

Estudio de correlación entre marcadores de inflamación y grosor íntima media carotídeo, en pacientes con ataque cerebrovascular isquémico

Análisis submuestral del proyecto multicéntrico: prevalencia de factores de riesgo para enfermedad cerebrovascular isquémica aguda -estudio frec VI

Federico A. Silva Sieger, Juan G. Zarruk, Sandra Silva Camargo, Oscar Bernal Pacheco, Christian Federico Rueda-Clausen Gómez, Gustavo Pradilla Ardila, Paul A. Camacho, Ana Doris Gómez, Mauricio Rueda Acevedo, Luis A Villa, Jorge A Restrepo, Patricio López-Jaramillo, Juan Guillermo Barrera Carvajal, Claudia Maritza Bárcenas Cuadros y grupo colombiano de enfermedad cerebrovascular

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. El estudio de factores emergentes de riesgo para enfermedad cerebrovascular ha cobrado importancia, especialmente el de las infecciones y los estados inflamatorios. Nuestro grupo ha postulado que en nuestra población dietas inapropiadas y la baja infraestructura sanitaria, puede generar un estado de inflamación crónica.

OBJETIVO. Determinar la asociación entre el grosor de íntima media carotídeo (GIM) y los niveles de marcadores inflamación.

MÉTODOS. Estudio transversal analítico de 34 pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica y 34 sujetos sanos pareados por edad, género y procedencia geográfica. La población de estudio es una submuestra del estudio multicéntrico nacional de factores de riesgo para enfermedad cerebrovascular isquémica (FREC-VI). Se tomaron muestras sanguíneas para determinación de factor de necrosis tumoral alpha, interleucina 6 y proteína C reactiva (FNT α , IL6, PCR), fibrinógeno y eco doppler color carotídeo.

RESULTADOS. Los niveles de PCR e IL6 se encontraron significativamente más elevados en los sujetos casos comparados con los controles, $p=0.001$ y $p=0.0001$ respectivamente. El fibrinógeno y el FNT α no mostraron diferencias significativas. No se encontraron diferencias en los valores del grosor íntima media en las arterias carótidas comunes e internas. El OR para PCR fue de 8.39 (IC95%:1.38-50.65), para IL6 de 1.45 (IC95%:1.07-1.95), y para FNT α 1.11 (IC95%: 0.99-1.23). La PCR y la IL6 presentaron correlaciones significativas con el grosor íntima media de la carótida externa derecha.

CONCLUSIONES. La IL6 y la PCR son los marcadores inflamatorios asociados al ataque cerebrovascular isquémico. Los niveles elevados de PCR e IL6 se correlacionan directamente con el grosor íntima media de la arteria carótida externa derecha. No se encontró asociación del FNT α y el fibrinógeno con GIM (*Acta Neurol Colomb* 2006;22:3-11).

PALABRAS CLAVE: inflamación, interleucina 6.

Recibido: 07/07/05. Revisado: 15/07/05. Aceptado: 01/08/05.

Federico A. Silva Sieger, MD, Fundación Cardiovascular de Colombia, Universidad Industrial de Santander. Juan G. Zarruk, MD, Fundación Cardiovascular de Colombia. Sandra Silva Camargo, MD, Fundación Cardiovascular de Colombia. Oscar Bernal Pacheco, MD, Hospital Militar Central. Christian Federico Rueda-Clausen Gómez, MD, Fundación Cardiovascular de Colombia. Gustavo Pradilla Ardila, MD, Universidad Industrial de Santander. Paul A. Camacho, MD, Fundación Cardiovascular de Colombia. Ana Doris Gómez, MD, Fundación Cardiovascular de Colombia. Mauricio Rueda Acevedo, MD, Hospital Militar Central. Luis A Villa, MD, Universidad de Antioquia. Jorge A Restrepo, MD, Hospital Santa Clara. Patricio López-Jaramillo, MD, PhD, Fundación Cardiovascular de Colombia. Juan Guillermo Barrera Carvajal, MD, Fundación Cardiovascular de Colombia. Claudia Maritza Bárcenas Cuadros, MD, Fundación Cardiovascular de Colombia y Grupo colombiano de enfermedad cerebrovascular.

