (CASOS)</i>	<i>Grupo de pacientes sanos (CONTROLES)</i>
Expuestos	19	16
No expuestos	25	28

**Se consideró hipocolesterolemia niveles séricos < a 160 mg/dL*

TABLA B. NIVELES BAJOS DE c-HDL*

	<i>Grupo con EVC hemorrágico (CASOS)</i>	<i>Grupo de pacientes sanos (CONTROLES)</i>
Expuestos	17	16
No expuestos	27	28

** se consideró nivel bajo cuando HDL < 45 mg/dl*

TABLA C. NIVELES ELEVADOS DE c-LDL*

	Grupo con EVC hemorrágico (CASOS)	Grupo de pacientes sanos (CONTROLES)
Expuestos	18	25
No expuestos	26	19

* se consideró nivel elevado cuando LDL > 100 mg/dl

TABLA D. HIPERTRIGLICERIDEMIA*

	Grupo con EVC hemorrágico (CASOS)	Grupo de pacientes sanos (CONTROLES)
Expuestos	10	12
No expuestos	34	32

* se consideró nivel elevado cuando Triglicéridos > 150 mg/dl

De acuerdo a las tablas de 2x2 realizadas obtuvimos que la Razón de Momios (RM) de riesgo de presentar EVC hemorrágico para cada variable fue la siguiente: Hipocolosterolemia RM =1.33 (IC95% 1.21-1.45, $p<0.05$), c-HDL < 45 mg/dl RM 1.1 (IC95% 0.91-1.29, $p<0.05$), c-LDL > 100 mg/dl RM 0.52 (IC95% 0.26-0.78, $p<0.05$) y para triglicéridos > 150 mg/dl RM 0.78 (IC95% 0.68-0.87, $p<0.05$).

V. ANÁLISIS DE LOS DATOS

Discusión.

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

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

Conclusión.

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

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Bonita R. Epidemiology of stroke. *Lancet*. 1992; 339: 342-344
- 2.- American Heart Association. 2002 Heart and Stroke Statistical Update. Dallas, Tex.: American Heart Association; 2001.
- 3.- George Howard; Virginia J. Howard; Charles Katholi; y cols Madan K. Oli, PhD. Decline in US Stroke Mortality An Analysis of Temporal Patterns by Sex, Race, and Geographic Region. *Stroke*. 2001;32:2213-2220
- 4.- Cinzia Sarti, MD; Daiva Rastenyte; Zygimantas Cepaitis; y cols. International Trends in Mortality From Stroke, 1968 to 1994 *Stroke*. 2000;31:1588-1601
- 5.- Henrik Brønnum-Hansen; Michael Davidsen; Per Thorvaldsen. Long-Term Survival and Causes of Death After Stroke; for the Danish MONICA Study Group. *Stroke*. 2001;32:2131-2136.)
- 6.- Launer LJ, Hofman A: Frequency and impact of neurologic diseases in the elderly of Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurology* 2000;54(suppl 5):S1-S3.
- 7.- Rhys Williams, MS; John G. Jiang, PhD; David B. Matchar, MD; Gregory P. Samsa, Incidence and Occurrence of Total (First-Ever and Recurrent) Stroke G. PhD *Stroke*. 1999;30:2523-2528

8.- P M Rothwell, A J Coull, M F Giles, S C Howard, y cols. Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study), for the Oxford Vascular Study Lancet 2004; 363: 1925-33

9.- Sacco RL. Current epidemiology of stroke. Current Review of Cerebrovascular Disease. Current Medicine 1993; 3-14.

10.- Sacco RL, Wolf PA, Kannel WB y col. Survival and recurrence following stroke. The Framingham study. Stroke 1982; 13: 290-295.

11.- Iso H; Jacobs DR; Wentworth D; y col. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350 977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. N Engl J Med 1989; 320: 904-910.

12.- Tegos T; Kalodiki E; daskalopoulou S y Nicolaidas A. Stroke: Epidemiology, clinical picture, and risk factors. The Journal of Vascular Diseases 2000; 51 (10): 793-808.