Correspondencia: Federico A. Silva Sieger, MD, Calle 155ª # 23-58, 3 piso, Instituto de Investigaciones, Fundación Cardiovascular, Floridablanca, Colombia. Teléfono: 577-6399292. Ext.308-345. Fax: 577-6392744. E mail: fsilva@fcv.org

TRABAJO GANADOR EN EL VI CONGRESO COLOMBIANO DE NEUROLOGÍA, MEDELLÍN 2005

Artículo original

SUMMARY

INTRODUCTION. On the last decade new risk factors have gain epidemiologic importance, especially infections and chronic inflammation. Our group hypothesis is that inadequate diets and a low demographic environment can cause chronic inflammation.

OBJECTIVE. To determine the association between carotid intima media thickness and the levels of inflammatory markers.

METHODS. An analytical cross-sectional study was design in which 34 patients with ischemic stroke and 34 healthy subjects paired by age, sex and geographic origin were recruited. The study population is a small sample of the National Multicentric Study of Ischemic Stroke Risk Factors (FREC-VI). Blood samples were taken to determine general biochemistry, FNT α , IL6, CRP, fibrinogen and a ECO doppler was made to measure intima media carotid thickness.

Results. CRP and IL6 plasmatic levels were significantly higher in cases compared with control subjects. Fibrinogen and FNT α didn't showed significant differences between the groups. Intima media thickness didn't showed differences on common and internal carotid. The OR for CRP was of 8.39 (CI95% 1.38-50.65), of 1.45 (CI95% 1.07-1.95) for IL6, of 1.11 (CI95% 0.99-1.23) for FNT α . CRP and IL6 showed a significant correlation with intima media thickness with right external carotid.

CONCLUSIONS. IL6 and CRP are inflammatory markers associated with ischemic stroke. High levels of CRP and IL6 correlate directly a major intima media thickness of right external carotid. It wasn't found a significant association between ischemic strokes and high levels of FNT α and fibrinogen (*Acta Neurol Colomb 2006;22:3-11*).

KEY WORDS: inflammation, interleukina 6.

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud define la enfermedad cerebrovascular (ECV) como “El rápido desarrollo de signos focales (o globales) de compromiso de la función cerebral, con síntomas de 24 horas o más, o que lleven a la muerte sin otra causa que el origen vascular” (1).

La incidencia de ECV es mayor en hombres y en personas de raza negra, aumenta exponencialmente con la edad desde 3/10.000 en personas entre la tercera y cuarta décadas, hasta 300/10.000 en la octava a novena década (2). Se ha estimado que la prevalencia de la ECV puede variar de 5-8 casos por cada 1.000 habitantes en mayores de 25 años. El estudio neuroepidemiológico piloto realizado por Pradilla y colaboradores, en una muestra de la población de Girón (Santander), encontró una prevalencia para la ECV de ocho por cada 1.000 habitantes (siete para enfermedad isquémica y uno para hemorrágica) (3). La ECV causa en países desarrollados entre 10 y 12 por ciento del total de las muertes de las cuales el 88 por ciento ocurre en mayores de 65 años (4). La muerte, el deterioro físico, el grado de incapacidad y las alteraciones en la calidad de vida son los desenlaces de mayor importancia en la historia natural de la ECV (2, 5).

La situación de salud cardiocerebrovascular de los países desarrollados no es comparable con la de los países en vía de desarrollo. En los primeros, las políticas de salud pública

implementadas durante las ultimas décadas han causado una disminución en la mortalidad de origen cardiovascular (entre 1965 y 1990 ha disminuido 50 por ciento) (6), mientras que en los países en vía de desarrollo, las muertes por esta causa se incrementan año tras año (7, 8) siendo hoy en Colombia la segunda causa de muerte después de la violencia.

Tradicionalmente se ha propuesto que la mayor prevalencia de los factores clásicos de riesgo y su pobre control, podrían ser la causa del mayor impacto de esta entidad. Sin embargo estudios epidemiológicos han documentado que adicionalmente, podrían existir otras alternativas para explicar esta epidemia. En las últimas décadas se han estudiado factores emergentes de riesgo con un interés particular en las infecciones crónicas y en los estados inflamatorios crónicos (9-11).

Nuestro grupo ha postulado que las dietas inapropiadas y la baja infraestructura sanitaria generan un estado de inflamación crónica, que actúa como disparador de un imbalance entre el oxido nítrico y los radicales superóxido, el cual crearía un imbalance responsable de la disfunción endotelial (12).

Estudios previos, han establecido una asociación entre niveles plasmáticos elevados de marcadores de inflamación [interleucinas (IL), factor de necrosis tumoral alfa (FNT α), factores del complemento, metaloproteinasas,

proteína C reactiva (PCR)] y la presencia de agentes infecciosos [*Chlamydia pneumoniae* (CP), *Helicobacter pylori* (HP), virus del herpes simple (VHS) y *citomegalovirus* (CMV)], con un mayor riesgo de para la ECV (9-11). De igual manera, tanto los factores inflamatorios como los infecciosos, se han sido relacionado con la inestabilidad y ruptura de la placa aterosclerótica (13-16). Adicionalmente, otros estudios informan una relación entre los niveles de algunos marcadores inflamatorios con el pronóstico neurológico (17- 20). Estudios recientes han encontrado correlación entre los niveles plasmáticos de interleucinas inflamatorias, aumento del grosor íntima media de la carótida (GIM) (21-24) y cambios en la ecogenicidad de las placas arteriales (22-27).

El objetivo de este estudio fue determinar la asociación entre un indicador anatómico de lesión vascular crónica como el GIM carotídeo y los niveles plasmáticos de marcadores inflamatorios.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio transversal analítico con una muestra de la población de pacientes adultos que consultaron a la Fundación Cardiovascular de Colombia y al Hospital Universitario de Santander de Bucaramanga con un episodio agudo de ECV isquémica (primeras 96 horas) confirmada por tomografía axial computarizada (TAC). Los pacientes con diagnósticos de cáncer, insuficiencia renal crónica o en diálisis, enfermedad hematológica, estado actual o sospecha de embarazo, ingesta de AINEs, cirugía en el mes previo, enfermedad psiquiátrica o ECV hemorrágica fueron excluidos.

Este es un subestudio del proyecto de prevalencia de factores de riesgo para enfermedad cerebrovascular isquémica: estudio multicéntrico de casos y controles, Estudio FREC-VI.

Un neurólogo realizó el examen médico a los pacientes que cumplían los criterios de inclusión y exclusión. Una vez incluido el paciente se tomaron muestras sanguíneas venosas en ayuno para determinación de marcadores de inflamación. Los datos de cuadro hemático, VSG, tiempos de coagulación, función renal, glicemia, perfil lipídico y electrocardiograma

fueron tomados de la historia clínica de ingreso a urgencias.

Otros sujetos sin antecedente de ECV y pareados por edad (± 5 años), género y procedencia geográfica fueron seleccionados como controles. Los controles se reclutaron en las primeras 72 horas después de la inclusión de su correspondiente caso, tiempo en el cual un neurólogo les realizó un examen médico y neurológico completo y se tomaron muestras sanguíneas para determinación de marcadores bioquímicos y de inflamación. Este estudio fue aprobado por los comités de ética médica de las dos instituciones y todos los sujetos incluidos firmaron un consentimiento informado.

Para determinar el GIM carotídeo se realizó un eco doppler color (Phillips Vivid®) con un transductor de frecuencia armónica de 5 a 10.5 MHz en modo B, de arterias carótidas comunes, externas e internas.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos fueron analizados mediante el programa estadístico STATA 8.0. Inicialmente, se realizó una descripción de las variables continuas teniendo en cuenta el comportamiento de normalidad; para ello, se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk y de Levene para determinar linealidad y homocedasticidad, respectivamente. Posteriormente, se calcularon las correspondientes medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo a la normalidad; se comprobó la diferencia entre los grupos con una t de student (variancias homogéneas o heterogéneas) o un test de rango sumado de Wilcoxon según la distribución de frecuencias. Para las variables categóricas se comprobaron las proporciones y sus correspondientes intervalos de confianza del 95%; para determinar las diferencias se utilizó una prueba de chi cuadrado o la prueba exacta de Fischer. Luego, se hizo un análisis bivariado para determinar los factores clásicos de riesgo y se calculó su razón de disparidad e intervalo de confianza del 95 por ciento para determinar su asociación estadística. Adicionalmente, se realizó una correlación producto momento de Pearson para determinar la correlación entre los grosores de íntima media y los marcadores de inflamación. Se determinó un nivel de significancia inferior a 0.05.