13.- T. Kurth; B.M. Everett; J.E. Buring; y cols. Lipid levels and the risk of ischemic stroke in women. Neurology 2007;68:556-562.

14. Leppaia 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.

.....

15. Zhang X, Patel A, Horibe H, et al. Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region. *Int J Epidemiol* 2003;32:563–572.
 16. Tirschwell DL, Smith NL, Heckbert SR, Lemaitre RN, Longstreth WT Jr, Psaty BM. Association of cholesterol with stroke risk varies in stroke subtypes and patient subgroups. *Neurology* 2004;63:1868–1875.
 17. Ebrahim S, Sung J, Song YM, Ferrer RL, Lawlor DA, Davey Smith G. Serum cholesterol, haemorrhagic stroke, ischaemic stroke, and myocardial infarction: Korean national health system prospective cohort study. *BMJ* 2006;333:22.
 18. Kagan A, Popper JS, Rhoads GG. Factors related to stroke incidence in Hawaii Japanese men. The Honolulu Heart Study. *Stroke* 1980;11:14–21.
 19. Wannamethee SG, Shaper AG, Ebrahim S. HDL-Cholesterol, total cholesterol, and the risk of stroke in middle-aged British men. *Stroke* 2000;31:1882–1888.
 20. Sacco RL, Benson RT, Kargman DE, et al. High-density lipoprotein cholesterol and ischemic stroke in the elderly: the Northern Manhattan Stroke Study. *JAMA* 2001;285:2729–2735.
 21. Horenstein RB, Smith DE, Mosca L. Cholesterol predicts stroke mortality in the Women’s Pooling Project. *Stroke* 2002;33:1863–1868.
-

22. Ueshima H, Iida M, Shimamoto T. Multivariate analysis of risk factor for stroke: eight year follow-up study of farming villages in Akita, Japan. *Prev Med.* 1980;9:722-740.
23. Tanaka H, Ueda Y, Hayashi M, Date C, Baba T, Yamashita H, Shoji H, Tanaka Y, Owada K, Detels R. Risk factors for cerebral hemorrhages and cerebral infarction in a Japanese rural community. *Stroke.* 1982;13:62-73.
24. Wolf PA. Epidemiology of intracerebral hemorrhage. In: Kase CS, Caplan LR, eds. *Intracerebral Hemorrhage.* Newton, Mass: Butterworth-Heinemann; 1994:21-31
25. Iribarren C, Jacobs DR, Sadler M, Claxton AJ, Sidney S. Low total serum cholesterol and intracerebral hemorrhagic stroke: is the association confined to elderly men? The Kaiser Permanente Medical Care Program. *Stroke.* 1996;27:1993-1998.
26. - Ruiz-Sandoval; Cantú y Barinagarrementeria, MD. Intracerebral Hemorrhage in Young People Analysis of Risk Factors, Location, Causes, and Prognosis. *Stroke.* 1999;30:537-541.
- 27.- Synder SM, Terdiman JF, Caan B, Feingold KR, Hubl ST, Smith RS, Young SG. Relationship of apolipoprotein E phenotypes to hypocholesterolemia. *Am J Med.* 1993 Nov;95(5):480-8.
-

28.- Okamura, Kadowaki, Hayakawa y cols. For the NIPPON DATA80 RESEARCH GROUP* What cause of mortality can we predict by cholesterol screening in the Japanese general population? Journal of Internal Medicine 2003; 253: 169-180

.....