RESULTADOS

Las características generales de los sujetos incluidos se describen en la tabla 1, observando que los casos y controles son comparables. Adicionalmente se encontró un mayor índice de masa corporal en el grupo control comparado con los casos ($p = <0.05$). Las cifras de presión arterial sistólica y diastólica se encontraron elevadas al ingreso en los casos frente a los controles sin alcanzar significancia estadística.

En la tabla 2 se describen los hallazgos clínicos al ingreso a urgencias de los pacientes con ECV. Se observaron cifras de presión arterial y glicemia elevadas y un puntaje promedio alto en la escala de NIHSS indicando el compromiso y pronóstico de estos pacientes. La glicemia valorada, no correspondía con un estado de ayuno.

La tabla 3 muestra la presencia de factores clásicos de riesgo para ECV, en donde se observa una mayor prevalencia no significativa de dichos factores en los casos, sin alcanzar significancia estadística. Un punto de interés, es que el 11 por ciento de los pacientes con ECV isquémica, tenían como antecedente la existencia de fibrilación auricular.

Un hallazgo llamativo corresponde a los niveles de glucosa en ayunas en los pacientes con ECV isquémico. Si bien el promedio de glucosa en ayunas en los casos es de 147 ± 76 mg por ciento, al excluir los pacientes diabéticos con ECV, el promedio de glicemia en ayunas en los pacientes no diabéticos conocidos fue de 118.3 mg/dl, con un rango entre 83 y 180.

TABLA 1. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA POBLACIÓN.

Variables	Casos n=(34) Promedio \pm DE	Controles n=(34) Promedio \pm DE
Edad (años)	66.1 \pm 14.9	65.3 \pm 13.7
Genero masculino (%)	41.1	41.1
Talla (cm)	161 \pm 8	160 \pm 9
Peso (Kg)	62 \pm 12.5	66.1 \pm 11.6
IMC	23.7 \pm 3.6	25.7 \pm 3.6*
PAS (mmHg)	133.2 \pm 26.6	128.1 \pm 20.7
PAD (mmHg)	77.1 \pm 14.1	71.5 \pm 13.9
PAM (mmHg)	114.5 \pm 21.5	109.2 \pm 16.2
Cintura/Cadera	0.9 \pm 0.08	0.9 \pm 0.07

DE: Desviación Estándar, *: Valor de $p < 0.05$.

TABLA 2. DESCRIPCIÓN DE LOS HALLAZGOS CLÍNICOS AL INGRESO DE LOS SUJETOS CON ECV.

Variable	Media \pm DE
Tiempo de evolución en el momento del ingreso (h)	14.6 \pm 21.7
NIHSS	9.7 \pm 7.5
Glasgow	13 \pm 3.2
PAS (mmHg)	146 \pm 29
PAD (mmHg)	83 \pm 14
PAM (mmHg)	114 \pm 21
Glicemia mg/dl	147 \pm 76
Creatinina mg/dl	1.18 \pm 0.3
BUN mg/dl	21.8 \pm 16
INR	1.19 \pm 0.3

DE: Desviación Estándar; **NIHSS:** National Institute of Health Stroke Score; **PAS:** Presión arterial Sistólica; **PAD:** Presión arterial diastólica; **PAM:** Presión arterial Media. **BUN:** Nitrógeno Ureico Plasmático; **INR:** International Normalized ratio.

TABLA 3. PRESENCIA DE FACTORES CLÁSICOS DE RIESGO PARA ECV.

Variable	Casos %	Controles %	OR (IC95%)
Tabaquismo	50	50	1 (0.34 - 2.87)
HTA	50	41	1.42 (0.49 - 4.15)
Diabetes Mellitus	17	11	1.6 (33 - 8.53)
Dislipidemia	23	41	0.43 (0.13 - 1.40)
Fibrilación Auricular	11	2	4.4 (0.39 - 223.0)
Ant Familiar HTA	38	44	0.78 (0.26 - 2.29)
Ant Familiar DM	26	41	0.51 (0.16 - 1.60)
Ant Familiar ECV	11	14	0.77 (0.13-4)
Ant Familiar Dislipidemia	29	17	1.9 (0.53 - 46)

OR: Odds ratio; **Ant Familiar:** Antecedente Familiar en pariente de primer grado de consanguinidad; **HTA:** Hipertensión arterial; **DM:** Diabetes mellitus; **ECV:** Enfermedad Cerebrovascular.

La PCR y la IL6 se encontraron significativamente más elevadas en los sujetos con ECV, sin embargo los niveles del fibrinógeno y el FNT α aunque eran mayores en los casos no alcanzaron diferencias significativas (Figura 1). Los marcadores de inflamación mostraron una asociación de riesgo con ECV al encontrarse un OR de 8.39 (IC95% :1.38-50.65) para PCR, 1.45 (IC95%:1.07-1.95) para IL6, y 1.11 (IC95%: 0.99-1.23) para FNT α .

No se encontraron diferencias significativas en cuanto al GIM carotídeo (Tabla 4), sin embargo se observó una correlación significativa entre la PCR e IL6 con un mayor GIM de la arteria carótida externa derecha en los casos (Tabla 5 y Figura 2).

DISCUSIÓN

El principal hallazgo de este estudio fue la presencia de marcadores inflamación elevados en los pacientes con ECV, como también la correlación existente entre niveles elevados de PCR e IL6 con un mayor grosor de íntima media en la arteria carótida externa. Se

ha observado que la infección y la inflamación, juegan un papel importante en el desarrollo de la aterosclerosis y en la posterior desestabilización de la placa aterosclerótica (28, 29). En este sentido existen estudios que han relacionado directamente la infección por microorganismos como CMV, VHS, CP y HP con el desarrollo de nuevos episodios de enfermedad cerebrovascular (9, 30). Otros estudios se han enfocado en el estudio de marcadores inflamatorios en la fase aguda del ataque cerebrovascular, encontrando elevaciones importantes en el recuento de leucocitos, fibrinógeno, PCR, metaloproteinasas, proteínas de choque térmico, ILs, FNT α , interferon (IFN), C3 y C4; asociando altos