VII. ANEXOS

Base de datos de pacientes con EVC hemorrágica

INICIALES DEL PACIENTE	EDAD	No de EXP	DIAGNÓSTICO	COLEST TOT	TGL	LDL	HDL
CGS	90 a	299140	EVC hemorrágico	133	86	74.8	41
JCM	69a	299169	EVC hemorrágico en núcleos basales izquierdos con Irup Ventricul	198	102	82	45
PVC	72a	299125	EVC hemorrágico parietotemporal derecho	248	103	123	30
AMJ	70 a	299236	EVC hemorrágico mesencefálico izquierdo	215	202	141.6	33
SCHP	55 a	299271	EVC hemorrágico en puente	175	82	111.6	47
FRR	75 a	299275	EVC hemorrágico con Irupción ventricular	147	56	98.8	32
REH	58 a	299277	EVC hemorrágico parietal izquierdo	214	160	84	30
ACC	75 a	299316	EVC hemorrágico mesencefálico	152	112	68	49
MDZR	93 a	299324	EVC hemorrágico cuerpo estriado izquierdo	194	278	105	33
CMF	75 a	299452	EVC hemorrágico parietotemporal izquierdo	172	146	138	38
JLD	50 a	299750	EVC hemorrágico temporo-parietal derecho	123	59	73.2	42
AMS	75 a	299746	EVC hemorrágico lobar derecho	113	143	134	62
MCS	68 a	299134	EVC hemorrágico parietal derecho con Irupción ventricular	189	114	122	67
SHM	60a	299146	EVC hemorrágico parietotemporal izquierdo	139	70	88	51
AVS	50a	299238	EVC en núcleos basales	142	50	100	42
SSI	48a	299183	EVC Hemorrágico en cuerpo estriado	188	125	162	26
SGD	53a	299467	EVC hemorrágico parietooccipital	142	38	95	47
MCDP	78a	113478	EVC hemorrágico lobar derecho	126	56	73	65
EP	92a	111379	EVC hemorrágica temporal derecho	181	106	119	62
MRG	83a	111965	EVC hemorrágico ganglios basales	160	73	122	38
LLV	67a	111786	EVC hemorrágico	201	76	83	60
MISO	53a	111254	EVC hemorrágico parietooccipital	123	137	42	65
MJM	64a	229132	EVC hemorrágico	133	77	123	82
YBR	77a	229259	EVC hemorrágico cuerpo estriado izquierdo	236	114	49	75
JPP	71a	229278	EVC cápsula interna	173	12	63	87
KGD	59a	229292	EVC cápsula interna	254	58	78	39
MAGB	61a	229188	EVC lobar izquierdo	129	110	106	23
ECO	66a	229137	EVC núcleos basales	143	79	58	64
HNM	72a	229317	EVC lobar izquierdo	284	409	90	48
MM M	82a	229326	EVC núcleos basales	102	90	60	48
JCPG	90a	111273	EVC cápsula interna	278	188	115	31
JFR	77a	112578	EVC lobar derecho	184	189	132	52
RCC	55a	112471	EVC cerebelo	189	50	141	48
JHO	62a	112890	EVC puente	170	76	124	46
DAV	65a	112865	EVC lobar derecho	117	182	84	33
KLN	69a	112293	EVC cápsula interna	213	55	165	48
CGT	62a	229267	EVC lobar izquierdo	99	60	51	48

INICIALES DEL PACIENTE	EDAD	No de EXP	DIAGNÓSTICO	COLEST TOT	TGL	LDL	HDL
AMR	59a	229318	EVC parieto-occipital	196	59	148	48
VHA	79a	229338	EVC ganglios basales	201	119	128	48
SSA	54a	112456	EVC lobar izquierdo	146	123	68	49
MAF	66a	221574	EVC cápsula interna	238	178	83	28
MATL	70a	111580	EVC cápsula interna	158	163	66	45
FRS	68a	221456	EVC lobar derecho	172	158	72	43

Base de datos de pacientes con EVC hemorrágico

INICIALES DEL PACIENTE	MEDICAME	Femenino	Masculino	HAS	Tabaquismo	TA
CGS	Pravastatina	xx		xx		160/100
JCM			xx	xx	xx	178/112
PVC	Pravastatina		xx		xx	132/78
AMJ			xx			140/88
SCHP		xx		xx	xx	180/100
FRR	Pravastatina		xx		xx	130/80
REH	Pravastatina		xx	xx		150/90
ACC			xx	xx		148/100
MDZR		xx			xx	156/98
CMF			xx	xx		178/110
JLD	Pravastatina		xx			136/78
AMS		xx		xx		130/70
MCS		xx		xx	xx	142/86
SHM			xx	xx	xx	150/90
AVS		xx				128/82
SSI		xx		xx		136/88
SGD		xx			xx	128/88
MCDP	Pravastatina	xx				138/80
EP			xx	xx	xx	164/92
MRG			xx			174/98
LLV		xx		xx	xx	140/90
MISO			xx	xx		140/92
MILM		xx		xx	xx	220/110
YBR	Pravastatina		xx		xx	132/70
JPP		xx		xx		150/86
KGD		xx			xx	168/100
MAGB		xx				160/90
ECO		xx		xx	xx	170/100
HNM			xx	xx		126/72
MM M	Pravastatina		xx	xx	xx	182/100