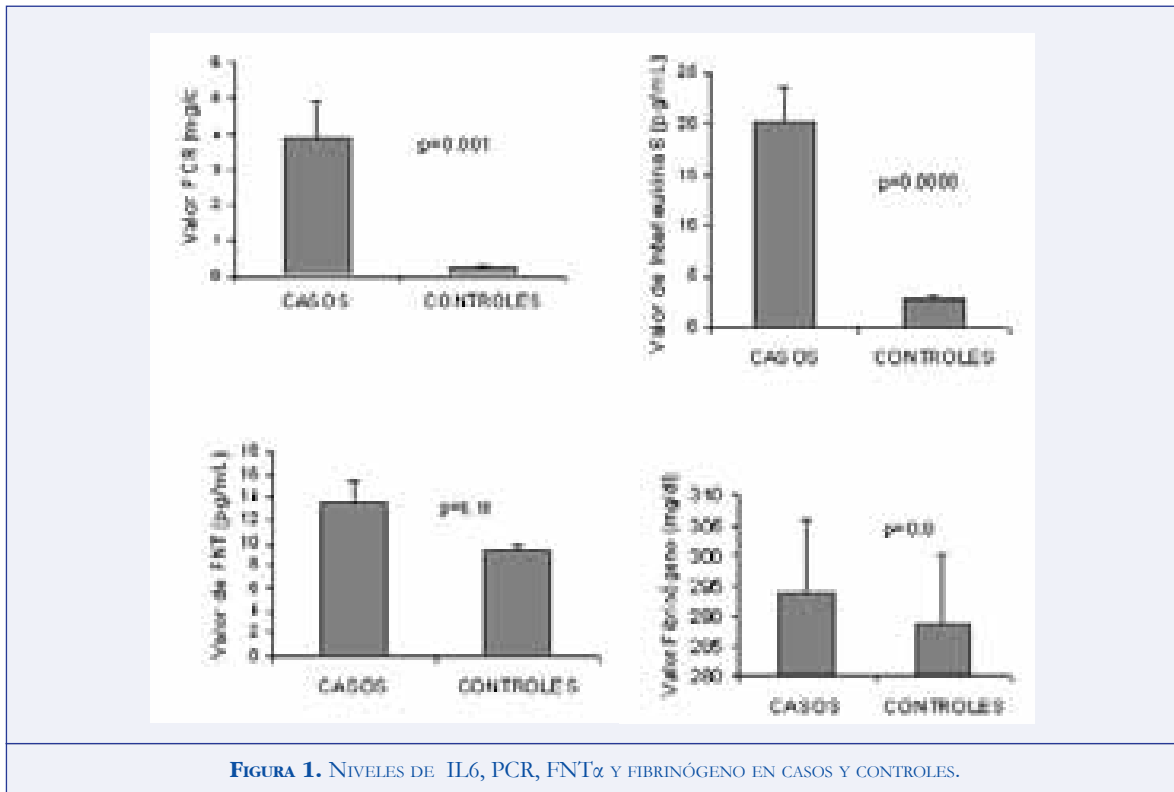


TABLA 4. GROSOR INTIMA MEDIA CAROTÍDEO SEGÚN EL GRUPO.

	Caso (n=19)		Control (n=18)		p
	promedio	DE	promedio	DE	
GIM Carotida común derecha (mm)	0.963	0.217	0.995	0.354	0.7419
GIM Carotida externa derecha (mm)	0.932	0.226	0.858	0.270	0.3749
GIM Carotida común izquierda (mm)	1.011	0.200	0.983	0.281	0.7381
GIM Carotida externa izquierda (mm)	0.895	0.257	0.839	0.279	0.5314

GIM: Grosor íntima media. DE: Desviación estándar.

TABLA 5. ÍNDICE DE CORRELACIÓN ENTRE MARCADORES INFLAMATORIOS Y GROSOR DE INTIMA MEDIA SEGÚN GRUPO.

Casos n=18							
	GIM CCD	GIM CED	GIM CCI	GIM CEI	PCR (mg/dL)	IL-6 (pg/mL)	FNTα (pg/mL)
PCR (mg/dL)	0.2916	0.5296*	0.3457	0.3427			
IL-6(pg/mL)	0.2948	0.6140*	0.4286	0.2705	0.8027*		
FNT α (pg/mL)	0.1522	0.3445	0.4001	-0.0248	0.2028	0.3481*	
Fibrinógeno (mg/dL)	0.0738	-0.2625	-0.1603	0.2526	-0.0713	-0.1144	-0.2249
GIM: Grosor intima media; CED: carótida externa derecha; CCI: carótida común izquierda; CEI: carótida externa izquierda; PCR: Proteína-C ultra sensible; IL-6: Interleuquina 6; TNFα : Factor de necrosis tumoral alfa; * p<0.05.							
Controles n=19							
	GIM CCD	GIM CED	GIM CCI	GIM CEI	PCR (mg/dL)	IL-6 (pg/mL)	FNTα (pg/mL)
PCR (mg/dL)	0.4154	-0.3602	0.0291	0.1216			
IL-6(pg/mL)	0.2635	-0.3016	0.4016	0.3417	0.6198*		
FNT (pg/mL)	0.3145	0.5463	-0.079	0.1696	-0.1066	0.101	
Fibrinógeno (mg/dL)	-0.0827	0.0312	-0.4783	0.0787	-0.0841	-0.0118	-0.0132
GIM: Grosor intima media; CED: carótida externa derecha; CCI: carótida común izquierda; CEI: carótida externa izquierda; PCR: Proteína-C ultra sensible; IL-6: Interleuquina 6; TNFα : Factor de necrosis tumoral alfa; * p<0.05.							

niveles de algunos de ellos con inestabilidad y ruptura de la placa aterosclerótica (11-16). En otros estudios se ha observado una asociación entre los niveles plasmáticos de dichos marcadores inflamatorios con el pronóstico de estos pacientes (17-20).

Los hallazgos de este estudio están en concordancia con otros hallazgos presentados en la literatura médica. Los niveles elevados de marcadores de inflamación en los pacientes con un ataque cerebrovascular agudo se han considerado tanto como causa o consecuencia del ataque.

En este estudio es llamativo el que los casos presentaron un menor IMC. El bajo peso en los casos podría considerarse como factor de riesgo para ECV, si esto pudiera estar asociado con un menor nivel de vitaminas, especialmente folatos, vitamina B6 y cianocobalamina, las cuales tienen un relación inversa con los niveles séricos de homocisteína (31). En nuestro estudio esto no se puede afirmar ya que el pequeño tamaño de la muestra podría presentarse como una limitación en el análisis final.

El hallazgo de mayores cifras tensionales al ingreso y durante los primeros días de evolución en los casos se pueden asociar al aumento de la presión intracraneana y estrés durante el episodio agudo. A pesar de no haber diferencia estadísticamente significativa, este hallazgo tiene relevancia clínica, más aún, si se tiene en cuenta que estos valores corresponden a los casos en condiciones de estabilidad clínica

Un punto relevante es que el 33 por ciento de los casos tuvieron cifras de glicemia en ayunas diagnósticas de diabetes, sin conocimiento previo. Cifra importante para considerar ya que es un factor de riesgo importante para esta enfermedad, la cual ha presentado un aumento en su incidencia. En concordancia con nuestros resultados, un estudio de pacientes con enfermedad coronaria, realizado por nuestro grupo, halló que la glicemia en ayuno alterada es un factor de riesgo independiente para enfermedad aterosclerótica coronaria (32).

En conclusión, el presente estudio demostró que existe una asociación entre la IL6, la PCR y a la ECV isquémica; que el GIM de la

arteria carótida externa derecha se encuentra correlacionado con un mayor nivel de PCR e IL6 en plasma; y que no existe una asociación significativa entre el fibrinógeno, el FNT α y la ECV isquémica, La diabetes no diagnosticada ni controlada y la hiperglicemia, se postulan como un factor de riesgo de impacto en nuestra población.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue financiado por el Instituto de Ciencia y Tecnología de Colombia; COLCIEN-CIAS. Código: 6566-04-12913.