INICIALES DEL PACIENTE	MEDICAME	Femenino	Masculino	HAS	Tabaquismo	TA
JFR			xx		xx	130/84
RCC			xx	xx		136/82
JHO		xx		xx	xx	120/88
DAV			xx			200/100
KLN		xx		xx	xx	174/98
CGT	Pravastatina	xx		xx	xx	160/94
IQZ	Pravastatina	xx				132/86
AMR	Pravastatina		xx	xx		138/80
VHA		xx			xx	146/82
SSA	Pravastatina	XX		xx		126/78
MAF			XX	xx		148/92
MATL			xx		xx	136/80
FRS	Pravastatina	xx		xx	xx	138/88

Base de datos del grupo control

NOMBRE	EXPED	EDAD	MASC	FEM	TGL	HDL	LDL	colesterol total
JG	730506/1	60	XXX		212	56	112	260
GCS	680807/2	54		XXX	215	37	100	180
MHO	380614/4	48		XXX	120	60	134	167
MDO	420219/2	46	XXX		200	35	120	188
RMM	650812/2	72		XXX	180	40	90	180
MACN	441119/4	66		XXX	165	37	79	150
JEN	700616/8	70		XXX	162	47	150	157
TFA	550410/1	91	XXX		172	32	79	123
KVM	700814/8	60		XXX	168	42	87	160
KSM	690529/7	58		XXX	93	22	134	148
MCG	521227/7	49		XXX	65	31	44	106
AOR	661210/8	45		XXX	100	45	67	152
IEA	660717/8	71	XXX		120	39	77	125
DPP	470703/3	55		XXX	100	40	87	138
JHE	670317/7	91	XXX		130	42	93	135
SOC	471104/4	46		XXX	200	37	110	119
MHV	551029/2	52	XXX		70	41	100	159
DTB	690921/2	48		XXX	100	29	150	130
BDJ	794502/2	46		XXX	56	65	120	160
MMD	680123/2	48	XXX		130	43	158	114
PLM	800302/2	61		XXX	60	70	120	144
MSM	790803/2	68		XXX	110	40	80	110
GS	700504/3	74		XXX	100	70	90	160
GSS	560809/1	69	XXX		110	46	98	121
LGH	650728/2	51		XXX	80	90	78	130
GJM	670301/2	58		XXX	115	76	89	160
GDD	751211/2	56		XXX	100	66	85	106
VTM	781203/2	70		XXX	80	58	74	120
MCM	800917/5	52		XXX	309	48	63	125
CRU	730713/7	46		XXX	200	67	76	140
CA	660302/1	50	XXX		110	66	112	158
LPP	760709/1	55	XXX		120	78	123	128
UAC	760405/1	68	XXX		110	88	109	110
JSE	720101/1	64	XXX		79	65	154	119
MES	660306/2	72		XXX	89	45	97	123
MGP	790826/5	68		XXX	89	35	94	134
RCC	590706/3	51		XXX	59	56	87	145
FCI	707205/7	48	XXX		84	67	76	167
JGV	630107/1	53	XXX		110	40	80	120
PMC	620222/2	64		XXX	189	67	123	160
GG	700908/2	67		XXX	227	67	102	159
GRC	760903/2	60		XXX	120	54	89	143
JM	831209/1	54	XXX		189	56	100	156

<i>NOMBRE</i>	<i>EXPED</i>	<i>EDAD</i>	<i>MASC</i>	<i>FEM</i>	<i>TGL</i>	<i>HDL</i>	<i>LDL</i>	<i>coolesterol total</i>
RGP	780912/2	49		XXX	157	45	90	135
FMC	880915/8	72		XXX	99	34	87	121