REFERENCIAS

1. World Health Organization: Stroke 1989. Recommendations on stroke prevention, diagnosis and therapy: Report of the WHO Task Force on Stroke and other cerebrovascular disorders. *Stroke* 1989 20:1407-1431.
2. Sacco RL, Wolf PA, Gorelick PB. Risk factors and their management for stroke prevention: outlook for 1999 and beyond. *Neurology* 1999;53:S15-24.
3. Pradilla G, Puentes F, Pardo CA. Estudio Neuroepidemiológico piloto. *Neurología Col* 1984 ;8:133-139.
4. Di Carlo A, Launer IJ, Breteler MM, Fratiglioni L, Lobo A, Martínez-Lage J, Schmidt R, Hofman A. Frequency of stroke in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. ILSA Working Group and the Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Italian Longitudinal Study on Aging. *Neurology* 2000;54(11 Suppl 5):S28-33.
5. Boden-Albala B, Sacco RL. Socioeconomic status and stroke mortality: refining the relationship. *Stroke* 2002;33:274-275.
6. Whisnant JP, Brown RD, Petty GW, O'Fallon WM, Sicks JD, Wiebers DO. Comparison of population-based models of risk factors for TIA and ischemic stroke. *Neurology* 1999;53:532-536.
7. Saposnik G, Del Brutto OH; Iberoamerican Society of Cerebrovascular Diseases. Stroke in South America: a systematic review of incidence, prevalence, and stroke subtypes. *Stroke* 2003;34:2103-2107.
8. Sacco RL. Risk factors, outcomes, and stroke subtypes for ischemic stroke. *Neurology* 1997;49:S39-44.
9. Lindsberg PJ, Grau AJ. Inflammation and Infections as Risk Factors for Ischemic Stroke. *Stroke* 2003;34:2518-2532.
10. Grau AJ, Bugge F, Heindl S, Steichen-Wiehn C, Banerjee T, Maiwald M, Rohlf M, Suhr H, Fiehn W, Becher H, et al. Recent infection as a risk factor for cerebrovascular ischemia. *Stroke* 1995;26:373-379.
11. Grau A, Bugge F. Infection, atherosclerosis and acute ischemic cerebrovascular disease. *Rev Neurol* 1999;29:847-851.
12. Lopez-Jaramillo P, Casas JP, Bautista L, Serrano NC, Morillo CA. An integrated proposal to explain the epidemic of cardiovascular disease in a developing country. From socioeconomic factors to free radicals. *Cardiology* 2001;96:1-6.
13. Giacconi R, Caruso C, Lio D, Muti E, Cipriano C, Saba V, Boccoli G, Gasparini N, Malavolta M, Mucchegiani E. 1267 HSP70-2 polymorphism as a risk factor for carotid plaque rupture and cerebral ischaemia in old type 2 diabetes-atherosclerotic patients. *Mech Ageing Dev* 2005;126:866-873.
14. Marquardt L, Ruf A, Mansmann U, Winter R, Bugge F, Kallenberg K, Grau AJ. Inflammatory response after acute ischemic stroke. *J Neurol Sci* 2005; 236:65-71.
15. Palasik W, Fiszer U, Lechowicz W, Czartoryska B, Krzesiewicz M, Lugowska A. Assessment of Relations between Clinical Outcome of Ischemic Stroke and Activity of Inflammatory Processes in the Acute Phase Based on Examination of Selected Parameters. *Eur Neurol* 2005. 14;53:188-193.
16. Tamam Y, Iltumur K, Apak I. Assessment of acute phase proteins in acute ischemic stroke. *Tohoku J Exp Med* 2005;206:91-98.
17. Hamidon BB, Sapia H, Nawawi H, Raymond AA. The prognostic value of C-reactive protein (CRP) levels in patients with acute ischaemic stroke. *Med J Malaysia* 2004;59:631-637.
18. Waje-Andreassen U, Krakenes J, Ulvestad E, Thomassen L, Myhr KM, Aarseth J, Vedeler CA. IL-6: an early marker for outcome in acute ischemic stroke. *Acta Neurol Scand* 2005;111:360-365.
19. Di Napoli M, Schwaninger M, Cappelli R, y cols. Evaluation of C-reactive protein measurement for assessing the risk and prognosis in ischemic stroke: a statement for health care professionals from the CRP Pooling Project members. *Stroke* 2005;36:1316-1329.
20. Grau AJ, Boddy AW, Dukovic DA, Bugge F, Lichy C, Brandt T, Hacke W; CAPRIE Investigators. Leukocyte count as an independent predictor of recurrent ischemic events. *Stroke* 2004;35:1147-1152.
21. Zeller JA, Lenz A, Eschenfelder CC, Zunker P, Deuschl G. Platelet-leukocyte interaction and platelet activation in acute stroke with and without preceding infection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1519-1523.
22. Stintzing S, Heuschmann P, Barbera L, Ocker M, Jung A, Kirchner T, Neureiter D. Overexpression of MMP9 and tissue factor in unstable carotid plaques associated with Chlamydia pneumoniae, inflammation, and apoptosis. *Ann Vasc Surg* 2005;19:310-319.
23. Morgan L, Humphries SE. The genetics of stroke. *Curr Opin Lipidol* 2005;16:193-199.
24. Zheng Z, Yenari MA. Post-ischemic inflammation: molecular mechanisms and therapeutic implications. *Neurol Res* 2004;26:884-889.
25. Elkind MS, Rundek T, Sciacca RR, Ramas R, Chen HJ, Boden-Albala B, Rabbani L, Sacco RL. Interleukin-2 levels are associated with carotid artery intima-media thickness. *Atherosclerosis* 2005;180:181-187.
26. Yamagami H, Kitagawa K, Hoshi T, Furukado S, Hougaku H, Nagai Y, Hori M. Associations of serum IL-18 levels with carotid intima-media thickness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1458-1462.
27. Yamagami H, Kitagawa K, Nagai Y, Hougaku H, Sakaguchi M, Kuwabara K, Kondo K, Masuyama T, Matsumoto M, Hori M. Higher levels of interleukin-6 are associated with lower echogenicity of carotid artery plaques. *Stroke* 2004;35:677-681.
28. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive Protein:

potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001;103:1813-1818.

29. Mattila KJ, Valtonen VV, Nieminen MS, Asikainen S. Role of infection as a risk factor for atherosclerosis, myocardial infarction, and stroke. *Clin Infect Dis* 1998;26:719-734.

30. Masoud SA, Arami MA, Kucheki E. Association between infection with *Helicobacter pylori* and cerebral noncardioembolic ischemic stroke. *Neurol India*

2005;53:303-306.

31. Schwammenthal Y, Tanne D. Homocysteine, B-vitamin supplementation, and stroke prevention: from observational to interventional trials. *Lancet Neurol* 2004;3:493-495.

32. Ramirez F, García R, Silva F, Lopez-Jaramillo P, Villa-Roel C. Glicemia en ayuno alterada es el factor de riesgo más sensible de enfermedad aterosclerótica coronaria en pacientes colombianos con angina pectoris. *Acta Med Colomb* 2004;29:302-311.